Revista esprint Investigación

https://rei.esprint.tech
Vol. 5 N° Esp.2, Edición Especial 2026 (364-379) ISSN: 2960-8317
Salud y Ciencias de la Vida

Artículo de revisión

Biomarcadores en líquido cefalorraquideo para diferenciar meningitis bacteriana, viral y tuberculosa en adultos

Cerebrospinal fluid biomarkers for differentiating bacterial, viral, and tuberculous meningitis in adults

Leslie Samantha Mora Alcoser*
Universidad Nacional de Chimborazo
Riobamba - Ecuador
samymoraalcoser@gmail.com
https://orcid.org/0009-0004-8623-3901

Aida Mercedes Balladares Saltos
Universidad Nacional de Chimborazo
Riobamba - Ecuador
aballades@unach.edu.ec
https://orcid.org/0000-0003-2286-4726

***Correspondencia:**
samymoraalcoser@gmail.com

Cómo citar este artículo:
Mora, L., & Balladares, A. (2026). Biomarcadores en líquido cefalorraquideo para diferenciar meningitis bacteriana, viral y tuberculosa en adultos. *Esprint Investigación, 5*(Esp.2), 364-379. https://doi.org/10.61347/ei.v5iEsp.2.409

Recibido: *10 de septiembre de 2026*
Aceptado: *12 de octubre de 2026*
Publicado: *30 de octubre de 2026*

Copyright: Derechos de autor 2026 Leslie Samantha Mora Alcoser, Aida Mercedes Balladares Saltos.

Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0.

Resumen: La meningitis bacteriana, viral y tuberculosa representa un desafío diagnóstico debido a la similitud de sus manifestaciones clínicas y a la necesidad de identificar oportunamente su etiología para orientar el tratamiento. El objetivo de esta investigación fue analizar sistemáticamente la evidencia científica sobre el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) empleados para diferenciar estas infecciones en adultos. Se realizó una revisión sistemática conforme a las recomendaciones PRISMA 2020, mediante búsquedas en Scopus, PubMed y Redalyc de estudios publicados entre 2021 y 2026. Se incluyeron investigaciones originales que evaluaron biomarcadores del LCR y proporcionaron información para la diferenciación etiológica. De 113 registros identificados, se seleccionaron 13 estudios para la síntesis cualitativa. Los resultados evidenciaron la utilidad potencial de biomarcadores inflamatorios, metabólicos y proteómicos, entre los que destacaron procalcitonina, NGAL o lipocalina 2, NLRP3, S100B, adenosina desaminasa y diversos perfiles proteicos. Los modelos que combinaron parámetros celulares, bioquímicos e inflamatorios alcanzaron áreas bajo la curva ROC de 0,849 y 0,949 para diferenciar meningitis bacteriana y tuberculosa. Se concluyó que los biomarcadores del LCR constituyen herramientas complementarias para fortalecer el diagnóstico diferencial de meningitis en adultos. Sin embargo, la heterogeneidad metodológica y las diferencias entre grupos comparadores evidenciaron la necesidad de validar y estandarizar estos indicadores mediante estudios multicéntricos antes de su aplicación clínica generalizada.

Palabras clave: Biomarcadores, diagnóstico diferencial, líquido cefalorraquídeo, meningitis bacteriana, meningitis tuberculosa.

Abstract: *Bacterial, viral, and tuberculous meningitis pose a diagnostic challenge due to the similarity of their clinical manifestations and the need to promptly identify their etiology to guide treatment. This study aimed to systematically analyze the scientific evidence on the diagnostic performance of cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers used to differentiate these infections in adults. A systematic review was conducted following the PRISMA 2020 reporting guidelines, with searches performed in Scopus, PubMed, and Redalyc for studies published between 2021 and 2026. Original studies evaluating CSF biomarkers and providing information for etiological differentiation were included. Of the 113 records initially identified, 13 studies were selected for qualitative synthesis. The results highlighted the diagnostic potential of inflammatory, metabolic, and proteomic biomarkers, including procalcitonin, NGAL or lipocalin-2, NLRP3, S100B, adenosine deaminase, and various protein profiles. Models combining cellular, biochemical, and inflammatory parameters achieved areas under the receiver operating characteristic curve of 0.849 and 0.949 for differentiating bacterial from tuberculous meningitis. It was concluded that CSF biomarkers represent complementary tools for improving the differential diagnosis of meningitis in adults. However, methodological heterogeneity and differences among comparison groups highlighted the need to validate and standardize these biomarkers through multicenter studies before their widespread clinical implementation.*

Keywords*: bacterial meningitis, biomarkers, cerebrospinal fluid, differential diagnosis, tuberculous meningitis.*

1. Introducción

La meningitis constituye un proceso inflamatorio de las meninges, asociado principalmente con infecciones bacterianas, virales o tuberculosas, cuya evolución puede ocasionar complicaciones neurológicas graves e incluso la muerte. Aunque estas etiologías comparten manifestaciones clínicas similares, presentan mecanismos fisiopatológicos, pronósticos y tratamientos diferentes. Por ello, la identificación temprana del agente causal resulta fundamental para establecer un abordaje terapéutico oportuno y reducir el riesgo de complicaciones (Alnomasy et al., 2021; Rodrigues, 2022).

La meningitis bacteriana representa una de las formas más graves de esta enfermedad y se produce por la invasión de las leptomeninges y el espacio subaracnoideo por microorganismos como *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. La multiplicación bacteriana en el líquido cefalorraquídeo (LCR) desencadena una respuesta inflamatoria intensa que altera la barrera hematoencefálica y puede provocar edema cerebral, daño vascular y lesión neuronal, comprometiendo la evolución clínica de los pacientes (Trocha et al., 2021; Cerda-Mancillas et al., 2022; Liu et al., 2025).

En contraste, la meningitis viral constituye una de las principales causas de meningitis aséptica y se relaciona frecuentemente con enterovirus, aunque también puede asociarse con el virus del herpes simple y el de la varicela-zóster. Generalmente presenta una evolución menos grave que la bacteriana y se caracteriza por fiebre, cefalea y rigidez de nuca. Su perfil del LCR suele mostrar predominio linfocitario, glucosa conservada y proteínas normales o ligeramente elevadas (Kohil et al., 2021; Valverde et al., 2021).

Por otra parte, la meningitis tuberculosa es una infección del sistema nervioso central causada por *Mycobacterium tuberculosis*, cuya evolución suele ser subaguda y puede manifestarse mediante cefalea, fiebre, convulsiones y alteraciones neurológicas progresivas. Su diagnóstico representa un desafío debido a la baja concentración de bacilos en el LCR y a la similitud clínica con otras meningitis. En consecuencia, las pruebas microbiológicas y moleculares son importantes para favorecer su identificación temprana (Manyelo et al., 2021; Huynh et al., 2022; Seid et al., 2023).

El líquido cefalorraquídeo constituye un componente esencial del sistema nervioso central, responsable de contribuir a la protección mecánica y al mantenimiento del equilibrio fisiológico cerebral. Debido a su estrecha relación con las estructuras nerviosas, las modificaciones en su composición celular, bioquímica e inmunológica pueden reflejar procesos infecciosos e inflamatorios. Por esta razón, su análisis representa una herramienta fundamental para el diagnóstico diferencial de las infecciones del sistema nervioso central (Ngo et al., 2021; Rodrigues, 2022).

Entre los principales parámetros evaluados en el LCR se encuentran el recuento leucocitario, las concentraciones de proteínas y glucosa, el lactato y diversos mediadores inflamatorios. Estos indicadores presentan variaciones relacionadas con el agente infeccioso y permiten identificar patrones compatibles con meningitis bacteriana, viral o tuberculosa. Sin embargo, su interpretación requiere considerar las características clínicas del paciente y los resultados de las pruebas complementarias, debido a la superposición de algunos perfiles diagnósticos (Alnomasy et al., 2021; Yao et al., 2024).

Los biomarcadores convencionales permiten establecer diferencias entre las principales etiologías de meningitis mediante la evaluación de parámetros celulares y bioquímicos. La meningitis bacteriana suele presentar pleocitosis con predominio neutrofílico, proteínas elevadas y glucosa disminuida, mientras que la viral se caracteriza frecuentemente por predominio linfocitario y glucosa conservada. En la meningitis tuberculosa también pueden observarse concentraciones elevadas de proteínas y reducción de glucosa, lo que dificulta su diferenciación mediante indicadores aislados (Rodrigues, 2022; Luo et al., 2021).

Además de los indicadores tradicionales, diferentes investigaciones han examinado biomarcadores inmunológicos y moleculares para mejorar la diferenciación etiológica de las meningitis. Manyelo et al. (2021) analizaron el potencial diagnóstico de mediadores inflamatorios como IL-6, IL-1β y TNF-α, mientras que Huang et al. (2022) estudiaron proteínas del LCR relacionadas con la identificación de meningitis tuberculosa. Estos hallazgos sugieren que los perfiles inmunológicos y proteómicos pueden proporcionar información complementaria para fortalecer la clasificación diagnóstica.

De manera complementaria, los estudios metabolómicos han identificado alteraciones en la composición del LCR asociadas con distintas infecciones meníngeas. Mason y Solomons (2021) describieron modificaciones en aminoácidos, ácidos orgánicos, nucleótidos y carbohidratos relacionadas con la meningitis tuberculosa. Por su parte, Al-Mekhlafi et al. (2021) investigaron la utilidad de las fosfatidilcolinas libres para distinguir infecciones bacterianas y virales del sistema nervioso central, evidenciando el potencial de los perfiles metabólicos como herramientas diagnósticas complementarias.

Entre los biomarcadores emergentes destaca la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), debido a su capacidad potencial para distinguir la meningitis bacteriana de otras etiologías. Wang et al. (2023) identificaron concentraciones superiores de NGAL en pacientes con meningitis bacteriana frente a aquellos con meningitis tuberculosa. De igual manera, Obreja et al. (2022) evaluaron este indicador junto con la proteína de unión a heparina y S100B, destacando su posible contribución al diagnóstico diferencial.

Otros estudios han examinado moléculas relacionadas con la respuesta inflamatoria y el daño neurológico para ampliar las alternativas diagnósticas. Gong et al. (2022) investigaron el potencial de NLRP3 en el diagnóstico y pronóstico de la meningitis bacteriana, mientras que Baran et al. (2023) evaluaron ALOX5, S100B, DEFA1 y GFAP en meningitis infecciosa. Por su parte, Zachariassen et al. (2024) analizaron la tenascina-C en pacientes con infecciones del sistema nervioso central, aportando evidencia sobre posibles biomarcadores complementarios.

En relación con la meningitis viral, el análisis del LCR suele evidenciar predominio de células mononucleares, concentraciones de proteínas normales o ligeramente elevadas y valores de glucosa generalmente conservados. No obstante, estos hallazgos pueden variar según la fase evolutiva y el agente infeccioso. Tampubolon et al. (2026) estudiaron el perfil del LCR en pacientes con sospecha de meningitis viral, resaltando la utilidad de los parámetros celulares y bioquímicos para orientar el diagnóstico clínico.

A pesar de estos avances, los biomarcadores convencionales y emergentes presentan limitaciones relacionadas con la superposición de resultados entre las diferentes etiologías. Por ello, algunas investigaciones han propuesto combinar parámetros citoquímicos, inflamatorios y moleculares para mejorar la discriminación diagnóstica. Luo et al. (2021) desarrollaron un modelo orientado a diferenciar meningitis tuberculosa y bacteriana, mientras que Zhang et al. (2026) investigaron la combinación de procalcitonina y porcentaje de neutrófilos del LCR como indicadores diagnósticos.

En este contexto, persiste la necesidad de integrar y comparar la evidencia científica sobre el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores del LCR utilizados para diferenciar la meningitis bacteriana, viral y tuberculosa en adultos. Aunque diversas investigaciones han evaluado parámetros celulares, bioquímicos, inmunológicos, metabólicos y moleculares, sus resultados presentan variaciones relacionadas con las poblaciones, las metodologías diagnósticas y los puntos de corte empleados. Estas diferencias dificultan establecer qué indicadores ofrecen mayor capacidad discriminativa entre las etiologías estudiadas.

Por ello, resulta necesario realizar una revisión sistemática que permita identificar, organizar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores del LCR. La presente investigación tuvo como objetivo analizar sistemáticamente la evidencia científica disponible sobre el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo empleados para diferenciar la meningitis bacteriana, viral y tuberculosa en adultos. Para orientar el estudio se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué rendimiento diagnóstico presentan los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo para diferenciar la meningitis bacteriana, viral y tuberculosa en adultos?

2. Metodología

La investigación se desarrolló mediante una revisión sistemática de la literatura, siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020 para el reporte de las etapas de identificación, selección, evaluación y síntesis de la evidencia científica. Estas directrices permitieron organizar el procedimiento metodológico y presentar de manera estructurada las decisiones adoptadas durante la revisión, con el propósito de favorecer la transparencia, la reproducibilidad y el rigor científico del estudio (Page et al., 2021).

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios originales publicados entre 2021 y 2026, disponibles en texto completo y redactados en inglés, español o portugués. Las investigaciones debían evaluar biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes adultos con meningitis bacteriana, viral o tuberculosa y proporcionar información relevante para su diferenciación etiológica. Se consideraron estudios cuyos grupos diagnósticos estuvieran claramente definidos y cuyos resultados permitieran establecer comparaciones entre las etiologías analizadas.

Se consideraron investigaciones observacionales o experimentales que reportaron mediciones directas de biomarcadores del LCR, incluidos el recuento leucocitario, la glucosa, las proteínas totales, el lactato, la procalcitonina y las interleucinas. También se admitieron estudios que evaluaron indicadores inflamatorios, metabólicos o moleculares relacionados con el diagnóstico diferencial de la meningitis. Se requirió que los resultados correspondientes a las etiologías estudiadas estuvieran suficientemente diferenciados para permitir su análisis comparativo.

Se excluyeron protocolos sin resultados y registros duplicados. También se descartaron investigaciones realizadas exclusivamente en población pediátrica, estudios sin mediciones de biomarcadores del LCR y publicaciones que no permitieron establecer comparaciones diagnósticas entre las etiologías de interés. Se excluyeron los documentos publicados fuera del periodo establecido y aquellos cuyo texto completo no estuvo disponible.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos Scopus, PubMed y Redalyc, seleccionadas por su cobertura de publicaciones científicas relacionadas con las ciencias de la salud y las enfermedades infecciosas. La estrategia se estructuró a partir de cuatro componentes vinculados con el objetivo de investigación: líquido cefalorraquídeo, biomarcadores, etiología de la meningitis y población adulta. Para recuperar los registros se emplearon términos en inglés combinados mediante los operadores booleanos AND y OR.

En Scopus, la búsqueda se efectuó en los campos de título, resumen y palabras clave mediante el operador TITLE-ABS-KEY. Se incorporaron los términos *cerebrospinal fluid*, *biomarker*, *diagnostic marker*, *bacterial meningitis*, *viral meningitis*, *tuberculous meningitis*, *adult* y *young adult*. Se aplicaron filtros correspondientes al periodo 2021-2026 y al idioma inglés. En PubMed y Redalyc se utilizaron combinaciones equivalentes de términos para identificar publicaciones relacionadas con las etiologías investigadas.

La búsqueda bibliográfica se efectuó el 7 de septiembre de 2026 y permitió identificar inicialmente 113 registros distribuidos entre las tres bases de datos. De estos, 106 correspondieron a Scopus, seis a PubMed y uno a Redalyc. Los registros identificados constituyeron el conjunto inicial de publicaciones sometidas al procedimiento de selección y aplicación de los criterios de elegibilidad. Las ecuaciones utilizadas y el número de registros recuperados en cada fuente se presentan en la tabla 1.

Tabla 1

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Base de datos	Cadena de búsqueda	N.º de estudios
Scopus	TITLE-ABS-KEY("cerebrospinal fluid") AND TITLE-ABS-KEY(biomarker OR "diagnostic marker") AND TITLE-ABS-KEY("bacterial meningitis" OR "viral meningitis" OR "tuberculous meningitis") AND TITLE-ABS-KEY(adult OR "young adult") AND LIMIT-TO(LANGUAGE, "English") AND PUBYEAR > 2020 AND PUBYEAR < 2027	106
PubMed	("cerebrospinal fluid") AND (biomarker OR "diagnostic marker") AND ("bacterial meningitis" OR "viral meningitis" OR "tuberculous meningitis") AND (adult OR "young adult")	6
Redalyc	("cerebrospinal fluid") AND (biomarker OR "diagnostic marker") AND ("bacterial meningitis" OR "viral meningitis" OR "tuberculous meningitis") AND (adult OR "young adult")	1
Total		113

Nota. La búsqueda bibliográfica se realizó el 7 de septiembre de 2026. Los registros corresponden a los resultados iniciales obtenidos antes de la eliminación de duplicados y la aplicación de los criterios de elegibilidad. Las cadenas se presentan según la estrategia de búsqueda reportada.

Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se realizó mediante un procedimiento estructurado que consideró las características metodológicas de cada investigación. Para ello, se seleccionaron instrumentos de evaluación crítica según el diseño de los estudios, con el propósito de identificar posibles limitaciones que comprometieran la validez de sus resultados. Este procedimiento permitió valorar la calidad metodológica de la evidencia incorporada a la revisión sistemática.

Para los estudios observacionales se aplicaron las listas de evaluación crítica del Joanna Briggs Institute (JBI), seleccionadas según el diseño metodológico correspondiente. Se consideraron investigaciones de cohorte, transversales, de casos y controles y series de casos, cuando resultaron pertinentes. La valoración comprendió aspectos relacionados con la selección de participantes, medición de variables, identificación de factores de confusión, procedimientos estadísticos y consistencia de los resultados reportados.

En las investigaciones orientadas a evaluar el rendimiento diagnóstico de biomarcadores del LCR, se examinaron aspectos relacionados con la selección de pacientes, la aplicación de la prueba índice y la utilización de estándares de referencia apropiados. También se consideró la correspondencia temporal entre la medición del biomarcador y la confirmación diagnóstica. Estos criterios permitieron identificar posibles fuentes de sesgo relacionadas con los procedimientos utilizados para diferenciar las etiologías de meningitis.

La evaluación fue realizada de manera independiente por dos revisores, quienes examinaron el cumplimiento de los criterios establecidos en los instrumentos seleccionados. Los estudios fueron clasificados en categorías de riesgo de sesgo bajo, moderado o alto, de acuerdo con los resultados de la valoración metodológica. Las discrepancias entre los evaluadores se resolvieron mediante discusión y consenso; cuando no se alcanzó un acuerdo, se recurrió a la intervención de un tercer evaluador.

Extracción y síntesis de datos

La extracción de información se realizó mediante una matriz estructurada que permitió organizar de manera homogénea las características metodológicas y los principales hallazgos de los estudios incluidos. Se recopilaron datos correspondientes al autor, año de publicación, país, diseño metodológico, tamaño muestral y características de la población. También se registraron las etiologías evaluadas, los criterios diagnósticos, los grupos de comparación y los biomarcadores analizados en el líquido cefalorraquídeo.

Se extrajeron los valores y concentraciones reportados de los principales parámetros del LCR, incluidos recuento leucocitario, glucosa, proteínas totales, lactato, procalcitonina, interleucinas y otros biomarcadores inflamatorios, metabólicos o moleculares. Cuando estuvieron disponibles, se registraron los puntos de corte y los indicadores de rendimiento diagnóstico, como sensibilidad, especificidad, valores predictivos y área bajo la curva ROC. También se recopilaron las diferencias observadas entre etiologías y las limitaciones metodológicas de cada investigación.

Posteriormente, se desarrolló una síntesis narrativa y temática de los resultados, organizada según los biomarcadores evaluados y las etiologías de meningitis estudiadas. El análisis permitió identificar los indicadores más investigados, comparar sus características entre meningitis bacteriana, viral y tuberculosa, y examinar su rendimiento diagnóstico. Debido a la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios, se consideraron las características poblacionales, los criterios diagnósticos, las técnicas de medición y los indicadores reportados.

3. Resultados

Selección de estudios

La selección de estudios se desarrolló conforme a las recomendaciones de PRISMA 2020. Durante la fase de identificación se recuperaron 113 registros procedentes de Scopus (n = 106), PubMed (n = 6) y Redalyc (n = 1). Tras eliminar cuatro registros duplicados, se obtuvieron 109 publicaciones únicas para el cribado. En esta etapa se examinaron los títulos y resúmenes, considerando su relación con el objetivo y los criterios de elegibilidad establecidos.

Durante el cribado se excluyeron 89 publicaciones que no cumplieron los criterios establecidos, por lo que se solicitaron 20 documentos para su recuperación. De estos, seis no estuvieron disponibles en texto completo y 14 fueron evaluados para determinar su elegibilidad. Finalmente, se excluyó un artículo y se incorporaron 13 estudios a la síntesis cualitativa. El proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión se presenta en el diagrama de flujo PRISMA 2020 (figura 1).

Riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo de los 13 estudios incluidos evidenció que nueve investigaciones (69,23 %) presentaron bajo riesgo, tres (23,08 %) fueron clasificadas con riesgo moderado y una (7,69

%) mostró alto riesgo. Estos resultados indicaron un predominio de estudios con valoraciones metodológicas favorables, aunque se identificaron posibles fuentes de sesgo relacionadas con los diseños de investigación y los procedimientos diagnósticos utilizados. La distribución de los estudios según las categorías evaluadas se presenta en la figura 2.

Figura 1

Diagrama de flujo PRISMA 2020

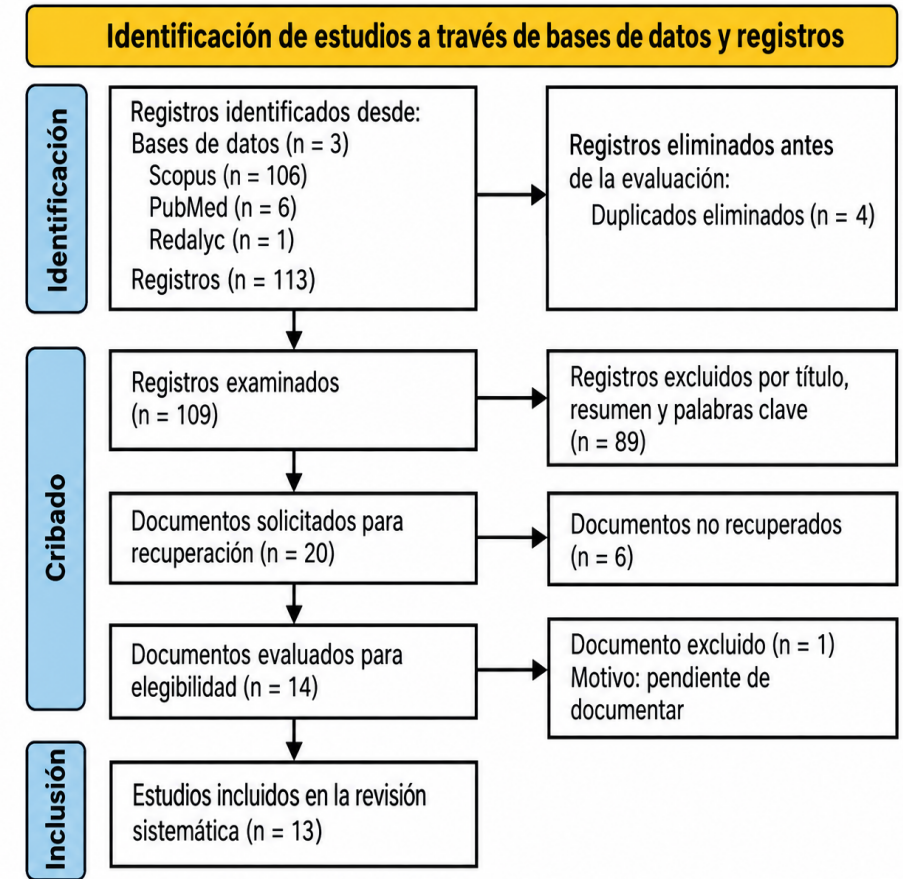
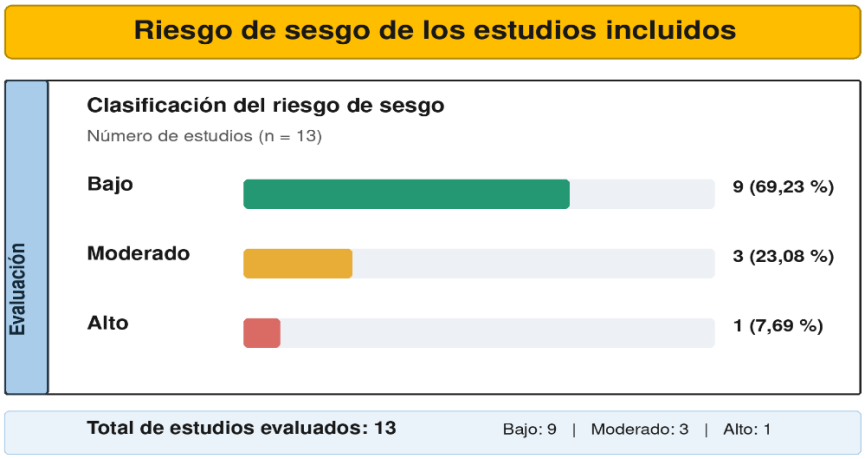


Figura 2

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos



Biomarcadores del líquido cefalorraquídeo evaluados para la diferenciación de meningitis bacteriana, viral y tuberculosa en adultos

Los 13 estudios incluidos evaluaron diversos biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) relacionados con la respuesta inflamatoria, los mecanismos inmunológicos y las alteraciones metabólicas presentes en las infecciones meníngeas. Los indicadores comprendieron proteínas inflamatorias, enzimas, metabolitos, parámetros celulares y perfiles proteómicos. Su rendimiento diagnóstico se examinó mediante diferentes procedimientos, incluidos análisis de sensibilidad y especificidad, curvas ROC y modelos de clasificación etiológica.

Las investigaciones presentaron diferencias en los biomarcadores seleccionados, las características de las poblaciones y las etiologías comparadas. Algunos estudios se enfocaron en distinguir meningitis bacteriana y tuberculosa, mientras que otros examinaron formas bacterianas y virales o incorporaron infecciones adicionales. Entre los biomarcadores evaluados destacaron la procalcitonina, NGAL o lipocalina 2, NLRP3, S100B, adenosina desaminasa, tenascina-C y diferentes proteínas y metabolitos del líquido cefalorraquídeo.

Los estudios comunicaron resultados variables de rendimiento diagnóstico según el biomarcador y las condiciones de evaluación. Algunas investigaciones identificaron mayor capacidad discriminativa mediante combinaciones de indicadores celulares, bioquímicos e inmunológicos, mientras que otras describieron diferencias en sus concentraciones sin presentar medidas completas de precisión diagnóstica. Las características de las 13 investigaciones, los biomarcadores evaluados, las etiologías comparadas y los principales hallazgos se presentan en la tabla 2.

Tabla 2

Biomarcadores del líquido cefalorraquídeo evaluados para la diferenciación de meningitis bacteriana, viral y tuberculosa en adultos

Autor(es)	Población	Biomarcadores evaluados	Etiologías comparadas	Rendimiento diagnóstico y principales hallazgos
Zhang et al. (2026)	125 pacientes con meningitis bacteriana y 56 con tuberculosa	Procalcitonina y porcentaje de neutrófilos en LCR	Bacteriana frente a tuberculosa	La combinación de ambos indicadores alcanzó un AUC de 0,849.
Ngo et al. (2021)	Pacientes de 16 años o más con sospecha de infección del SNC	Proteína C reactiva y adenosina desaminasa (ADA)	Bacteriana, viral y tuberculosa	La ADA presentó diferencias relacionadas con las etiologías evaluadas.
Luo et al. (2021)	Pacientes con meningitis bacteriana y tuberculosa	TBAg/PHA, cloro, recuento celular y proporción linfocitaria	Bacteriana frente a tuberculosa	El modelo diagnóstico combinado alcanzó un AUC de 0,949.
Wang et al. (2023)	Bacteriana (n = 67), tuberculosa (n = 55) y criptocócica (n = 51)	NGAL	Bacteriana frente a tuberculosa y criptocócica	NGAL alcanzó un AUC de 0,834 para una de las comparaciones diagnósticas.
Al-Mekhlafi et al. (2021)	Bacteriana (n = 32) y viral (n = 34)	Fosfatidilcolinas y metabolitos del LCR	Bacteriana frente a viral	Se identificaron diferencias en las concentraciones de fosfatidilcolinas libres.
Baran et al. (2023)	Bacteriana (n = 40), tuberculosa (n = 20) y aséptica (n = 25)	ALOX5, S100B, DEFA1 y GFAP	Bacteriana, tuberculosa y aséptica	S100B y ALOX5 mostraron diferencias entre los grupos evaluados.

Obreja et al. (2022)	Adultos con meningitis	HBP, NGAL, S100B y NSE	Bacteriana frente a viral	HBP y NGAL mostraron potencial diagnóstico para identificar meningitis bacteriana.
Huang et al. (2022)	Pacientes con sospecha de meningitis tuberculosa	Proteínas del LCR mediante análisis proteómico	Tuberculosa frente a otras meningitis	Se identificaron proteínas candidatas para el diagnóstico diferencial.
Alnomasy et al. (2021)	Adultos con meningitis aguda	Procalcitonina, glucosa, proteínas y leucocitos	Bacteriana frente a viral	Los indicadores convencionales e inflamatorios aportaron información para la diferenciación etiológica.
Gong et al. (2022)	Bacteriana (n = 34) y viral (n = 20)	NLRP3	Bacteriana frente a viral	NLRP3 mostró potencial como biomarcador diagnóstico y pronóstico.
Ding et al. (2026)	Pacientes con infecciones del SNC	Proteínas diferenciales mediante análisis proteómico	Tuberculosa, purulenta y viral	Se identificaron proteínas candidatas asociadas con diferentes etiologías.
Zachariassen et al. (2024)	Adultos con infecciones del SNC	Tenascina-C	Bacteriana frente a viral	Se reportaron concentraciones superiores en meningitis bacteriana.
Thanh et al. (2021)	Adultos con infecciones del SNC	Lipocalina 2 (NGAL)	Bacteriana frente a tuberculosa, criptocócica y viral	Se identificó potencial discriminativo para la meningitis bacteriana.

Nota. LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central; AUC: área bajo la curva ROC; NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos, también denominada lipocalina 2; ADA: adenosina desaminasa; HBP: proteína de unión a heparina; NSE: enolasa específica neuronal; PCT: procalcitonina; GFAP: proteína ácida fibrilar glial. Los valores y las características de los estudios corresponden a la información proporcionada para la revisión.

Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo

Los estudios analizados evidenciaron diferencias en la capacidad de los biomarcadores del LCR para distinguir las principales etiologías de meningitis en adultos. Los indicadores evaluados estuvieron relacionados principalmente con la respuesta inflamatoria, la actividad inmunológica y las alteraciones metabólicas asociadas con las infecciones del sistema nervioso central. Entre los biomarcadores identificados destacaron NGAL, procalcitonina, NLRP3, S100B, adenosina desaminasa y diversas proteínas obtenidas mediante análisis proteómicos.

En la diferenciación entre meningitis bacteriana y tuberculosa se identificaron resultados relevantes mediante modelos combinados. Zhang et al. (2026) reportaron un AUC de 0,849 al integrar procalcitonina y porcentaje de neutrófilos del LCR, mientras que Luo et al. (2021) comunicaron un AUC de 0,949 mediante un modelo de parámetros diagnósticos combinados. Estos resultados evidenciaron capacidad discriminativa en las poblaciones evaluadas, aunque correspondieron a modelos y condiciones metodológicas diferentes.

Respecto a los biomarcadores individuales, Wang et al. (2023) evaluaron NGAL para diferenciar meningitis bacteriana de meningitis tuberculosa y criptocócica, con un AUC de 0,834 para una de las comparaciones reportadas. Por su parte, Thanh et al. (2021) examinaron la lipocalina 2 como indicador de meningitis bacteriana frente a otras infecciones del sistema nervioso central. Ambas investigaciones aportaron información sobre el potencial diagnóstico de este biomarcador en diferentes contextos clínicos.

En la diferenciación entre meningitis bacteriana y viral se identificaron investigaciones relacionadas con proteínas inflamatorias, metabolitos y parámetros bioquímicos convencionales. Al-Mekhlafi et al.

(2021) reportaron diferencias en las concentraciones de fosfatidilcolinas libres del LCR, mientras que Gong et al. (2022) evaluaron NLRP3 como biomarcador diagnóstico y pronóstico. Por su parte, Obreja et al. (2022) investigaron HBP, NGAL y S100B como indicadores complementarios para apoyar la identificación de meningitis bacteriana.

En cuanto a la meningitis tuberculosa, se identificaron biomarcadores proteicos, inmunológicos y bioquímicos con potencial para contribuir al diagnóstico diferencial. Huang et al. (2022) investigaron perfiles proteómicos relacionados con esta etiología, mientras que Ngo et al. (2021) examinaron marcadores convencionales y adenosina desaminasa en pacientes con infecciones del sistema nervioso central. Los estudios aportaron información sobre alternativas diagnósticas complementarias, aunque utilizaron diferentes grupos de comparación y procedimientos analíticos.

La evidencia sobre la diferenciación directa entre meningitis viral y tuberculosa fue más limitada que la correspondiente a otras comparaciones etiológicas. Algunas investigaciones incorporaron ambas enfermedades dentro de grupos más amplios de infecciones del sistema nervioso central, sin proporcionar medidas independientes de rendimiento diagnóstico para esta comparación. Esta característica restringió la posibilidad de establecer conclusiones específicas sobre la capacidad discriminativa de los biomarcadores entre ambas etiologías.

En conjunto, los resultados evidenciaron que diferentes biomarcadores del LCR presentaron capacidad discriminativa para distinguir etiologías de meningitis en adultos. Los modelos combinados evaluados por Zhang et al. (2026) y Luo et al. (2021) alcanzaron AUC de 0,849 y 0,949, respectivamente, mientras que NGAL y otros indicadores inflamatorios mostraron resultados de interés en comparaciones específicas. La heterogeneidad metodológica y clínica impidió establecer una clasificación uniforme del rendimiento diagnóstico de todos los biomarcadores.

4. Discusión

Los resultados de esta revisión sistemática evidenciaron que los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) constituyen herramientas complementarias para diferenciar la meningitis bacteriana, viral y tuberculosa en adultos. Los 13 estudios incluidos mostraron diferentes niveles de capacidad discriminativa según el biomarcador y las etiologías comparadas. Estos hallazgos sugieren que la diferenciación etiológica depende tanto de las características del indicador como de su interpretación conjunta con otros parámetros diagnósticos, especialmente ante manifestaciones clínicas similares.

Los parámetros convencionales del LCR conservaron su importancia en la caracterización de las principales etiologías de meningitis. El recuento leucocitario, las concentraciones de proteínas y glucosa, y el lactato permitieron reconocer patrones celulares y bioquímicos relacionados con diferentes procesos infecciosos. Sin embargo, la superposición de estos indicadores entre las etiologías redujo su capacidad discriminativa cuando fueron evaluados individualmente, lo que coincidió con Rodrigues (2022), quien destacó la importancia de interpretar conjuntamente los resultados del análisis del LCR.

En la diferenciación entre meningitis bacteriana y tuberculosa, los modelos combinados mostraron resultados relevantes de rendimiento diagnóstico. Zhang et al. (2026) reportaron un AUC de 0,849 mediante la combinación de procalcitonina y porcentaje de neutrófilos, mientras que Luo et al. (2021) alcanzaron un AUC de 0,949 utilizando diferentes parámetros celulares e inmunológicos. Estos resultados respaldan el potencial de integrar indicadores que representan distintos mecanismos fisiopatológicos, lo que podría favorecer una discriminación más precisa entre ambas etiologías.

La utilidad de los biomarcadores complementarios adquirió especial relevancia en la meningitis tuberculosa, debido a las dificultades relacionadas con su identificación temprana. Huang et al. (2022) identificaron proteínas diferenciales del LCR con potencial diagnóstico, mientras que Manyelo et al. (2021) describieron la participación de citocinas y microARN en la respuesta inmunitaria. La relación entre ambos antecedentes sugiere que las alteraciones proteómicas e inmunológicas podrían proporcionar información adicional sobre procesos infecciosos que presentan características citoquímicas similares.

Respecto a la diferenciación entre meningitis bacteriana y otras infecciones del sistema nervioso central, NGAL presentó resultados de interés. Wang et al. (2023) reportaron un AUC de 0,834 para una comparación que incluyó meningitis tuberculosa y criptocócica, mientras que Obreja et al. (2022) identificaron potencial diagnóstico de HBP y NGAL. Estos hallazgos destacan la relevancia de los biomarcadores vinculados con la activación neutrofílica y la respuesta inflamatoria, particularmente como indicadores complementarios para reconocer infecciones bacterianas.

Los biomarcadores metabólicos y proteómicos también aportaron información para la diferenciación etiológica de las meningitis. Al-Mekhlafi et al. (2021) identificaron diferencias en las concentraciones de fosfatidilcolinas libres entre infecciones bacterianas y virales, mientras que Mason y Solomons (2021) describieron alteraciones metabólicas relacionadas con meningitis tuberculosa. Ambos enfoques evidencian que las modificaciones en la composición metabólica del LCR pueden reflejar mecanismos fisiopatológicos específicos, ampliando las posibilidades de identificar patrones asociados con distintas etiologías infecciosas.

Otros biomarcadores emergentes ampliaron las alternativas para caracterizar la respuesta inflamatoria durante las infecciones meníngeas. Thanh et al. (2021) evaluaron la lipocalina 2, también denominada NGAL, como indicador de meningitis bacteriana, mientras que Zachariassen et al. (2024) identificaron diferencias en las concentraciones de tenascina-C entre grupos diagnósticos. La identificación de estas moléculas sugiere que la respuesta inflamatoria y las alteraciones tisulares podrían aportar señales complementarias para mejorar la clasificación etiológica de las meningitis.

La comparación de los estudios permitió reconocer diferencias en el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores individuales y combinados. Los modelos evaluados por Zhang et al. (2026) y Luo et al. (2021) alcanzaron valores elevados de AUC en la diferenciación entre meningitis bacteriana y tuberculosa. No obstante, estos valores no permiten establecer directamente cuál modelo es superior, debido a las diferencias en sus poblaciones, variables y procedimientos de evaluación. Por tanto, su interpretación debe considerar las condiciones metodológicas de cada investigación.

Desde una perspectiva clínica, los hallazgos respaldaron el interés de incorporar diferentes indicadores del LCR en estrategias de evaluación diagnóstica integral. La combinación de parámetros celulares, bioquímicos, inflamatorios y moleculares podría contribuir a una identificación etiológica más precisa cuando los resultados convencionales resulten poco concluyentes. Este enfoque adquiere relevancia ante la necesidad de distinguir infecciones que requieren tratamientos diferentes, aunque su aplicación clínica debe sustentarse en modelos con rendimiento diagnóstico suficientemente validado.

La interpretación de los hallazgos estuvo condicionada por la heterogeneidad de los 13 estudios incluidos, particularmente en sus diseños metodológicos, tamaños muestrales, grupos comparadores y técnicas de medición. También se identificaron diferencias en los indicadores de rendimiento reportados, lo que dificultó establecer comparaciones cuantitativas uniformes. Estas características evidencian que la utilidad de cada biomarcador debe valorarse según la etiología investigada, las condiciones de medición y las características de la población, evitando generalizaciones sobre su precisión diagnóstica.

Las futuras investigaciones deberían orientarse hacia estudios prospectivos y multicéntricos que permitan evaluar combinaciones de biomarcadores en poblaciones adultas con sospecha de meningitis. La estandarización de los criterios diagnósticos, métodos de medición y puntos de corte facilitaría la comparación de resultados y la validación externa de los modelos propuestos. De esta manera, sería posible fortalecer la evidencia sobre el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores del LCR y establecer su utilidad en diferentes contextos clínicos.

5. Conclusiones

La presente revisión sistemática permitió analizar la evidencia científica de 13 estudios sobre los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) empleados para diferenciar la meningitis bacteriana, viral y tuberculosa en adultos. Los hallazgos evidenciaron que estos indicadores complementan los parámetros citoquímicos convencionales y aportan información diagnóstica adicional para distinguir las principales etiologías, especialmente cuando sus manifestaciones clínicas y perfiles bioquímicos presentan similitudes.

Entre los biomarcadores evaluados destacaron la procalcitonina, NGAL o lipocalina 2, NLRP3, S100B, adenosina desaminasa y diversos perfiles proteómicos y metabólicos. Los modelos que combinaron parámetros celulares, bioquímicos e inflamatorios mostraron una capacidad discriminativa relevante, con valores de AUC de 0,849 y 0,949 para diferenciar meningitis bacteriana y tuberculosa. Estos resultados respaldan el potencial de las estrategias diagnósticas combinadas, aunque su rendimiento varió según los indicadores y las poblaciones estudiadas.

La evidencia analizada mostró que el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores depende de la etiología, las características poblacionales y los procedimientos de evaluación empleados. La heterogeneidad metodológica limitó la comparación directa entre investigaciones y la generalización de los resultados. Por ello, se requiere validar y estandarizar las combinaciones de biomarcadores mediante estudios multicéntricos, con el propósito de fortalecer su precisión diagnóstica y determinar su aplicabilidad clínica en adultos con sospecha de meningitis.

Referencias

Al-Mekhlafi, A., Sühs, K., Schuchardt, S., Kuhn, M., Müller-Vahl, K., Trebst, C., Skripuletz, T., Klawonn, F., Stangel, M., & Pessler, F. (2021). Elevated free phosphatidylcholine levels in cerebrospinal fluid distinguish bacterial from viral CNS infections. *Cells, 10*(5), 1115. https://doi.org/10.3390/cells10051115

Alnomasy, S., Alotaibi, B., Mujamammi, A., Hassan, E., & Ali, M. (2021). Microbial aspects and potential markers for differentiation between bacterial and viral meningitis among adult patients. *PLOS ONE, 16*(6), e0251518. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251518

Baran, A., Huyut, Z., Öncü, M., Akbay, H., Akmeşe, Ş., Karsen, H., Alp, H., Hakseven Karaduman, Z., & Tarcan, T. (2023). Evaluation of cerebrospinal fluid levels for ALOX5, S100B, DEFA1, and GFAP in infectious meningitis. *Medicine, 102*(18), e33633. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38115295/

Cerda-Mancillas, M., Martínez-Marino, M., Pérez-Pérez, J., Flores-Silva, F., Valle-Murillo, M., & Sánchez-Jordán, A. (2022). Meningitis bacteriana en adultos. Abordaje clínico de la bibliografía. *Medicina Interna de México, 38*(2), 335–343. https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3794

Ding, Y., Wang, H., Li, K., Zhao, S., & Li, D. (2026). Proteomic analysis of cerebrospinal fluid: Toward the identification of biomarkers for early central nervous system infection. *Infection and Drug Resistance, 19*, 1–23. https://doi.org/10.2147/IDR.S570645

Gong, Z., Zhang, C., Li, Y., Jing, L., Duan, R., Yao, Y., Teng, J., & Jia, Y. (2022). NLRP3 in the cerebrospinal fluid as a potential biomarker for the diagnosis and prognosis of community-acquired bacterial meningitis in adults. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 11*, 803186. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.803186

Huang, M., Ding, Z., Li, W., Chen, W., Du, Y., Jia, H., Sun, Q., Du, B., Wei, R., Xing, A., Li, Q., Chu, N., & Pan, L. (2022). Identification of protein biomarkers in host cerebrospinal fluid for differential diagnosis of tuberculous meningitis and other meningitis. *Frontiers in Neurology, 13*, 886040. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.886040

Huynh, J., Donovan, J., Phu, N. H., Nghia, H., Thuong, N., & Thwaites, G. (2022). Tuberculous meningitis: Progress and remaining questions. *The Lancet Neurology, 21*(5), 450–464. https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(21)00435-X/fulltext

Kohil, A., Jemmieh, S., Smatti, M., & Yassine, H. (2021). Viral meningitis: An overview. *Archives of Virology, 166*(2), 335–345. https://doi.org/10.1007/s00705-020-04891-1

Liu, H., Kong, X., Zeng, Y., Chen, J., Chen, Z., Liu, L., Ma, Q., Liu, X., & Lu, S. (2025). From pain to meningitis: Bacteria hijack nociceptors to promote meningitis. *Frontiers in Immunology, 15*, 1515177. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1515177

Luo, Y., Xue, Y., Lin, Q., Mao, L., Tang, G., Song, H., Liu, W., Wu, S., Liu, W., Zhou, Y., Xu, L., Xiong, Z., Wang, T., Yuan, X., Gan, Y., Sun, Z., & Wang, F. (2021). Diagnostic model for discrimination between tuberculous meningitis and bacterial meningitis. *Frontiers in Immunology, 12*, 731876. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.731876

Manyelo, C., Solomons, R., Walzl, G., & Chegou, N. (2021). Tuberculous meningitis: Pathogenesis, immune responses, diagnostic challenges, and the potential of biomarker-based approaches.

Journal of Clinical Microbiology, 59(3), e01771-20. https://doi.org/10.1128/JCM.01771-20

Mason, S., & Solomons, R. (2021). CSF metabolomics of tuberculous meningitis: A review. *Metabolites, 11*(10), 661. https://doi.org/10.3390/metabo11100661

Ngo, C., Katoh, S., Hasebe, F., Dhoubhadel, B., Hiraoka, T., Hamaguchi, S., Le, A., Nguyen, A., Dang, A., Smith, C., Yoshida, L., Do, C., Pham, T., & Ariyoshi, K. (2021). Characteristics and biomarkers of patients with central nervous system infection admitted to a referral hospital in Northern Vietnam. *Tropical Medicine and Health, 49*, 42. https://doi.org/10.1186/s41182-021-00322-2

Obreja, M., Miftode, E., Stoleriu, I., Constantinescu, D., Vâtă, A., Leca, D., Cianga, C., Dorneanu, O., Pavel-Tanasa, M., & Cianga, P. (2022). Heparin-binding protein (HBP), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and S100 calcium-binding protein B (S100B) can confirm bacterial meningitis and inform adequate antibiotic treatment. *Antibiotics, 11*(6), 824. https://doi.org/10.3390/antibiotics11060824

Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C., Shamseer, L., Tetzlaff, J., Akl, E., Brennan, S., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J., Hróbjartsson, A., Lalu, M., Li, T., Loder, E., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ, 372*, n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

Rodrigues, H. (2022). Cerebrospinal fluid analysis: Current diagnostic methods in central nervous system infectious diseases. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 80*(Suppl. 5), 290–295. https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S114

Seid, G., Alemu, A., Dagne, B., & Gamtesa, D. (2023). Microbiological diagnosis and mortality of tuberculosis meningitis: Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE, 18*(2), e0279203. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279203

Tampubolon, M., Apriliani, E., Wahyono, D., & Maemun, S. (2026). Cerebrospinal fluid profile in patients with suspected viral meningitis at tertiary infectious disease hospital in Jakarta. *Biomedical and Pharmacology Journal, 19*(1), 320–329. https://doi.org/10.13005/bpj/3355

Thanh, T., Casals-Pascual, C., Ny, N., Ngoc, N., Geskus, R., Nhu, L., & Tan, L. (2021). Value of lipocalin 2 as a potential biomarker for bacterial meningitis. *Clinical Microbiology and Infection, 27*(5), 724–730. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X20304080

Trocha, G., Ramírez, N., Cerón, N., & Romero, C. (2021). Meningitis bacteriana aguda del adulto adquirida en la comunidad. *Acta Neurológica Colombiana, 37*(1), 55–63. https://doi.org/10.22379/24224022335

Valverde, F., Ortega, V., Zamora, A., & Cárdenas, A. (2021). Características clínicas y tratamiento en paciente con meningitis viral. *Dominio de las Ciencias, 7*(4), 1. https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8384009

Vargas, C., López, O., & Ortiz, M. (2024). Diversores de líquido cefalorraquídeo para la reparación de la base craneal en abordajes endonasales endoscópicos. *Revista Cubana de Medicina Militar, 53*(2), e024016521. https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/16521

Wang, Q., Lin, Q., Wang, H., Tang, M., Fan, K., Zhang, Z., Huang, E., Zhang, W., Wang, F., Ou, Q., & Liu, X. (2023). Diagnostic value of cerebrospinal fluid neutrophil gelatinase-associated lipocalin

for differentiation of bacterial meningitis from tuberculous meningitis or cryptococcal meningitis: A prospective cohort study. *Journal of Translational Medicine, 21*, 603. https://doi.org/10.1186/s12967-023-04485-w

Yao, X. P., Hong, J. C., Jiang, Z. J., Pan, Y. Y., Liu, X. F., Wang, J. M., Fan, R. J., Yang, B. H., Zhang, W. Q., Fan, Q. C., Li, L. X., Lin, B. W., & Zhao, M. (2024). Systemic and cerebrospinal fluid biomarkers for tuberculous meningitis identification and treatment monitoring. *Microbiology Spectrum, 12*(1), e02246-23. https://doi.org/10.1128/spectrum.02246-23

Zachariassen, M., Munthe Thomsen, M., Hillig, T., Trier-Petersen, P., Jensen, A., Friis-Hansen, L., & Brandt, C. (2024). Tenascin-C in patients with central nervous system infections. *Journal of Neuroimmunology, 392*, 578373. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2024.578373

Zhang, Y., Liang, A., Li, X., Zhang, X., Guo, X., Sun, Z., Wu, K., & Li, W. (2026). Cerebrospinal fluid procalcitonin and neutrophil percentage: A combined biomarker for differentiating bacterial from tuberculous meningitis in antibiotic-pretreated patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 16*, 1825236. https://doi.org/10.3389/fcimb.2026.1825236

Transparencia

Conflicto de interés

Las autoras declaran que no existen conflictos de interés de naturaleza alguna como parte de la presente investigación.

Fuente de financiamiento

Las autoras financiaron completamente la investigación.

Contribución de autoría

Leslie Samantha Mora Alcoser: Conceptualización, metodología, software, investigación, gestión de datos, visualización, redacción - preparación del borrador original, redacción - revisión y edición, financiamiento, administración del proyecto, recursos.

Aida Mercedes Balladares Saltos: Conceptualización, validación, análisis formal, administración del proyecto, supervisión.

Las autoras contribuyeron activamente en el análisis de los resultados, revisión y aprobación del manuscrito final.