

Valor pronóstico y discriminatorio de los nitritos en niños con meningitis.

HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO "ELISEO NOEL CAAMAÑO". MATANZAS.

Revista Médica Electrónica 2008;30(3)

Valor pronóstico y discriminatorio de los nitritos en niños con meningitis.

Predictive and discriminating value of nitrites in children with meningitis.

AUTORES:

[Dr. Amaury Noda Albelo \(1\)](#)

Dr. Manuel Jesús Araña Rozaimé (2)

Dr. Arturo Vidal Tallet (3)

Dra. Xiomara Casal Menéndez (4)

Dr. Boris L. Rodríguez Ramos (5)

1) Especialista de I Grado en Inmunológica Clínica. MSc. Enfermedades Infecciosas-Tropicales. Profesor Instructor .

2) Especialista de II Grado en Inmunología . Doctor en Ciencias Médicas.

3) Especialista de II Grado en Pediatría. MSc de la Educación Superior. Profesor Auxiliar.

4) Especialista de II Grado en Microbiología. Profesora Asistente.

5) Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico.

RESUMEN

Se realizó un estudio exploratorio transversal descriptivo en niños con meningitis . La muestra se seleccionó entre los pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana y los que asistieron a la Unidad de Emergencias del Hospital Pediátrico de Matanzas en el período comprendido entre los meses de marzo y agosto del año 2003. La cuantificación de nitritos se realizó en líquido cefalorraquídeo y en suero. Se utilizó un método calorimétrico basado en la reacción de Griess. La cuantificación de los nitritos en suero y Líquido Cefalorraquídeo no permitió utilizarlo como predictor para diferenciar entre las infecciones del Sistema Nervioso Central bacterianas y asépticas, aunque resultó significativamente alto en ambos procesos. Los resultados de la presente investigación corroboran que la estadía hospitalaria de los pacientes con meningitis bacteriana es más prolongada que en los casos con meningitis aséptica.

DeCS:

MENINGITIS BACTERIANA/inmunología

MENINGITIS ASÉPTICA/inmunología

NITRITOS/líquido cefalorraquídeo

NITRITOS/sangre

UNIDADES DE CUIDADO INTENSIVO PEDIÁTRICO

URGENCIAS MÉDICAS

TIEMPO DE INTERNACIÓN HUMANOS NIÑO

INTRODUCCIÓN

La meningitis es la respuesta inflamatoria que tiene lugar en el espacio subaracnoideo con participación de las células leptomeníngeas ante agresiones que pueden ser de naturaleza infecciosa, química (contrastes, medicamentos), tumoral (meningitis carcinomatosa) o autoinmune (vasculitis). Las manifestaciones clínicas fundamentales son: cefalea, fiebre, meningismo y pleocitosis en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR).

El síndrome meníngeo es conocido desde hace siglos. Hipócrates ya hablaba de las importantes complicaciones intracraneales que las infecciones óticas podían ocasionar. Sin embargo, el síndrome de la meningococemia fue primeramente descrito por Gaspard Vieusseux en 1805 denominándolo "fiebre epidémica cerebro-spinal" (1). En 1887 Anton Weichselbaum aisló por primera vez el meningococo del LCR de seis pacientes con meningitis. Quinke describió la técnica de la punción lumbar en 1891 (2) y ya a principios del siglo XX se conocían las típicas alteraciones del LCR (pleocitosis, hiperproteinorraquia e hipogluorraquia). Durante muchos años fue una enfermedad mortal. A principios de siglo, los tratamientos consistían en la extracción de grandes cantidades de LCR y la administración intratecal de suero de caballo antimeningocócico, lo que redujo la mortalidad de un 80 a un 30 por ciento. El curso de la enfermedad fue cambiando a medida que se descubrían los antibióticos. Así, la aparición de las sulfamidas en 1932 fue un paso muy importante previo al descubrimiento de la penicilina en 1941. Posteriormente, la estreptomina y el cloranfenicol contribuyeron a reducir la morbimortalidad del proceso. El siguiente gran avance fue la aparición de las cefalosporinas de tercera generación en la década de los 80, que generó una importante reducción de la mortalidad de las meningitis por bacterias Gram negativas.

A pesar de los grandes avances conseguidos con el tratamiento antimicrobiano y en las medidas de soporte del niño gravemente enfermo, la meningitis sigue presentando una elevada morbilidad y mortalidad. Esto se debe fundamentalmente a complicaciones neurológicas secundarias a la meningitis bacteriana, como por ejemplo: hidrocefalia, isquemia cerebral, edema cerebral y aumento de la presión intracraneal. Esta razón ha impulsado, a lo largo de los últimos 15 años, una intensa investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción cerebral asociada a la meningitis (3). Es evidente que los mecanismos de defensa del Sistema Nervioso Central (SNC) son relativamente ineficaces en erradicar la mayoría de los patógenos meníngeos y, además, los resultados obtenidos en estos estudios subrayan que el daño cerebral se debe fundamentalmente a la puesta en marcha de la maquinaria de defensa del organismo, en especial la respuesta inflamatoria contra el patógeno en el espacio subaracnoideo (4). La disfunción cerebral asociada a meningitis es determinada, fundamentalmente, por la complicada red de interacciones entre el sistema inmune, las células del SNC, los vasos sanguíneos y muy diversos factores solubles como citoquinas, quimoquinas, enzimas proteolíticas, radicales libres de oxígeno y óxido nítrico. Las principales citoquinas implicadas en el inicio y mantenimiento de la respuesta inflamatoria en la meningitis son la interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa, que proviene del inglés Tumor Necrosis Factor (TNF- α)(5-7). Algunos autores reportan diferencias significativas en cuanto a la concentración de esta última citoquina, así como de su receptor soluble en la fase aguda de meningitis de etiología bacteriana y proponen que su concentración en el LCR tiene valor discriminatorio (8). Otros autores han encontrado diferencias significativas en este mismo sentido en cuanto a las concentraciones de

interleuquina (IL-1) e IL-6 (9). También se han informado niveles elevados de nitritos, un marcador de la producción de óxido nítrico, en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes portadores de meningitis. (10,11)

La compleja red regulatoria citoquinal desencadena a su vez la inducción de otro grupo de proteínas que ha sido relacionada con la respuesta temprana del hospedero a la infección, las denominadas proteínas de fase aguda. Entre ellas la proteína C reactiva se ha vinculado con la severidad de la infección (12) y en el caso de la meningitis, algunos autores han descrito que, aunque su aumento no es específico, de la meningitis bacteriana sus niveles séricos pueden ser un indicador de utilidad en el diagnóstico diferencial con la meningitis aséptica. (13) En conjunto, los factores microbianos, las citocinas y otros mediadores inflamatorios producidos a nivel local y sistémico, que median en gran medida el daño meníngeo de modo directo, así como los profundos cambios en la homeostasis que ellos desencadenan con traducción metabólica, humoral, nutricional y fisiológica, orquestan el cuadro sindrómico individual y favorecen o complican el control de la infección meníngea. La valoración integral de esta compleja respuesta a partir de la definición de marcadores relevantes pudiera contribuir a la precisión en el diagnóstico temprano de la meningitis, a su pronóstico y a la orientación y seguimiento de la terapéutica. Por ello, es de importancia revelar cuáles de estos parámetros pueden enriquecer la evaluación clínica tradicional, establecer eventos claves en la fisiopatología de la meningitis o identificar posibles dianas de intervención terapéutica.

En el presente trabajo se exploró el comportamiento del óxido nítrico con la respuesta inflamatoria local y sistémica en pacientes pediátricos con meningitis aséptica y bacteriana. La descripción del comportamiento de esta variable en líquido cefalorraquídeo y suero de los pacientes en el momento del diagnóstico clínico, y la valoración de su relación con parámetros tradicionalmente utilizados en el diagnóstico diferencial de la meningitis, así como su relación con la estancia hospitalaria, son los elementos básicos que aborda la presente investigación.

MÉTODO

Se realizó un estudio exploratorio transversal descriptivo . La muestra se seleccionó entre los pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana y los que asistieron a la Unidad de Emergencias del Hospital Pediátrico de Matanzas en el período comprendido entre los meses de marzo y agosto del año 2003. Se incluyeron aquellos pacientes en los que se constataron los siguientes criterios:

(a) Sospecha de infección del SNC (de acuerdo a los criterios del Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos) , debido a:

- síndrome meníngeo y /o encefálico
- síndrome febril agudo sin localización
- trastorno inexplicable de la conducta
- síndrome purpúrico febril
- convulsión con fiebre
- síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

(b) Punción lumbar positiva, según valores de células blancas, proteínas y glucosa en líquido cefalorraquídeo y teniendo en cuenta los valores de normalidad expresados en la Tabla No.I.

Tabla No.I. Valores de normalidad de parámetros en el líquido cefalorraquídeo en niños .

	RECIÉN NACIDOS		Lactantes y niños mayores
	Pretérmino	A término	
Leucocitos (mm ³)	0-29	0-32	0-6
Proteínas (mg/dL)	65-150	20-170	15-45
Índice Glucosa LCR/sangre (%)	55-105	44-248	60-90
Glucosa (mg/dL)	24-63	24-119	40-80

De acuerdo al diagnóstico se constituyeron dos grupos experimentales: pacientes portadores de meningitis bacteriana y pacientes portadores de meningitis aséptica.

La meningitis bacteriana se identificó por:

- 1) La presencia de cultivo positivo del LCR.
- 2) La presencia de estructuras bacterianas identificadas por la tinción de Gram.
- 3) Cultivo positivo de sangre periférica, asociado a hallazgos anormales en LCR, en cuanto a estudio citológico, niveles de glucosa y proteínas.

Los pacientes que presentaron alteraciones en los niveles de glucosa, proteínas y el conteo celular del LCR, pero en los que no se pudo demostrar la presencia de bacterias en LCR o sangre periférica, se consideraron portadores de meningitis aséptica.

Ensayo de cuantificación de nitritos (NO₂). La cuantificación de nitritos se realizó en LCR y en suero. Se utilizó un método colorimétrico basado en la reacción de Griess, que emplea patrones de nitrito de sodio (3.9 a 500 μM –oxigenador de membrana-). Las muestras (0.05 mL) se incubaron con 0.05 ml de mezcla de reacción (0.01 ml de Nicotinamida Adenona Dinucleótico Forma Reducida (NADFR) 1.72 mM , 0.01 mL de pluvínadonina dimeclótico (FAD) 0.22 mM , 0.01 mL de tampón fosfato pH 7.5 y 0.02 ml de nitrato reductasa a 2 U/ml) durante 1 h en la oscuridad. Se adicionaron 0.02 ml de reactivo de Griess (naftiletilendiamina al 0.1 %, sulfonilamida 1 %, ácido fosfórico al 2.5 %) en placas de 96 pocillos y después de 10 min de incubación, se estimó por espectrofotometría la absorbancia a 570 nm en un lector de placas. Los resultados se expresan como oxigenadores de membrana (μM) de neuritis óptica (NO₂) .

Obtención de los especímenes de sangre periférica y líquido cefalorraquídeo.

Las muestras de sangre periférica y LCR se obtuvieron de los pacientes en el momento del ingreso. La extracción de sangre se realizó por punción venosa; se extrajeron 2,5 ml de sangre en tubo seco de 13 x 100 mm y se procedió a su centrifugación. El LCR se obtuvo por punción lumbar. Se realizó estudio citoquímico de forma inmediata. La determinación de la concentración de glucosa en el suero y el LCR se realizó por el método de la glucosa oxidasa. Los niveles de proteínas en el LCR se determinaron, utilizando el método turbidimétrico basado en la precipitación de proteínas con ácido sulfosalicílico. Una vez realizadas estas determinaciones inmediatas, se separaron alícuotas de ambos especímenes y se almacenaron a – 20 o C.

RESULTADOS

En la presente investigación se incluyeron 18 pacientes, 6 portadores de meningitis bacteriana y 12 portadores de meningitis aséptica, como se muestra en la Tabla No.I. El 72.2 % de los pacientes estudiados fueron del sexo masculino y el rango de edad en el total de la muestra fue de 2 meses a 6 años, con una mediana de 15 meses en los afectados de meningitis bacteriana y de 18 meses en los portadores de meningitis aséptica ($p > 0.05$).

En los pacientes con meningitis bacteriana el germen aislado con mayor frecuencia fue el *S. pneumoniae* (4/6 pacientes; 66.7 %). En los otros dos pacientes se aislaron *E. coli* y *Salmonella* paratífica respectivamente.

Tabla No.I Datos generales de los pacientes incluidos, estadía hospitalaria y resultados de los exámenes microbiológico y citoquímico del LCR.

PACIENTE	EDAD	SEXO	ESTADÍA (días)	AISLAMIENTO BACTERIANO	CITOLOGÍA de LCR (células/mL)	ÍNDICE DE GLUCOSA
EHP	3M	M	21	<i>Salmonella</i>	1224	0.16
JPP	1A	M	15	<i>S. pneumoniae</i>	381	0.20
JCF	2M	M	23	<i>E. coli</i>	3000	0.38
OCC	1.5A	M	13	<i>S. pneumoniae</i>	503	0.40
NPF	6M	M	12	<i>S. pneumoniae</i>	900	0.35
CGH	3A	M	12	<i>S. pneumoniae</i>	110	0.55

Leyenda: A, años; M: meses; el índice de glucosa es la relación entre la glucorraquia y la glucemia en las muestras obtenidas al ingreso del paciente.

Evaluación de mediadores y variables metabólicas asociados a la respuesta inflamatoria en fluidos biológicos de pacientes con meningitis bacteriana y aséptica.

Tabla No.II. Concentración de nitritos en el LCR y el suero de pacientes con meningitis aséptica y bacteriana .

Variables	Meningitis Aséptica		Meningitis B acteriana	
	LCR	Suero	LCR	Suero
Nitritos	13.35 ± 7.3 a	40.34 ± 20.3 a	29.88 ± 26.64 e	49.12 ± 25.33 e

En la Tabla No.II se recogen los resultados obtenidos en la cuantificación de los niveles de nitritos el LCR y el suero de los pacientes con meningitis bacteriana o aséptica.

Se presentan la mediana ± rango de cuartiles (r.q.). Análisis de los datos: se indican las diferencias significativas ($p < 0.05$); prueba de Wilcoxon para datos pareados, a $p = 0.005$, b, e $p = 0.028$. La cuantificación de los niveles de nitritos en los pacientes con meningitis demostró que la concentración de este mediador en el suero es mayor que en el LCR (Tabla II). La diferencia fue significativa en ambos tipos de meningitis (Fig. 2); la mediana de la concentración de (NO 2) en el LCR de la meningitis aséptica fue de 13.35 m M y en el suero de 40.34 m M, mientras que en la meningitis bacteriana resultó ser de 29.88 m Men el LCR y 49.12 m M en el suero. No se observaron, sin embargo,

diferencias significativas en los niveles de neuritis óptica (NO 2) en el LCR o el suero entre pacientes con uno u otro diagnóstico etiológico de meningitis .

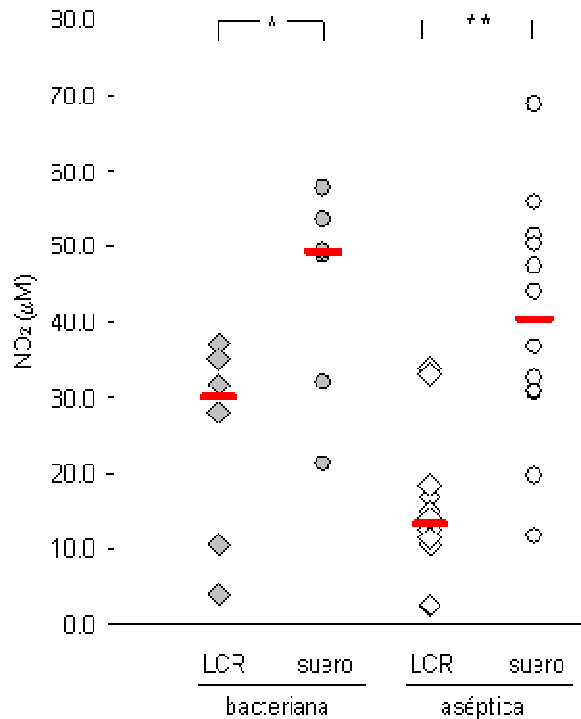


Fig. 1 Concentración de nitritos (NO 2) en el suero y el LCR de pacientes con meningitis bacteriana o aséptica. Las barras rojas representan la mediana para cada grupo de datos. *p = 0.028, **p = 0.005.

Relación entre la variable estudiada, los criterios citoquímicos utilizados en el diagnóstico diferencial de la meningitis y la estadía hospitalaria de los pacientes. La estadía hospitalaria fue significativamente superior en el caso de los pacientes con meningitis bacteriana, quienes tuvieron una estadía promedio de 16.0 ± 4.8 días a diferencia de los pacientes con meningitis aséptica cuya estadía media fue de 7.9 ± 3.2 días ($p = 0.004$). En la meningitis bacteriana la estadía hospitalaria fue superior a los 10 días en todos los pacientes, mientras que sólo en el 25 % de los casos (3/12) de meningitis aséptica la estadía se extendió mas allá de los 10 días (Tabla No.III).

Tabla No III. Relación entre la estadía hospitalaria y el tipo de meningitis.

ESTADÍA	MENINGITIS ASÉPTICA	MENINGITIS BACTERIANA
< 10 días	9 (75%)	0 (0%)
> 10 días	3 (25%)	6 (100%)

Análisis de los datos: prueba exacta de Fisher, $p = 0.009$

Con el propósito de estimar la asociación entre la estadía hospitalaria y la concentración del mediador y metabolitos estudiados se ajustaron sendos modelos de regresión lineal para los niveles en el suero y en el LCR en pacientes con meningitis aséptica. Debido a los pocos casos incluidos con meningitis bacteriana no fue posible el ajuste adecuado de un modelo lineal con el objetivo de evaluar la asociación entre estas variables en estos pacientes. El modelo de regresión lineal que utilizó como predictor la concentración en el LCR de la variable estudiada, mostró un ajuste adecuado ($R^2 = 0.791$, $p = 0.047$) y resultó relevante los nitritos ($p = 0.049$). En el caso del suero no se alcanzó una bondad de ajuste satisfactoria para el modelo de regresión lineal con el empleo de la variable estudiada ($p = 0.093$).

La estimación de la asociación entre la estadía hospitalaria y las variables citoquímicas utilizadas para el diagnóstico de la meningitis mostró una correlación significativa inversa entre la estadía y el índice de glucosa ($R = -0.893$, $p < 0.001$); asimismo, la valoración del grado de relación entre la estadía hospitalaria y el conteo de células en el LCR en la punción diagnóstica evidenció una asociación significativa positiva ($R = 0.848$, $p < 0.001$).

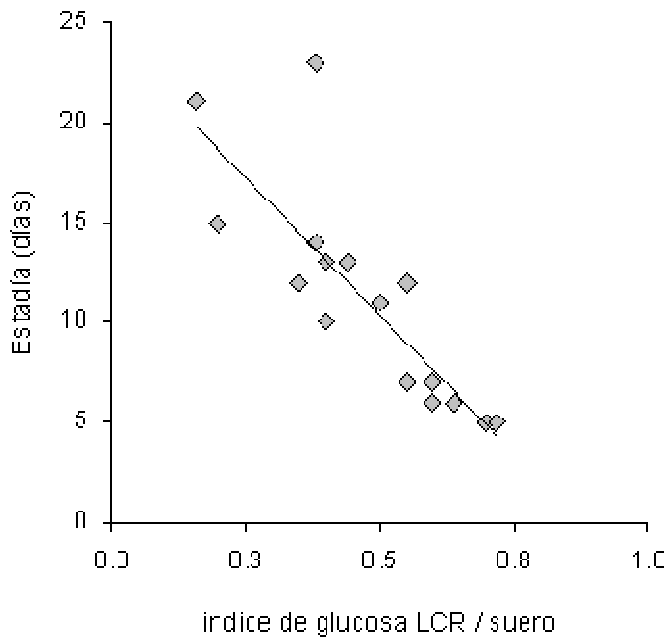


Fig. No.2

Con el propósito de valorar la asociación entre la variable inflamatoria estudiada y las variables citoquímicas utilizadas para el diagnóstico de la meningitis aséptica, se ajustaron también modelos de regresión lineal. Se logró evidenciar una asociación relevante ($R^2 = 0.83$, $p = 0.001$) entre el índice de glucosa y los niveles séricos de los nitritos.

DISCUSIÓN

Antes de la introducción de los antibióticos, la meningitis aguda bacteriana resultaba fatal en la mayoría de los casos. El uso de la terapia antimicrobiana redujo en gran medida la mortalidad asociada a esta enfermedad, pero en la

actualidad, a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro y de tecnologías sofisticadas de apoyo vital, la mortalidad y la morbilidad por meningitis permanecen inaceptablemente altas. (14,15)

Durante los últimos años, estudios en modelos experimentales han incrementado sustancialmente el conocimiento relacionado con los complejos mecanismos fisiopatológicos que resultan de la interacción entre gérmenes, células inflamatorias y su entrada en el SNC, así como sobre los mecanismos de disfunción cerebral durante la meningitis aguda. Existen en la actualidad evidencias sólidas de que la citocinas, quimiocinas, agentes oxidantes y enzimas proteolíticas desempeñan un papel protagónico en la cascada de eventos que conducen al daño neurológico en la meningitis, (1) lo que explica por qué la eficaz erradicación del germen con el uso de antibióticos competentes no necesariamente conduce a la recuperación de la enfermedad.

Nuestro trabajo describe el comportamiento de los nitritos y productos metabólicos implicados en la respuesta inflamatoria orquestada en el proceso meningitis. Las especies reactivas del nitrógeno desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de complicaciones intracraneales en modelos experimentales de meningitis bacteriana (16). El peroxinitrito (ONOO⁻), un potente agente oxidante, es producto de la reacción del anión superóxido (O₂⁻) con el óxido nítrico, cuando ambos se producen simultáneamente. (18) El peroxinitrito ejerce una acción citotóxica en la meningitis bacteriana mediante diferentes mecanismos, que incluyen: la nitración de tirosinas que afecta la transducción de señales intracelulares (19); la peroxidación de lípidos, con pérdida de la función e integridad de las membranas (20); la síntesis y liberación de IL-8 (21), que favorece el reclutamiento de neutrófilos (22); y la activación de las metaloproteasas de la matriz, (23) que contribuye a la ruptura de la barrera hematoencefálica y al daño neuronal en la meningitis bacteriana (24,25). El óxido nítrico es difícil de cuantificar in vivo por su corta vida media (24). Los nitritos y nitratos son productos finales de la oxidación del óxido nítrico, estables e inactivos, que pueden ser fácilmente cuantificados en fluidos biológicos, lo que constituye un método útil de estimación indirecta de la producción de óxido nítrico. (26-9) En la presente investigación se estimaron los niveles de nitritos en el suero y el LCR, como expresión de la producción sistémica y local de Obstrucción Nasal (ON) en los pacientes con meningitis. Se observaron diferencias significativas en cuanto a la concentración de nitritos en ambos grupos de pacientes, con predominio de los niveles en suero. Otros autores han reportado aumento de los nitritos en LCR en las meningitis bacteriana (27-31). Esta aparente discrepancia entre nuestro hallazgo de mayores niveles de concentración de los nitritos en el suero y los resultados de los autores citados podría estar relacionada con diferencias en las manifestaciones de inflamación sistémica entre los casos estudiados. Hay que tener en cuenta que otra posible fuente de nitritos séricos serían aquellos productos del óxido nítrico que difunden libremente desde el SNC a la circulación sistémica (30). En condiciones fisiológicas la barrera hematoencefálica intacta impide que aniones tales como los nitritos difundan libremente, pero esta propiedad se afecta tempranamente con la pérdida de la integridad de la barrera (30). Además, la concentración de nitritos séricos es influenciada por el balance de nitrógeno y la excreción renal (32), elementos que no fueron abordados en ésta y en las investigaciones precedentes de otros autores. De modo interesante, en la meningitis aséptica la concentración de nitritos en el LCR resultó ser un predictor relevante de la estadía hospitalaria, lo que pudiera estar relacionado con la envergadura del proceso inflamatorio local, como reportan otros autores. (33)

Los resultados de la presente investigación corroboran que la estadía hospitalaria de los pacientes con meningitis bacteriana es más prolongada que en los casos con meningitis aséptica, hecho que se relaciona con la envergadura de la inflamación a nivel del SNC y el daño tisular asociado.

La cuantificación de los nitritos en suero y LCR no permitió utilizarlo como predictor para diferenciar entre las infecciones del SNC bacterianas y asépticas aunque resultó significativamente alto en ambos procesos.

La magnitud de la respuesta inflamatoria temprana en el SNC, a la que contribuye el tipo de agente etiológico, se asoció con la estadía hospitalaria de los pacientes con meningitis, lo que sugiere que su valoración puede ser de utilidad pronóstica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koedel U, Schold WM, Pfister HW. Pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infectious Diseases*. 2002 Dec; 2(12): 230-9.
2. Schlossberg D, Tyler KL. Acute meningitis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 5ta ed. Philadelphia: Lippincott Company; 2000.
3. Nathan BR, Scheld WM. New advances in the pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2000; 2: 332-6.
4. Pfister HW, Scheld WM. Brain injury in bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol*. 1997; 10: 254-9.
5. Paul R, Koedel U, Pfister HW. Reduction of intracranial pressure by nimodipine in experimental pneumococcal meningitis. *Crit Care Med*. 2000 Jul; 28(7): 509-14.
6. Ostergaard C, Yieng-Kow RV, Benfield T, Frimodt-Møller N, Espersen F, Lundgren JD. Inhibition of Leukocyte Entry into the Brain by the Selectin Blocker Fucoidin Decreases Interleukin-1 (IL-1) Levels but Increases IL-8 Levels in Cerebrospinal Fluid during Experimental Pneumococcal Meningitis in Rabbits. *Infection Immunity*. 2000 Jun; 68(6): 3153-7.
7. Beckman JS. Why pus is bad for the brain. *Neurology*. 2001 ; 58(2): 330-5.
8. Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. *Neurology*. 1996 Mar; 46(3): 402-7.
9. Dulkerian SJ, Kilpatrick LT, Costarino AT, McCawley L, Fein J, Corcoran L, et al. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatrics*. 1995 Jun; 126(6): 872-6.
10. Witte MB, Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. *Am J Surgery*. 2002 Apr; 183(4): 990-9.
11. Kastenbauer S, Koedel U, Becker BF, Pfister HW. Oxidative stress in bacterial meningitis in humans. *Neurology*. 2001 Jan; 58(2): 371-6.
12. Saez-Llorens X, Vargas S, Guerra F, Coronado L. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Apr; 14: 557-61.
13. Sormunen Kallio MJT, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatrics*. 1999 Jun; 134(6): 663-8.
14. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med*. 1997; 337: 970-6.
15. Kastenbauer S, Koedel U, Pfister H-W. Role of peroxynitrite as a mediator of pathophysiological alterations in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis*. 1999; 180: 1164-70.
16. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol*. 1996; 271: 1424-37.
17. Halliwell B, Zhao K, Whiteman M. Nitric oxide and peroxynitrite: the ugly, the uglier and the not so good: a personal view of recent controversies. *Free Radic Res*. 1999; 31: 651-69.

18. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as bio-markers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995; 41: 1819–28.
19. Filep JG, Beauchamp M, Baron C, Paquette Y. Peroxynitrite mediates IL-8 gene expression and production in lipopolysaccharide-stimulated human whole blood. *J Immunol.* 1998; 161: 5656–62 .
20. Spanaus KS , Nadal D, Pfister HW. C-X-C and C-C chemokines are expressed in the cerebrospinal fluid in bacterial meningitis and mediate chemotactic activity on peripheral blood-derived polymorphonuclear and mononuclear cells in vitro. *J Immunol.* 1997; 158: 1956–64.
21. Maeda H, Okamoto T, Akaike T. Human matrix metalloprotease activation by insults of bacterial infection involving proteases and free radicals. *Biol Chem.* 2006; 379: 193–200.
22. Paul R, Lorenzl S, Koedel U. Matrix metalloproteinases contribute to the blood-brain barrier disruption during bacterial meningitis. *Ann Neurol.* 2005; 44: 592–600.
23. Kieseier BC , Paul R, Koedel U. Differential expression of matrix metalloproteinases in bacterial meningitis. *Brain.* 1999; 122: 1579–87.
24. Leib SL, Leppert D, Clements J, Tauber MG. Matrix metalloproteinases contribute to brain damage in experimental pneumococcal meningitis. *Infect Immun.* 2000; 68: 615–20.
25. Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *Faseb J.* 1993; 7: 349-60.
26. Wong HR, Carcillo JA, Burckart G. Increased serum nitrite and nitrate levels in children with the sepsis syndrome. *Crit Care Med.* 1995; 23: 835-42 .
27. Ochoa JB, Udekwu AO, Billiar TR. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg.* 1991; 214: 621-26.
28. Jacob TD, Ochoa JB, Udekwu AO. Nitric oxide production is inhibited in trauma patients. *J Trauma.* 1993; 35: 590-7
29. Visser JJ, Scholten R, Hoekman K. Nitric oxide synthesis in meningococcal meningitis . *Ann Intern Med.* 1994; 120: 345-6 .
30. Milstien S, Sakai N, Brew BJ. Cerebrospinal fluid nitrite/nitrate levels in neurologic diseases. *J Neurochem.* 1994; 63: 1178-80.
31. Kuiper MA, Visser JJ, Bergmans PLM. Decreased cerebrospinal fluid nitrate levels in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and multiple system atrophy patients. *J Neurol Sci.* 1994; 121: 46-9.
32. Strand OS, Leone A , Giercksky KE , Kirkeboen KA. Nitric oxide indices in human septic shock. *Crit Care Med.* 2000 ; 28(8): 2779-85.
33. Clark RSB, Kochanek PM, Obrist WD, Wong HR, Billiar TR, Wisniewski SR, et al. Cerebrospinal fluid and plasma nitrite and nitrate concentrations after head injury in humans. *Injury.* 1996; 24(7): 540-8.
34. Svenningsson A, Petersson AS, Andersen O, Hansson GK. Nitric oxide metabolites in CSF of patients with MS are related to clinical disease course. *Neurology.* 2005; 53(8): 660-8 .

SUMMARY

A descriptive, transversal, exploratory study was carried out in children with meningitis. The sample was chosen among the patients admitted in the Intensive Care Unit of the Pediatric Hospital Juan Manuel Marquez in Havana City and among those who attended the Emergency Unit of the Matanzas Pediatric Hospital in the period between March and August 2003. Nitrites quantification was made in cerebrospinal fluids and in serum. We used a colorimetric method based on Griess's reaction. Nitrites quantification in cerebrospinal fluids and in serum could not be used as a predictor to differentiate bacterial and aseptic infections of the Central Nervous System, though nitrites were high in both processes. The

results of this investigation corroborated that hospital staying in patients with bacterial meningitis is longer than that in patients with aseptic meningitis.

MeSH:

MENINGITIS, BACTERIAL/immunology

MENINGITIS, ASEPTIC/immunology

NITRITES/ cerebrospinal fluid

NITRITES/blood

INTENSIVE CARE UNITS, PEDIATRIC

EMERGENCIAS

LENGTH OF STAY

HUMANS

CHILD

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Noda Albelo A, Araña Rozaimé MJ, Vidal Tallet A, Casas Menéndez X, Rodríguez Ramos BL. Valor pronóstico y discriminatorio de los nitritos en niños con meningitis. Rev méd electrón [Seriada en línea] 2008; 30(3). Disponible en [URL: http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202008/vol3%202008/tema4.htm](http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202008/vol3%202008/tema4.htm) [consulta: fecha de acceso]