

# **Sociedad Argentina de Terapia Intensiva**

## **Capítulo Bioquímico**

**Subcomisión de normatización: Gabriela D’Isa, María del Carmen Iñiguez; Sofía Fernández, Alejandra López, Gabriela Quattrocchi**

### **Documento: Recomendaciones sobre el análisis y procesamiento de LCR (año 2019)**

#### **Introducción**

El líquido cefalorraquídeo (LCR), también llamado líquido cerebroespinal es un líquido claro e incoloro que baña las superficies externas del encéfalo y la médula espinal, actuando como amortiguador entre el sistema nervioso y los huesos circundantes.

Mayormente se encuentra en los ventrículos del encéfalo y en el espacio subaracnoideo, que rodea el encéfalo y la médula espinal, y entre las meninges Aracnoides y Piamadre.

Se forma en los plexos coroideos de los ventrículos. Los plexos coroideos son una red de capilares en las paredes de los ventrículos que, a su vez están recubiertos por células endoteliales, que son las que generan el LCR a partir del plasma sanguíneo. Estas células tienen una unión estrecha entre sí, lo que impide que pasen algunas sustancias del plasma, actuando también como barrera selectiva de productos nocivos para el LCR. Esta estructura lleva el nombre de Barrera Hematoencefálica (BHE).

El LCR no es un fluido inerte, es metabólicamente activo y dinámico, circula desde su lugar de producción hasta las granulaciones de Pacchioni ó vellosidades aracnoideas donde es reabsorbido.

La BHE evita el pasaje de macromoléculas y además asegura que la composición del mismo esté extremadamente regulada y constante. Hay ciertos elementos plasmáticos que no atraviesan la BHE y otros que lo hacen en poca cantidad, como las proteínas (albúmina) y los leucocitos. En situaciones donde se altera la BHE, la composición del LCR se altera y su estudio nos permite orientar al diagnóstico de varias patologías.

Es importante destacar que el LCR no es un ultrafiltrado del plasma. Si bien en su composición encontramos agua, proteínas, glucosa, electrolitos, péptidos y leucocitos, se ha demostrado que intervienen mecanismos de difusión y transporte activo de sustancias.

**Tabla 1.** Concentraciones de solutos en plasma y LCR a nivel lumbar en voluntarios sanos.

Sustancia	Plasma	LCR	LCR/Plasma
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	150	147	0.98
K <sup>+</sup> (mmol/L)	4.6	2.8	0.62
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	99	113	1.14
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	4.7	2.2	0.49
Mg <sup>++</sup> (mmol/L)	1.6	2.2	1.39
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	26	23	0.87

\*Adaptación de (3) (4)

La producción de LCR es aproximadamente de unos 500 ml/día con una tasa de recambio es de 4 a 5 veces, siendo el volumen normal en un adulto de 130 a 150 ml y en neonatos de 10 a 60 ml. En condiciones normales el LCR se reabsorbe tan rápido como se forma en los plexos coroideos, lo cual hace que la presión se mantenga constante, entre 7 y 15 mmHg. La reabsorción hacia el plasma la realizan las vellosidades aracnoideas

Una vez formado el LCR en los ventrículos laterales, circula por el Agujero cerebral o Agujero de Silvio al cuarto ventrículo, y desde aquí a través del Agujero de Magendie y del Agujero de Luschka hacia el espacio Subaracnoideo y Médula Espinal. Todo este mecanismo estaría mediado por procesos de difusión desde áreas con equilibrio positivo hacia áreas con equilibrio negativo, además de sincronizarse con el pulso arterial.

### **Funciones del LCR**

Las principales funciones son:

- a) Protección mecánica del SNC: permite amortiguar el peso del encéfalo. Es un “colchón protector” para el SNC.
- b) Mantenimiento del medio interno: es vehículo para transportar sustancias neuromoduladoras como quimiorreceptores y hormonas de la neurohipófisis y del hipotálamo. También nutrientes y productos de desecho del metabolismo cerebral, por ejemplo, el lactato formado luego de una convulsión. Así provee un ambiente químico óptimo para la transmisión del impulso nervioso.
- c) Mantenimiento del volumen: El LCR circula compensando los cambios de presiones sanguíneas.

## Estudio del LCR – Punción Lumbar

El estudio del LCR está indicado para evaluar:

- Infecciones del SNC (bacterianas, micóticas, amebianas, víricas)
- En el caso de pediatría y neonatología existen ciertas indicaciones específicas que son:
  - \*Sepsis neonatal: Neonato con sospecha de sepsis  
Neonato con riesgo de sepsis  
Prematuro con sospecha de sepsis
  - \*Fiebre sin foco en niños de 0-3 meses
  - \*Convulsión febril en < 12 meses
  - \*Celulitis facial o periorbital
- Procesos vasculares (hemorragias subaracnoideas, infartos cerebrales).
- Enfermedades neurológicas degenerativas (desmielinizantes, esclerosis múltiple).
- Evaluación de procesos malignos o metastásicos (leucemias, linfomas).
- Identificación de posibles fistulas nasales u óticas (a través de la determinación de  $\beta$ -Transferrina)

Toma de muestra:

La obtención del LCR se realiza generalmente por Punción Lumbar (PL), también se puede hacer por punción cisternal o ventricular. Estas dos últimas son técnicas neuroquirúrgicas.

La PL es la técnica más frecuente en pacientes con clínica de meningitis. que ingresan por guardia. Se realiza en el espacio ubicado en la intersección entre las apófisis espinosas y las crestas ilíacas, entre L4 y L5. El paciente se coloca sentado o en decúbito lateral, luego de esterilizar la zona se coloca el anestésico local y se realiza la punción lumbar. Inmediatamente se mide la presión de apertura (tabla 2).

**Tabla 2-** Presiones de Apertura

Neonatos	Lactantes	Niño/Adulto
80 – 110 mm H <sub>2</sub> O	< 200 mm H <sub>2</sub> O	50 – 200 mm H <sub>2</sub> O

– Valores de referencia (6) (7) (8) (9)

La cantidad recolectada dependerá exclusivamente de la presión de apertura, ya que si es superior a la normal está contraindicado continuar. El volumen recolectado puede variar de unos pocos ml en niños a 10-20 ml en el adulto.

Se deben recoger 3 tubos estériles sin anticoagulante los cuales serán utilizados en el siguiente orden:

- El primer tubo está destinado a las determinaciones bioquímicas, puede tener contaminación sanguínea producto de la punción No debe usarse para bacteriología por posible contaminación con flora de piel
- El segundo tubo es el indicado para el estudio microbiológico
- El tercer tubo se usa para estudios virológicos del mismo.

Las muestras obtenidas deberán trasladarse al laboratorio lo más pronto posible y serán procesadas inmediatamente, ya que, como todo líquido hipertónico modifica células produciendo lisis y esto altera las características físicas y químicas del LCR.

### **Evaluación del LCR**

- **Observación macroscópica:** El color y el aspecto brindan mucha información acerca de los procesos que ocurren en el SNC

#### **Aspecto**

El LCR normal es de aspecto límpido, todo aquello que modifique estas condiciones puede hacer sospechar patología del SNC (Pero tener en cuenta que un líquido límpido, no descarta patología)

Para evaluar la turbidez debe compararse el tubo del LCR al lado de un tubo con agua destilada, frente a una hoja de papel blanca lisa.

La turbidez indicará aumento de leucocitos (pleocitosis), de proteínas o presencia de bacterias. En el caso de contaminación con líquido de contraste, se presentará oleoso (falsa turbidez)

Se debe informar la presencia de coágulo que puede ocurrir por aumento del fibrinógeno en una punción traumática, por aumento de proteínas o bien por meningitis tuberculosa.

#### **Color**

El LCR normal es de aspecto incoloro

- Un color rojizo sugiere la presencia de sangre, que puede deberse a punción traumática o a una hemorragia subaracnoidea o intracerebral. Para diferenciarlas se deben observar los tres tubos. Si va desapareciendo el color rojizo del primero

al tercer tubo se trata de una punción traumática. En caso contrario puede tratarse de una hemorragia.

- La xantocromía del sobrenadante es un color naranja pálido o amarillento. Aparece a las 2 - 4 hs después de ocurrida la hemorragia subaracnoidea o intracerebral y luego de las 12 hs se intensifica el color amarillo. Se debe a la lisis de los glóbulos rojos, debe tenerse en cuenta que esta lisis ocurre tanto *in vivo* como *in vitro*. El sobrenadante de una muestra traumática es límpido, pero puede existir una falsa xantocromía si se demora el procesamiento de la misma.
- También puede hallarse xantocromía en LCR de pacientes con ictericia (bilirrubina plasmática > 5mg/dl ) o en presencia de hipercolesterolemias. (Tabla 3) Por lo que es frecuente un color xantocrómico en LCR de neonatos.

**Tabla 3 - Aspecto y Color del LCR (10)**

ASPECTO	COLOR
Límpido	Incoloro/Cristal de roca
Ligeramente Turbio/Opalescente	Hemorrágico/Rojizo
Turbio	Xantocrómico

Una vez hecha la observación macroscópica se realizan estudios citológicos y bioquímicos.

- **Citología:**

Del primer tubo se toma una alícuota, luego de homogeneizarlo, y se observa entre porta y cubre a 400 aumentos.

Se recorren todos los campos en guarda griega, observando tanto los bordes como el centro y de allí se establece si es necesario realizar una dilución o no con solución fisiológica o líquido de Turk para el recuento celular en cámara de Neubauer o Fusch Rossenthal.

Los elementos que pueden hallarse son: leucocitos, células tumorales, células endimarias o de los plexos coroides, macrófagos, etc.

Se debe informar recuento total y porcentual de leucocitos presentes Para ello se centrifuga muestra a 3.000 RPM por 5 minutos y con el sedimento se prepara un extendido que se colorea con Giemsa o azul de metileno.

**Tabla 4** – Valores de Referencia (recomendados por bibliografía para pacientes inmunocompetentes) (11) (12)

	Adultos	Niños	Neonatos
Células/mm <sup>3</sup>	< 5	< 10	< 20

El predominio celular es indicativo del origen de la patología. Se tendrá una pleocitosis (aumento celular) con aumento de neutrófilos en las meningitis bacterianas (M.B.) y otros procesos agudos y a expensas de linfocitos en las meningitis víricas (M.V.) y demás procesos crónicos en el 90% de los casos. Puede encontrarse predominio de eosinófilos en las meningitis fúngicas o alérgicas.

**Coloraciones que pueden realizarse en LCR** (Según procedimientos de cada centro asistencial)

**May Grunwald Giemsa:** visualización del predominio celular , PMN, MN

**Tinta china:** Búsqueda de elementos levaduriformes compatibles con *Cryptococcus neoformans*.

**Coloracion de Gram :** Detección de bacterias y hongos

**Ziell Neelsen :** Bacilos ácido alcohol resistentes

- **Bioquímica:** Se procede a centrifugar el primer tubo y del sobrenadante se evaluarán:

a) Glucosa:

La concentración de la misma en LCR tiene correspondencia con la concentración plasmática. Por lo tanto, se debe medir paralelamente la glucemia para poder informar su relación.

La glucosa atraviesa BHE por difusión pasiva y transporte activo.

El valor normal es mayor a 40 mg% o un 50-80% de la glucemia. Para los neonatos puede ser un poco menos.

Disminuye si hay consumo de la misma en el LCR, debido a un aumento leucocitario, presencia de células neoplásicas, de microorganismos; o bien por alteraciones en la BHE.

El déficit del transportador de glucosa, Glut 1 (mutación genética) también genera hipoglucoorraquia debido a la imposibilidad de que se efectúe el transporte de glucosa al SNC

Se encuentra disminuida entonces, en la mayoría de las meningitis bacterianas (M.B.), también estará alterada en meningitis tuberculosa, fúngica, toxoplasmosis, sarcoidosis, hemorragias subaracnoideas, tumores primarios y secundarios del cerebro y plexo coroideo, linfomas, leucemias y carcinomatosis meníngea.

#### b) Proteínas:

En el LCR normal la proteína que se encuentra en mayor concentración (80%) es la albúmina, y en menor concentración (20%) , están presentes la prealbúmina, la alfa 2 microglobulina, la transferrina, la ceruloplasmina y las inmunoglobulinas.

En general (80%) provienen del transporte activo y difusión pasiva de la sangre, dependiendo de componentes fisicoquímicos de las moléculas y de la integridad de la barrera hematoencefálica. Hay un 20% de proteínas que son de síntesis intratecal, en las células epiteliales de los plexos coroideos.

La determinación de Proteínas totales en LCR es utilizada tanto como para evaluar la integridad de la BHE, como para detectar la síntesis in situ en procesos degenerativos del SNC (Neurolúes, esclerosis múltiple, tumores, Guillán Barré, etc.) y procesos obstructivos como embolismos, hemorragias, traumatismos, etc.

En adultos el valor normal no debe superar los 0.3-0.4 g/l siendo en los neonatos un poco más alto (aunque no mayor a 2 g/l) debido a la inmadurez de la BHE.

En general estarán aumentadas en el 80% de las M.B.aunque debe tenerse en cuenta que al inicio podemos encontrarlas normales y que un pequeño porcentaje de Meningitis Víricas (M.V.) cursan con Proteínas aumentadas.

#### c) Lactato

Su concentración es reflejo exclusivo de lo que sucede en el LCR porque en condiciones de pH fisiológico se encuentra ionizado y no atraviesa BHE. Las concentraciones de lactato en LCR indican alteraciones del tejido cerebral de forma casi exclusiva.

El valor esperado o de referencia en el LCR es  $< 2$  mmol/L. El lactato es el producto final de la glicólisis anaeróbica tanto de células como de bacterias.

Estará aumentado en toda situación que genera hipoxia, como isquemia cerebral, enfermedades degenerativas del SNC, en enfermedades tumorales, en hemorragias y sobre todo en meningitis bacteriana.

En este último caso los valores hallados son muy elevados , por eso se lo considera de gran utilidad para orientar hacia dicha patología.

La M.B. causa edema cerebral, con disminución global del flujo sanguíneo e inflamación vascular, pérdida de los mecanismos de autorregulación, vasoespasmos y trombosis. Esto lleva a isquemia cerebral con glicólisis anaeróbica y por consiguiente al aumento del lactato.

- **Estudio virológico:**

Para el estudio virológico se requiere un volumen mínimo de 1-2 ml. Se debe remitir la muestra inmediatamente al laboratorio, pudiéndose conservar en heladera 24 hs.

Debe transportarse refrigerado

Para el traslado de las muestras se debe seguir la recomendación de la OMS usando el triple envase: el Contenedor primario que es el tubo cónico estéril que contendrá la muestra, se envuelve en papel absorbente y se coloca en el Contenedor secundario que contendrá el refrigerante. Este se coloca en un Contenedor externo con una etiqueta de riesgo biológico.

Si la P.L. se realiza buscando un virus, debe realizarse preferentemente a las 72 hs de iniciados los síntomas, momento en que será adecuada la carga viral, y siempre dentro de los primeros 5 días.

Se estudian comúnmente Herpes simple I y II, y Enterovirus. Además, Citomegalovirus (CMV)- Herpes 6 y en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (H.I.V.) se busca infección con virus John Cunningham (JCV), virus que causa leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (la resonancia magnética nuclear es muy característica).

Se pueden realizar también, según la clínica del paciente, Arbovirus productores de encefalitis como SLEV (encefalitis de St. Louis), WNV (virus west nile), EEE y WEE (encefalitis equina del este y del oeste).

- **Identificación de la Muestra:**

Las órdenes médicas deben contener

- Apellido y Nombre,
- DNI,
- Historia Clínica,
- Fecha de nacimiento
- Diagnóstico presuntivo
- Mediación que recibe el paciente: sobre todo si ha recibido antibióticos
- Fecha de toma de muestra
- Hora de toma de muestra



## Encuesta Sobre el procesamiento de Muestras de LCR (2016)

*Desde El Capítulo Bioquímico de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva se realizó una encuesta en la cual participaron 135 bioquímicos tanto de instituciones privadas como públicas donde se atendían adultos y pacientes pediátricos para realizar un consenso sobre el estudio del LCR.*

### Instituciones participantes de la encuesta

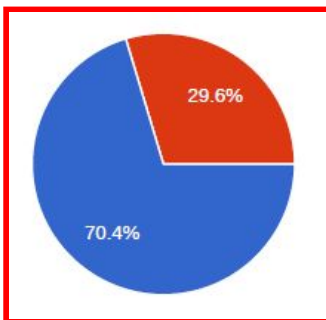
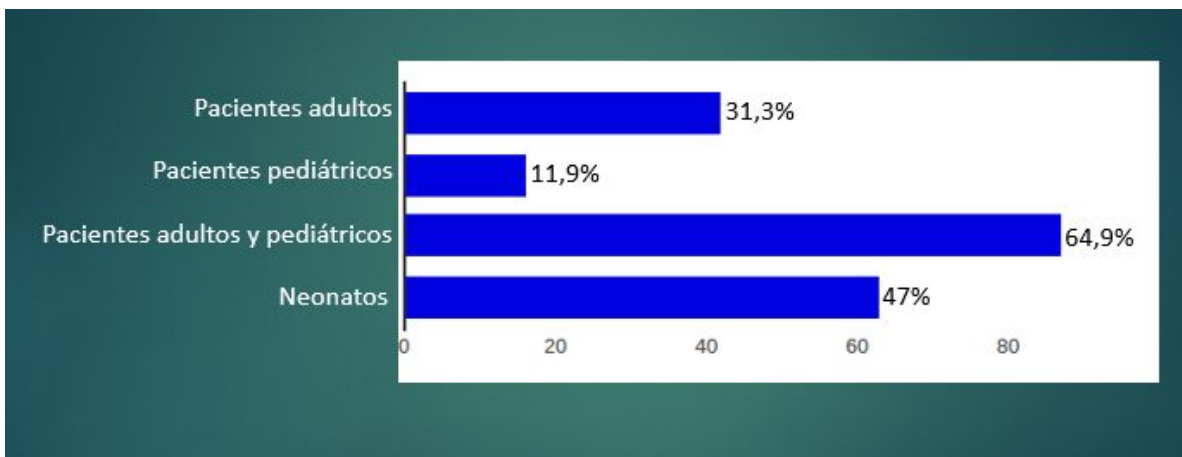


Gráfico 1

El siguiente gráfico indica que participaron de la encuesta un 70.4 % de instituciones privadas y un 29.6 % de instituciones públicas.

### Población estudiada en la encuesta



Según los datos recolectados en las distintas instituciones un 31,3 % fueron adultos, un 11,9 % pediátricos y un 47 % neonatos, un 64,9 % de las instituciones tenían población de adultos y pediátricos

## En qué sector/sección del laboratorio se desempeña como bioquímico?

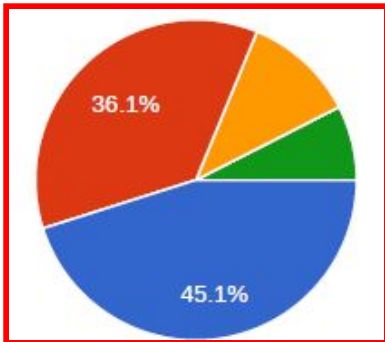


Gráfico 2

Según se muestra, el 45,1 % de los que respondieron la encuesta de la encuesta desarrollan su actividad en guardia, el 36,1 % en laboratorio central , 11,3 % en microbiología y 7.5% en otra áreas

## Criterios de rechazo de muestras

Se pudo establecer que en el 60,6 % de los encuestados existen los siguientes criterios de rechazo de la muestra de LCR.

- ▶ Traumáticas y/o hemorrágicas: **25,6 %**
- ▶ Coaguladas: **30,2 %**
- ▶ Mal conservadas/mal remitidas/ con fecha del día anterior: **15,1 %**
- ▶ Frasco no estéril: **8,1 %**
- ▶ Con heparina (por posibles interferencias en medida de proteínas o análisis bacteriológico): **7 %**
- ▶ Sin rótulo/mal identificadas: **4,7 %**
- ▶ No se rechaza ninguna/ se informa condición de muestra/ se habla con médico: **4,7 %**
- ▶ Escaso volumen/ volumen menor a 0.5 ml: **3,5 %**
- ▶ No refrigeradas para virus/para PCR: **1,1 %**

## Recolección de muestras

La muestra es tomada en el 96,8 % de los casos por Punción Lumbar.

Y sólo en 1,6 % por Punción ventricular y 1,6 % por drenaje ventricular

Se deben remitir 3 tubos al laboratorio con un volumen entre 0.5 ml a 1.0 ml como mínimo.

### Porcentajes de muestras de LCR remitidas al laboratorio según lo solicitado

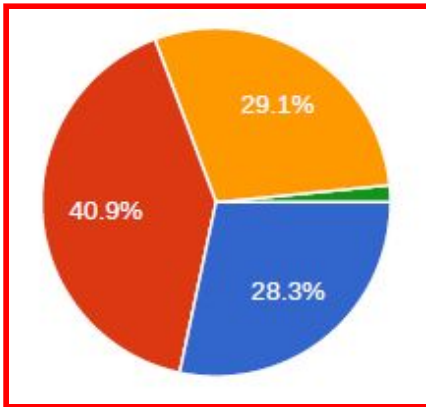


Gráfico 3

Los datos recolectados informan que un 28,3 % recibe un tubo de LCR, el 40,9 % dos tubos, el 29,1 % tres tubos y solo el 1,6 % más de tres tubos.

En el 80,3 % de los casos se observó que el LCR se remite en tubo seco estéril, sólo el 7,1 % en jeringa con anticoagulante y el 21,3 % en tubo seco común.

### Tiempo de procesamiento

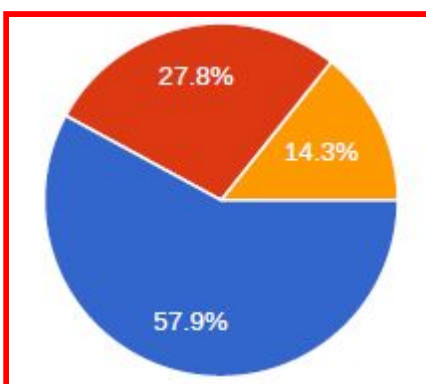


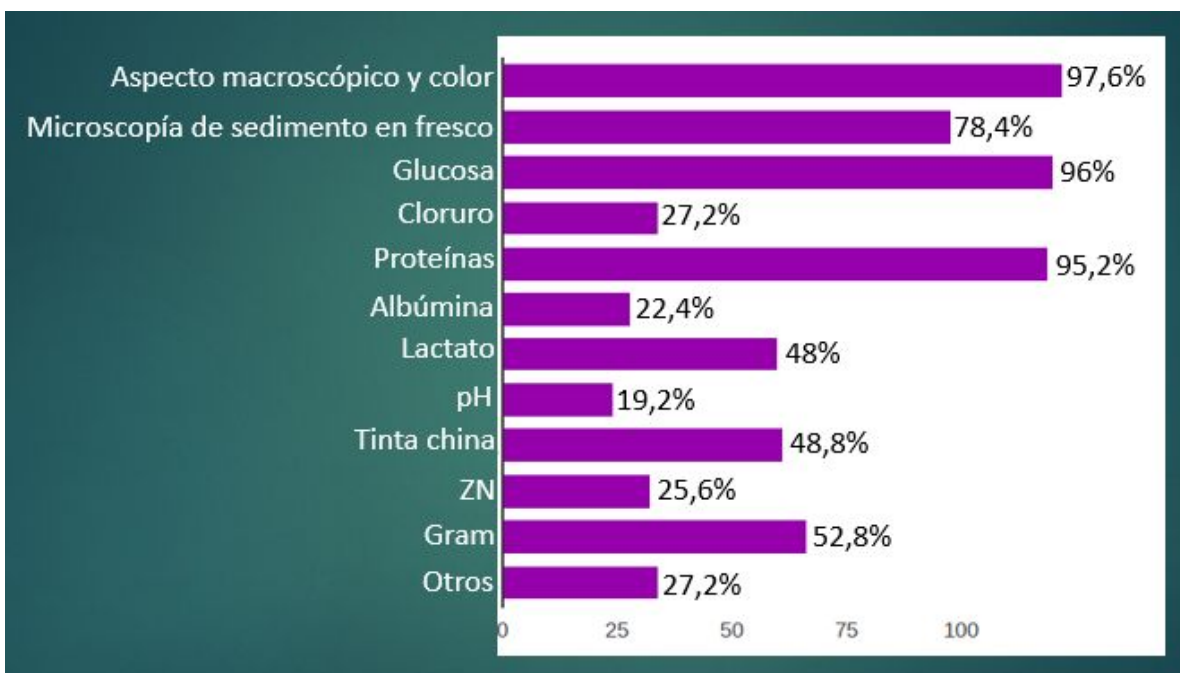
Gráfico 4

Según los datos de la encuesta encontramos que el 57,9 % procesa el líquido antes de los 30 minutos, el 27,8 % antes de 1 hora y el 14,3 % antes de las 2 horas

La recomendación es que el líquido se debe procesar antes de los 30 minutos, tener en cuenta el horario de recolección, dato que debe ser provisto por el médico.

### Determinaciones que se realizan:

- Aspecto macroscópico y color
- Microscopia del sedimento en fresco
- Glucosa
- Proteínas
- Gram
- Tinta China
- Lactato



### Recuento celular

El 96,5 % realiza recuento en cámara. Hoy existen contadores hematológicos que están validados para recuento de células totales de líquidos biológicos (29), (30), (31), (32) pero aún no todos los centros de salud cuentan con dicha tecnología, se espera más evidencia y más experiencias para recomendar su uso.

- **Valores de referencia:** el 86,5 % considera Adultos y niños: 5-10 células. Neonatos: 20-30 células
- Recuento diferencial: el 52,7 % lo realiza en extendido con coloración de Giemsa

El 60,5 % informa como % PMN vs % MN

## Lactato en LCR

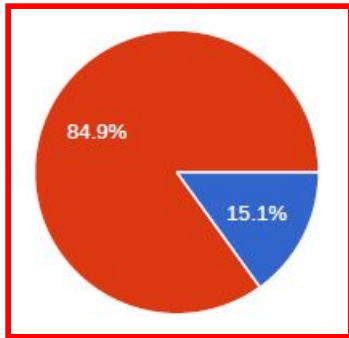


Gráfico 5

Los datos recolectados indican que un 84,9 % realiza Lactato en LCR según solicitud médica y sólo un 15,1 % de los encuestados lo realiza siempre.

- **Métodos para la medición de Lactato en LCR**

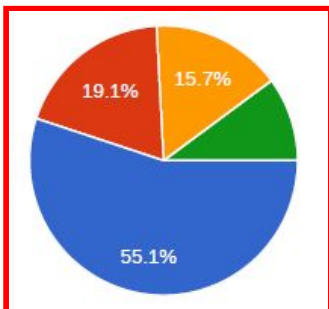


Gráfico 6

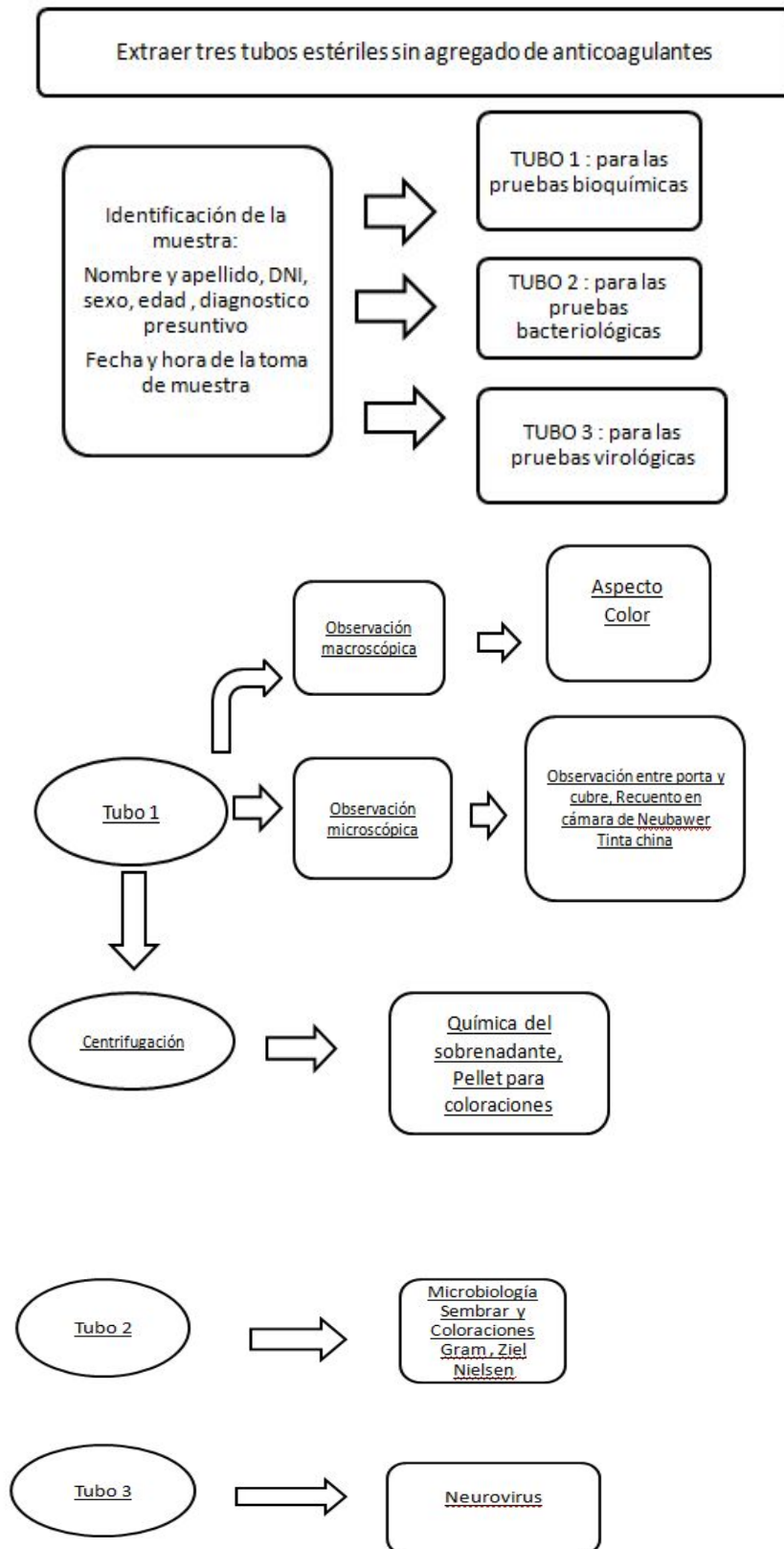
El 55,1 % de los encuestados realiza lactato en equipo de gases multiparamétrico, el 19,1 % con química líquida, 15,7 % con química seca y el 10,1% con otros métodos.

- **Las condiciones pre analíticas para determinar el Lactato fueron:**

En tubo en aerobiosis	3,4 %
En tubo en aerobiosis y procesar inmediatamente	31,1 %
Jeringa en anaerobiosis	26,4 %
Capilar en anaerobiosis	0 %
Ninguna	31,1 %
Otra	8 %

Sería aconsejable incluir en la rutina la determinación de Lactato a todas las muestras de LCR ya que sus valores aumentados orientan al diagnóstico de Meningitis Bacteriana. Puede ser usado el mismo tubo remitido para el físico-químico.

## ALGORITMO SUGERIDO



## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation  
luers S. 2014 May 1; 11:10.
2. Johanson CE1, Duncan JA 3rd, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD  
Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease  
Cerebrospinal Fluid Res. 2008 May 14;5:10.
3. Buishas J, Gould IG, Linninger AA1 A computational model of cerebrospinal fluid  
production and reabsorption driven by Starling forces. Croat Med J. 2014 Oct 30;  
55(5):481-97.
4. Kapusta DR1, Pascale CL, Wainford RD. Brain heterotrimeric  $G\alpha_{i2}$ -subunit  
protein-gated pathways mediate central sympathoinhibition to maintain fluid and  
electrolyte homeostasis during stress FASEB J. 2012 Jul; 26(7):2776-87.
5. Stutchfield PR1, Cooke RW. Electrolytes and glucose in cerebrospinal fluid of  
premature infants with intraventricular hemorrhage: role of potassium in cerebral  
infarction Arch Dis Child. 1989 Apr; 64(4 Spec No):470-5
6. Dres. Wilson E, Oehninger C.- Evolución del conocimiento del LCR desde la  
antigüedad a nuestros días Inst. de Neurología Prof.Ricaldoni-Montevideo - 2007,  
Volumen 10, Número 1-2
7. Doherty CM, Forbes RB Diagnostic Lumbar Puncture Ulster Med J. 2014 May;  
83(2):93-102.
8. Majd SA1, Pourfarzam S, Ghasemi H, Yarmohammadi ME, Davati A, Jaberian M  
Evaluation of pre lumbar puncture position on post lumbar puncture headache J Res  
Med Sci. 2011 Mar;16(3):282-6.
9. Avery RA, Shah SS, Licht DJ, Seiden JA, Huh JW, Boswinkel J, Ruppe MD, Chew A,  
Mistry RD, Liu GT Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in  
children. N Engl J Med. 2010 Aug 26; 363(9):891-3.
- 10- Berdahl JP1, Fleischman D, Zaydlarova J, Stinnett S, Allingham RR, Fautsch MP.  
Body mass index has a linear relationship with cerebrospinal fluid pressure Invest  
Ophthalmol Vis Sci. 2012 Mar 15; 53(3):1422-7.
- 11- Santiago Rodríguez-Segade Villamarín EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL  
LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN -LÍQUIDO  
CEFALORRAQUÍDEO Laboratorio Central, Hospital Clínico Universitario, Santiago  
de Compostela 2006;9:49-56
- 12- Bremell D1, Mattsson N2, Wallin F3, Henriksson J4, Wall M5, Blennow K6,  
Zetterberg H7, Hagberg L Automated cerebrospinal fluid cell count--new reference  
ranges and evaluation of its clinical use in central nervous system infections Clin  
Biochem. 2014 Jan; 47(1-2):25-30.
- 13- Srinivasan L1, Shah SS, Padula MA, Abbasi S, McGowan KL, Harris MC  
Cerebrospinal fluid reference ranges in term and preterm infants in the neonatal  
intensive care unit J Pediatr. 2012 Oct;161(4):729-34.



- 14- Hatipoglu M1, Ulcay A2, Gokce DE2, Turhan V2 Cerebrospinal fluid/blood glucose should be used as a good diagnostic tool and mortality indicator in bacterial meningitis *Am J Emerg Med.* 2014 May;32(5):470.
- 15- Leen WG1, de Wit CJ, Wevers RA, van Engelen BG, Kamsteeg EJ, Klepper J, Verbeek MM, Willemsen MA. Child neurology: differential diagnosis of a low CSF glucose in children and young adults. *Neurology.* 2013 Dec 10; 81(24): e178-81.
- 16- Regenold WT1, Phatak P, Makley MJ, Stone RD, Kling MA. Cerebrospinal fluid evidence of increased extra-mitochondrial glucose metabolism implicates mitochondrial dysfunction in multiple sclerosis disease progression *J Neurol Sci.* 2008 Dec 15;275(1-2):106-12.
- 17- Cunha BA. The clinical and laboratory diagnosis of acute meningitis and acute encephalitis. *Expert Opin Med Diagn.* 2013 Jul; 7(4):343-64.
- 18- Majwala A1, Burke R, Patterson W, Pinkerton R, Muzoora C, Wilson LA, Moore CC. Handheld point-of-care cerebrospinal fluid lactate testing predicts bacterial meningitis in Uganda *Am J Trop Med Hyg.* 2013 Jan; 88(1):127-31.
- 19- Maskin LP1, Capparelli F, Mora A, Hlavnicka A, Orellana N, Díaz MF, Wainsztein N, Del Castillo M. Cerebrospinal fluid lactate in post-neurosurgical bacterial meningitis diagnosis *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Sep; 115(9):1820-5.
- 20- Cecilia Martínez Brú e Isabel Llompart Alabern Recomendaciones para el estudio de las proteínas del líquido cefalorraquídeo - Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular - Comité Científico Comisión de Proteínas1 Documento D, Fase 3, Versión 5 QUÍMICA CLÍNICA 2002; 21 (2) 83-90
- 21- Zhang WM1, Natowicz MR Cerebrospinal fluid lactate and pyruvate concentrations and their ratio *Clin Biochem.* 2013 May; 46(7-8):694-7.
- 22- Shungu DC1, Weiduschat N, Murrough JW, Mao X, Pillemer S, Dyke JP, Medow MS, Natelson BH, Stewart JM, Mathew SJ. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology *NMR Biomed.* 2012 Sep; 25(9):1073-87. doi: 10.1002/nbm.2772. Epub 2012 Jan 27.
- 23- McCaffrey LM1, Petelin A, Cunha BA Systemic lupus erythematosus (SLE) cerebritis versus *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis in a patient with systemic lupus erythematosus on chronic corticosteroid therapy: the diagnostic importance of cerebrospinal fluid (CSF) of lactic acid levels. *Heart Lung.* 2012 Jul-Aug; 41(4):394-7.
- 24- Cunha BA. Cerebrospinal fluid (CSF) lactic acid levels: a rapid and reliable way to differentiate viral from bacterial meningitis or concurrent viral/bacterial meningitis *Clin Microbiol.* 2012 Jan; 50(1):211.
- 25- de Almeida SM1, Boritza K, Cogo LL, Pessa L, França J, Rota I, Muro M, Ribeiro C, Raboni SM, Vidal LR, Nogueira MB, Ellis R Quantification of cerebrospinal fluid lactic acid in the differential diagnosis between HIV chronic meningitis and opportunistic meningitis. *Clin Chem Lab Med.* 2011 May; 49(5):891-6.
- 26- Quagliarello V1, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress *N Engl J Med.* 1992 Sep 17; 327(12):864-72.

- 27- Galeffi F1, Turner DA. Exploiting metabolic differences in glioma therapy, *Curr Drug Discov Technol.* 2012 Dec; 9(4):280-93.
- 28- Salord F1, Boussaid O, Eynard N, Perret C, Grando J, Chacornac R; Value of D (-) lactate determination for the fast diagnosis of meningitis after craniotomy. An initial study *Ann Fr Anesth Reanim.* 1994; 13(5):647-53.
- 29- Buoro S, Peruzzi B, Fanelli A, Seghezzi M, Manenti B, Lorubbio M, Biagioli T, Nannini S, Ottomano C, Lippi G. Two-site evaluation of the diagnostic performance of the Sysmex XN Body Fluid (BF) module for cell count and differential in Cerebrospinal Fluid. *Int J Lab Hematol.* 2018 Feb;40(1):26-33. doi: 10.1111/ijlh.12723. Epub 2017 Sep 3.
- 30- Takemura H, Ai T, Kimura K, Nagasaka K, Takahashi T, Tsuchiya K, Yang H, Konishi A, Uchihashi K, Horii T, Tabe Y, Ohsaka A. Evaluation of cell count and classification capabilities in body fluids using a fully automated Sysmex XN equipped with high-sensitive Analysis (hsA) mode and DI-60 hematology analyzer system. *PLoS One.* 2018 Apr 26;13(4): e0195923. doi: 10.1371/journal.pone.0195923. eCollection 2018.
- 31- Sandhaus LM, Dillman CA, Hinkle WP, MacKenzie JM, Hong G.A New Automated Technology for Cerebrospinal Fluid Cell Counts: Comparison of Accuracy and Clinical Impact of GloCyte, Sysmex XN, and Manual Methods. *Am J Clin Pathol.* 2017 May 1;147(5):507-514. doi: 10.1093/ajcp/aqx026.
- 32- Hod EA, Brugnara C, Pilichowska M, Sandhaus LM, Luu HS, Forest SK, Netterwald JC, Reynafarje GM, Kratz A. Automated cell counts on CSF samples: A multicenter performance evaluation of the GloCyte system. *Int J Lab Hematol.* 2018 Feb;40(1):56-65. doi: 10.1111/ijlh.12728. Epub 2017 Sep 7.
- 33- David Arjona Villanueva, Raúl Borrego Domínguez, Beatriz Huidobro, Labarga, Bárbara Fernández Barrio, Alfonso Verdú Pérez Hipertensión intracraneal - Hospital Virgen de la Salud, Toledo - Asociación Española de Pediatría. Protocolos actualizados al año 2008
- 34- Chen Z1, Wang Y, Zeng A, Chen L, Wu R, Chen B, Chen M, Bo J, Zhang H, Peng Q, Lu J, Meng QH. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis *Clin Chim Acta.* 2012 Oct 9; 413(19-20):1512-5.
- 35- Eross J, Silink M, Dorman D Cerebrospinal fluid lactic acidosis in bacterial meningitis Austr. *Archives of Disease in Childhood,* 1981 sep; 56(9):692-8.
- 36- Süßmuth SD1, Brettschneider J, Spreer A, Wick M, Jesse S, Lewerenz J, Otto M, Tumani H Current cerebrospinal fluid diagnostics for pathogen-related diseases *Nervenarzt.* 2013 Feb; 84(2):229-44.
- 37- Watson MA1, Scott MG. Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid *Clin Chem.* 1995 Mar; 41(3):343-60.
- 38- Publicación de contenido científico editada por GT Laboratorio S.R.L. Necochea 3274 Rosario N° 10 Abril 2013
- 39- Quaglia A1, Karlsson M, Larsson M, Taylor WR, Diep NT, Trinh DT, Trung NV, Van Kinh N, Wertheim HF. Total lactate dehydrogenase in cerebrospinal fluid for identification of bacterial meningitis. *J Med Microbiol.* 2013 Nov; 62(Pt 11):1772-3.

- 40- Leen WG<sup>1</sup>, Willemsen MA, Wevers RA, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid glucose and lactate: age-specific reference values and implications for clinical practice. *PLoS One*. 2012; 7(8): e42745.
- 41- Stein M<sup>1</sup>, Schomacher J, Scharbrodt W, Preuss M, Oertel MF Cerebrospinal fluid lactate concentration after withdrawal of metabolic suppressive therapy in subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2012; 114:333-7. doi: 10.1007/978-3-7091-0956-4\_64.
- 42- Cunha BA. Cerebrospinal fluid lactic acid levels: accurate, fast, and inexpensive Cerebrospinal fluid lactic acid levels: accurate, fast, and inexpensive. *Crit Care Med*. 2011 Oct; 39(10):2383-4.
- 43- Sakushima K<sup>1</sup>, 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 Apr; 62(4):255-62.
- 44- Magner M<sup>1</sup>, Szentiványi K, Svandová I, Ješina P, Tesařová M, Honzík T, Zeman J. Elevated CSF-lactate is a reliable marker of mitochondrial disorders in children even after brief seizures *Eur J Paediatr Neurol*. 2011 Mar;15(2):101-8.
- 45- Price M<sup>1</sup>, Betancourt-Quiroz M, Price JL, Toffaletti DL, Vora H, Hu G, Kronstad JW, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans* requires a functional glycolytic pathway for disease but not persistence in the host. *MBio*. 2011 Jun 7; 2(3): e00103-11.
- 46- Zhang H, Wang X, Yang Y, Wu J. Meningitis in patients with a Gram-negative direct cerebrospinal fluid examination: the value of cytochemical markers for the differential diagnosis *Crit Care*. 2011; 15(5):439.
- 47- Prasad K<sup>1</sup>, Sahu JK. Cerebrospinal fluid lactate: is it a reliable and valid marker to distinguish between acute bacterial meningitis and aseptic meningitis? *Crit Care*. 2011; 15(1):104.
- 48- Rose CF Increase brains lactate in hepatic encephalopathy: cause or consequence? *Neurochem Int*. 2010 Nov; 57(4):389-94. doi: 10.1016/j.neuint.2010.06.012. Epub 2010 Jul 2
- 49- Huy NT<sup>1</sup>, 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(6): R240.
- 50- Benoist JF<sup>1</sup>, Alberti C, Leclercq S, Rigal O, Jean-Louis R, Ogier de Baulny H, Porquet D, Biou D Cerebrospinal fluid lactate and pyruvate concentrations and their ratio in children: age-related reference intervals. *Clin Chem*. 2003 Mar; 49(3):487-94.