

Meningitis bacteriana, avances en biología molecular

Alvaro Villanueva¹, Raúl Villanueva¹, Pedro Martínez Clark², Carla Greenlaw³

Resumen

Quince años después del advenimiento de los antibióticos para su uso clínico, la meningitis bacteriana continúa siendo una causa importante de morbi-mortalidad. Como tal, representa una infección humana única, debido a los efectos fisiopatogénicos de la progresión de la enfermedad. Solamente resultados parciales se obtienen a pesar de la cura bacteriológica de la infección. Específicamente, la tasa de mortalidad para adultos con meningitis por neumococo permanece en un 20 - 30%, con una morbilidad neurológica de la mitad de los sobrevivientes. La incidencia de pérdida auditiva sensorioneural persistente en niños que sobreviven a la meningitis es de un 10% (3% de aquéllos con *S. pneumoniae* están afectados), con implicaciones críticas para el crecimiento y el desarrollo educativo.

Parece ser que nuevos avances en el resultado final no vendrán de agentes bactericidas mejores, pero sí a partir de nuevos tratamientos basados en un mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatogénicos de la meningitis bacteriana. En esta revisión se presentan recientes conocimientos acerca de la biología molecular de dicha entidad, así como las nuevas estrategias terapéuticas que han surgido de este conocimiento.

Palabras claves: Meningitis bacteriana, biología molecular, meningitis, tratamiento.

Introducción

La meningitis bacteriana se produce cuando los factores de virulencia patogénicos sobrepasan los mecanismos de defensa del huésped. De acuerdo a esto, el potencial neurotrófico es de las causas más comunes de meningitis (*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Echerichia coli*) y se relaciona con la habilidad para evadir muchos mecanismos de defensa del huésped.

Necesariamente, el agente causal debe secuencialmente colonizar el epitelio de la mucosa del huésped, invadir e ingresar en el espacio intravascular, cruzando la barrera hemato-encefálica, y mul-

tiplicándose finalmente en el líquido cefalorraquídeo.

Para que una bacteria se adhiera efectivamente al epitelio de la mucosa del huésped debe evadir la IgA secretora, evitar los mecanismos de barrido mucociliar en la nasofaringe, unirse a la membrana apical y luego cruzar la mucosa de las células epiteliales.

La evasión de la IgA en la mucosa, activamente secretada por células plasmáticas, es un importante primer paso. Virtualmente, todas las cepas clínicamente aisladas de *estreptococo pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* secretan proteasas contra la IgA, inactivándola y, por consiguiente, facilitando la adherencia bacteriana al epitelio. La infección del tejido nasofaríngeo humano, por *N. meningitidis* o *H. influenzae*, puede ocasionar lesión a las células epiteliales ciliadas y pérdida de la

¹ Profesor de Medicina Interna e Infectología, Uninorte

² Estudiante de medicina, XII semestre, Uninorte.

³ Estudiante de medicina, X semestre, Uninorte.

actividad ciliar.

Una vez sobrepasada la mucosa y los mecanismos protectivos ciliares, el meningococo y el *H. influenzae* se unen selectivamente a las células epiteliales. Para la neisseria meningitidis, así como otras bacterias gram negativas, la unión depende de la presencia de pilis sobre la superficie de la bacteria. Sin embargo, el pili no es fundamental para la adherencia del *H. influenzae*. Esto sugiere que ambas adhesinas, con o sin pilis, podrían ser operativas para diferentes patógenos. Similarmente, los patrones de invasión a través del epitelio de la mucosa nasofaríngea son distintos para diferentes patógenos.

Específicamente, la *N. meningitidis* penetra en las células epiteliales no ciliadas por un proceso de endocitosis, y es transportada a través de la célula en vacuolas unidas a las membranas. El *H. influenzae* crea separaciones en las uniones apicales de las células epiteliales columnares e invade primariamente por una vía intercelular. Después de la adherencia e invasión a la mucosa, la bacteria patógena debe penetrar y sobrevivir en el espacio intravascular antes de penetrar el SNC.

Inicialmente, la principal defensa del huésped contra una bacteremia sostenida es el complemento circulante, primero con la vía alterna, que no requiere anticuerpos específicos para su activación y sirve para alertar al sistema inmunológico del huésped. La habilidad para evadir el sistema del complemento le permite a la bacteria sobrevivir en la circulación, siendo ésta una propiedad virulenta atribuida al polisacárido capsular.

Las bases moleculares para evasión del complemento difieren para cada patógeno meníngeo. Para el meningococo, así como para los eritrocitos, el ácido siálico capsular facilita la unión a la proteína H, al C3b. Por consiguiente, previene la unión del factor B a C3b y la subsecuente activación de la vía alterna. Con respecto al neumococo, C3b se une ineffectivamente al factor B sobre la superficie capsular; y en el caso del *H. influenzae* tipo B, el polirribosil fosfato de la cápsula es incapaz de servir como un receptor de C3.

El paso menos comprendido en la patogénesis de la meningitis bacteriana es el mecanismo de penetración de la barrera hemato encefálica y entrada al líquido cefalorraquídeo (LCR). Los pilis parecen ser un factor de virulencia importantes en este paso, específicamente las fimbrinas de las cepas de *E. coli*, predominantemente aisladas en neonatos con meningitis. La *E. coli*, que posee fimbrinas, se une a las unidades sialigalactosidas de las glicoproteínas de la superficie celular. *In vitro*, estas cepas se unen específica y competitivamente a las células endoteliales de los vasos meníngeos, así como al epitelio de los plexos coroides en ratas recién nacidas.

Una vez que la bacteria llega al LCR tiene mucha probabilidad de sobrevivir, debido a que las defensas humorales, particularmente la actividad del complemento y las inmunoglobulinas, parecen estar ausentes. La actividad de la opsonificación es indetectable en el LCR de individuos normales, y se incrementa muy poco, aun durante el proceso de disrupción de la barrera hemato-encefálica asociada a la meningitis bacteriana.

En un estudio representativo publicado, la mitad de los pacientes con meningitis bacteriana tuvieron niveles bajos de la actividad opsonica mediada por el complemento, hallazgo asociado con un pobre pronóstico. La patogénesis de la meningitis está relacionada con la expresión de varios factores de virulencia bacteriana, que superan mecanismos secuenciales de defensa del huésped, y permiten que el patógeno invada y se replique en el LCR.

Fisiopatología

La meningitis bacteriana sobreviene en su mayor parte por la respuesta del huésped al invasor en el LCR. Estudios en animales han proporcionado mucha información acerca de la fisiopatología y las secuelas de la meningitis), el patógeno y los factores del huésped que conducen a inflamación meníngea, edema cerebral y daños neurológicos permanentes.

Factores de virulencia bacteriana

En infecciones experimentales, los componentes de la superficie subcapsular bacteriana, como la pared celular o los lipopolisacáridos, son los determinan-

tes de la inflamación meníngea más importante, cuando se comparan con los otros componentes de la superficie bacteriana involucrados en el proceso de invasión al LCR (pilis y polisacáridos de la cápsula). Por ejemplo, la actividad proinflamatoria más importante del neumococo se encuentra en la pared celular y no en el polisacárido capsular. Específicamente, la inoculación intracisternal de neumococo no encapsulado en el LCR produce meningitis, lo cual es tanto cualitativa como cuantitativamente similar a aquella producida por las cepas encapsuladas. Además, la inoculación de purificados de pared celular (en cantidades contenidas en 10 bacterias) dentro del LCR induce una inflamación y un exudado de proteínas, similares a aquel producido por organismos vivos, mientras que el polisacárido capsular no causa enfermedad. Los dos mayores polímeros de la pared celular del neumococo, un peptidoglicano y un ácido ribitol fosfatoteico, producen también inflamación meníngea, pero su cinética es diferente. La administración intracisternal de ácido teicoico produce un pico inflamatorio cinco horas después, mientras fracciones de peptidoglicano producen un pico inflamatorio 24 horas después. Similarmente, la inoculación intracisternal de purificados de pared celular, así como el peptidoglicano de *H. influenzae*, pueden inducir una respuesta inflamatoria y alterar la barrera hemato-encefálica.

Disrupción de la barrera hemato-encefálica

El examen patológico de la corteza cerebral superficial durante meningitis experimental en ratas confirma la presencia de leptomeningitis y edema cerebral subcortical, en concordancia con las alteraciones fisiológicas análogas a los hallazgos en humanos con meningitis. Así, este modelo es particularmente útil para la comprensión de los mecanismos que alteren la barrera hemato-encefálica y el desarrollo del edema cerebral.

Topográficamente, el endotelio de la microvasculatura cerebral es el primer sitio de ruptura de la barrera hemato-encefálica. Este endotelio posee propiedades ultraestructurales únicas, específicamente vesículas en el plasmalema, y continuas uniones intercelulares, lo cual no le permite funcionar como un endotelio de alta resistencia ni servir como

una barrera a las macromoléculas circulantes (por ejemplo, albúmina).

En estudios de mecanismos de las infecciones con ratas a las cuales se les indujo una ruptura en la barrera hemato-encefálica, los microvasos fueron analizados ultraestructuralmente después de la meningitis. Se observó un incremento de las vesículas plasmalémicas citoplasmáticas y una completa separación de las uniones intercelulares en la microvasculatura. Más aun, los hallazgos ultraestructurales fueron idénticos durante la meningitis inducida por los diferentes tipos de bacterias encapsuladas (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *E. coli*), y fueron temporalmente correlacionados con salida de albúmina marcada al LCR. La vía o las vías por donde la albúmina penetra al LCR no pudieron ser identificadas en estos estudios. Posteriores investigaciones que utilizaron perfusión *in situ* de albúmina en complejo con oro coloidal sugieren que el principal sitio topográfico del escape de albúmina es el segmento venular de la microvasculatura pio-aracnoidea, y esto ocurre principalmente a través de las uniones celulares que se han abierto.

Mediadores del proceso inflamatorio en el LCR

Los estudios de la alteración de la barrera hemato-encefálica durante la meningitis experimental sugieren dos conceptos importantes:

1. Diversos inóculos (bacteria viva, componentes de la pared celular y lipopolisacáridos) todos producen un patrón uniforme de lesión a nivel de la barrera hemato-encefálica.
2. Parece haber un retraso de 2 o 3 horas desde la inoculación del LCR hasta la aparición de la enfermedad. Estos hallazgos soportan la hipótesis de mediadores inflamatorios comunes del huésped que son instrumentos en el desarrollo de la enfermedad. El polipéptido inflamatorio interleukina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral son candidatos, dada la capacidad de los componentes de la superficie bacteriana a estimular su liberación *in vitro*, su habilidad de aumentar la adherencia a neutrófilos del endotelio y la existencia de células en el SNC capaces de liberar citoquinas dentro de las 3 primeras horas posteriores a la inoculación intracisternal del lipopo-

lisacárido meningocóccico en conejos. Existe una pronta liberación de TNF, IL-1, IL-6 en el LCR, que precede a la inflamación o a la exudación de proteínas similares. La inoculación intracisternal de *Lysteria monocitogenes* viva en ratones resulta en una liberación de TNF en el LCR a las 3 horas aproximadamente. La evidencia que sostiene que la liberación de citoquinas en el LCR causa la lesión proviene de estudios que demuestran que la respuesta inflamatoria en LCR contra el *H. influenzae* (lipopolisacáridos), es en gran parte prevenida por la inoculación simultánea de anticuerpos contra el TNF, IL-1B o ambos. La inflamación por lipopolisacáridos no es, sin embargo, prevenida completamente, aun cuando sean administrados simultáneamente los anticuerpos, lo cual sugiere la participación de otros péptidos inflamatorios.

La evidencia más directa de que las citoquinas inducen enfermedad proviene de experimentos en los cuales fueron inoculadas directamente en el LCR. En ratas, la interleuquina 12 recombinante y la interleuquina 1B inoculadas en el LCR independientemente inducen inflamación y daños a la barrera hemato-encefálica, en dosis 3 tiempos dependientes, como lo hace la interleuquina 1B y TNF homológamente en conejos. En ambos animales la inoculación simultánea de IL-1B y TNF en el LCR induce inflamación y lesiona la barrera hemato-encefálica de una manera sinérgica que simula mucho la respuesta que se produce con el lipopolisacárido solo. Estos resultados experimentales sugieren fuertemente que las citoquinas inflamatorias secretadas en el LCR inducen inflamación y lesionan la barrera hemato-encefálica.

Mecanismos de interacción entre leucocitos y células endoteliales

Muchos experimentos se han centrado en el mecanismo por el cual las citoquinas facilitan el paso de leucocitos, particularmente neutrófilos, a través del endotelio y en el LCR. La adherencia de leucocitos al endotelio de las vénulas ha sido considerada como el primer paso en la inflamación tisular, desde la descripción clásica de Cohen, a finales del siglo XIX. Estudios acerca de la interacción entre neutrófilos humanos y células endoteliales (en su ma-

yor parte derivados de la vena umbilical) han producido un creciente entendimiento molecular de este efecto de adherencia. Una rápida observación nos indica que los neutrófilos pueden ser inducidos a adherirse al endotelio.

Específicamente, los neutrófilos humanos se adhieren pobremente a las monocapas de las células endoteliales de la vena umbilical humana. Sin embargo, la preincubación de las monocapas con interleuquina 1 o TNF induce un incremento, tiempo y dosis dependiente, en la adherencia y paso transendotelial de neutrófilos. Esta adherencia es mediada por glicoproteínas de membrana específicas, expresadas en las células endoteliales que interactúan con contrapartes específicas sobre el neutrófilo. Tres familias de moléculas de adhesión pueden mediar estas interacciones: La superfamilia de las inmunoglobulinas, la familia de las integrinas y la familia de las selectinas.

La superfamilia de las inmunoglobulinas comparte un dominio parecido a la inmunoglobulina de 90 a 100 aminoácidos, que es estabilizada por un enlace disulfídico. Entre sus miembros están el receptor específico de antígeno de los linfocitos B y T y dos moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1 e I CAM-2). El último puede unirse a receptores específicos sobre los leucocitos, así como, por ejemplo, rinovirus y *plasmadium falciparum*. Algunas de estas moléculas de adhesión (por ejemplo, ICAM-1) pueden ser inducidas sobre el endotelio de 10 a 24 horas de exposición a citoquinas inflamatorias.

Las moléculas de adhesión de la familia de las integrinas son heterodiméricas, están compuestas por una subunidad alfa y una beta, y pueden ser clasificadas, con base en su subunidad B, en tres familias (por ejemplo, CD29), se unen a proteínas de la matriz extracelular (lámina, colágeno y fibronetina), son expresadas en varios tipos de células y participan en la organización tisular y embriogénesis.

Los miembros de la familia B2 (CD1B), también conocidas como integrinas leucocitarias, son expresados sólo en los leucocitos, y el grado de su expresión puede ser incrementado en minutos utilizando quimioattractores.

La familia de las selectinas, llamada así porque sus miembros poseen un dominio N. terminal parecido a la lectina, incluye tres moléculas con diversos papeles en la adhesión molecular.

El GMP-140 (o CD26) es almacenado en células endoteliales (así como en plaquetas) y es rápidamente movilizado (en 10 minutos) a la superficie celular después de la estimulación con trombina o histamina para facilitar la adhesión de neutrófilos y monocitos a la célula endotelial. La molécula de adhesión leucocitaria endotelial tipo 1 (ELAM-1) es otra selectina que es transitoriamente inducible sobre células endoteliales después de la estimulación con IL-1 y TNF. ELAM-1 media la adhesión de neutrófilos al endotelio independientemente de las integrinas y de las ICAMs. Ambos, el ECAM-1 y CD26, se unen al mismo componente carbohidrato (el cual contiene ácido siálico y fructuosa) de glicoproteínas y glicolípidos de los neutrófilos. La molécula de adhesión leucocitaria-1 (LAM-1), una tercera selectina, se encuentra presente sobre leucocitos no estimulados y sobre neutrófilos; ésta funciona para mediar la adhesión de estas células al endotelio. La activación de los neutrófilos por exposición al TNF o al factor estimulante de las colonias de macrófagos y granulocitos incrementa la afinidad de unión del LAM-1 para su receptor sobre las células endoteliales en minutos, pero LAM-1 es subsecuentemente desplazado de la superficie celular.

Dado que la interleuquina 8, factor estimulante de las colonias de macrófagos y granulocitos y el factor estimulador de las plaquetas son todas liberadas del endotelio estimulado con interleuquina 1, uno puede imaginar una complicada pero coordinada secuencia de eventos de unión, lo que conlleva a la diapédesis de los neutrófilos. Los conceptos de individualidad de la adhesión, la participación de tres familias de glicoproteínas de adhesión, y las diferentes cinéticas de expresión y regulación de citoquinas *in vitro* pueden ser integradas al plausible modelo de diapédesis de los neutrófilos en el LCR de la siguiente manera: La producción local de citoquinas inflamatorias (por ejemplo, interleuquinas-1B y TNF) y otros mediadores dentro del LCR, como respuesta a la aplicación o lisis bacteriana, induce adherencia de los neutrófilos al endotelio mediado por selectina. la adherencia inicial es me-

diada por GMP-140 y ELAM-1 y LAM-1, posteriormente incrementada la fijación de los neutrófilos a la microvasculatura.

Con una continua estimulación por citoquinas, la *down-regulation* del evento de adhesión temprana mediada por selectinas es coordinada con la inducción de adherencia mediada por integrina B2 de los neutrófilos a ICAM-1 y diapédesis subsecuente. Esta conexión parece estar regulada por la interleuquina-8 derivada del endotelio, la cual es liberada por el endotelio en respuesta a la estimulación por interleuquina-1 y penetra LAM-1 del neutrófilo, inhibe la unión por ELAM-1 e incrementa la expresión de las integrinas B2 por neutrófilos.

Los neutrófilos que exitosamente migran al LCR subsecuentemente pueden ser estimulados por las mismas citoquinas producidas localmente (TNF e interleuquina -1-6 y -8) para degranularse y liberar metabolitos de oxígeno tóxico y otros derivados inflamatorios en el ambiente inmediato de la microvasculatura. Parece ser que estas sustancias alteran la barrera hemato-encefálica, induciendo un incremento en la captación vesicular de albúmina circulante, así como una filtración paracelular de la albúmina más dramática a través de las uniones intercelulares abiertas, lo cual conlleva a un edema cerebral vasogénico.

Cambios en la presión intracraneal y flujo sanguíneo cerebral

La presión intracraneal frecuentemente se eleva en pacientes con meningitis bacteriana, y puede resultar en una herniación cerebral peligrosa. Dado los rígidos confines del cráneo y columna, la presión intracraneana es directamente proporcional al volumen del cerebro, LCR y sangre cerebral. Por consiguiente, el desarrollo de edema cerebral, hidrocefalia o elevación en el flujo sanguíneo cerebral pueden incrementar la presión intracraneana.

La meningitis experimental en conejos causa edema cerebral, documentado por una elevación cualitativa en el contenido acuoso del cerebro. Este edema cerebral puede ser inducido por organismos vivos (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *E. coli*), así como por fragmentos de la pared celular del

neumococo y lipopolisacáridos de los gram negativos. La inoculación de citoquinas inflamatorias también induce un incremento cuantitativo en el contenido acuoso, que es asociado a meningitis clínica.

Desde una perspectiva fisiopatológica, el edema cerebral puede ser vasogénico (causado por una permeabilidad incrementada en la barrera hematoencefálica), citotóxico (causado por toxinas liberadas por las bacterias o neutrófilos) o intersticial (causado por resistencia de flujo del LCR). Aunque el componente citotóxico es difícil de cuantificar, el edema vasogénico claramente contribuye a la meningitis bacteriana, como fue descrito previamente cuando se habló de los mecanismos de disrupción de la barrera hematoencefálica. La potencial contribución del edema intersticial también ha sido estudiada. En conejos, la meningitis experimental por *S. pneumoniae* altera dramáticamente la reabsorción de LCR por las granulaciones aracnoideas y la alteración persiste a pesar de la esterilización del LCR con penicilina G. Por consiguiente, el desarrollo de edema cerebral como una consecuencia de meningitis bacteriana es multifactorial, y el edema cerebral claramente puede contribuir al incremento de la presión intracraneana.

Alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral podrían tener papel adicional y aun crítico en la última secuela de meningitis. En meningitis bacteriana experimental por *S. pneumoniae*, el flujo sanguíneo cerebral primero se incrementa y luego disminuye, un fenómeno que parece estar relacionado con la generación de intermediarios de oxígeno en la microvasculatura. La disminución del flujo sanguíneo cerebral es paralelo con un incremento constante en la presión intracraneana y las concentraciones de lactato en el LCR. Estos cambios en el flujo sanguíneo están íntimamente relacionados con la pérdida de la autorregulación cerebral vascular, de tal manera que el flujo sanguíneo cerebral actúa directamente con la presión arterial sanguínea media. Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas importantes, ya que incrementos inadvertidos en la presión arterial media aumenta directamente el flujo sanguíneo cerebral y eleva la presión intracraneana; similarmente, la depleción del volumen intravascular con disminución en la presión

arterial media puede causar disminución paralela en el flujo sanguíneo cerebral y reducción de sustrato (por ejemplo, oxígeno y glucosa) suministrada al cerebro.

Por consiguiente, con la pérdida de la autorregulación cerebro-vascular inducida por meningitis bacteriana, el cerebro está bajo riesgo, ya sea de hipoperfusión o de hiperperfusión.

Implicaciones terapéuticas

¿Cómo el entendimiento de la fisiopatología de la meningitis bacteriana ayuda al clínico al lado de la cama del paciente? Con base en observaciones clínicas y la percepción de que las defensas del huésped se encuentran alteradas dentro del LCR, una terapia bactericida de acción inmediata es esencial en el tratamiento de meningitis bacteriana.

La terapia bactericida en el tratamiento de meningitis experimental por *S. pneumoniae* en animales es claramente superior a la terapia bacteriostática, y sólo una terapia que posee un efecto bactericida se asocia con la cura. Sin embargo, ya que el LCR infectado se encuentra en un espacio cerrado y contiene aproximadamente 10.5 a 10.7 organismos por mililitro, una bacteriolisis rápida podría liberar altas concentraciones de fragmentos bacterianos inflamatorios (por ejemplo, pared celular del *S. pneumoniae*, lipopolisacáridos de *H. influenzae*), por consiguiente, exarcebando potencialmente la inflamación y anormalidades en la microvasculatura cerebral. Estas posibilidades han unido estudios clínicos y experimentales probando agentes que reduzcan la inflamación y sus secuelas clínicas.

Terapia adjunta con corticoides

Antes de reconocer que las citoquinas inflamatorias fueran mediadores críticos de la inflamación tisular, los efectos antiinflamatorias de los corticoides fueron estudiados en meningitis experimental. En animales con meningitis por neumococo, el tratamiento con metilprednisolona sólo redujo la resistencia al flujo del LCR, y el tratamiento con ambos, metilprednisolona y dexametaxona, redujo el edema cerebral. En animales con meningitis por *H. influenzae* tratados con ceftriaxona sola, o ceftriaxona y dexa-

metasona, los animales tratados con dexametaxona tuvieron un poco menos (no significativamente) edema cerebral, menor presión intracraneana y menor concentración de lactato en el LCR. Más evidencia del beneficio de los corticoides como terapia adjunta en el tratamiento antibiótico de la meningitis experimental por *H. influenzae*, fue administrada por un estudio en el cual el tratamiento con ceftriaxona indujo más bacteriolisis, concentraciones más elevadas de endotoxina y TNF en el LCR. Con una más marcada leucocitosis en el LCR que en los animales del grupo de control no tratados. Cuando la dexametasona fue administrada simultáneamente con ceftriaxona, las concentraciones del TNF en LCR y leucocitos fueron reducidas, aunque los niveles de endotoxina en LCR permanecieron elevados. Si la dexametasona fue administrada una hora después de la terapia con ceftriaxona, hubo una pequeña concentración de TNF en el LCR, pero con disminución en la inflamación. Esta aparente disociación entre las concentraciones de TNF y reducción de la inflamación fue probablemente debido a la habilidad de la dexametasona para inhibir la liberación de interleuquina-1 en el LCR (pero no TNF) cuando es dada después de la liberación de endotoxina inducida por la lisis.

Estudios recientes de la transcripción del gen para citoquinas y translación en células humanas astrogiales estimuladas con el lipopolisacárido de *E. coli* soportan esta posibilidad. Específicamente, la expresión de lipopolisacáridos inducidos por RNAM de interleuquina-1B fue inhibida por la dexametasona, aun cuando el esteroide fue introducido tres horas después de exposición al lipopolisacárido, aunque la inhibición fue menos pronunciada que las células astrogiales tratadas simultáneamente o pretratadas con dexametasona.

Ha habido varios ensayos controlados a cerca de la terapia adjunta de corticoides en infantes y niños con meningitis bacteriana. La eficacia de la dexametasona (0.15 mg/kg peso cada 6 horas por 4 días) como adjunto a cefuroxima en niños con meningitis bacteriana fue examinada en dos estudios. En ambos estudios la dosis inicial de dexametasona fue dada 30 minutos a varias horas después de la dosis inicial de antibióticos. Comparados con los niños tratados con antibióticos solos, los tratados

con antibióticos más dexametasona tuvieron menor concentración de proteína y lactato en el LCR después del tratamiento por 24 horas, pero lo más importante fue que ellos tuvieron significativamente menor incidencia de pérdida auditiva sensorial (3% Vs. 16%) seis semanas después de dados de alta del hospital. El beneficio persistió, ya que el 4% de los tratados con dexametasona y el 12% de pacientes que recibieron placebo tuvieron secuelas neurológicas (ataxia y hemiparesis) a un año. Cuando fueron examinados retrospectivamente, los pacientes tratados con dexametasona tuvieron significativamente menor concentración de interleuquina 1B en el LCR que aquellos que no recibieron dexametasona, pero la concentración de TNF-d en LCR fue similar en ambos grupos.

Estos resultados apresuraron la realización de ensayos clínicos adicionales, en uno de los cuales la primera dosis de dexametasona fue administrada de 15 a 20 minutos antes de la primera dosis de antibióticos. Los pacientes que recibieron dexametasona (0.15 mg/kg de peso cada 6 horas por 4 días) más antibióticos (cefotaxime) tuvieron menor presión en el LCR, menos inflamación, y menor concentración en el LCR de citoquinas /TNF-x y factor activador de las plaquetas 12 horas después que el grupo de pacientes de control. Un seguimiento (promedio de 15 meses después) realizado indica que los sobrevivientes en el grupo tratado con dexametasona tuvieron menores secuelas auditivas y neurológicas (14%, comparado con un 38% en el grupo de control). En todos estos estudios la normalidad fue similar en ambos grupos, pero los efectos adversos de los esteroides fueron raros y no retardaron la esterilización del LCR. La mayoría de estos niños tuvieron meningitis por *H. influenzae*; por consiguiente, no es completamente claro qué tan aplicables son estos resultados a otras causas de meningitis. Sin embargo, en un estudio retrospectivo de 97 pacientes (niños) con meningitis por neumococo, aquellos que recibieron terapia adjunta con glucocorticoides tuvieron secuelas neurológicas menores. Estos resultados, en total, proporcionan una fuerte evidencia que sostiene el uso de dexametaxona como terapia adjunta, preferiblemente antes de la iniciación de la terapia antibiótica, en niños e infantes con meningitis bacteriana. El punto de que si los adultos se benefi-

cian de la terapia adjunta con glucocorticoide es menos claro. En un reciente ensayo en Egipto, la terapia conjunta con corticosteroides redujo la mortalidad al igual que la morbilidad neurológica en niños y adultos con meningitis por *S. pneumoniae*. Aunque el ensayo no fue controlado con un grupo placebo, y los efectos colaterales no fueron cuidadosamente registrados. Nosotros sugerimos que la información experimental y los beneficios clínicos documentados en niños insinúan un enfoque similar en adultos con meningitis bacteriana, aunque las decisiones deben ser individualizadas con pacientes específicos, por ejemplo, aquellos que están inmunocomprometidos o quienes tienen granulocitopenia. Se cree que aquellos adultos con mayor riesgo de exacerbación de la inflamación inducida por la bacteriolisis son aquellos con concentraciones más altas de bacterias. En este subgrupo, especialmente entre aquellos con elevada presión intracraneana, se recomienda terapia adjunta con corticosteroides.

Otros agentes para terapia adjunta

Aunque la terapia adjunta con corticosteroides son los únicos agentes que han sido probados en ensayos clínicos, hay otras formas potenciales de interrumpir la cascada fisiopatológica. En general, su utilidad sólo ha sido evaluada en animales.

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides que bloquean la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas han sido evaluados en pocos estudios. La indometacina redujo las concentraciones de prostaglandinas E2 en LCR y el edema cerebral en meningitis bacteriana experimental por *S. pneumoniae*, pero no tuvo ningún efecto en la inflamación, la concentración de lactato en LCR o presión intracraneana. Estos resultados sugieren la existencia de que factores diferentes al edema cerebral son importantes en la elevación de la presión intracraneana, especialmente el flujo sanguíneo cerebral. La falta de efecto tanto en la presión intracraneana como en las concentraciones de lactato en el LCR sugieren una asociación entre glicolisis anaerobia cerebral e hipertensión intracraneana.

La pentoxifilina, un inhibidor de la fosfodis-

terasa, también tiene un potencial como agente antiinflamatorio, porque puede disminuir la adherencia de neutrófilos activados por citoquinas al endotelio, la producción de superóxidos de neutrófilo, y la liberación de gránulos; éste también inhibe la producción de TNF inducida por lipopolisacáridos por las células mononucleares. Aunque ésta redujo la inflamación en LCR en conejos y ratas con meningitis inducida por el lipopolisacárido del H. influenza, tuvo poco efecto en ratas inoculadas con de *H. influenzae*.

El agente antiinflamatorio más probado experimentalmente ha sido un anticuerpo monoclonal (IB-4) dirigido contra integrinas B2 humanas. Cuando se administró sistémicamente, IB-4 redujo significativamente la severidad del proceso inflamatorio en LCR, el daño en la barrera hemato-encefálica, y edema cerebral en meningitis inducida por bacterias vivas, lipopolisacáridos, o paredes celulares de *Streptococo pneumoniae*. Aunque el mantenimiento de la barrera hemato-encefálica redujo la penetración del antibiótico (ampicilina) hacia el LCR en animales infectados con organismos vivos, la tasa de muerte bacteriana en LCR no fue afectada, y se mejoró la supervivencia. El uso de este anticuerpo monoclonal en combinación con dexametasona podría reducir la severidad de la inflamación experimental más que cualquier otro agente solo.

Conclusiones

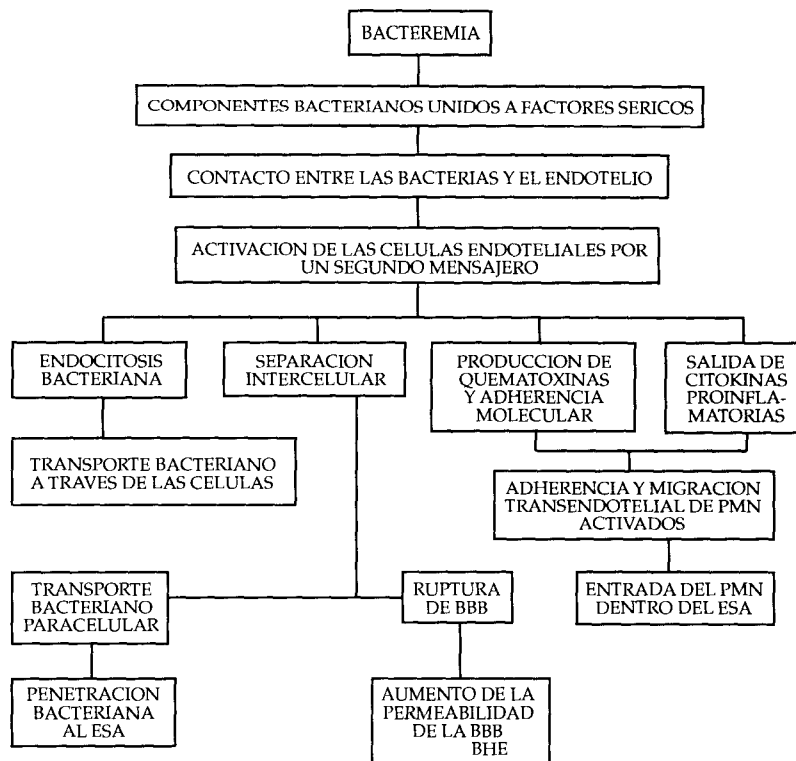
La comprensión de la fisiopatología de la meningitis bacteriana está suministrando las bases para nuevos tratamientos adicionales a los antibióticos. Estudios en animales han demostrado que componentes de las paredes celulares bacterianas estimulan la producción local de citoquinas inflamatorias en el LCR, lo cual produce inflamación y alteraciones en la microvasculatura cerebral. Ensayos clínicos experimentales han demostrado que la terapia adjunta con glucocorticoide reduce la producción de citoquina en el LCR, la severidad del proceso inflamatorio en el LCR y las secuelas neurológicas.

Trabajos recientes suministran esperanzas para el concepto de terapia molecularmente dirigida para reducir la inflamación y mejorar el resultado. El desarrollo de regímenes combinados que afectan

pasos secuenciales en el proceso inflamatorio (por ejemplo, inhibidores de la producción o acción de citoquina y anticuerpos mononucleares contra pro-

teínas adhesivas) es una lógica expectativa para el futuro.

Meningitis bacteriana Interacción Bacterias - barrea hemato-encefálica



Bibliografía

1. Townsend, G. "Microbe Endothelium interactions in blood brain barrier permeability during bacterial meningitis". ASM News. 1995; 61:294-98
2. Quagliariello, V; Scheld, M. "Mechanisms of disease". NEJM. 1992; 327:864-72
3. Swartz, MN. "Bacterial meningitis: more involved than just the meninges". N. Engl J. Med 1984; 311:912-4
4. Bohr, V; Paulson, OB; Rasmussen N. "Pneumococcal meningitis: late neurologic sequelae and features of prognostic impact". Arch Rev Microbiol 1984; 41:1045-9.
5. Joiner, KA. "Complement evasion by bacteria and parasites". Annu Rev Microbiols 1988; 42: 201-30
6. Levine, RP; Finn R, Gross, R. "Interactions between C3b and cell-surface macromolecules". Ann N Y Acad Sci 1983; 421:235-45.
7. Simberkoff, MS; Moldover NH; Rahal, J. Jr. "Absence

of detectable bactericidal and opsonic activities in normal and infected human cerebrospinal fluid: a regional host defense deficiency". J. Lab, Clin Med. 1980: 95:362 - 72.

8. Toumanen, E; Liu, H; Hengstler, B; Zak, O; Tomasz, A. "The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall". J. Infect Dis 1985;151:859-68.

9. Wispelwey, B; Lesse, AJ; Hansen, EJ; Scheld, WM, "Haemophilus influenzae lipopolysaccharide—induced blood brain barrier permeability during experimental meningitis in the rat." J Clin Infect Dis 1988;157:237-44.

10. Dinarello, CA. "Interleukin-1 and its biologically related cytokines". Adv Immunol 1989; 44: 153 - 205.

11. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. Nature 1990; 346: 425-34.

12. Gimbrone, MA Jr; Obin MS, Brock, AF, et al. "Endothelial interleukin-8: a novel inhibitor of leukocyte-endothelial interactions". Science 1989; 246:1601-3.

13. Tauber, MG. "Brain edema, intracranial pressure and cerebral blood flow in bacterial meningitis. Pediatr Infect

Dis J 1989; 8:915-7.

14. Scheld, WM, Sande, MA. "Bactericidal versus bacteriostatic antibiotic therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits". J Clin Invest 1983; 71:411-11.

15. Syrogiannopoulos, GA; Olsen KD; Reisch JS, McCracken, GH Jr. "Dexamethasone in the treatment of Haemophilus influenzae type b meningitis". J Infect Dis 1987; 155:213-9. (Erratum, J Infect Dis 187; 155:1359).

16. Lebel, MH; Freij, BJ; Syrogiannopoulos, GA; et al. "Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: results of two double-blind, placebo-controlled trials". N Engl J Med 1988; 319:964-71.

17. MacCracken, GH Jr, Lebel MH. "Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in infants and children". Am J Dis Child 1988; 143:287-9.

18. Girgins, NI; Farid Z, Mikail IA, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME, "Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults". Pediatr Infect Dis J 1988; 8 848-51.