

A. Blanco Quirós\*, J. Casado Flores\*\*

*An Esp Pediatr* 1999;50:325-332.

La infección por meningococo es capaz de producir infecciones fulminantes, meningitis, o banales faringitis. Por otra parte, el meningococo persiste durante años en la faringe de portadores sin causarles ningún problema. Estas diferencias se derivan de la interacción del germen con el sistema inmune. Es interesante la pobre respuesta que ocasionan las vacunas meningocócicas en niños pequeños, sin embargo, no es una infección exclusiva de niños, constituyendo un serio problema en colectividades de jóvenes adultos como los cuarteles. Recientemente se ensayaron algunas terapias inmunitarias. De lo todo lo anterior se deduce el interés que tiene repasar los aspectos inmunitarios de la infección meningocócica.

### I. Antígenos meningocócicos

El meningococo muestra antígenos específicos que, además de servir para su clasificación, son capaces de provocar la respuesta inmunitaria del huésped. Los antígenos más accesibles se hallan en la cápsula y en la membrana celular externa. Su composición es muy diferente, mientras que los capsulares están constituidos principalmente por hidratos de carbono, los de la membrana tienen un contenido complejo que incluye lípidos, proteínas y oligosacáridos<sup>(1)</sup>. Los primeros permiten la diferenciación por grupo (A, B, C, etc.) y los segundos por tipos (1,2, etc.). Aunque los grupos y los tipos no coinciden obligadamente entre sí, habitualmente cada epidemia está producida por gérmenes con un mismo serotipo<sup>(2)</sup>.

Los antígenos capsulares son polisacáridos de elevado peso molecular, pero que despiertan una pobre respuesta inmune. La inmunogenicidad es pobre y depende del tamaño molecular, pero además intervienen otros factores, como la riqueza en ácido siálico<sup>(3)</sup>. La molécula comparte componentes con otros gérmenes y estructuras permitiendo reacciones cruzadas. Así, se ha comprobado la identidad entre el antígeno K1 de la *E. coli* y un polisacárido del meningococo B, además se observó su similitud con glicoproteínas del cerebro, corazón, hígado y riñón de la rata joven, lo que explicaría su pobre antigenicidad, fenómeno que también ocurre en el niño pequeño, aportando importantes consecuencias prácticas<sup>(2,4)</sup>.

## Infección meningocócica. Aspectos inmunitarios

En la membrana celular existen complejos formados por lipoproteínas y lipooligosacáridos (LOS). Algunos de estos antígenos tienen similitud con los glicoesfingolípidos del sistema nervioso humano, pero no se sabe con certeza si ello tiene repercusión fisiopatológica. También se intentó relacionar el serotipo LOS (L3, L7 y L9) con la capacidad invasiva de un meningococo, pero la base de esta peculiaridad persiste muy oscura a pesar de todos los intentos por aclarar la cuestión. En general, los antígenos que presenta el meningococo al sistema inmune son poco inmunógenos, quizás a excepción de algunas proteínas como las del serotipo 2 (41.000 kD) y 3 (38.000 kD)

Un componente fundamental de la membrana celular externa es la endotoxina o lipopolisacárido (LPS) que al ser liberado durante la infección ocasiona dramáticas consecuencias interviniendo sobre los macrófagos y otras células<sup>(1)</sup>.

En la actualidad se propugna una clasificación de los meningococos fundamentada en particularidades inmunitarias que incluyen: el serogrupo (ag. polisacárido), el serotipo proteico (ag. proteico) y el serotipo LOS (ag. lipo-oligosacárido)<sup>(2)</sup>.

### II. Defensa inmunitaria frente al meningococo

#### a. Síntesis de anticuerpos

La producción de anticuerpos específicos es más compleja de lo que se estimaba hace unos años, y aunque cabe la estimulación directa de los linfocitos B, lo habitual es que participen muchas células intermediarias. El germen es destruido por células fagocitarias que suelen también funcionar como "presentadoras de antígeno". Fragmentos proteicos del germen son ensambladas en el interior de la célula a moléculas del sistema HLA que las transportan hasta la membrana.

Cuando la presentación se realiza por moléculas HLA-I el reconocimiento lo efectúan exclusivamente linfocitos con moléculas CD8 en su superficie (linfocitos T citotóxicos, Tc), estas moléculas son activadas y ejercen una respuesta citotóxica frente a cualquier célula que contenga en su superficie el antígeno proteico identificado<sup>(5)</sup>.

Si los antígenos son presentados por moléculas de clase HLA-II (DR, DP o DQ) únicamente linfocitos T de clase CD4 o "helper" (Th) harán el correspondiente reconocimiento, activándose a sí mismo y a otras células, como linfocitos B que se convertirán en células plasmáticas formadoras de anticuerpos es-

Area de Pediatría, Universidad de Valladolid\*, Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Niño Jesús. Madrid \*\*

Correspondencia: Dr. Alfredo Blanco Quirós. Facultad de Medicina. Pediatría. C/ Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid.

pecíficos contra el antígeno presentado<sup>(5)</sup>. Esta reacción mediada por células CD4 es muy polivalente y también puede producir una respuesta celular o retardada. Parece que la elección entre respuesta humoral y celular viene dada por la activación preferente de unas subpoblaciones de células CD4 denominadas Th1 o Th2 que se distinguen por el tipo de citoquinas que liberan cuando son activadas<sup>(6)</sup>. En una reacción compleja, como la que sucede en las infecciones, la respuesta es frecuentemente combinada, celular y humoral, pero hay infecciones como la tuberculosis que cursan con una respuesta casi exclusivamente celular<sup>(7)</sup>. Al contrario, en la infección meningocócica predomina la respuesta humoral.

A consecuencia de una respuesta con participación de células presentadoras, de moléculas HLA-II y de de linfocitos CD4 de subtipo Th2, se sintetizan anticuerpos que al principio son de clase IgM y luego cambian a anticuerpos IgG con una afinidad creciente por el antígeno y también con tasas más altas<sup>(6)</sup>. Al mismo tiempo se generan clones de linfocitos B y T memoria que ante una nueva estimulación antigénica facilitarán una respuesta humoral más rápida, con anticuerpos de clase IgG de alta afinidad<sup>(5)</sup>.

Por alguna particularidad todavía sin aclarar, las estimulaciones con antígenos no proteicos no van seguidas de memoria inmunológica. La respuesta ante ulteriores contactos sigue siendo de carácter primario. Sin embargo, cuando estos antígenos se fusionan a proteínas, formando un complejo único, se producen simultáneamente anticuerpos contra el componente proteico y el hidrocarbonado, con la particularidad de que ambos tienen una dinámica y cronología propia de los primeros<sup>(5)</sup>. Esta circunstancia se aplica a la fabricación de vacunas contra antígenos que poseen escasa inmunogenicidad.

## b. Participación del complemento

El sistema del complemento está formado por moléculas que se van activando en cascada. Productos intermedios y el complejo final de ataque a la membrana participan en la defensa del organismo frente a las infecciones, mediante activación celular, opsonización, acciones vasoactivas, citólisis celular, etc.<sup>(8)</sup>.

La puesta en marcha del sistema se realiza a través de dos mecanismos diferentes, paradójicamente el más moderno filogenéticamente es el llamado "sistema clásico". Este mecanismo necesita la participación de anticuerpos en forma de inmunocomplejos, siendo algunas clases, como la IgM, IgG1 o IgG3 potentes activadoras, mientras que la IgE carece de acción y la IgA sólo lo hace en situaciones especiales. Es un mecanismo de defensa adquirido que precisa anticuerpos específicos<sup>(8)</sup>.

El segundo mecanismo de activación, denominado "vía alternativa", se diferencia en la forma de acción sobre el C3, pero especialmente en no depender de los anticuerpos y contribuir a la inmunidad natural del organismo. Es un mecanismo muy antiguo, presente en los animales más primitivos. Los principales activadores de la vía alternativa son productos bacterianos como los lipopolisacáridos de las toxinas o los polisacáridos de la propia membrana<sup>(8)</sup>.

La importancia del complemento en la defensa frente al meningococo quedó patente al comunicarse la elevada frecuencia de meningococias recurrentes en individuos carentes de la fracción C6 del complemento<sup>(9)</sup>. Luego se vio que el riesgo existe con la deficiencia de cualquiera de los factores finales, incluida la rara deficiencia de C9<sup>(10)</sup>. Además, el cuadro clínico no siempre consiste en infecciones recurrentes, pueden ser severas pero aisladas<sup>(11)</sup>. Estudiando pacientes con un primer episodio de meningococia invasiva se encontró una elevada incidencia de deficiencias de complemento<sup>(12)</sup>.

Es relativamente frecuente el hallazgo de familiares con ausencia de factores terminales del complemento que nunca padecieron infecciones por meningococo, sugiriendo que el complemento es importante en la defensa frente al germen, pero no imprescindible. La vacunación contra el meningococo protege de recaídas a los individuos con deficiencia del complemento, comunicándose la aparición de anticuerpos bactericidas, lo que se explicaría por un incremento vicariante de la función de opsonización y fagocitosis, puesto que la citólisis por complemento está abolida en estas personas<sup>(11)</sup>.

Una constatación difícil de interpretar es que los individuos con deficiencias del complemento con frecuencia padecen las meningococias a partir de la segunda década de la vida, librándose en la primera infancia, precisamente en una edad con bajas tasas de anticuerpos específicos. Todavía precisamos conocer mejor los sistemas defensivos frente al meningococo y sus variaciones con la edad<sup>(13)</sup>.

Además de los factores terminales, también se encontraron deficiencias de C3 y de factores de la vía alternativa, como la properdina. Derkx y cols.<sup>(14)</sup> recomiendan estudiar esta vía ante infecciones por grupos no comunes, como el Y.

## c. Anticuerpos de clase IgA

Aunque se sostenía que los anticuerpos de clase IgA carecen de capacidad bactericida por no activar el complemento, luego se vio que, en determinadas circunstancias, la IgA1, dimérica o agregada, sí pone en marcha la vía alternativa frente a antígenos de la membrana externa del meningococo<sup>(15)</sup>. No obstante el papel de la IgA es complejo, porque los anticuerpos IgA anticapsulares, no bactericidas, bloquean la acción bactericida de anticuerpos IgG, limitando la defensa frente al meningococo<sup>(16)</sup>.

**Inmunidad secretora.** Algunos meningococos poseen pili que les facilitan su adhesión al epitelio y así dar el primer paso a su persistencia faríngea, en situación de "portador crónico", que en niños de nuestro país oscila alrededor del 3%<sup>(17)</sup>. La duración media de la situación es cercana al año llegando a superar los 2 años<sup>(2)</sup>. Según parece las infecciones invasivas ocurren por lo general tras contagios nuevos y el estado de portador sólo tiene repercusión epidemiológica<sup>(18)</sup>. Todo ello sugiere un cierto equilibrio entre las defensas locales y la agresividad del germen. Incluso, parece que el estado de portador es un proceso inmunizante en el que el individuo adquiere anticuerpos bactericidas, con la ventaja de que

frecuentemente muestran reacción cruzada contra serogrupos más patógenos<sup>(19,20)</sup>.

En las secreciones faríngeas aparecen anticuerpos antimeningococo de clase IgA, tanto IgA1, como IgA2. La subclase del anticuerpo secretor es relevante porque el meningococo, como otros gérmenes, produce una proteasa que rompe el fragmento Fc de la IgA1 sérica o secretora, pero no el de la IgA2<sup>(21,22)</sup>. Se especuló sobre la repercusión práctica que pudiera tener esta característica acerca de la situación de portador y de enfermedad invasiva, pero a pesar del tiempo transcurrido no hay conocimientos suficientes para clarificar estos puntos.

### III. Patogenia inmunitaria de la sepsis meningocócica

La endotoxina (LPS) del meningococo es el principal desencadenante de los acontecimientos de la sepsis, aunque también intervienen otros componentes bacterianos. Hace años se consideraba al complemento, activado por LPS a través de la vía alternativa, como agente central del proceso. Persistiendo la valoración del complemento, ahora se da la máxima importancia a los macrófagos que al ser activados por LPS, liberan citoquinas y otros numerosos factores inflamatorios y de la coagulación<sup>(1)</sup>, pero sin desdeñar el papel de las células endoteliales productoras de otro mediador fundamental, el óxido nítrico<sup>(23)</sup>.

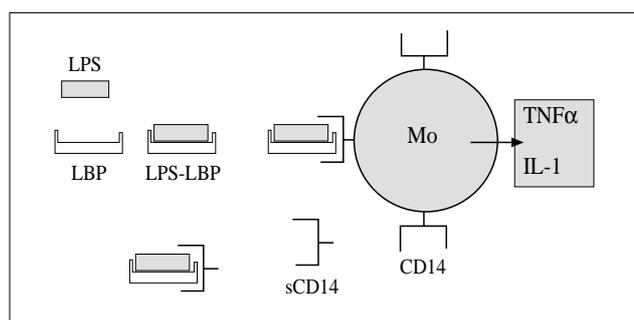
#### a. Liberación plasmática de endotoxina

Tras la infección, el meningococo libera endotoxinas al plasma en cantidades mínimas, pero suficientes para ocasionar gravísimas consecuencias. Sin embargo, no actúa directamente sobre las células, lo hace a través de un proceso complejo y altamente diferenciado.

En el plasma, la endotoxina se une a varias moléculas que atenúan y retrasan su acción. Esta función la realizan principalmente las lipoproteínas de alta densidad (HDL), pero también intervienen otras como las LDL, albúmina o transferrina. Una proteína frenadora más específica es la BPI ("bactericidal permeability increasing") producida en los macrófagos y que durante las sepsis multiplica por más de cien su tasa plasmática<sup>(23)</sup>.

La proteína llamada LBP ("LPS binding protein") ejerce un papel completamente opuesto, pues cataliza y facilita la acción de la endotoxina sobre las células del organismo. Se forma un complejo entre LPS y LBP que circula en la sangre y se liga a las células con mayor eficacia que cuando la LPS está libre<sup>(24)</sup>. El complejo LPS-LBP es capaz de activar muchos tipos de células, pero su principal diana es el macrófago, debido a que posee un receptor específico para el complejo LPS-LBP. Este receptor, denominado CD14, está en la superficie de toda las células mieloides maduras, y en forma soluble (sCD14) también aparece en el suero, aumentando súbitamente en las sepsis<sup>(25)</sup>. No obstante, se sabe que el CD14 aunque útil, no es imprescindible para que la LPS active las células<sup>(26)</sup>.

El gen que regula la síntesis de CD14 está en el cromosoma 5 en la misma región que los genes de la IL-3 y de numerosos factores de crecimiento celular.



**Figura 1.** La endotoxina o lipolisacárido (LPS) se une en el suero con la molécula LBP ("LPS binding protein") formando un complejo circulante que se fija a la molécula CD14, presente en la superficie de macrófagos y cualquier célula mieloides madura. Tras esta unión, los macrófagos (Mo) se activan y liberan citoquinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-1, etc.) que participan en el shock séptico. También hay moléculas sCD14 en el suero con una función ambivalente, por una parte bloquean la LPS circulante, pero también pueden trasportarla a células carentes de CD14 y permitir su activación.

Se ha demostrado que la sCD14 puede unirse extracelularmente a la endotoxina circulante, pero la consecuencia de esta acción no es fácil de interpretar. Primero se comprobó el aspecto positivo de la unión, que es impedir que esa endotoxina alcance la superficie de los macrófagos y otras células que durante el fenómeno séptico expresen CD14<sup>(24,27)</sup>. Sin embargo, luego se vio que la sCD14 puede transportar endotoxina a la superficie de células CD14 negativas, como endoteliales o epiteliales, facilitando su activación<sup>(28)</sup>. Aunque se supone que en conjunto la sCD14 aporta un beneficio al organismo infectado, todavía es una cuestión sin aclarar<sup>(27)</sup>. (Fig. 1).

Quizás los niveles séricos de sCD14 reflejen el grado de activación de los macrófagos, aunque no sean un marcador específico. Están aumentados en sepsis por gérmenes gramnegativos, como la meningocócica<sup>(29)</sup>, pero en menor nivel también en las infecciones por gérmenes grampositivos, incluso en recién nacidos<sup>(30)</sup>, pero además se comunicaron aumentos en procesos inflamatorios no infecciosos, como dermatitis atópica, lupus, distrés respiratorio del adulto, quemados, etc.<sup>(31-34)</sup>.

#### b. Efecto celular de la endotoxina

En definitiva, la endotoxina (LPS) se comporta como un potente activador celular y aunque su acción es más eficaz sobre las células CD14 positivas, está demostrado que también activa células CD14 negativas. La activación más específica e inmediata la ejerce sobre los macrófagos que comienzan a liberar numerosos factores, se estima que pueden sintetizar cientos de proteínas distintas. En la infección meningocócica tiene interés la rápida liberación de citoquinas (TNF, IL-1, IL-6, etc.), moléculas del complemento y factores de crecimiento celular.

#### c. Citoquinas e infección meningocócica

En una sepsis meningocócica ocurre una respuesta inmunitaria bifásica, con una intensa respuesta positiva seguida de una

situación antiinflamatoria. Según Astiz<sup>(23)</sup>, tanto la excesiva intensidad de la primera fase, como la persistencia de la hiporrespuesta se asocian a mayor letalidad. En 1981 ya observamos una mayor mortalidad en los niños que durante la sepsis meningocócica mostraban menor elevación de reactantes de fase aguda<sup>(35)</sup>.

Hay células participantes en la defensa inmunitaria y en la inflamación que liberan factores humorales capaces de activar a otras células e incluso a la propia estirpe secretora. Las funciones de las citoquinas son variadas y redundantes, actuando a través de receptores bastante similares<sup>(36)</sup>. Algunas facilitan la inflamación, como el factor necrótico tumoral (TNF), la interleuquina-1 (IL-1) o la IL-6, y se les denomina “proinflamatorias”. La IL-8 tiene una función muy concreta sobre los polinucleares, contribuyendo a su maduración y actuando como una quimoquina, atrae los polinucleares hacia el lugar de su liberación<sup>(37)</sup>. La IL-4 se relaciona con la síntesis de IgE y las reacciones atópicas. La IL-5 madura y atrae a los eosinófilos, tanto en la alergia, como en las parasitosis. Otras citoquinas, como la IL-3 o la IL-7 funcionan como factores de crecimiento sobre diferentes tipos de células<sup>(38)</sup>. La IL-12 está relacionada con la respuesta de inmunidad celular linfocitaria y es un potente liberador de interferón gamma, contribuyendo a la defensa antiviral y sospechándose que también frena las reacciones atópicas<sup>(39,40)</sup>. Probablemente una de las citoquinas que más interés ha despertado es la IL-10; se trata de un potente factor inhibidor y antiinflamatorio, cientos de veces más activo que la prednisona o la ciclosporina, y se investiga su posible uso terapéutico<sup>(41,42)</sup>. (Tabla I)

**- Citoquinas proinflamatorias.** El TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1 están elevadas en el suero de enfermos con meningitis meningocócicas y la elevación se correlaciona con los síntomas generales. Las cifras eran más altas en los casos acompañados de shock, siendo máximas en enfermos con shock, pero sin meningitis. Lo mismo ocurre con la IL-8 y con factores antiinflamatorios, como la IL-10<sup>(43)</sup>. En las meningitis asépticas la elevación de TNF e IL-6 es menos frecuente y con niveles inferiores a los hallados en las bacterianas, sin embargo, la variabilidad de los resultados séricos dificulta su utilización diagnóstica<sup>(44)</sup>. Diferentes autores comunicaron la relación de altas tasas séricas de TNF, IL-1 o IL-6 con una mayor mortalidad y en LCR con más frecuentes secuelas<sup>(45-48)</sup>.

En el LCR de las meningitis bacterianas, incluida la meningocócica, se detecta IL-6, TNF $\alpha$  y con menor frecuencia también IL-1b. Los niveles de estas citoquinas se correlaciona inversamente con la cifra de glucosa licuoral, pero no tiene relación con las células<sup>(49)</sup>. Al asociarse su aumento con síntomas más severos y mayor mortalidad se plantea la posible eficacia de su modulación, pero de momento la intervención no es posible. Al contrario que en el suero, la determinación en LCR de IL-6 y TNF $\alpha$  distingue las meningitis bacterianas y las asépticas con buenas especificidad y sensibilidad<sup>(44)</sup>.

**- Citoquinas antiinflamatorias y receptores bloqueantes.** La IL-10 aparece en LCR, generalmente en situaciones con al-

Tabla I Funciones más destacadas de las interleuquinas

IL-1 Proinflamatoria	IL-10 Antiinflamatoria; F cr.
IL-2 Proliferación T	macrófagos
IL-3 F. cr. múltiple	IL-11 F. cr. plaquetas
IL-4 F. cr. linf. B. Síntesis IgE	IL-12 Inducción Th1
IL-5 F. cr. B. Eosinófilos.	IL-13 Antiinflamatorio; F. cr. linf. B
Síntesis IgA	IL-14 Proliferación linf. B; Inhibe Igs
IL-6 Proinflamatoria.	IL-15 Proliferación celular
F. cr. linf. B	IL-16 Atracción cel. CD4
IL-7 Diferenciación linf. B	IL-17 Síntesis IL-6, IL-8 y otras
IL-8 F. cr. polinucleares	IL-18 Actividad NK e IFN $\gamma$
IL-9 F. cr. eritrocitos y mastocitos	

*F. cr.: Factor de crecimiento celular*

tas tasas de TNF $\alpha$  y se supone que aporta un buen pronóstico y bajo riesgo de secuelas<sup>(50)</sup>. En los pocos experimentos en los que fue estudiada se halló correlación entre los niveles de IL-10 y la densidad de células en LCR<sup>(51)</sup>. Según parece la IL-10 licuoral procede de las células inflamatorias locales, porque se libera en el sobrenadante de cultivar estas células.

El estudio seriado de citoquinas en LCR de meningitis asépticas y bacterianas demostró que, mientras los niveles de IFN $\gamma$ , IL-6, IL-8 y TNF $\alpha$  alcanzan su valor máximo en el primer día de evolución, la IL-10 y la IL-4 tardan más tiempo, al comienzo de la convalecencia<sup>(51,52)</sup>. Además, esta dinámica es diferente en el LCR y en sangre, indicando la autonomía de la reacción local<sup>(52)</sup>.

Otro factor antiinflamatorio importante es la TGF-b1 (“Transforming growth factor”) que además ejerce otras funciones, como facilitar la síntesis de anticuerpos IgA o promover la reacción fibrótica. En las meningitis bacterianas se hallaron tasas superiores de TNF $\alpha$  que de TGF-b1, cuando en las meningitis víricas las cifras estaban parejas<sup>(53)</sup>. Por otra parte con técnicas de hibridación *in vitro* se comprobó que la producción de RNAm de TGF-b1 al comienzo de la infección ocurría preferentemente en los polinucleares del LCR, mientras que luego la síntesis predominaba en linfocitos y monocitos<sup>(53)</sup>. Ante estos datos se piensa que la reacción antiinflamatoria y la reparación de las lesiones en las meningitis es un fenómeno que tiene lugar a nivel local.

El denominado antagonista del receptor del IL-1 (IL-1ra) es un factor muy parecido a la IL-1 que compite con ella para ocupar los receptores celulares, pero no posee sus acciones, por lo que se comporta como un antagonista de la IL-1 y modulador de la inflamación. El súbito incremento de IL-1ra, con niveles molares hasta cien veces superiores a los de IL-1, se ha demostrado, tanto experimentalmente<sup>(54)</sup>, como en sepsis infantiles<sup>(55)</sup>. Ante esta redundancia carece de base su ensayo te-

rapéutico, además en la meningococia parece actuar sobre la IL-1 únicamente al inicio de la infección, surgiendo luego factores más útiles<sup>(56)</sup>.

Los anticuerpos contra antígenos bacterianos proteicos son principalmente de clase IgG1 o IgG3 mientras que los dirigidos contra polisacáridos, hecho que ocurre en la meningococia, son de clase IgG2. En los polinucleares de 25 niños supervivientes de sepsis meningocócica se halló un polimorfismo de receptores para Fc (CD32) caracterizado por ofrecer una pobre opsonización para anticuerpos IgG2, lo que se supone facilita invasiones meningocócicas<sup>(57)</sup>.

Los niveles de receptor del TNF se elevan en células y en suero paralelamente al aumento de su factor<sup>(43)</sup>, como sucede con el receptor de IL-1, y cuando no ocurre así la mortalidad de la sepsis meningocócica es más alta<sup>(58)</sup>. Sorprendentemente el receptor de IL-6 tiene una dinámica inversa, ya que disminuye durante la infección aguda<sup>(29)</sup>, esto alienta la sospecha de que su consumo ejerce un efecto modulador al frenar la acción inflamatoria de la IL-6. Por el contrario la regulación del TNF y de la IL-1 está muy oscura. Ambos factores se normalizan en pocas horas, frenados independientemente por algún factor desconocido que no parece ser IL-10<sup>(59)</sup>. Obviamente, su descubrimiento tendría el máximo interés terapéutico.

- **Moléculas de adhesión.** Las células endoteliales activadas presentan unas moléculas en su superficie denominadas adhesinas que se unen de forma complementaria a otras presentadas por células sanguíneas, como linfocitos, polinucleares, eosinófilos o plaquetas<sup>(60-62)</sup>. Esta unión ocurre con preferencia durante los procesos inflamatorios y facilita que células circulantes cercanas a la pared vascular, primero se frenen, luego rueden y finalmente se detengan<sup>(63)</sup>, lo que es necesario para que las células lleguen por diapédesis al sitio de la infección y mantengan la inflamación tisular.

Un mecanismo similar permite el paso de las células inflamatorias al sistema nervioso central, superando la barrera hematoencefálica. Es motivo de interesantes estudios todavía no concluyentes. Las moléculas ICAM-1 y VCAM-1 se expresan de forma constitucional en el epitelio de los plexos coroideos, pero no en las células endoteliales de los capilares fenestrados<sup>(59)</sup>, aunque lo hacen tras estimulación con endotoxina en vasos cerebrales<sup>(65)</sup>. Estudios preliminares parecen indicar que la expresión vascular de ICAM-1 no es similar en los vasos sistémicos y en los cerebrales<sup>(66)</sup> lo que sugiere una situación de privilegio del SNC ante la infección y la agresión inmunitaria.

Los niveles licuorales de moléculas de adhesión se elevan en las infecciones<sup>(67)</sup> y en las inflamaciones cerebrales<sup>(68)</sup>, aconsejándose valorar los cocientes LCR/plasma, pero hasta ahora se dispone de más información sobre procesos inmunitarios, como la esclerosis múltiple, que acerca de meningitis.

Para sopesar el papel real de las adhesinas en las infecciones meníngeas se ideó un sistema con ratones deficientes ("knock-out") en el gen regulador de ICAM-1. Curiosamente la ausencia de esta molécula protegió de meningitis por *Haemophilus influenzae*, pero resultó fatal para la neumocócica<sup>(69)</sup>, por consi-

guiente, debemos conocer mucho mejor la función de estas moléculas en el cerebro antes de sacar conclusiones o sugerir acciones terapéuticas.

### Otros factores

Hay ciertos factores que han sido estudiados en relación con la infección meningocócica y las sepsis bacterianas y que pudieran estar relacionados con la respuesta inmune aunque posean funciones mejor conocidas.

**Fibronectina.** Es un factor que interviene en los procesos de cicatrización, reparación tisular y fibrosis. Posteriormente se comprobó su participación en la fagocitosis. Se encuentra en la superficie celular y en el plasma. La fibronectina plasmática está claramente descendida en sepsis neonatales y meningocócicas del niño mayor, sin que se haya podido probar su relación con la evolución posterior y la curación de las heridas cutáneas<sup>(70-73)</sup>. Los ensayos terapéuticos con fibronectina tampoco fueron definitivamente útiles a pesar de primeros ensayos esperanzadores<sup>(74)</sup>.

**Leptina.** Es un factor relacionado con el sistema hipotálamo-hipofisario que frena la obesidad limitando la sensación de apetito. Está elevado en la obesidad del niño y del recién nacido y disminuye en situaciones contrarias, como en la anorexia nerviosa<sup>(75,76)</sup>. Recientemente se relacionó la leptina con el sistema inmunitario y la inflamación, planteándose la posibilidad de que sea la responsable de la anorexia en inflamaciones crónicas e infecciones, lo cual no está confirmado<sup>(77)</sup>. La leptina plasmática se encontró elevada en supervivientes de sepsis comparados con los que posteriormente fallecieron, y quizás tenga una acción protectora en situaciones de estrés<sup>(78)</sup>.

**Procalcitonina.** Es un precursor de la calcitonina sintetizado en el tiroides que tiene 116 aminoácidos. Con posterioridad a su conocimiento como agente del metabolismo se descubrió que se asocia a situaciones de infección preferentemente bacteriana<sup>(79,80)</sup>. Todavía se desconoce si únicamente es un marcador o si además interviene en los mecanismos inmunitarios de defensa. Sus valores plasmáticos están aumentados en la sepsis neonatales y del niño mayor elevándose y disminuyendo con mayor rapidez que la PCR<sup>(81,82)</sup>.

### Bibliografía

- 1 Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. *Lancet* 1991; **338**:732-736.
- 2 Apicella MA. Neisseria meningitidis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone 1995 (Edición electrónica).
- 3 Brandt BL, Artenstein MS, Smith CD. Antibody response to meningococcal polysaccharide vaccines. *Infect Immun* 1973; **8**:590-596.
- 4 Finne J, Bitter-Suermann D, Goudis C, et al. An IgG monoclonal antibody to group B meningococci cross reacts with developmentally regulated polysialic acid units of glycoproteins in neural and extraneural tissue. *J Immunol* 1987; **138**:4402-4407.
- 5 Feldmann M. Cell cooperation in the antibody response. En: Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. Mosby 5 ed. Londres 1998; pp 139-155.

- 6 Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today* 1997; **18**:263-266.
- 7 Cooper AM, Magram J, Ferrante J, Orme IM. Interleukin 12 (IL-12) is crucial to the development of protective immunity in mice intravenously infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med* 1997; **186**:39-45.
- 8 Walport M. Complement. En, Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. Mosby 5 ed. Londres 1998; pp 43-61.
- 9 Lim D, Gewurz A, Lint TF, Ghaze M, Sepheri B, Gewurz H. Absence of the sixth component of complement in a patient with repeated episodes of meningococcal meningitis. *J Pediatr* 1976; **89**:42-45.
- 10 Boyer JT, Gall EP, Norman MF y col. Hereditary deficiency of the seventh component of complement. *J Clin Invest* 1975; **56**: 905-913.
- 11 Ross SC, Rosenthal PJ, Berberich HM, Densen P. Killing of *Neisseria meningitidis* by human neutrophils: Implications for normal and complement deficient individuals. *J Infect Dis* 1987; **155**:1266-1275.
- 12 Ellison RT, Kohler PF, Curd JG, Judson FN, Reller LB. Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. *N Engl J Med* 1983; **308**:913-916.
- 13 Pujadas R, Jané J. Meningitis meningocócica: ¿virulencia bacteriana, anticuerpos o complemento? *Med Clin* 1984; **83**:671-673.
- 14 Derkx HHF, Kuijper EJ, Fijen CAP, Jak M, Dankert J, Vandeventer SJH. Inherited complement deficiency in children surviving fulminant meningococcal septic shock. *Eur J Pediatr* 1995; **154**:735-738.
- 15 Jarvis JA, Griffiss JM. Human IgA1 initiates complement-mediated killing of *Neisseria meningitidis*. *J Immunol* 1989; **143**:1703-1709.
- 16 Jarvis JA, Griffiss JM. Human IgA1 blockade of IgG-initiated lysis of *Neisseria meningitidis* is a function of antigen-binding fragment binding to the polysaccharide capsule. *J Immunol* 1991; **147**:1962-1967.
- 17 Calle ME, Moreno L, Leralta M, Gil A, Rey Calero J. Persistencia de *Neisseriae meningitidis* en orofaringe de población escolar sana en el área metropolitana de Madrid. *Pediatrka* 1993; **13**:61-65.
- 18 Edwards EA, Devine LF, Sengbusch CH, y col. Immunological investigations of meningococcal disease. III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. *Scand J Infect Dis* 1987; **9**:105-110.
- 19 Reller BL, MacGregor RR, Beaty HN. Bactericidal antibody after colonization with *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1973; **127**:56-62.
- 20 Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrobial Chemother* 1986; **18** (Suppl A): 25-34.
- 21 Plaut AG, Gilbert JV, Artenstein MS, Capra JD. *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*: Extracellular enzyme cleaves human immunoglobulin A. *Science* 1975; **190**:1103-1105.
- 22 Plaut AG. The IgA1 proteases of pathogenic bacteria. *Annu Rev Microbiol* 1983; **37**:603-622.
- 23 Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. *Lancet* 1998; **351**:1501-1505.
- 24 Schumann RR, Rietschel E, Loppnow H. The role of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the activation of different cell types by endotoxin. *Med Microbiol Immunol* 1994; **183**:279-297.
- 25 Wright SD; Ramos RA; Tobias PS; Ulevitch RJ; Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990; **249**:1431-1433.
- 26 Lynn WA, Liu Y, Golenbock DT. Neither CD14 nor serum is absolutely necessary for activation of mononuclear phagocytes by bacterial lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1993; **61**:4452-4461.
- 27 Landmann R, Reber AM, Sansano S, Zimmerli W. Function of soluble CD14 in serum from patients with septic shock. *J Infect Dis* 1996; **173**:661-668.
- 28 Pugin J, Schurermaly CC, Leturcq D, Moriarty A, Ulevitch RJ, Tobias PS. Lipopolysaccharide activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; **90**:2744-2748.
- 29 Arranz E, Blanco Quirós A, Solís P, Garrote JA. Lack of correlation between soluble CD14 and IL-6 in meningococcal septic shock. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; **8**:194-199.
- 30 Blanco A, Solís G, Arranz E, Coto GD, Ramos A, Telleria JJ. Serum levels of CD14 in neonatal sepsis by gram-positive and gram-negative bacteria. *Acta Paediatr* 1996; **85**:728-732.
- 31 Wuthrich B, Kagi MK, Jollerjemelka H. Soluble CD14 but not interleukin-6 is a new marker for clinical activity in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1992; **284**:339-342.
- 32 Nockher WA, Wigand R, Schoeppe W, Scherberich JE. Elevated levels of soluble CD14 in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1994; **96**:15-19.
- 33 Martin TR, Rubenfeld G, Steinberg KP, Hudson LD, Raghu G, Moriarty AM, et al. Endotoxin, endotoxin-binding protein, and soluble CD14 are present in bronchoalveolar lavage fluid of patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994; **105**:S55-S56.
- 34 Kruger C, Schutt C, Obertacke U, Joka T, Muller FE, Knoller J, et al. Serum CD14 levels in polytraumatized and severely burned patients. *Clin Exp Immunol* 1991; **85**:297-301.
- 35 Blanco A, Guisasola JA, Solís P, Valbuena C, Henales V, Ruiz C. Valor protector y pronóstico de los reactantes de fase aguda en las sepsis meningocócicas. *Med Clinica* 1981; **77**:424-427.
- 36 Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Citoquinas. En, Inmunología celular y molecular. Interamericana Nueva York 1995:267-292.
- 37 Adams DH, Lloyd AR. Chemokines: leukocytes recruitment and activation cytokines. *Lancet* 1997; **349**:490-495.
- 38 Callard R, Gearing A. The cytokine facts book. Academic Press, Londres 1994; pp 1-265.
- 39 Ma X, Aste-Amezaga M, Gri G. Immunomodulatory functions and molecular regulation of IL-12. In: Adorni L, ed. IL-12. *Chem Immunol*. Basel, Karger 1997; **68**:1-22.
- 40 Chace JH, Hooker NA, Mildenstein KL, Krieg AM, Cowdery JS. Bacterial DNA-induced NK cell IFN-gamma production is dependent on macrophage secretion of IL-12. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; **84**:185-193.
- 41 Howard M, O'Garra A. Biological properties of interleukin 10. *Immunol Today* 1992; **13**:198-202.
- 42 Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 1993; **11**:165-190.
- 43 van Deuren M, van der Ven Jongekrijg J, Bartelink AK, van Dalen R, Sauerwein RW, van der Meer JW. Correlation between proinflammatory cytokines and antiinflammatory mediators and the severity of disease in meningococcal infections. *J Infect Dis* 1995; **172**:433-439.
- 44 Dulkerian SJ, Kilpatrick L, Costarino AT, McCawley L, Fein J, Corcoran L, Zirin S, Harris MC. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 1995; **126**:872-876.
- 45 Waage A, Halstensen A, Espevik T. Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987; **1**:355-357.

- 46 Mustafa MM, Lebel MH, Ramilo O, Olsen KD, Reisch JS, Beutler B, McCracken GH. Correlation of interleukin-1 beta and cachectin concentrations in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis. *J Pediatr* 1989; **115**:208-213.
- 47 Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992; **120**:510-515.
- 48 Steinmetz HT, Herbertz A, Bertram M, Diehl V. Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *J Infect Dis* 1995; **171**:225-228.
- 49 Low PS, Lee BW, Yap HK, Tay JS, Lee WL, Seah CC, Ramzan MM. Inflammatory response in bacterial meningitis: cytokine levels in the cerebrospinal fluid. *Ann Trop Paediatr* 1995; **15**:55-59.
- 50 van Furth AM, Seijmonsbergen EM, Langermans JA, Groeneveld PH, Bel CE, van Furth R. High levels of interleukin 10 and tumor necrosis factor alpha in cerebrospinal fluid during the onset of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1995; **21**:220-222.
- 51 Ishiguro A, Suzuki Y, Inaba Y, Komiyama A, Koeffler HP, Shimbo T. Production of interleukin-10 in the cerebrospinal fluid in aseptic meningitis of children. *Pediatr Res* 1996; **40**:610-614.
- 52 Navikas V, Matusевич D, Soderstrom M, Fredrikson S, Kivisakk P, Ljungdahl A, Hojeberg H, Link H. Increased interleukin-6 mRNA expression in blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1996; **64**:63-69.
- 53 Ossege LM, Sindern E, Voss B, Malin JP. Expression of tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta 1 in cerebrospinal fluid cells in meningitis. *J Neurol Sci* 1996; **144**:1-13.
- 54 Granowitz EV, Santos AA, Poutsika DD, Cannon JG, Wilmore DW, Wolff SM, Dinarello CA. Production of interleukin-1-receptor antagonist during experimental endotoxaemia. *Lancet* 1991; **338**:1423-1424.
- 55 Samson LM, Allen UD, Creery WD, Diaz-Mitoma F, Singh RN. Elevated interleukin-1 receptor antagonist levels in pediatric sepsis syndrome. *J Pediatr* 1997; **131**:587-591.
- 56 vanDeuren M, vanderVenJongekrijg J, Vannier E, vanDalen R, Pesman G, Bartelink AKM, Dinarello CA, vanderMeer JWM. The pattern of interleukin-1 beta (IL-1 beta) and its modulating agents IL-1 receptor antagonist and IL-1 soluble receptor type II in acute meningococcal infections. *Blood* 1997; **90**:1101-1108.
- 57 Bredius RGM, Derkx BHF, Fijen CAP, Dewit TPM, Dehaas M, Weening RS, Vandewinkel JGJ, Out TA. Fc gamma receptor IIa (CD32) polymorphism in fulminant meningococcal septic shock in children. *J Infect Dis* 1994; **170**:848-853.
- 58 Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, et al. Imbalance between tumor necrosis factor-alpha and soluble TNF receptor concentrations in severe meningococemia. The J5 study group. *Immunology* 1992; **76**:20-23.
- 59 van Deuren M, Netea MG, Hijmans A, Demacker PNM, Neeleman C, Sauerwein RW, Bartelink AKM, van der Meer JWM. Posttranscriptional down-regulation of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta production in acute meningococcal infections. *J Infect Dis* 1998; **177**:1401-1405.
- 60 Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993; **14**:506-512.
- 61 Cid MC, Esparza J, Otero MJ. Moléculas de adhesión en las interacciones entre los leucocitos, el endotelio y la matriz extracelular (II). Relevancia en clínica humana y aplicaciones terapéuticas potenciales. *Med Clin* 1997; **108**:503-511.
- 62 Ojeda Fernández P, Ojeda Fernández I, Ojeda Casas JA. Moléculas de adhesión, inflamación y patología alérgica (I). *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1996; **11**:255-262.
- 63 McEver RP. Leukocytes adhesion through selectins under flow. *The Immunologist* 1998; **6**:61-67.
- 64 Steffen BJ, Breier G, Butcher EC, Schultz M, Engelhardt B. ICAM-1, VCAM-1 and MAdCAM-1 are expressed on choroid plexus epithelium but not endothelium and mediated binding of lymphocytes in vitro. *Am J Pathol* 1996; **148**:1819-1838.
- 65 Rieckmann P, Michel U, Albrecht M, Bruck W, Wockel L, Felgenhauer K. Cerebral endothelial cells are a major source for soluble intercellular adhesion molecules-1 in the human central nervous system. *Neurosci Lett* 1995; **186**:61-64.
- 66 Elfont RM, Griffin DE. Enhanced endothelial cell adhesion of human cerebrospinal fluid lymphocytes. *Ann Neurol* 1995; **38**:405-413.
- 67 Buhner C, Herold R, Stibenz D, Henze G, Obladen M. Cerebrospinal fluid soluble L-selectin (sCD62L) in meningoencephalitis. *Arch Dis Child* 1996; **74**:288-292.
- 68 Droogan AG, McMillan SA, Douglas JP, Hawkins SA. Serum and cerebrospinal fluid levels of soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: predominant intrathecal release of vascular cell adhesion molecule-1. *J Neuroimmunol* 1996; **64**:185-191.
- 69 Tan, TQ, Smith, C. W, Hawkins, EP, Mason, Eo Jr, Kaplan, SL. Hematogenous bacterial meningitis in an intercellular adhesion molecule-1-deficient infant mouse model. *J Infect Dis* 1995; **171**:342-349.
- 70 Lundsgaard-Hansen P, Doran JE, Rubli E, Papp E, Morgenthaler J, Spath P. Purified fibronectin administration to patients with severe abdominal infections: a controlled clinical trial. *Ann Surg* 1985; **202**:745-759.
- 71 Hesselvik. Plasma fibronectin levels in sepsis: influencing factors. *Crit Care Med* 1987; **15**:1092-1095.
- 72 Blanco A, Guisasola JA, Solís P, Bachiller R, González H. Fibronectin in meningococcal sepsis. *Acta Paediatr Scand* 1990; **79**:73-76.
- 73 Riordan AI, Bestwick K, Thomson APJ, Sills JA, Hart CA. Plasma fibronectin levels in meningococcal disease. *Eur J Pediatr* 1997; **156**:451-453.
- 74 Dyke MP, Forsyth KD. Decreased plasma fibronectin concentrations in preterm infants with septicaemia. *Arch Dis Child* 1993; **68**:557-560.
- 75 Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescent, children with obesity and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr* 1997; **131**:833-838.
- 76 Marchini G, Friend G, Ostlund E, Hagends L. Leptina plasmática en recién nacidos: relaciones con el peso de nacimiento y con la pérdida de peso. *Pediatrics* (ed esp) 1998; **45**:185-188.
- 77 Hoppin AG, Kaplan LM, Zurakowski D, Leichtner AM, Bousvaros A. Serum leptin in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; **26**:500-505.
- 78 Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrao AB, Gold P, Chrousos GP. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: Associated loss of diurnal rhythm in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:280-283.
- 79 Karzai W, Oberhoffer M, MeierHellmann A, Reinhart K. Procalcitonin - A new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; **25**:329-334.
- 80 Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iñiguez JL, Lebon P, Bohuon C. Measurement of procalcitonin levels in children with bac-

- terial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; **24**:1240-1242.
- 81 Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, DeGiusti M, Osborn JF, Pacifico L . Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998; **26**:664-672.
- 82 Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediat* 1997; **86**:209-212.