



REVISIÓN

Utilidad de las determinaciones analíticas en sangre y líquido cefalorraquídeo para predecir meningitis bacterianas en el servicio de urgencias

A. Julián-Jiménez^{a,*} y M.I. Morales-Casado^b

^a Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^b Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

Recibido el 23 de enero de 2016; aceptado el 5 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Meningitis aguda;
Lactato;
Procalcitonina;
Biomarcadores;
Servicio de urgencias;
Meningitis bacteriana

Resumen

Introducción: La presentación clínica clásica de la meningitis bacteriana (MB) se da en menos de la mitad de los casos en adultos y es menos específica en niños, ancianos, inmunodeprimidos y otros pacientes crónicos. Los signos y síntomas habituales no proporcionan una sensibilidad ni especificidad óptimas para distinguir una posible MB de una meningitis viral (MV), lo que puede originar un retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano adecuado. Por ello, existe un gran interés en disponer de herramientas objetivas útiles e inmediatas para sospechar y distinguir los casos de MB de los de MV. Entre ellas se encuentran las determinaciones urgentes en suero y en líquido cefalorraquídeo (LCR). El objetivo de esta revisión es poner de manifiesto las evidencias científicas publicadas recientemente, aclarar las controversias existentes y comparar la utilidad y la capacidad diagnóstica de los diferentes parámetros analizados para predecir MB.

Desarrollo: Se realizó una búsqueda sistemática en las principales plataformas bibliográficas y de bases de datos desde enero de 2000 hasta enero de 2016, seleccionándose finalmente 59 artículos que cumplían con los objetivos de la revisión.

Conclusiones: El lactato, la proporción de polimorfonucleares y la glucorraquia en el LCR, así como las concentraciones séricas de procalcitonina (PCT), son los factores independientes con mayor capacidad predictiva de etiología bacteriana. El modelo que combina la PCT sérica con el lactato en LCR consigue el mayor poder predictivo de MB, con una sensibilidad y especificidad superiores al 99%. Se debe considerar una MB cuando el lactato en LCR sea > 33 mg/dl y/o la PCT sérica sea $> 0,25$ ng/ml.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agustinj@sescam.jccm.es (A. Julián-Jiménez).

KEYWORDS

Acute meningitis;
Lactate;
Procalcitonin;
Biomarkers;
Emergency
department;
Bacterial meningitis

Usefulness of blood and cerebrospinal fluid laboratory testing to predict bacterial meningitis in the emergency department

Abstract

Introduction: The classic clinical presentation of bacterial meningitis (BM) is observed in less than half of the cases in adults, and symptoms are less specific in children, the elderly or immunocompromised, and other chronic patients. The usual signs and symptoms do not provide optimal sensitivity and specificity for distinguishing possible BM from viral meningitis (VM), which may lead to a delay in the appropriate antimicrobial therapy. Society therefore stands to benefit from the development of effective, objective, and rapid tools able to predict and identify patients with BM. These tools include laboratory tests for blood and cerebrospinal fluid (CSF). The aim of this review is to summarise recently published scientific evidence in order to clarify existing controversies and compare the usefulness and diagnostic ability of the different parameters used to predict BM.

Development: Systematic search of the main bibliographic databases and platforms to identify articles published between January 2000 and January 2016. We selected 59 articles that meet the objectives of this review.

Conclusions: CSF lactate, proportion of polymorphonuclear leukocytes, and CSF glucose, as well as serum procalcitonin (PCT), are the independent factors most predictive of bacterial aetiology. The model that combines serum PCT and CSF lactate achieves the highest predictive power for BM, with a sensitivity and specificity exceeding 99%. We should consider BM when CSF lactate > 33 md/dL and/or PCT > 0.25 ng/mL.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La meningitis es un proceso inflamatorio de las leptomeninges que cursa con alteraciones características en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Aunque puede estar provocada por alteraciones autoinmunes o agresiones físicas (tras quimioterapia o radioterapia), la causa más frecuente es la etiología infecciosa, y dentro de esta la infección viral, que supone el origen de hasta el 80% de los casos¹. De hecho representa la infección del sistema nervioso central más frecuente¹. La meningitis bacteriana (MB) suele mostrar distintos hallazgos típicos en el LCR: una intensa pleocitosis (habitualmente > 300 leucocitos/mm³) con predominio de polimorfonucleares (PMN) junto con un aumento de la proteínaorraquia (> 45 mg/dl) y disminución de la glucorraquia (< 60% de la glucemia simultánea)¹. La MB no representa ninguno de los procesos infecciosos más frecuentes atendidos, en todos los grupos etarios, en los servicios de urgencias (SU)², pero sí supone el tipo de infección que con mayor frecuencia cumple criterios de sepsis, sepsis grave y shock séptico³. Asimismo, las complicaciones y la mortalidad que origina, incluso en el propio SU o en las primeras 24h de estancia hospitalaria, continúan siendo muy importantes proporcionalmente en relación con su escasa incidencia, aunque tampoco, en números absolutos, se sitúe entre las 10 primeras causas de fallecimiento en el SU⁴. Todo ello justifica que la toma de decisiones diagnósticoterapéuticas desde los primeros minutos repercuta de forma directa en la supervivencia de los pacientes con MB⁵ y en la persistencia de secuelas tras el momento agudo, sobre todo de tipo cognitivo⁶. De ahí la trascendencia de la sospecha de un

origen bacteriano, incluso desde el triaje o primera valoración del paciente⁷, en una meningitis aguda (MA), hecho que continúa siendo un reto hasta que los cultivos y técnicas de confirmación microbiológica nos determinan su origen, viral o bacteriano⁸.

La presentación clínica clásica⁹ (cefalea con náuseas o vómitos, fiebre, alteración del estado mental, rigidez de nuca y/o signos de irritación meníngea) está presente en menos de la mitad de los casos en adultos y es mucho menos específica en niños¹⁰, ancianos¹¹, inmunodeprimidos, diabéticos y otros pacientes crónicos^{1,12}. Por ello, los signos y síntomas habituales no proporcionan una sensibilidad (S) ni una especificidad (E) óptimas para distinguir una posible MB de una meningitis viral (MV)^{1,13}, lo que puede originar que se retrase el inicio del tratamiento antimicrobiano adecuado y precoz^{5,14,15}.

El pronóstico entre los 2 cuadros infecciosos es claramente opuesto. En el caso de las MV generalmente se trata de un cuadro autolimitado, mientras que la infección bacteriana supone una emergencia médica, como se ha expuesto anteriormente¹. Por ello, se justifica el interés de disponer desde el SU de herramientas útiles e inmediatas para sospechar y distinguir los casos de MB de los de MV. Entre ellas se encuentran las determinaciones urgentes en suero, el recuento de leucocitos, el lactato y los biomarcadores de inflamación e infección (BMI), entre los que destaca por su mayor rendimiento diagnóstico de infección bacteriana la procalcitonina (PCT)¹⁶⁻²⁰, y por otro lado, el análisis del LCR, considerada la exploración diagnóstica clave^{1,8}, aunque los primeros resultados de las determinaciones en LCR pueden ser similares en ocasiones tanto en MB como en MV, sobre

todo en las primeras horas de evolución^{1,11}. Además, suele conseguirse un escaso rendimiento de los test microbiológicos en el ámbito de urgencias⁸. En este sentido, recientes publicaciones otorgan al lactato el mayor poder diagnóstico predictivo de MB, frente al recuento celular (pleocitosis) o la proporción de PMN o la glucorraquia existente^{21,22}.

La intención de esta revisión es poner de manifiesto las evidencias científicas publicadas recientemente, aclarar las controversias existentes y comparar la utilidad y la capacidad diagnóstica de los diferentes parámetros analizados tanto en suero como en LCR en el SU para predecir MB.

Desarrollo

Para realizar esta revisión y actualización clínica se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en 3 de las plataformas de bases de datos más relevantes (Pubmed, Scopus y Cochrane Library) con las palabras clave: 1: «meningitis aguda»; 2: «biomarcadores»; 3: «proteína C reactiva (PCR)»; 4: «procalcitonina»; 5: «lactato», y además 6: (1 y 2); 7: (1 y 3); 8: (1 y 4); 9: (1 y 5). Se encontraron 4.557 resultados, de los cuales se seleccionaron inicialmente 132 artículos (cartas científicas, originales, originales breves, revisiones y metaanálisis) de los últimos 15 años publicados en castellano o inglés hasta enero de 2016. En última instancia se eligieron 59 artículos que cumplieran con los objetivos de la revisión.

En primer lugar se exponen y analizan las determinaciones utilizadas en suero y a continuación las del LCR, utilizadas habitualmente de forma urgente en el diagnóstico de las MA (por el médico de urgencias o por el neurólogo de guardia).

Determinaciones en suero

Recuento de leucocitos

Como en la mayoría de las infecciones bacterianas, es habitual encontrar una leucocitosis ($> 11.000-12.000/\text{mm}^3$) en las meningitis agudas bacterianas^{23,24}, y dentro de estas, estudios clásicos relacionan los valores más altos en las cifras de leucocitos periféricos con marcada neutrofilia con las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*²⁵. La media en el recuento de leucocitos periféricos en niños en la MB varía según los estudios, cifrándose en alrededor de $17.000/\text{mm}^3$, en oposición a una media de $9.100/\text{mm}^3$ encontrados en MV, con una significación estadística de $p < 0,001$ ²⁶. Un reciente estudio español en adultos²⁷ encontró valores medios de $17.500/\text{mm}^3$ para MB y $11.096/\text{mm}^3$ para MV, lo que traduce un área bajo la curva (ABC)-ROC de capacidad diagnóstica de MB de 0,756 ($p = 0,003$). Sin embargo, también encontramos estudios en los que la cifra de leucocitos no alcanza rango de leucocitosis incluso en las MB²⁸. Pero en ambos casos es la determinación analítica en suero con menor ABC-ROC para distinguir una MB de una MV, como ha confirmado otra reciente publicación²⁹. Incluso se ha descrito en pacientes ancianos (> 75 años) que el recuento de leucocitos en suero no ha conseguido demostrar diferencias estadísticamente significativas para diferenciar entre MB y MV¹¹. Por

lo tanto, se confirma que el recuento de leucocitos tiene la menor capacidad predictiva de MB por debajo de la PCR y la PCT²⁰, aunque por otro lado no debemos olvidar que el recuento de leucocitos ($> 12.000/\text{mm}^3$ o $< 4.000/\text{mm}^3$) es uno de los 4 criterios diagnósticos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y, por tanto, de sepsis, con la implicación pronóstica que ello conlleva^{23,24}.

Biomarcadores

Se define como biomarcador (BM) a aquella molécula cuantificable en una muestra biológica que podemos utilizar como indicador del estado (normal o patológico) de un proceso biológico permitiendo su monitorización en base a las concentraciones de la misma¹⁶. El aumento, descenso o mantenimiento de los valores del BM refleja la evolución del proceso y la respuesta al tratamiento^{16,30}.

En el ámbito de las MA son muchos los BMI implicados en el diagnóstico, la filiación etiológica y el pronóstico publicados hasta el momento^{16,20,30}. A continuación se describen los más relevantes y los utilizados en la práctica clínica habitual, divididos según su determinación en suero (en este apartado) o LCR (posteriormente).

Proteína C reactiva

La PCR es una proteína de fase aguda de síntesis hepática principalmente como respuesta a la interleucina-6 (IL-6) y a la IL-8, aumentando en procesos tanto víricos (víricos y bacterianos) como inflamatorios (crónicos y agudos)^{16,17,30}.

Su síntesis comienza en las primeras 4-6 h del inicio del proceso, aunque su pico se registra a las 36-48 h aproximadamente y puede seguir elevado durante días a pesar de que el tratamiento sea el correcto y el proceso esté mejorando^{16,17,30}. Por el contrario, la técnica de detección es fácil, reproducible y económica. Sus valores normales (0-8 mg/l) dependen de la edad, el sexo y la raza^{16,31}.

Su elevación en el contexto de infecciones bacterianas³², entre ellas las MB, ha sido defendida en numerosos estudios, aunque su mala cinética y la elevación que se produce en otros procesos inflamatorios y víricos hacen que su utilidad de forma independiente como BMI plantee ciertas limitaciones, sobre todo en los ancianos (su rendimiento disminuye con la edad), en pacientes oncohematológicos o con enfermedades autoinmunes y cirróticos, entre otros^{11,16}. Aun así, en la mayoría de estudios se sitúa por encima del recuento leucocitario descrito anteriormente para predecir MB frente a MV^{11,16,27}. Antes de la generalización del uso de la PCT, la PCR era el BMI más estudiado en el caso de las MB³³.

En pacientes con cultivo de LCR negativo consigue una S del 86% y una E del 84%, con un punto de corte (PC) de 37 mg/l para diferenciar MB de MV¹¹. Otro estudio reciente le concede un ABC-ROC de 0,916, con intervalo de confianza (IC) 95%: 0,838-0,994, $p < 0,001$, y a pesar de esta gran capacidad diagnóstica es menor que la de la PCT, pero mayor que la del recuento leucocitario²⁷.

En población pediátrica sigue siendo un BM estable y fiable con rendimientos casi como los de la PCT, y sobre todo en los casos donde se aísla *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*³⁴, aunque otros estudios reducen su capacidad para diferenciar las MV de las MB, y además muestran cierto solapamiento en sus concentraciones con

otras etiologías distintas a la infección, perdiendo E en su capacidad para la diferenciación dentro de las MA³⁵. En adultos mayores de 75 años el aumento de PCR en casos de MB no alcanza significación estadística a la hora de diferenciar entre MV y MB, con un ABC-ROC de solo 0,514 y una E del 43%¹¹.

Por todo ello, se ha de ser cauto con el uso de la PCR y su interpretación en los pacientes ancianos en procesos tan graves como es la sospecha de MB. Se ha publicado que en más del 50% de los pacientes con fiebre y alteración de la consciencia en los SU se solicita PCR (y no PCT)^{19,36} con el objetivo de distinguir entre el origen viral del bacteriano, y que más del 40% de los procesos infecciosos vistos en los SU corresponden a ancianos³; de ahí la trascendencia del conocimiento de estas limitaciones de la PCR en el rendimiento diagnóstico para afirmar o descartar el origen infeccioso bacteriano en las MA en este subgrupo poblacional^{37,38}.

Procalcitonina

La PCT, precursor polipeptídico de la calcitonina, es una proteína constituida por 116 aminoácidos sintetizada primordialmente en el tiroides y en el pulmón (células de Kultschitzky o neuroendocrinas). En personas sanas y condiciones normales su concentración permanece casi indetectable, considerándose valores normales los menores de 0,05 ng/ml^{16,17,39}. Se ha visto que muchos otros tejidos pueden producir PCT en situaciones de infección bacteriana y sepsis, en respuesta al estímulo del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y las IL-6 e IL-8, tras el reconocimiento de los componentes bacterianos (como el lipopolisacárido en gramnegativos o ácido lipoteicoico en grampositivos)^{16,17}. La magnitud del aumento de sus concentraciones, que dependen directamente de la carga bacteriana y/o de la presencia de endotoxinas, es cuantificable apenas a las 3-4 h del inicio de la MB, con un pico en torno a las 12 h y una vida media de 20-36 h^{16,40}. Por otro lado, la respuesta al tratamiento antimicrobiano adecuado y una buena evolución se puede comprobar ya a las 12-24 h con descenso de sus valores. Esta particular cinética resulta muy útil para tomar decisiones urgentes al principio ante la sospecha de una MB, lo que, unido a su excelente rendimiento diagnóstico, superior al de leucocitos y PCR (y a que su capacidad predictiva se mantiene en casos de pacientes ancianos^{11,38}, con insuficiencia renal⁴¹, oncohematológicos y neutropénicos⁴², cirróticos o con enfermedades autoinmunes⁴³), la ha convertido en el BMI sérico ideal para el diagnóstico etiológico, la valoración pronóstica y el manejo de los pacientes con MB^{11,16,18,20,27,29}, tal y como ya se ha publicado y validado en otros procesos infecciosos graves (sepsis^{16,23,44}, bacteriemias^{16,45}, neumonías graves^{46,47}, etc.).

Los primeros estudios, hace más de una década, ya señalaban que el poder diagnóstico de la PCT era superior de forma significativa al obtenido por el recuento de leucocitos o la concentración de PCR, aunque con una potencia limitada por sus muestras y metodología^{48,49}. En la actualidad la controversia se centra en intentar establecer el PC óptimo, muy variable en función del estudio (sobre todo por el tamaño muestral y la técnica utilizada para la PCT), que varía de 0,23 hasta 5 ng/ml (para obtener resultados de S y E mayores del 90% en todos

ellos)^{11,16,18,20,27,29,39}. Uno de los trabajos más importantes, realizado por Viallon et al.¹⁸ sobre 254 pacientes con MA (35 MB y 181 MV), concluyó que el mayor poder diagnóstico se obtenía con un PC \geq 0,28 ng/ml con una S del 95%, una E del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y negativo del 97%, y definiendo un ABC-ROC de 0,99 (IC 95%: 0,99-1), resultados muy superponibles a los de otros 2 estudios más recientes^{11,27}, en los que el PC hallado fue superior (PCT \geq 0,8 y 0,74 ng/ml, respectivamente), para obtener una S y una E similares. En un metaanálisis publicado muy recientemente que incluyó 9 estudios y 725 pacientes, Vikse et al.²⁰ confirman estos excelentes resultados obteniendo una S del 90% (IC 95%: 84-94%), una E del 98% (IC 95%: 97-99%) y un odds ratio (OR) de 287 (IC 95%: 55-1409). A la vista de estos resultados parece razonable considerar siempre la posibilidad de una MB en los SU cuando la PCT inicial sea $>$ 0,25-0,5 ng/ml^{16,20} y así obtener las pruebas microbiológicas pertinentes⁸ y administrar la cobertura antibiótica adecuada de forma inmediata⁵.

En relación con el rendimiento diagnóstico según los grupos etarios, la PCT supera a la PCR en los pacientes pediátricos^{11,34,50}, en adultos y en los ancianos^{11,20}, sin las limitaciones que presenta la PCR.

Además de proporcionarnos una gran ayuda en la filiación etiológica, hay estudios que ponen de manifiesto su capacidad para la monitorización de la evolución de la infección, ya que disminuye de forma exponencial tras las primeras 24-48 h en los casos en que el tratamiento antibiótico es el correcto^{51,52} y su relación con bacteriemia cuando la PCT es superior a 1 ng/ml^{16,27}, con el cambio pronóstico que esto conlleva.

Lactato sérico

Considerado el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, está incluido en todas las recomendaciones de valoración de los pacientes con sepsis, sepsis grave y shock séptico en los SU hospitalarios^{23,24}, pero no tiene capacidad para distinguir la etiología bacteriana de la vírica ni otras causas de SRIS no infeccioso. Por tanto, su uso en las MA se recomienda como factor pronóstico de gravedad y mortalidad, y como respuesta al tratamiento^{16,17,30}. Los pacientes con lactato sérico $>$ 2-2,5 mmol/l, en cualquier proceso infeccioso, tienen que ser vigilados más intensivamente porque tienen mayor mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días^{16,53}, incluso en situaciones de estabilidad hemodinámica con/sin bacteriemia^{54,55}. En los pacientes ancianos también se ha confirmado este excelente poder pronóstico de gravedad y mortalidad⁵⁶.

Determinaciones en líquido cefalorraquídeo

Clásicamente se ha considerado el análisis del LCR como la prueba *gold standard* en el diagnóstico de las MA. Entre las variables analizadas se encuentran el recuento de leucocitos (pleocitosis), la proporción de PMN en dicho recuento, la glucorraquia y la proporción existente en relación con la glucemia simultánea, la proteinorraquia y la concentración de lactato^{1,8,57,58}.

Recuento de leucocitos

En condiciones normales hay $< 5-10$ leucocitos/ mm^3 en el LCR, en su mayoría mononucleares, y en el caso de los neonatos puede haber hasta 30 leucocitos/ mm^3 . La existencia de pleocitosis (100-10.000 leucocitos/ mm^3) está presente en la inmensa mayoría de las MB con predominio de PMN, sobre todo a partir de las primeras 24h desde la agresión bacteriana^{1,59}. Su poder para diferenciar la etiología bacteriana ha sido muy estudiado desde hace años. Se han establecido distintos PC, a partir de 118 leucocitos/ mm^3 con una S del 80% y una E del 85% para distinguir MB¹¹, aunque para la mayoría de autores es necesario aumentar este PC a un mínimo de 300 leucocitos/ mm^3 para conseguir siempre parámetros de S y E superiores al 80%^{1,28,58,59}. En cualquier caso, e independientemente del PC adoptado, el número total de leucocitos en el LCR presenta un menor rendimiento diagnóstico y menores ABC-ROC al compararlo con el resto de parámetros estudiados en el LCR^{11,18,29,59}. Además, hay que considerar que esto ocurre en todas las edades de la vida¹¹ (y especialmente en neonatos, ancianos e inmunodeprimidos, donde disminuye algo más su capacidad discriminativa de MB)^{59,60}. Asimismo se conoce que sus valores se interfieren y pueden variar significativamente en los pacientes con tratamiento antibiótico previo⁵⁹. Por otro lado, un recuento bajo de leucocitos en LCR en MB se relaciona con un peor pronóstico⁶¹. No hay diferencias en relación con lo comentado en pacientes ancianos¹¹. En niños (≤ 14 años) un estudio reciente establece un PC óptimo en 321 leucocitos/ mm^3 , con S de 80,6% y E de 81,4%, para diferenciar entre MB y MV⁶².

Proporción de polimorfonucleares

En cuanto al porcentaje de PMN respecto al total del recuento leucocitario, se asocian cifras de $> 50\%$ de PMN al origen bacteriano de la MA^{1,58,59}. Recientemente se ha publicado que cifras $> 60\%$ alcanzarían valores de S del 69% y de E del 77%, con un valor predictivo positivo del 89%⁶³, así como que junto con la disminución de la glucorraquia y la concentración del lactato en LCR, son las determinaciones con significación estadística, a partir del 50% de PMN, predictoras de MB frente a MV, con un OR de 20,19 (IC 95%: 8,31-49,09; $p = 0,002$)²⁹.

Proteinorraquia

Otro de los parámetros clásicos estudiados en LCR en MA son las proteínas. En individuos sanos no deben superar los 45-50 mg/dl^{1,58}, estando discretamente elevadas en casos de MV (media en torno a 56 mg/dl) y con un aumento más evidente en MB (media en torno a 135 mg/dl)⁶³. Con cifras superiores a 188 mg/dl se alcanza una S del 87%, una E del 93% y un valor predictivo positivo del 67%, consiguiéndose un ABC-ROC de 0,93, según Viallon et al.¹⁸, para distinguir MB de MV, aunque la gran mayoría de estudios recientes en niños, adultos y ancianos publican una menor capacidad predictiva y discretas ABC-ROC en comparación con la proporción de PMN, glucorraquia o concentración de lactato^{11,27,29,50,59,61,63}.

Glucorraquia

La disminución de la concentración de glucosa en el LCR se produce como consecuencia del propio metabolismo bacteriano y es un dato típico en caso de MB¹. Asimismo, dicha concentración depende de la glucemia concomitante, y se ha establecido que en condiciones normales debería representar entre el 60-80% del valor de la glucemia^{1,59}. Por ello se asume que un LCR debería tener $> 40-50$ mg/dl de glucosa. Así, en situación de normoglucemia, se ha postulado que con un PC < 40 mg/dl de glucorraquia se obtendría una S del 97% pero una E de solo el 49%, para diferenciar entre MB y MV¹⁸ (sin variaciones significativas en los diferentes grupos de edad^{50,60}). Pero el valor de glucosa en LCR no es el parámetro más adecuado para diferenciar entre las MA, sino el cociente entre la glucorraquia y la glucemia, ya que la glucemia puede estar modificada según las enfermedades concomitantes, el momento del día y otros factores de consumo y estrés^{1,64}. En un estudio reciente se establece que el PC del cociente (glucosa LCR)/(glucosa sérica) de 0,36 obtiene un excelente resultado, con una S del 92,9% y una E también del 92,9%⁶⁴. Otro novedoso estudio establece que una glucorraquia $< 60\%$ de la glucemia está presente en el 95% de las MB y le otorga un OR de 20,82 (IC 95%: 8,86-48,96; $p = 0,001$), de forma que junto al lactato y la proporción de PMN en el LCR y la PCT sérica serían los 4 factores individuales predictores de MB encontrados²⁹.

Lactato

El lactato es uno de los productos del metabolismo anaerobio celular, y por tanto, en los procesos bacterianos es de esperar un aumento en LCR⁶⁵. Se considera normal una concentración de 0-35 mg/dl de lactato en el LCR, y una de sus características importantes es que esta es independiente de la del lactato sérico⁶⁶, por lo que no hay que interpretar su concentración sérica como se debe hacer con la glucorraquia⁵⁹. Aunque, como ocurre con la pleocitosis, sí se debe tener en cuenta que los valores de lactato en LCR disminuyen notablemente si se ha administrado una pauta previa de antibioterapia^{22,66,67}.

Desde hace décadas se ha relacionado el aumento de lactato con la MB^{1,58}, aunque también ha existido controversia sobre su verdadero rendimiento⁵⁹. Pero en los últimos años se ha publicado de nuevo que es el marcador diagnóstico más seguro de MB entre las determinaciones que se analizan en el LCR⁶⁸, incluso con un rendimiento casi insuperable con una ABC-ROC de 1, y unas S y E del 100%, en función del PC establecido > 35 mg/dl de lactato²⁶.

En niños su determinación para distinguir la etiología bacteriana de la vírica es tan útil como en adultos, y el punto de controversia también se centra en el PC más adecuado. En la actualidad se ha recomendado un PC > 33 mg/dl, ya que con él se consigue una S del 95% y una E del 93,6%⁶⁹, aunque otros estudios mantienen una horquilla más alta, considerando un rango, para el PC, entre 23 y 48 mg/dl, con mejores resultados de ABC-ROC como exponente de su poder predictivo de etiología bacteriana de la MA^{21,70}. En ancianos los estudios son más reducidos, sin poder establecer hasta

el momento actual un PC específico para dicho grupo de edad²¹.

Aunque el PC más comúnmente elegido es 35 mg/dl, en algunos estudios de adultos también se ha obtenido como mejor PC 33 mg/dl, con un ABC-ROC de 0,942 (IC 95%: 0,886-0,999; $p < 0,001$), una S del 89,8% y una E del 86,9%²⁹.

Dos metaanálisis recientes^{21,22} han confirmado el excelente poder predictivo del lactato y su superioridad sobre el resto de determinaciones analizadas en el LCR. En el primero de ellos, Huy et al.²¹, sobre 25 artículos (1.703 pacientes), calcula un poder excelente para el lactato, con un ABC-ROC de 0,984 para el lactato en LCR, significativamente superior que la de las otras determinaciones (glucorraquia, cociente glucorraquia/glucemia, proteinorraquia y pleocitosis total), por lo que sugiere incluso que podría usarse como marcador simple para el diagnóstico de MB (aunque también se refiere que sería conveniente hacer el resto de determinaciones para una fiabilidad máxima). En el segundo, Sakushima et al.²², que incluye 33 estudios y 1.885 pacientes, establecen como PC más óptimo para el lactato en LCR 35 ± 1 mg/dl, con lo que se consiguen excelentes resultados, con una S del 0,93 (IC 95%: 0,89-0,96), una E del 0,96 (IC 95%: 0,93-0,98), un coeficiente de probabilidad positiva de 22,9 (IC 95%: 12,6-41,9), un coeficiente de probabilidad negativa de 0,07 (IC 95%: 0,05-0,12) y una OR de 313 (IC 95%: 141-698). Tal y como se ha referido anteriormente, los autores del metaanálisis muestran que en pacientes que han recibido antimicrobianos se reduce el poder diagnóstico, disminuyendo la S hasta 0,49 (IC 95%: 0,23-0,75)²².

Procalcitonina

Al igual que en suero, se ha intentado relacionar los valores de PCT en LCR para intentar establecer diferencias entre MB y MV. Una publicación reciente compara la potencia diagnóstica de la PCT en suero y en LCR, concluyendo que la determinación en suero es mucho más útil que en LCR⁷¹. Aunque algún estudio sí ha encontrado diferencias significativas entre la concentración de PCT en MB frente a MA ($4,71 \pm 1,59$ ng/ml vs $0,13 \pm 0,03$ ng/ml) en el LCR, estos se realizaron solo con 19 y 11 pacientes, respectivamente⁷². En cualquier caso, aunque se han elaborado más estudios para analizar la utilidad de la PCT en el LCR, estos tienen una potencia muy pequeña y además han obtenido resultados inferiores a los del resto de variables analizadas³⁰⁻³³. Por todo ello, en la actualidad no se recomienda evaluar la PCT en el LCR⁷³⁻⁷⁵.

Modelos mixtos (determinaciones séricas y en líquido cefalorraquídeo)

Aunque algunos autores han sugerido, para aumentar la capacidad predictiva de MB en el SU, valorar o asociar varias determinaciones realizadas en el LCR de forma conjunta^{18,20,22,28}, en pocos estudios se ha publicado que al combinar las determinaciones que se realizan en la analítica sanguínea y en LCR se aumenta dicho poder diagnóstico^{18,29}. Por otro lado, también se ha comparado el rendimiento

diagnóstico de infección bacteriana de los BMI y las determinaciones urgentes analizadas en el LCR^{18,48,59}. Por ello, resulta muy interesante estudiar en un mismo modelo al lactato en LCR (como mejor determinación pronóstica individual de MB)^{21,22} y la PCT (mejor predictor sérico)^{11,20,27}, como ya indicaron hace años Viallon et al.¹⁸, y así mejorar más aún la capacidad predictiva de ambas variables. De esta forma, y con gran precisión, tanto si disponemos y conseguimos obtener LCR y analítica sanguínea, como si solo obtenemos muestra sérica porque no conseguimos realizar una punción lumbar (lo que ocurre en el 10-30% de las ocasiones por estar contraindicada o por fallo en la técnica)⁸, la capacidad predictiva de MB con las pruebas disponibles de urgencias es excelente. Un estudio reciente²⁹, que habrá que validar, muestra que el modelo que resulta de combinar una PCT $\geq 0,8$ ng/ml más lactato en LCR ≥ 33 mg/dl consigue un ABC-ROC de 0,992 (IC 95%: 0,979-1; $p < 0,001$), una S del 99%, una E del 98%, un valor predictivo positivo del 99% y negativo del 97%, con un coeficiente de probabilidad positiva de 55,29 y negativa de 0,01. Con el desarrollo y la validación de estos modelos aumentará la precisión diagnóstica y, es de esperar, la administración precoz y adecuada del antimicrobiano⁵, la solicitud de cultivos microbiológicos oportunos⁸ y la decisión de ingreso en el lugar apropiado⁷⁶⁻⁷⁸.

Conclusiones

La presentación clínica clásica, presente en menos de la mitad de los casos (signos y síntomas habituales), no proporciona una S ni una E óptimas para distinguir una posible MB de MV. Y esta es mucho menos específica en niños, ancianos, inmunodeprimidos y otros pacientes crónicos, lo que puede originar un retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano adecuado y precoz.

Existe un gran interés de disponer desde el SU de herramientas útiles e inmediatas para sospechar y distinguir los casos de MB de los de MV.

El lactato, la proporción de PMN y la glucorraquia en LCR, así como las concentraciones de PCT séricas, son los factores independientes relacionados significativamente y, además, con mayor capacidad predictiva de etiología bacteriana. Estos 4 factores, cuyo análisis está disponible habitualmente en los SU, constituyen una evidente aproximación diagnóstica cuya valoración debería ser clave, y obligada, para establecer la sospecha de MB, y así orientar hacia los recursos y el destino más adecuados que precisen estos pacientes de forma inmediata.

El modelo que combina la PCT sérica con el lactato en LCR consigue un poder predictivo de MB, con una S y una E superiores al 99%.

Se debe considerar una MB en los SU cuando el lactato en LCR sea > 33 mg/dl y/o la PCT sérica sea $> 0,25$ ng/dl.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med*. 2006;354:44–53.
- Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias*. 2013;25:368–78.
- González Martínez F, Huete Hurtado A, Mercedes Kerlin L, Zamora Peña RE. Estudio prospectivo y multicéntrico de la epidemiología de las infecciones del sistema nervioso central (meningitis y encefalitis) en los servicios de urgencias hospitalarios: análisis de subgrupo del estudio INFURG-SEMES. *Neurología*. 2015;30:381–3.
- Ruiz-Ramos M, García-León FJ, López-Campos JL. Características demográficas de la mortalidad en los servicios de urgencias hospitalarios de Andalucía. *Emergencias*. 2014;26:109–13.
- González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:173–80.
- Hoogman M, Van de Beek D, Weisfelt M, de Gans J, Schmand B. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1092–6.
- Carballo Cardona C. Triage avanzado: es la hora de dar un paso adelante. *Emergencias*. 2015;27:332–5.
- Codina MG, de Cueto M, Vicente D, Echevarría JE, Prats G. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:127–34.
- Nakao JH, Jafri FN, Shah K, Newman DH. Jolt accentuation of headache and other clinical signs: Poor predictors of meningitis in adults. *Am J Emerg Med*. 2014;32:24–8.
- Sáez-Llorens X, McCracken G. Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003;361:2139–48.
- Morales-Casado MI, Julián-Jiménez A, Moreno-Alonso F, Valente-Rodríguez E, López-Muñoz D, Saura-Montalbán J, et al. Rendimiento diagnóstico de la procalcitonina y la proteína C reactiva para predecir meningitis bacteriana en los ancianos en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:8–16.
- Waghdhare S, Kalantri A, Joshi R, Kalantri S. Accuracy of physical signs for detecting meningitis: A hospital-based diagnostic accuracy study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112:752–7.
- Lucht F. Sensitivity and specificity of clinical signs in adults. *Med Mal Infect*. 2009;39:445–51.
- Monclús Cols E, Nicolás Ojejo D, Sánchez Sánchez M, Ortega Romero M. Detección mediante encuesta de las dificultades con las que se encuentra el personal sanitario en la prescripción y administración de antibióticos en la práctica clínica diaria de un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. 2015;27:50–4.
- Marc E, Menager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guerin S, et al. Procalcitonin and viral meningitis: Reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an outbreak. *Arch Pediatr*. 2002;9:358–64.
- Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:177–90.
- Chalupa P, Beran O, Herwald H, Kasprikova N, Holub M. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection*. 2011;39:411–7.
- Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, Biryńczyk A, Belin M, Guyomarch S, et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: Value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Critical Care*. 2011;15:R136.
- Salinas M, López-Garrido M, Uris J, Leiva-Salinas C. Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2014;26:450–8.
- Vikse J, Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, Walocha JA. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2015;38:68–76.
- Huy NT, Thao NT, Diep DT, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: A systemic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2010;14:R240.
- Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis. *J Infect*. 2011;62:255–62.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530–8.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580–637.
- Ríos E. White blood cell count in patients with infections. *Rev Chil Pediatr*. 1986;57:287–91.
- Giulieri S, Chapuis-Taillard C, Jatou K, Cometta A, Chuard C, Hugli O. CSF lactate for accurate diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:2049–55.
- Morales Casado MI, Moreno Alonso F, Juárez Belaunde AL, Heredero Galvez E, Talavera Encinas O, Julian-Jimenez A. Capacidad de la procalcitonina para predecir meningitis bacterianas en el servicio de urgencias. *Neurología*. 2016;31:9–17.
- Ray P, Badarou-Acossi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystram D, et al. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med*. 2007;25:179–84.
- Morales-Casado MI, Julián-Jiménez A, Lobato-Casado P, Cámara-Marín B, Pérez-Matos JA, Martínez-Maroto T. Factores predictores de meningitis bacteriana en los pacientes atendidos en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.007> (en prensa).
- Pierrakos C, Vincent J. Sepsis biomarkers: A review. *Crit Care*. 2010;14:R15.
- Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem*. 2008;15:581–7.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206–17.
- Gerdes L, Jorgensen P, Nexø E, Wang P. C-reactive protein and bacterial meningitis: A meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998;58:383–93.
- Casado MIM, Alonso FM, Pinedo BL, Julian-Jimenez A. Acute meningitis in the pediatric emergency department: Diagnostic yield of procalcitonin and C-reactive protein. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30:849–50.
- Ibrahim K, Abdel-wahab A, Ibrahim A. Diagnostic value of serum procalcitonin levels in children with meningitis: A comparison with blood leukocyte count and C-reactive protein. *J Park Med Assoc*. 2011;61:346–51.
- Moreno Millán E. Laboratorios y servicios hospitalarios de urgencias: en búsqueda de la eficiencia. *Emergencias*. 2014;26:429–30.
- Martínez-Maroto T, Santana-Morales M, Valente-Rodríguez E, Parejo-Miguez R. Utilidad de los biomarcadores para predecir meningitis bacterianas en los pacientes ancianos. *Neurología*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.05.003>.

38. Lee S, Chan RC, Wu J, Chen H, Chang S, Lee C. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients—a systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2013;67:1350–7.
39. Barassi A, Pallotti F, Melzi GV. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals. *Clin Chem*. 2004;50:1878.
40. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections—hope, more or less. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:451–60.
41. El-Sayed D, Grotts J, Golgert WA, Sugar AM. Sensitivity and specificity of procalcitonin in predicting bacterial infections in patients with renal impairment. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1:ofu068.
42. Bonilla DA, Cuervo SI, Gómez JC. Utilidad de la procalcitonina en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenias postquimioterapia. Estado del arte. *Infectio*. 2012;16:223–9.
43. Sato H, Tanabe N, Murasawa A, Otaki Y, Sakai T, Sugaya T, et al. Procalcitonin is a specific marker for detecting bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39:1517–23.
44. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorts FM. Markers for sepsis diagnosis: What is useful. *Crit Care Clin*. 2006;22:503–19.
45. Hoebner SH, Van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin from bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:474–81.
46. Julián-Jiménez A, Timón J, Laserna EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:225–35.
47. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Parejo R, Laín-Terés N, Cuenca-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:230–40.
48. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1313–6.
49. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med*. 2000;28:1828–32.
50. Henry B, Roy J, Ramakrishnan P, Vikse J, Tomaszewski K, Walocha J. Procalcitonin as a serum biomarker for differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis in children: Evidence from a meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55:749–64.
51. Agarwal R, Schwartz D. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care unit: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2011;53:379–87.
52. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald J. Procalcitonin algorithms from antibiotic therapy decisions: A systematic review of randomized controlled trials and recommendations from clinical algorithms. *Arch Intern Med*. 2011;171:1322–31.
53. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*. 2005;45:524–8.
54. Londoño J, León AL, Rodríguez F, Barrera L, de la Rosa G, Dennis R, et al. Lactato sérico en urgencias como factor pronóstico en pacientes con sepsis sin hipotensión. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:246–51.
55. Julián-Jiménez A, Márquez Alonso JA, Fernández Elías E, Flores-Chacartegui M. Capacidad del lactato y la procalcitonina para predecir bacteriemia y mortalidad en urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2014;143:330–2.
56. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Martínez-Ortiz de Zárate M, Arranz-Nieto MJ, González-Martínez F, Piñera-Salmerón P, et al. Factores pronósticos a corto plazo en los ancianos atendidos en urgencias por infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.10.016> (en prensa).
57. Ziai WC, Lewin JJ III. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurol Clin*. 2008;26:427–68.
58. Honda H, Warren DK. Central nervous system infections: Meningitis and brain abscess. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23:609–23.
59. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380:1684–92.
60. Wang A, Machicado J, Khoury N, Wootton S, Salazar L, Hasbun R. Community-acquired meningitis in older adults: Clinical features, etiology, and prognostic factors. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:2064–70.
61. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma J, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351:1849–59.
62. Águeda S, Campos T, Maia A. Prediction of bacterial meningitis based on cerebrospinal fluid pleocytosis in children. *Brazilian J Infect Dis*. 2013;17:401–4.
63. Fouad R, Khairy M, Fathalah W, Gad T, el-Kholy B, Yosry A. Role of clinical presentations and routine CSF analysis in the rapid diagnosis of acute bacterial meningitis in cases of negative gram stained smears. *J Trop Med*. 2014;2014:213762.
64. Tamune H, Takeya H, Suzuki W, Tagashira Y, Kuki T, Honda H, et al. Cerebrospinal fluid/blood glucose ratio as an indicator for bacterial meningitis. *Am J Emerg Med*. 2014;32:263–6.
65. Kiechle F, Kamela M, Starnes R. Lactate production by aerobic bacteria grown in cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. 1984;30:1875–6.
66. Posner J, Plum F. Independence of blood and cerebrospinal fluid lactate. *Arch Neurol*. 1967;16:492–6.
67. Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, Kanegaye JT, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2008;122:726–30.
68. Chen Z, Wang Y, Zeng A, Chen L, Wu R, Chen B, et al. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis. *Clin Chim Acta*. 2012;413:1521–5.
69. Mekitarian Filho E, Massaru Horita S, Elias Gilio A, Nigrovic LE. Cerebrospinal fluid lactate level as a diagnostic biomarker for bacterial meningitis in children. *Int J Emerg Med*. 2014;7:14.
70. Sakushima K, Yabe I, Sasaki H. Revival of old diagnostic markers in the cerebrospinal fluid for the detection of infectious meningitis. *Rinsho Shinkeigaku*. 2012;52:6–11.
71. Shen H, Gao W, Cheng J, Zhao S, Sun Y, Han Z, et al. Direct comparison of the diagnostic accuracy between blood and cerebrospinal fluid procalcitonin levels in patients with meningitis. *Clin Biochem*. 2015;48:1079–82.
72. Konstantinidis T, Cassimos D, Gioka T, Tsigalou C, Parasidis T, Alexandropoulou I, et al. Can procalcitonin in cerebrospinal fluid be a diagnostic tool for meningitis? *J Clin Lab Anal*. 2015;29:169–74.
73. Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection*. 2001;29:209–12.
74. Abdelkader NA, Mahmoud WA, Saber SM. Serum procalcitonin in Egyptian patients with acute meningitis and negative direct cerebrospinal fluid examination. *J Infect Public Health*. 2014;7:106–13.
75. Makoo ZB, Soltani HR, Hasani A, Makoo RB, Mashrabi O. Diagnostic value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin in differentiation bacterial from aseptic meningitis. *Am J Infect Dis*. 2010;6:93–7.

76. Giraldez-García C, Martínez-Virto AM, Quintana-Díaz M, Martín-Vega A. Adecuación de los ingresos hospitalarios procedentes del servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Emergencias*. 2014;26:464–7.
77. O M, Seo D, Kwak M, Shin J. 56 Serum procalcitonin and C-reactive protein level as an early diagnostic marker of bacterial meningitis in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2012;60:S22.
78. Van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380:1693–702.