



Segundo Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.



ESTUDIOS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN EL LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS BACTERIANA

Autores: Carlos Antonio López Batista¹, Gabriela Millán Verdecia², Yoel Garcés Rizo³

¹ Estudiante de 3er año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante de Medicina Interna. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma. Cuba. Email: clopezb2000@gmail.com

² Estudiante de 3er año de la carrera de Medicina. Alumna Ayudante de Pediatría. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma. Cuba

³ Estudiante de 5to año de la carrera de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma. Cuba

Resumen

Introducción: La meningitis bacteriana es una enfermedad grave la cual requiere de un tratamiento oportuno para evitar complicaciones graves. Los signos y síntomas habituales no proporcionan una sensibilidad ni especificidad óptimas para distinguir una posible causa bacteriana de una meningitis viral, lo que puede originar un retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano adecuado. Por lo anterior, se resalta que aquí es un importante eslabón el estudio del líquido cefalorraquídeo para arribar a la causa fundamental e iniciar el tratamiento oportuno. **Objetivo:** describir el papel de este líquido orgánico en el diagnóstico de esta enfermedad **Materiales y métodos:** se realiza la siguiente revisión bibliográfica, consultando un total de 17 referencias bibliográficas, entre libros y revistas en Internet, 16 en idioma español y una en inglés. **Conclusión:** el análisis del líquido cefalorraquídeo constituye una herramienta crucial para diagnosticar la enfermedad, así como su posible etiología bacteriana.

Palabras clave: estudio citoquímico y bacteriológico, líquido cerebroespinal, meninges



INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana es un proceso que se caracteriza por inflamación de las meninges, aumento de la presión intracraneal y pleocitos o aumento de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo debido a la presencia de bacterias en el espacio subaracnoideo y los ventrículos, lo que da lugar a secuelas y anomalías neurológicas. Continúa siendo una enfermedad importante en todo el mundo. Neisseria meningitidis y Streptococcus pneumoniae son responsables del 85% del total de esta enfermedad. ¹

Otros agentes se presentan con menor frecuencia e incluyen a Streptococcus agalactiae, Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae, Mycobacterium tuberculosis y bacilos Gram negativos como Escherichia coli. La incidencia de meningitis causada por Haemophilus influenzae tipo B ha disminuido considerablemente desde la introducción de la vacuna. ^{1, 2}

Al presentarse un cuadro por meningitis bacteriana, el laboratorio clínico suele realizar estudios utilizando diversos métodos diagnósticos, desde un hemograma, una proteína C reactiva, una procalcitonina, un hemocultivo, y lo que es imprescindible, el análisis del Líquido Cefalorraquídeo por medio del cual se identifica la presencia o estado infeccioso de acuerdo a los datos obtenidos de un Citoquímico de LCR y el más importante de todos el Cultivo de LCR. Las características analíticas del LCR, y todos los estudios complementarios nos van a orientar hacia una probable etiología diagnóstica. ^{1, 3}

En base a esto, se hace necesaria una revisión bibliográfica que permite ilustrar de manera completa toda la utilidad que posee el líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico positivo de meningitis bacteriana. Se espera que esta revisión sirva de material de consulta y profundización para la docencia y futuras investigaciones.

Por lo anterior, surge la siguiente interrogante:

¿Qué papel juega el estudio del líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico positivo de meningitis bacteriana?

OBJETIVO

- Describir el papel del estudio del líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico positivo de meningitis bacteriana, así como las características del mismo ante un cuadro de esta enfermedad.



MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica, consultando un total de 17 referencias bibliográficas, entre libros y revistas en Internet, 16 en idioma español y una en inglés, utilizando las bases de datos de Scielo, Pubmed, Infomed. Se seleccionaron los artículos con la información más actualizada tomada de fuentes de información confiable.

DESARROLLO

La meningitis aguda (MA) es una emergencia neurológica que requiere una evaluación y tratamiento inmediato. Su incidencia es cinco casos por cada 100 000 adultos por año y se estima que a nivel mundial hay anualmente 1,2 millones de casos. El proceso inflamatorio de las leptomeninges, característico de esta patología, se evidencia en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de una pleocitosis a predominio de poliforfonucleares, hiperproteínoorraquia e hipoglucorraquia, hallazgos que son claves para establecer el diagnóstico.⁴

En el curso de la enfermedad se pueden cumplir criterios de sepsis, sepsis grave y shock séptico que sumado a la clínica reflejan la gravedad. Asimismo, las complicaciones y la mortalidad de los servicios de emergencia, en donde se atienden estos pacientes, continúan siendo altos en relación al tiempo de estancia hospitalaria.⁴

La tríada clásica fiebre, rigidez de nuca y alteración del sensorio suele presentarse aunque no en todos los casos. Por otro lado, las manifestaciones clínicas son inespecíficas en las edades extremas de la vida.^{4,5}

El sospechar de MA de origen bacteriano (MAB) continúa siendo un reto por la dificultad para aislar al agente patógeno mediante el cultivo. Son dos bacterias las que se encuentran en un 80% de los casos (*Streptococcus pneumoniae* [SP] seguido de *Neisseria meningitidis* [NM]). El SP es un diplococo grampositivo, afecta todas las edades -principalmente niños y adultos mayores en quienes causa infección severa- y es una de las principales causas de infección meníngea en todo el mundo [2,5]. La MAB causa una mortalidad cercana al 30% a 37% y provoca secuelas neurológicas en el 52% de los sobrevivientes.⁴

Conca N, et al. realizó un estudio prospectivo entre el 1 de marzo de 2011 y el 30 de marzo de 2012 en el Hospital Luis Calvo Mackenna de Santiago de Chile. Se incluyeron pacientes pediátricos (0 a 14 años 11 meses) que se hospitalizaron



durante dicho periodo, y que presentaron fiebre (Temperatura axilar $> 37,5$ °C o rectal > 38 °C) asociada a síntomas y signos neurológicos como convulsiones y compromiso de conciencia cualitativo y cuantitativo y/o pleiocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (recuento de leucocitos $> 35/\text{mm}^3$ en niños menores de un mes de edad; $> 25/\text{mm}^3$ en niños entre 5 y 8 semanas y $> 10/\text{mm}^3$ a partir de los 2 meses de edad). También fueron incluidos en este estudio pacientes inmunocomprometidos o con meningitis de inicio intrahospitalario. Se excluyeron pacientes portadores de daño neurológico severo, válvulas derivativas y traumatismo encéfalo-craneano.⁴

A partir de la muestra de LCR se realizó análisis citoquímico, tinción de Gram, aglutinación con látex, cultivo bacteriano, PCR múltiple a tiempo real para bacterias (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b y *N. meningitidis*) y PCR a tiempo real para los siguientes virus: VHS-1, VHS-2, CMV, VEB, VHH-6, VVZ y enterovirus. Se realizó extracción de ácidos nucleicos totales por método de columna (QiaAmp®, Qiagen, EE. UU.). La PCR bacteriana se realizó de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Sacace®, Como, Italia) y para el estudio viral se realizó PCR en tiempo real para VHS-1, VHS-2, CMV, VEB, VHH-6 y enterovirus (Insidegen®, Bioscan, Chile). Para virus varicela zoster (VVZ) se realizó PCR a tiempo real (TIB-MOLBIOL, Berlín, Alemania), de acuerdo a las instrucciones del fabricante.⁴

Se obtuvo diagnóstico etiológico en 7/19 pacientes, 2/19 (10%) por microbiología convencional y 7/19 (37%) por biología molecular ($p = 0,02$). De los 2 pacientes en que se hizo el diagnóstico por microbiología convencional se identificaron los siguientes microorganismos en el LCR: *S. pneumoniae* (un caso) y *Enterobacter cloacae* (un caso en un recién nacido de pretérmino, hospitalizado, que presenta meningitis en el contexto de sepsis por *Enterobacter*). Al adicionar técnicas de PCR múltiple para bacterias (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*) se encontraron 3 casos positivos para *S. pneumoniae*. El primer caso coincide con el aislamiento de *S. pneumoniae* por microbiología convencional, y los otros 2 confirmaron la sospecha clínica, en 2 pacientes con cultivo de LCR negativo, uno de ellos con test de aglutinación por látex positivo para *S. pneumoniae*.⁴

El principal hallazgo de este estudio fue el aumento significativo en la detección de agentes etiológicos por métodos de biología molecular al ser adicionado a los métodos microbiológicos convencionales. La PCR múltiple para bacterias como *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* tienen buena sensibilidad y especificidad, (89% y 100% respectivamente). Además, tiene la ventaja de que no se ve afectada por la congelación o el uso previo de antibióticos. Las técnicas



de biología molecular permiten trabajar solo con material genético, con muestras que ya no sean infectantes y con resultados disponibles dentro de pocas horas, aunque ocasionalmente, al no haber virus viable, puede ser difícil dilucidar el rol causal de los agentes virales. ⁴

En conclusión de este estudio, la adición de la PCR a los métodos microbiológicos convencionales de diagnóstico en las infecciones del SNC, aumenta significativamente la probabilidad de detectar el agente causal. La incorporación rutinaria del diagnóstico molecular permitiría un manejo más oportuno y racional de la enfermedad, evitando tratamientos y estudios empíricos. ⁴

Por otra parte, dado que el diagnóstico de meningitis depende de los signos de inflamación en el líquido cefalorraquídeo, la punción lumbar temprana es crucial. Sin embargo, si hay sospecha de aumento de la presión intracraneal, se debe realizar una tomografía axial computarizada de cráneo para reconocer a aquellos pacientes en los que la punción lumbar está contraindicada. En vista de esta situación de emergencia, los antibióticos se administran con frecuencia incluso en pacientes con sospecha de meningitis viral. En general, esto no perjudica al paciente individual con enfermedad viral. Sin embargo, puede tener un impacto en la frecuencia local de resistencia a los antibióticos, que depende significativamente de la cantidad de antibióticos consumidos. Por lo tanto, no solo es importante reconocer a los pacientes que necesitan antibióticos de inmediato, sino también a aquellos que no necesitan ningún tratamiento antimicrobiano. ⁷

Para paliar esta situación, las características del líquido cefalorraquídeo (LCR) se han utilizado para diferenciar entre meningitis bacteriana y viral. En la mayoría de los estudios, el lactato en LCR (> 4 mmol / l) es un mejor predictor del origen bacteriano que el índice de glucosa (menos de 0,4), el número de glóbulos blancos ($> 10000/10^6$ / l) y el porcentaje de leucocitos polimorfonucleares en LCR ($> 50\%$). El mecanismo del aumento de la concentración de lactato en el LCR de pacientes con meningitis no está claro, pero se ha relacionado con la glucólisis anaeróbica del tejido cerebral debido a una disminución del flujo sanguíneo cerebral y de la captación de oxígeno. Aunque la epidemiología de la MB difiere según la edad, el valor diagnóstico del lactato en LCR es similar entre niños y adultos. ⁷

Dado que ningún parámetro de LCR o sangre ha sido capaz de discriminar entre meningitis bacteriana y vírica, Spanos, Harrell, & Durack, (1989) "han introducido un modelo para el diagnóstico diferencial y validado en series más recientes". Aquí se utilizan cuatro variables independientes para



calcular la probabilidad de meningitis bacteriana (pABM, es decir, probabilidades de meningitis bacteriana en relación con la viral) frente a meningitis viral, a saber, nivel de proteína en el LCR, recuento total de polimorfonucleares en el LCR, nivel de glucosa en sangre y recuento de leucocitos. Se ha demostrado que establecer el punto de corte de pABM en 0,1 es óptimo para la discriminación.⁷

A pesar de esto, se hace necesario buscar en la clínica de los pacientes con meningitis el diagnóstico diferencial de etiología bacteriana versus viral. Aun así, cuando esto se dificulte, es preferible iniciar con la terapia antimicrobiana, ya que el retraso del tratamiento puede implicar complicaciones de mal pronóstico.

Una condición previa para que ocurran las infecciones bacterianas es la capacidad de los patógenos de atravesar la barrera hematoencefálica, donde éstos penetran por un mecanismo transcelular que involucra procesos de pinocitosis. Otro es el recorrido paracelular, donde existe interrupción de uniones entre las células y, finalmente, el mecanismo de migración en leucocitos infectados. La meningitis suele ser aguda, pero también puede ser subaguda, la cual se presenta frecuentemente con dolor de cabeza, fiebre y rigidez en el cuello. Esta sintomatología se observa en 44% de los pacientes con meningitis bacteriana y tiene consecuencias neurológicas permanentes muy graves. Conocer la etiología permite elaborar un diagnóstico oportuno y con ello seleccionar una opción terapéutica adecuada.⁸

En estudios realizados por Ventura Flores R y Failac Rojas V, se comprobó que los *Staphylococcus coagulasa* negativas fueron los aislamientos más frecuentes en 20 y 21.6%, a su vez, dentro de los Gram negativos los más frecuentes fueron *Acinetobacter* spp y *Escherichia coli*, respectivamente. Se concluye el estudio que *Cryptococcus* spp, *Staphylococcus coagulasa* negativas y *Pseudomonas aeruginosa* fueron los agentes etiológicos más comunes aislados de líquido cefalorraquídeo, pero, independientemente del microorganismo oportunista que pueda colonizar, representa un riesgo con consecuencias mortales o secuelas neurológicas que genera pérdida de calidad de vida en los pacientes. Recomendaron aplicar la coloración Gram que, junto con el cultivo y la tinta china, permitirán aislar e identificar los agentes involucrados, aportando datos epidemiológicos de importancia para la población.⁸

Consideraciones acerca de la Meningitis Bacteriana

La epidemiología de la enfermedad es la siguiente:



La incidencia mundial de la meningitis bacteriana es de aproximadamente 1,2 millones de casos al año, en Estados Unidos es de 2 a 10 casos por cada 100, 000 habitantes por año, mientras tanto en el Reino Unido y oeste de Europa es de 1 a 2 casos por 100 000 habitantes por año. Antes de la introducción de las vacunas, el Haemophilus influenza (H. influenza) era el principal causante de las meningitis bacterianas. Actualmente, los principales patógenos son Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae), Neisseria meningitidis (N. meningitidis), estreptococos grupo B y Listeria monocytogenes (L. monocytogenes). Aproximadamente el 80% de los casos de meningitis bacteriana en Estados Unidos son causados por S. pneumoniae y N. meningitidis, este último predominando en menores de 45 años. ⁹

Con respecto a la etiología se comporta de la siguiente forma:

- Streptococcus pneumoniae: Es un coco Gram positivo anaerobio facultativo, es un colonizador habitual de la faringe. Existen más de 90 serotipos antigénicamente diferentes que están determinados por la cápsula de polisacárido. Es el principal germen causal de meningitis en adultos mayores de 20 años; en Estados Unidos es responsable de aproximadamente 58% de los casos. Existen diversos factores que predisponen a la meningitis por S. pneumoniae como neumonía por neumococo, asplenia, inmunodeficiencia, sinusitis u otitis media aguda, diabetes mellitus y etilismo. En pacientes que han sufrido una fractura de la base del cráneo y rinorrea de LCR el neumococo es el agente etiológico más frecuente de meningitis. ^{9, 11, 12, 13}

- Neisseria meningitidis: Es un diplococo Gram negativo aerobio, y es responsable de los brotes epidémicos. Se conocen 13 serogrupos de los cuales los implicados en la meningitis son el A, B, C, Y y W-135. Las cepas de este germen pueden colonizar la nasofaringe de individuos sanos, pero es más frecuente en fumadores (activos o pasivos), en el curso de infecciones respiratorias y varones homosexuales. Afecta principalmente a persona institucionalizadas y con defectos en los factores del complemento (C5-C9). ^{9, 11}

- Listeria monocytogenes: Un bacilo Gram positivo, anaerobio facultativo de crecimiento intracelular, se adquiere al ingerir alimentos contaminados como leche, queso, verduras crudas, carnes mal procesadas y salchichas crudas. Es una causa importante de meningitis en personas mayores de



60 años, embarazadas y personas con inmunodeficiencias, originando un 5 a 8% de los casos de meningitis bacteriana. ^{9, 13}

- Los bacilos Gram negativos como *Escherichia coli* y *Klebsiella* son cada vez más frecuente en personas con enfermedades crónicas como diabetes mellitus y cirrosis. ^{9, 14}
- La meningitis por *Pseudomona aeruginosa* (*P. aeruginosa*) es frecuente en pacientes sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas o traumatismos craneoencefálicos. ⁹
- La infección del SNC por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y estafilococos coagulasa negativo se ve con mayor frecuencia como complicación de un procedimiento neuroquirúrgico, después de un traumatismo craneal penetrante o individuos con hidrocefalia que tienen catéteres de derivaciones ventriculoperitoneales. ^{9, 13}

Diagnóstico por laboratorio de Meningitis Bacteriana:

Para el mismo se debe tomar una muestra de al menos 10ml de líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar. Posteriormente se le realizan al líquido los estudios pertinentes. ⁹

- Estudio citológico y bioquímico del LCR: Normalmente en el LCR hay < 5-10 leucocitos/mm³, en su mayoría mononucleares. En la meningitis bacteriana se observa la presencia de pleocitosis (100 -10. 000 leucocitos/mm³) que indica inflamación meníngea. Aproximadamente 90% de los pacientes tienen un recuento de leucocitos > 100 células/mm³. La ausencia de pleocitosis no descarta el diagnóstico de meningitis bacteriana, ya que 1 a 2% de los pacientes presentan un recuento normal de leucocitos, por ejemplo, inmunocomprometidos o pacientes previamente tratados con antibióticos. El diferencial leucocitario ayuda a predecir el tipo de patógeno que está provocando la infección, si existe predominio de neutrófilos sugiere afectación bacteriana y si hay predominio de linfocitos sugiere infección viral. Las proteínas del LCR normalmente no superan los 40 mg/dl, en las infecciones bacterianas se encuentran elevadas (>45 mg/dl) (8, 11). La concentración de glucosa en LCR depende de la glucemia concomitante, normalmente corresponde cerca de dos tercios de la concentración sanguínea, por tanto, es importante medir la glucosa en sangre previo la punción lumbar. En la



meningitis bacteriana se produce disminución de la glucosa del LCR ($< 40\text{mg/dl}$), como consecuencia del metabolismo bacteriano y es un dato típico, con una sensibilidad de 97% y especificidad 49% para diferenciar de etiología viral. La determinación de la concentración del lactato en LCR sirve para distinguir la infección bacteriana de la vírica, una alta concentración de lactato en el líquido cefalorraquídeo es sugestiva de infección bacteriana con sensibilidad de hasta 96% y especificidad de 100%; a pesar de ello, no es específica para identificar el germen. ^{9, 11, 13, 14}

- Estudio microbiológico de LCR: El cultivo del LCR, se considera como el estándar de oro para el diagnóstico, es positivo en 70 a 85% de los casos antes de la exposición antibiótica. La sensibilidad disminuye un 20% después del pretratamiento con antibióticos, porque la esterilización del LCR ocurre dentro de 2 a 4 horas de la administración del antibiótico. La tinción Gram del LCR detecta rápidamente la presencia de bacterias, con una sensibilidad entre 50-99%, la cual varía dependiendo del organismo *S. pneumoniae* (90%), *N. meningitidis* (70-90%), *L. monocytogenes* (25-35%). El método de amplificación de ADN con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha tenido mayor importancia en el diagnóstico de meningitis bacteriana en los últimos años, porque puede detectar organismos en el LCR durante varios días después del tratamiento antibiótico y es de utilidad en pacientes con resultado negativo en la tinción Gram y cultivo LCR. La PCR presenta una sensibilidad de 87 a 100% y una especificidad de 98 a 100% y detecta infección por neumococo, meningococo, *S. agalactiae*, *Escherichia coli* y *L. monocytogenes*. La prueba de aglutinación de látex en LCR puede utilizarse para determinar rápidamente el microorganismo causante, la sensibilidad para *S. pneumoniae* varía de un 59-100% y *N. meningitidis* entre 22-93%, pero ambos presentan una especificidad de 95 a 100%. La sensibilidad de la aglutinación de látex disminuye en pacientes tratados con antibióticos antes de realizar la punción lumbar. La prueba del lisado de amebocitos de *Limulus* es una prueba diagnóstica rápida para la detección de endotoxinas de gramnegativos en el LCR. ^{9, 13, 14, 15, 16}
- Análisis de sangre: Estudios adicionales al LCR son hemograma, glucosa sérica., nitrógeno ureico, creatinina, electrolitos, hemocultivos. El hemograma presenta leucocitosis con desviación a la izquierda, pero en adultos mayores o personas con inmunodeficiencias no siempre se observa la elevación de los glóbulos blancos. La glucosa sanguínea sirve para realizar la comparación con la glucosa en LCR, una relación glucosa LCR/glucosa-sangre < 0.4 es sugestiva de infección bacteriana. Los



hemocultivos son útiles para detectar germen y la susceptibilidad antibiótica cuando los cultivos de LCR son negativos, no están disponibles o la punción lumbar está contraindicada. Los hemocultivos son positivos en 50 a 80% de los casos y varía según el microorganismo, un 40% a 60% en casos de meningitis por *N. meningitidis* y en 75% en meningitis por *S. pneumoniae*. El rendimiento de los hemocultivos disminuye un 20% en pacientes tratados con antibióticos previamente a la toma de la muestra. (3,11, 13). La procalcitonina, es un marcador serológico de inflamación y el aumento en el valor depende directamente a la carga bacteriana o presencia de endotoxinas y se puede cuantificar a las 3 – 4 horas del inicio de la meningitis bacteriana, tiene un pico a las 12 horas y una vida media de 20 – 36 horas. Es útil para diferenciar meningitis bacteriana de la no bacteriana, concentraciones mayores a 0.2 ng/ml posee 95% de sensibilidad y un 97% de especificidad para meningitis bacteriana pero no define la etiología específica. De igual manera sirve para valorar la respuesta al tratamiento antibiótico al disminuir la concentración de la procalcitonina a las 12 – 24 horas. ^{9, 13, 14, 15, 16, 17}

- Adicionalmente, y en no pocas opciones como única herramienta posible debido a contraindicaciones en la punción lumbar, los estudios imagenológicos resultan de crucial importancia.

De esta manera se resalta la importancia de los estudios de laboratorio, fundamentalmente los exámenes del líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico positivo de meningitis, así como en el diagnóstico diferencial de la etiología viral y bacteriana.

CONCLUSIONES

- La meningitis bacteriana es una enfermedad mortal que requiere de un tratamiento oportuno para mejorar el pronóstico de la misma.
- El estudio del líquido cefalorraquídeo juega un papel fundamental en su diagnóstico, si bien existen situaciones médicas en las cuales está contraindicado.
- Durante el desarrollo del proceso investigativo se confirmó, que el análisis del LCR es una importante herramienta de diagnóstico para diferenciar la meningitis aguda bacteriana de la viral.
- Considerando la limitación diagnóstica de las variables convencionales del LCR (proteínas, glucosa y células), especialmente cuando la tinción de Gram y el cultivo son negativos, el lactato del LCR puede proporcionar información pertinente.



- La biometría hemática y los estudios imagenológicos ayudan a precisar el diagnóstico, especialmente cuando no es posible estudiar el líquido cefalorraquídeo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Juárez Velázquez GE. Métodos diagnósticos de laboratorio clínico para meningitis bacteriana. Evidenc Med Invest Salud [Internet] 2013 [citado 2021 Feb 04]; 6 (1): 22-24. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/evidencia/eo-2013/eo131e.pdf>
2. Julián Jiménez A, Morales Casado MI. Utilidad de las determinaciones analíticas en sangre y líquido cefalorraquídeo para predecir meningitis bacterianas en el servicio de urgencias. Rev Neurol [Internet] 2019 [citado 2021 Feb 04]; 34 (2): 105-113. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485316300858>
3. Duque Parra JE, Vásquez B. Líquidos Cerebroespinal, Cefalorraquídeo o Encéfaloespinal. Una Perspectiva Holística para Terminología Anatómica. Int. J. Morphol. [Internet]. 2020 [citado 2021 Feb 04]; 38(5): 1421-1425. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022020000501421&lng=es.
4. Ramírez Calderón F, Sotelo Jiménez P, Rodríguez Malaver C. Meningitis bacteriana de presentación atípica en paciente adulta mayor: reporte de caso. Acta méd. Peru [Internet]. 2019 [citado 2021 Feb 04]; 36(1): 62-67. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000100010&lng=es.
5. 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. 2017; 35(4):220-8. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=072339&pid=S1728-5917201900010001000003&lng=es
6. Conca N, Santolaya ME, Farfan MJ, Cofré F, Vergara A, Salazar L et al . Diagnóstico etiológico en meningitis y encefalitis por técnicas de biología molecular. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2016 [citado 2021 Feb 04]; 87(1): 24-30. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062016000100005&lng=es.



7. Crespo Zamora MV, Romoleroux Uquillas GC, Vázquez Bajaña VB, Garcés Menéndez NA. Características diferenciais do LCR em meningite viral e bacteriana. RECIAMUC [Internet]. 2020 [citado 2021 Feb 04]; 32 (4): 161-169. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/551/859>
8. Ventura Flores R, Failac Rojas V. Agentes etiológicos de meningitis infecciosa en un hospital referencial de Chiclayo, Perú. Rev Salud Púb Méx [Internet] 2019 [citado 2021 Feb 04]; 61 (2): 101-102. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/spm/2019.v61n2/101-102/es>
9. Chang Fonseca DA, Carrazana Zamora AJ, Gutiérrez López YI. Diagnóstico y tratamiento de la meningitis bacteriana aguda. Rev Med Sinerg [Internet] 2020 [citado 2021 Feb 04]; 5 (6). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2020/rms206a.pdf>
10. Llanio Navarro R, Perdomo González G. Propedéutica Clínica y Semiología Médica. Tomo 2. Capítulo 53 Páginas 749-759
11. Pérez Guerrero P, Montenegro Puche B, Serrano González A, Rodríguez Fernández-Viagas C, Pascual Pérez SF, Fabregas Ruano MT et al. Meningitis Agudas. Medicine 2018;12(54): 3199-3209
12. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. Lancet. 2016; 388(10063): 30036-3047 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30654-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30654-7)
13. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson LJ, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. Edición 19. Volumen 2 Capitulo 164 Paginas 883-906
14. Goldman L, Ausiello DA, Schafer AI. Goldman-Cecil. Tratado De Medicina Interna. Edición 25. Capítulo 412 Paginas 2480-2495
15. Lobo Castro JE. Meningitis bacteriana y viral. Medicina Legal de Costa Rica. 2016; 33(1): 234-245 Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140900152016000100234&lng=es.
16. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect. 2016; 22(3): S37-S62 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>
17. van Ettehoven CN, van de Beek D, Brouwer. Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. Clin Microbiol Infect 2017; 23(9): 601–606 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.04.019>



Segundo Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.



Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses