

A. Martín-Ancel*, A. García-Alix**,
J. Quero*

An Esp Pediatr 1997;47:126-134.

Meningitis bacteriana: Mecanismos de daño cerebral y nuevas aproximaciones terapéuticas

A pesar de los grandes avances conseguidos en el tratamiento antimicrobiano y en las medidas de soporte del niño gravemente enfermo, la meningitis bacteriana sigue presentando una elevada morbilidad y mortalidad. Ello ha impulsado a lo largo de los últimos años una intensa investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. Los resultados obtenidos han producido un profundo cambio en nuestra comprensión de la meningitis, subrayando que el daño cerebral se debe, en parte, a la activación de las defensas contra el patógeno en el espacio subaracnoideo. Como consecuencia se están evaluando en modelos de experimentación animal nuevos tratamientos coadyuvantes basados en la modulación de la respuesta inflamatoria, e incluso se ha empezado a modificar algún aspecto de la práctica habitual en el tratamiento de la meningitis.⁽¹⁾

Los objetivos de esta revisión son 1; examinar cómo las bacterias colonizan el espacio subaracnoideo, 2; destacar cuáles son los mecanismos de defensa desencadenados en las primeras fases de la enfermedad -activación de la respuesta inflamatoria, modificaciones vasculares y reclutamiento de leucocitos, 3; mostrar cómo estos pueden afectar, no sólo a las bacterias, sino al propio organismo, y 4; señalar las principales terapéuticas coadyuvantes propuestas como consecuencia de los avances en nuestra comprensión de la enfermedad.

1. Colonización del espacio subaracnoideo

Las bacterias más frecuentemente implicadas en la meningitis neonatal son el *Streptococcus agalactiae* y la *Escherichia coli*, mientras que en etapas posteriores destacan el *Haemophilus influenzae*, la *Neisseria meningitidis* y el *Streptococcus pneumoniae*. Estas bacterias son particularmente capaces de evitar múltiples mecanismos de defensa, alcanzar el espacio subaracnoideo y desencadenar allí la respuesta inflamatoria del huésped.

a) Colonización de la superficie del huésped

Las primeras líneas de defensa contra las bacterias son mecanismos no específicos, entre los que destacan la secreción de

inmunoglobulina A y el revestimiento de la nasofaringe por un epitelio ciliado secretor de moco con uniones intercelulares estrechas. Para evitar estas barreras, casi todas las bacterias aisladas en niños con meningitis después del periodo neonatal, producen proteasas que inactivan la molécula de inmunoglobulina A.⁽²⁾ Además, los patógenos son capaces de adherirse a las microvellosidades de las células epiteliales no ciliadas a través de fimbrias -o pili-, y desde allí producen ciliostasis y daño de las células ciliadas vecinas; tras unirse a receptores específicos de la superficie celular la *N. meningitidis* y el *S. pneumoniae* son transportados por endocitosis a la superficie basal del epitelio,⁽³⁾ mientras que el *H. influenzae* lo atraviesa por vía intercelular.

b) Invasión del torrente circulatorio

El antígeno capsular K1 de *E. coli* -relacionado antigénicamente con componentes capsulares de *N. meningitidis* grupo B y *S. agalactiae* tipo III- impide la activación del complemento y, por tanto, la formación del complejo de ataque de membrana (C5 a C9) y la opsonización necesaria para que los neutrófilos puedan reconocer a las bacterias.⁽⁴⁾ Por mecanismos diferentes, también *S. pneumoniae* y *H. influenzae* evitan una activación eficaz del complemento,^(5,6) lo que permite la supervivencia de las bacterias en el espacio intravascular.

c) Paso al espacio subaracnoideo

Las bacterias penetran en el sistema nervioso central (SNC) a través de los plexos coroideos. Las fimbrias S de *E. coli* favorecen su unión a las células del endotelio meníngeo y del epitelio de los plexos coroideos.⁽⁷⁾ Fagocitos circulantes cargados de bacterias viables también podrían migrar al SNC a través de los plexos coroideos⁽⁸⁾ y, en determinados casos, las bacterias dispondrían de un acceso directo a través de defectos congénitos, heridas o infección de zonas parameníngeas.

d) Multiplicación en el líquido cefalorraquídeo

Los componentes del complemento y las inmunoglobulinas están casi ausentes del líquido cefalorraquídeo (LCR),^(9,10) lo que permite la proliferación bacteriana y favorece la presencia de grandes densidades de bacterias. Desde allí pueden producirse bacteriemias secundarias a través de las vellosidades y granulaciones aracnoideas.⁽¹¹⁾

*Servicio de Neonatología, Hospital Infantil La Paz. Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. **Servicio de Neonatología, Hospital Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia: Ana Martín-Ancel. Servicio de Neonatología, Hospital Infantil La Paz. Paseo de la Castellana 261. 28046 Madrid.

2. Activación de los mecanismos de defensa

a) Reconocimiento del patógeno e inicio de la respuesta inflamatoria en LCR

Tanto el ácido teicoico y el peptidoglicano de la pared de microorganismos grampositivos, como el lípido A del lipopolisacárido y muropéptidos del peptidoglicano de gramnegativos,⁽¹²⁾ pueden ser reconocidos de forma inespecífica por el organismo. Múltiples estudios subrayan que el patrón de respuesta frente a diferentes bacterias o componentes bacterianos es uniforme y presenta un decalaje de pocas horas desde el momento de la infección; estos datos sugieren que la respuesta inflamatoria está mediada por procesos comunes que se desencadenan por una multitud de estímulos diferentes.

La inyección intracisternal de bacterias inactivadas, ácido teicoico, peptidoglicano o lipopolisacárido, producen la entrada de leucocitos y el aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE),^(13,14) fenómenos que son precedidos por una brusca elevación del factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina (IL)-1 e IL-6 en LCR.^(15,16) La mayor evidencia del papel de IL-1 β y TNF- α ha sido obtenida mediante su inoculación directa en LCR,⁽¹⁷⁾ que induce una respuesta inflamatoria, la cual es inhibida por sus antagonistas específicos;⁽¹⁸⁾ sin embargo, estos antagonistas no inhiben de forma significativa la respuesta inflamatoria inducida por el patógeno o el lipopolisacárido, lo que sugiere que otros mediadores también están implicados.⁽¹⁹⁾ En pacientes con meningitis se han detectado niveles elevados de IL-1 β , TNF- α , IL-6, PGE₂ y prostaciclina en LCR,⁽²⁰⁻²²⁾ producidos probablemente por la microglia, macrófagos, astrocitos, neuronas y células endoteliales.^(23,24)

La activación de la respuesta inflamatoria en el SNC desencadena precozmente modificaciones vasculares -vasodilatación y aumento de permeabilidad- y fenómenos celulares -reclutamiento de leucocitos- con el objetivo de favorecer la rápida llegada de los elementos defensivos al lugar de la infección (Fig. 1).

b) Vasodilatación cerebral

Aunque el estado de las arteriolas piales no se ha estudiado específicamente en el ser humano, la superficie postmortem del cerebro está a menudo intensamente hiperémica en la meningitis bacteriana.⁽²⁵⁾ Esta impresión está apoyada por datos experimentales *in vivo* que muestran un aumento del flujo sanguíneo cerebral en las primeras horas después de la infección^(26,27), asociada con el aumento de la presión intracraneal⁽²⁸⁾, probablemente debido tanto al mayor volumen de sangre cerebral como al aumento del contenido de agua⁽²⁹⁾. Estos datos podrían parecer contradictorios con las escasas observaciones realizadas en pacientes con meningitis, que muestran un flujo sanguíneo cerebral normal o disminuido, y relacionado inversamente con la presión intracraneal y la presencia de edema.^(30,31,32) Sin embargo, los estudios clínicos se han realizado en fases posteriores y sus hallazgos probablemente reflejan fenómenos algo más tardíos.

Muchos mediadores pueden estar implicados en el aumento de flujo sanguíneo cerebral que ocurre en las primeras fases de

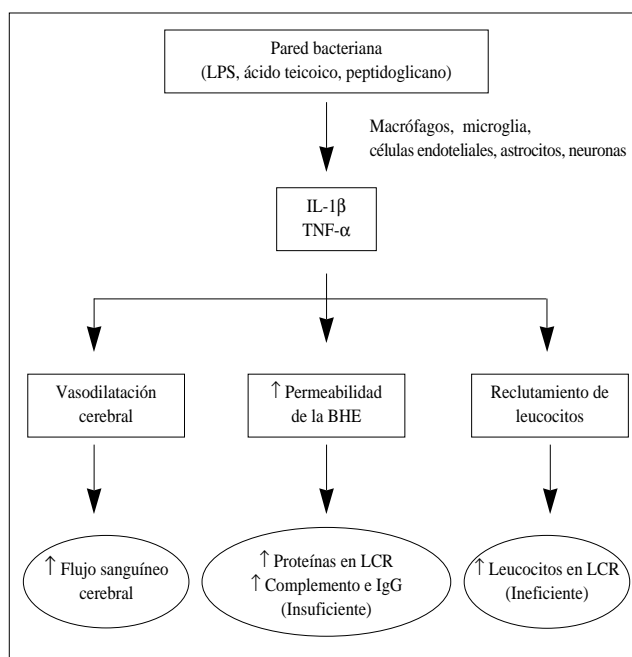


Figura 1. El reconocimiento del patógeno por el huésped activa la respuesta inflamatoria en el SNC, lo que desencadena precozmente modificaciones vasculares y celulares con el objetivo de favorecer la llegada de los elementos defensivos. Estos fenómenos se muestran, sin embargo, insuficientes para controlar la infección.

la meningitis. La aplicación de estreptococos del grupo B en la superficie cerebral de ratas produce dilatación de las arteriolas piales que es evitada mediante el pretratamiento con inhibidores de los **radicales libres de oxígeno**.⁽³³⁾ El **óxido nítrico** (ON), que se forma tras la estimulación de la ON sintasa inducida por el lipopolisacárido, TNF- α o IL-1, también parece jugar un papel en la disminución del tono vascular cerebral,⁽³⁴⁻³⁶⁾ así como en las respuestas anómalas observadas frente a estímulos vasoconstrictores.⁽³⁷⁾ Es posible que el aumento de **lactato** en LCR, la disminución del **pH** intersticial cerebral,⁽³⁸⁾ la inducción de la **ciclooxigenasa**⁽³⁹⁾ y la liberación de **bradiquinina**⁽⁴⁰⁾ participen en menor medida en este fenómeno.

c) Aumento de la permeabilidad de la BHE

Los primeros estudios ultraestructurales de microvasos cerebrales aislados en modelos de meningitis, objetivaron un aumento de vesículas citoplásmicas y una completa separación de las uniones intercelulares estrechas.⁽⁴¹⁾ Estudios con perfusión de albúmina marcada con oro han mostrado que el escape al LCR tiene lugar en los segmentos venulares de la microvasculatura de las leptomeninges, principalmente a través de uniones intercelulares abiertas.⁽⁴²⁾ Múltiples estudios han implicado a **IL-1 β** y **TNF- α** en las alteraciones iniciales de la BHE,⁽¹⁷⁾ pero los mecanismos moleculares son poco conocidos. El tratamiento de monocapas de células del endotelio cerebral con **lipopolisacárido** incrementa su permeabilidad en medios libres de suero, en

ausencia de células inflamatorias y sin signos de citotoxicidad.⁽⁴³⁾ El **factor activador plaquetario**, producido por células endoteliales, neutrófilos y macrófagos en respuesta al lipopolisacárido, TNF, IL-1 e IL-8, potencia el incremento de permeabilidad de la BHE cuando se administra en concentraciones similares a las encontradas en LCR de niños con meningitis.⁽⁴⁴⁾ También el **óxido nítrico** parece estar implicado en el aumento de permeabilidad de la BHE, ya que el incremento se correlaciona con la concentración de nitrito en LCR, y es inhibido por inhibidores de la sintasa de ON.⁽³⁴⁾

El aumento en la concentración de proteínas en LCR que se produce durante la meningitis bacteriana se debe a este aumento inespecífico de permeabilidad de la BHE. Complemento e inmunoglobulinas también penetran en el LCR, pero en cantidad insuficiente para conseguir una eficaz opsonización o actividad bactericida. Aun así, la presencia de cierta actividad de opsonización en LCR parece correlacionarse con un pronóstico favorable.⁽⁴⁵⁾

d) Reclutamiento de leucocitos

La vasodilatación y la mayor concentración de los elementos celulares en sangre contribuyen a la pérdida de velocidad y estancamiento del flujo, lo que favorece la interrelación de las células blancas con las células endoteliales. Inicialmente los leucocitos entran en breves contactos con las paredes vasculares, disminuyen sus movimientos y ruedan sobre el endotelio; mientras que algunos son finalmente arrastrados por la corriente sanguínea, otros quedan frenados por las **moléculas de adhesión**, adquieren en pocos segundos una morfología aplanada, y en unos minutos migran por diapédesis entre las células endoteliales. La fase inicial de contacto está mediada por moléculas de la familia de las selectinas, que tienen una estructura larga que les permite capturar a los leucocitos con suficiente fuerza para que rueden sobre el endotelio; IL-1 β y TNF inducen la expresión transitoria de estas moléculas en las células endoteliales (molécula de adhesión endotelio leucocitaria ELAM-1 y CD62), y el TNF aumenta la afinidad de una selectina de los neutrófilos (molécula de adhesión leucocitaria LAM-1) por su receptor en las células endoteliales. Si persiste la exposición a las citoquinas se inicia una fase de adhesión fuerte, mediada por moléculas de la familia de las integrinas, aumentando la expresión de CD18 por los neutrófilos y de la molécula de adhesión intercelular ICAM-1 por el endotelio. También el radical superóxido y el factor activador plaquetario inducen la expresión de las moléculas de adhesión, aumentando el reclutamiento de células blancas.^(44,46,47) Los leucocitos migran entonces por diapédesis bajo la influencia de los **factores quimiotácticos**,⁽⁴⁸⁾ entre los que destacan ciertas proteínas bacterianas, el componente C5a del complemento,⁽⁴⁹⁾ el leucotrieno B4 y la IL-8 producida por células endoteliales, macrófagos, leucocitos y astrocitos en respuesta a TNF-a e IL-1b.⁽⁵⁰⁾ El bloqueo funcional de diferentes moléculas de adhesión evita la infiltración leucocitaria,^(51,52) y también los inhibidores de la sintasa de ON y de la superóxido dismutasa disminuyen el reclutamiento de neutrófilos.^(34,36)

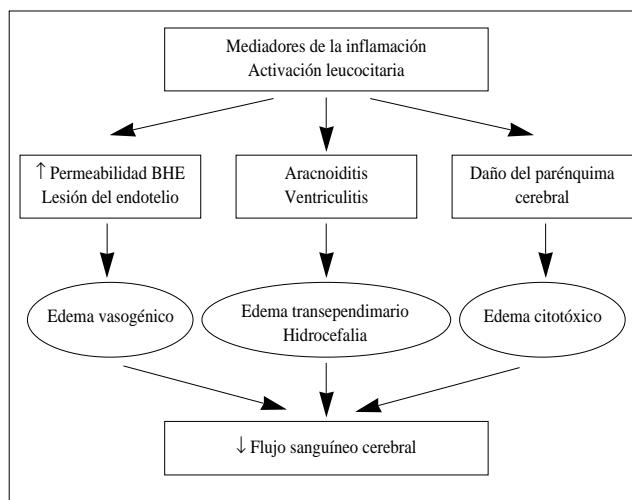


Figura 2. La activación de la respuesta inflamatoria en el SNC produce, a través de múltiples mecanismos, edema cerebral y aumento de la cantidad de LCR, que están implicados en el aumento de la presión intracraneal y la disminución del flujo sanguíneo cerebral.

Adhesión al endotelio vascular, diapédesis y quimiotaxis son los responsables de la pleocitosis característica de la meningitis bacteriana. En las etapas iniciales el exudado inflamatorio es particularmente prominente en los plexos coroideos y alrededor de los vasos sanguíneos, y se extiende hacia el parénquima cerebral a través del espacio de Virchow-Robin que rodea a los vasos; posteriormente el exudado infiltra también los pares craneales y el epéndimo. A pesar de que la actividad de los leucocitos es insuficiente para combatir al patógeno debido a la falta de una adecuada opsonización bacteriana en el LCR, bajas concentraciones de leucocitos en LCR se han asociado a tasas de mortalidad más elevadas en modelos de experimentación animal.⁽⁵³⁾

3. Efectos indeseables de la activación de los mecanismos de defensa

La activación de la respuesta inflamatoria en el espacio subaracnoideo no sólo se muestra insuficiente, sino que puede afectar al propio organismo, siendo en gran medida responsable del daño cerebral.

a) Edema cerebral

Uno de los primeros efectos indeseables es el edema cerebral (Fig. 2), que se debe, fundamentalmente, al aumento de permeabilidad de la BHE y, posteriormente, a la lesión citotóxica de arteriolas y vénulas (edema **vasogénico**)⁽⁵⁴⁾.

El edema cerebral tiene también un componente **transependimario** favorecido por el aumento de presión del LCR. El reclutamiento de grandes cantidades de neutrófilos en el líquido ventricular y la formación de puentes gliales y de tabicaciones por bandas fibrosas, pueden llegar a obstruir las vías por donde circula el LCR -particularmente el acueducto de Silvio- lo

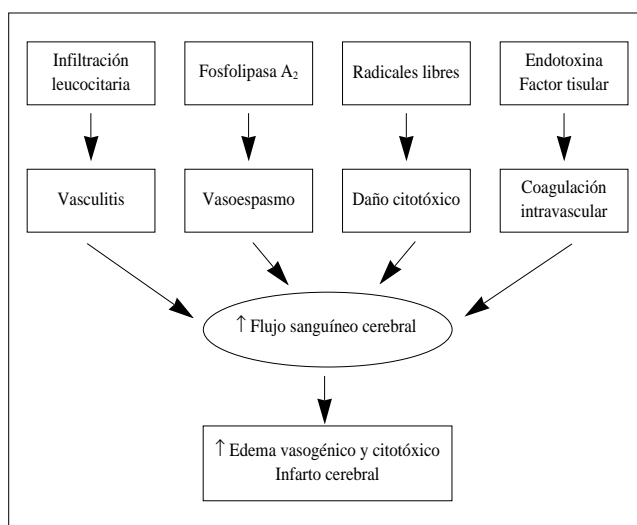


Figura 3. Representación esquemática de los principales mecanismos implicados en las alteraciones primarias del flujo sanguíneo cerebral, que determinan el aumento del edema cerebral y la aparición de zonas microscópicas o bien definidas de infarto.

calizando todavía más la infección y precipitando el desarrollo de una hidrocefalia no comunicante. Por otro lado, las células leptomeníngeas, en parte inducidas por el factor transformador del crecimiento β , proliferan y producen matriz extracelular que puede conducir a fibrosis subaracnoidea;⁽⁵⁵⁾ en fases tardías, la obstrucción de la salida del LCR por las vellosidades y granuleaciones aracnoideas puede favorecer el desarrollo de una hidrocefalia comunicante.

Además del componente vasogénico y transependimario del edema, la lesión del parénquima cerebral favorece el desarrollo de un componente **citotóxico**. Otros factores, como la retención de agua que ocurre en el contexto del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, también pueden contribuir al desarrollo del edema.

b) Isquemia y excitotoxicidad

Si en las primeras horas de la meningitis tiene lugar una fase de hiperemia, posteriormente se produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral en la que están implicados múltiples mecanismos.

Al aumentar el volumen dentro de un recipiente indistensible como es el cráneo- por **edema cerebral** y por **aumento de la cantidad de LCR**-, **aumenta la presión intracraneal**, que tiende a ser máxima durante las primeras 24-48 horas de hospitalización.⁽⁵⁶⁾ El flujo sanguíneo cerebral disminuye de forma paralela, especialmente cuando se altera la autorregulación vascular y se produce hipotensión sistémica. Sin embargo, es probable que el aumento de presión intracraneal sea poco frecuente durante el periodo neonatal, en parte debido a la mayor distensibilidad de la bóveda craneana.⁽³¹⁾

Así como el edema cerebral es uno de los factores determi-

nantes de la hipoperfusión tisular, recíprocamente las **alteraciones primarias del flujo sanguíneo cerebral** están implicadas en el desarrollo del edema cerebral vasogénico y citotóxico, y son directamente responsables de los infartos venosos y arteriales (Fig. 3). La **infiltración inflamatoria** de las paredes vasculares contribuye, en gran medida, a la disminución del flujo que se observa en el curso de la meningitis.⁽²⁵⁾ También están implicados los fenómenos de vasoespasmo, debidos al predominio de **eicosanoides vasoconstrictores** (prostaglandina H_2 y tromboxano A_2) sobre los vasodilatadores (prostaglandina E_2 y prostaciclina); tanto $TNF-\alpha$ como $IL-1\beta$ son capaces de modificar este equilibrio activando la fosfolipasa A_2 . Los **radicales libres** generados durante la respuesta inflamatoria participan en el daño citotóxico del endotelio y la aparición de estenosis vasculares tardías. Además, la endotoxina puede activar la vía intrínseca de la **coagulación** interaccionando con el factor XII, y la vía extrínseca a través de la liberación del factor tisular por monocitos y células endoteliales mediada por TNF .⁽⁵⁶⁾ También las alteraciones en la concentración de hidrógeno, sodio, calcio y adenosina del **microambiente celular** pueden modificar el tono de las arterias.

El menor aporte sanguíneo disminuye la disponibilidad de oxígeno y obliga al tejido a utilizar la glucólisis anaerobia para obtener energía, determinando, en parte, el aumento de lactato en LCR. Este aumento de los requerimientos de glucosa, junto con la alteración de su transporte activo a través de la BHE, contribuyen a la hipoglucoorraquia. La reducción en el aporte de oxígeno y de sustratos energéticos al cerebro, resulta en una deplección de los fosfatos de alta energía que desencadena el fallo de las bombas iónicas y la despolarización celular. Se inicia así, una cascada de acontecimientos, que a través de la liberación de glutamato al espacio sináptico y el aumento de la concentración de calcio intracelular, conduce al daño cerebral hipóxico-isquémico.⁽⁵⁷⁾

La distribución vascular del daño cortical en modelos experimentales sugiere que las alteraciones primarias del flujo sanguíneo contribuyen al desarrollo de la lesión.⁽⁵⁸⁾ Además, en el LCR de pacientes con meningitis se han detectado niveles elevados de ácido glutámico, glutamina y ácido γ -aminobutírico.⁽⁵⁹⁾ En niños con meningitis son relativamente frecuentes los déficits neurológicos focales atribuidos a inflamación o trombosis de arterias, venas y senos cerebrales. Incluso en pacientes con flujo sanguíneo cerebral normal y sin edema, es frecuente encontrar regiones con hipoperfusión significativa, especialmente en la distribución de las arterias cerebrales anterior y posterior.⁽³²⁾

c) Otras formas de daño neuronal

Neutrófilos, microglia y macrófagos liberan al espacio extracelular **radicales libres**, junto con **proteasas**, **elastasas** y **colagenasas**, tanto por regurgitación transitoria durante la ingestión, como cuando el fagocito muere y se rompe. Los radicales libres son compuestos altamente reactivos, que pueden destruir proteínas, ADN y ácidos grasos insaturados de la membrana

de neuronas, astrocitos y oligodendrocitos.⁽⁶⁰⁾

Aunque el aumento de **óxido nítrico** puede tener un efecto beneficioso para mantener un adecuado flujo sanguíneo cerebral, niveles elevados son citotóxicos para las neuronas *in vitro*, tanto de forma directa como mediante su combinación con superóxido para formar peroxinitrito. La activación de los receptores de N-metil-D-aspartato y la entrada subsecuente de calcio inducen la producción de ON por la sintasa constitutiva de las neuronas, que está implicada en la muerte neuronal secundaria a isquemia. Astrocitos, microglia, neuronas y endotelio cerebral también liberan ON en respuesta a neumococos, lipopolisacárido, IL-1 β y TNF- α , al expresarse una sintasa inducible de ON que se inhibe por dexametasona, norepinefrina, IL-4 e IL-10.^(61,62) Cuando se bloquea la producción astrocitaria de ON en cultivos de células cerebrales fetales tratadas con IL-1 β y TNF- α , se produce una marcada reducción de daño neuronal, lo que sugiere que la producción de ON interviene en la neurotoxicidad inducida por citoquinas.⁽⁶³⁾ Sin embargo, la inhibición del ON en un modelo de meningitis bacteriana en ratas se asoció con un aumento de la lesión neuronal, lo que indica que parte del ON producido durante la infección es beneficioso, posiblemente, debido a su efecto en la vasculatura cerebral.⁽⁶⁴⁾ Junto con la infiltración leucocitaria del oído interno, también el ON y la activación de los receptores de N-metil-D-aspartato han sido implicados en la sordera neurosensorial asociada a meningitis.^(65,66)

Además, en LCR y fluido intersticial de conejos con meningitis neumocócica y flujo sanguíneo cerebral normal o elevado, se han detectado niveles elevados de glutamato y aspartato, lo que sugiere que existen mecanismos de liberación de **aminoácidos excitatorios independientes de la isquemia**.⁽⁶⁷⁾ También se ha observado que los macrófagos activados por IL-1, TNF- α , IL-6 o IFN- γ producen aminoácidos excitatorios que pueden contribuir a la toxicidad neuronal dependiente de la activación del receptor de N-metil-D-aspartato,⁽⁶⁸⁾ y la activación de astrocitos por IL-1 y TNF- α inhibe la recaptación de glutamato y la glutamina sintetasa (que convierte el glutamato en glutamina no tóxica), favoreciendo el daño excitotóxico.⁽⁶⁹⁾ Además, los antagonistas del N-metil-D-aspartato disminuyen llamativamente el daño celular en cultivos de células cerebrales tratadas con IL-1 y TNF- α ⁽⁶³⁾ y en modelos experimentales de meningitis bacteriana.^(70,71)

Por otro lado, la **extravasación de líquido** afecta a la composición del fluido intersticial y conlleva cambios en la concentración de glutamato, aspartato, ácido araquidónico, citocinas y electrolitos, que pueden afectar a las neuronas y a los astrocitos. Estos últimos intentan restablecer la homeostasis intersticial captando el exceso de proteínas y agua, lo que produce edema celular y alteración de la funcionalidad de la glía; cuando el edema es severo, la membrana puede romperse, produciéndose la muerte celular.⁽⁷²⁾

d) Afectación de la sustancia blanca, gliosis reactiva y alteraciones funcionales

El daño de los oligodendrocitos está implicado en la **lesión de la sustancia blanca** que puede producirse en la meningitis

bacteriana, y es responsable de la leucomalacia periventricular que puede observarse en la meningitis neonatal. La afectación de la sustancia blanca se relaciona probablemente con los fenómenos isquémicos previamente descritos, así como con el efecto citotóxico de la endotoxina y de diversos mediadores. El TNF- α provoca la apoptosis de los oligodendrocitos y daña la mielina *in vitro*.⁽⁷³⁾ También induce la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I en astrocitos y oligodendrocitos, lo que puede aumentar su sensibilidad al daño mediado por linfocitos T citotóxicos; recientemente, nuestro grupo ha demostrado que la β_2 -microglobulina, que constituye la cadena ligera de las moléculas de histocompatibilidad de clase I, está elevada en LCR de recién nacidos con infecciones del SNC.^(74,75)

La **gliosis reactiva** se observa principalmente en las regiones inmediatamente subyacentes al exudado inflamatorio de la corteza cerebral, cerebelosa, tronco cerebral y médula espinal. Este fenómeno está inducido por IL-1, IL-6, TNF- α y lipopolisacárido, y consiste, principalmente, en un cambio fenotípico de los astrocitos, que sufren hipertrofia citoplasmática y adquieren múltiples procesos celulares, aunque puede existir un pequeño componente proliferativo. La IL-1 liberada por la microglia controla, tanto la activación de los astrocitos, como su producción de IL-6 y TNF- α , factores estimulantes de colonias, factor de crecimiento neuronal y ON.⁽⁷⁶⁾ En el cerebro humano la gliosis se hace evidente a partir de los 4 días de la lesión, alcanza un pico a las 2-3 semanas y disminuye a lo largo de meses.⁽⁷²⁾

Los **procesos organizativos** del SNC -elaboración de ramificaciones dendríticas y axonales, sinaptogénesis, eliminación selectiva de sinapsis, muerte neuronal programada y diferenciación glial-, así como la mielinización del SNC, tienen su momento crítico de desarrollo durante el periodo perinatal y en los primeros meses de la vida. Muchas de estas etapas están moduladas por los mismos mediadores que se activan durante la respuesta inflamatoria, particularmente por IL-1 y TNF- α .⁽⁷⁷⁾ Niveles más elevados de IL-1 y TNF- α en LCR se han asociado a peor pronóstico en neonatos y niños mayores^(78,79). Es posible que en la meningitis neonatal, la producción de citoquinas en cantidades excesivas o en zonas inapropiadas, interfiera con los procesos normales del desarrollo y tenga un papel en la génesis de alteraciones sutiles que pueden no ser aparentes hasta que el niño alcanza la edad escolar.

Diversas citoquinas están implicadas también en muchas de las **funciones constitutivas del SNC**. IL-1, TNF- α , IL-2 e IL-6 parecen tener un papel importante en los intercambios de información entre neuronas, o entre neuronas, glía, microglía y endotelio. IL-1 y TNF- α modulan la síntesis de varios neuromediadores y pueden modificar el equilibrio eléctrico y los flujos iónicos en el SNC. IL-1, IL-6 y TNF- α pueden alterar la función de los astrocitos, disminuyendo su capacidad neuroprotectora y potenciando un aumento del tono inhibitorio al disminuir la recaptación de ácido γ -aminobutírico. El lipopolisacárido y el leucotrieno B4 también son capaces de inducir la despolarización de astrocitos y neuronas.^(80,81) Además, lesiones neuronales

Tabla I Nuevas aproximaciones terapéuticas evaluadas en modelos de experimentación animal, diseñadas en función de los mecanismos fisiopatogénicos actualmente conocidos

| <i>Modulación de la respuesta inflamatoria</i> | |
|---|--|
| <i>Mecanismo fisiopatogénico</i> | <i>Intervención potencial</i> |
| Producción de citoquinas | Corticoides Pentoxifilina Anticuerpos anticitoquinas Receptores solubles |
| Migración de leucocitos al LCR | Corticoides Pentoxifilina Bloqueantes de integrinas Bloqueantes de selectinas |
| Mediadores vasoactivos | Corticoides Pentoxifilina Inhibidores de la ciclooxigenasa Antagonistas del PAF |
| Radicales libres | Superóxido dismutasa Catalasa Aminoesteroides |
| Oxido nítrico | Corticoides Citoquinas (IL-4, IL-6) N-Nitro-L-arginina |
| Excitotoxicidad | Antagonistas de NMDA (HU-211, Acido kinurénico) |
| <i>PAF, factor activador plaquetario; NMDA, N-metil-D-aspartato</i> | |

que inducen la síntesis de IL-1 y TNF- α pueden actuar a distancia del lugar de la lesión a través de los circuitos neuronales.⁽⁸²⁾ La capacidad de las neuronas para producir y responder a la presencia de citoquinas aumenta singularmente las perspectivas de interacción posibles entre funcionamiento nervioso y procesos inmunitarios, y sugiere que estos mediadores podrían ser en parte responsables de la clínica neurológica característica de la fase aguda de la meningitis bacteriana.

4. Nuevas aproximaciones terapéuticas

Múltiples estrategias terapéuticas se han evaluado en modelos de experimentación animal a lo largo de los últimos años (Tabla I). Los **fármacos antiinflamatorios no esteroideos** reducen el edema cerebral, la leucocitosis en LCR y el aumento de proteínas, siendo el oxindanac más efectivo que la indometacina y el diclofenaco.⁽⁸³⁾ La **pentoxifilina**, que inhibe la fosfodiesterasa, disminuye la adhesión y activación de los leucocitos y la producción de TNF por la microglia en respuesta al lipopolisacárido; su administración por vía intravenosa también ha sido efectiva para reducir la inflamación en LCR.⁽⁸⁴⁾ Los **bloqueantes de la adhesión de los neutrófilos** al endotelio vascular -an-

ticuerpos monoclonales anti-CD18, hemaglutinina filamentosa, fucoidina y otros péptidos que imitan a las selectinas- son efectivos por vía intravenosa para frenar el edema y el aumento de leucocitos y proteínas en LCR.^(85,86) Los **anticuerpos monoclonales antiendotoxina** y otros bloqueantes de los componentes bacterianos disminuyen la respuesta inflamatoria cuando se administran intracisternalmente,^(51,52) pero tan sólo alcanzan bajas concentraciones en LCR cuando se administran por vía intravenosa, lo que limita su utilidad potencial en el tratamiento de la meningitis. Los **inhibidores específicos de citoquinas** -anticuerpos monoclonales o receptores solubles recombinantes- presentan este mismo problema, y son menos efectivos para reducir la respuesta inflamatoria inducida por el germen.⁽¹⁹⁾

La **dexametasona** es el único fármaco modulador de la respuesta inmune que ha sido evaluado en ensayos clínicos. Su administración por vía intravenosa disminuye la concentración de IL-1 β , TNF- α , IL-8, prostaglandina E₂ y lactato en LCR, así como el edema cerebral y la presión intracraneal. Aunque la mayoría de los estudios clínicos presentan problemas metodológicos y los resultados son controvertidos, existen suficientes datos para afirmar que la dexametasona disminuye la sordera asociada a *H. influenzae* tipo b, lo que justifica su uso coadyuvante antes del inicio del tratamiento antibiótico en niños en los que se sospecha meningitis por este microorganismo;⁽¹⁾ actualmente no disponemos de datos sobre la eficacia de la dexametasona en la meningitis neonatal, por lo que de momento no se puede recomendar su utilización de forma rutinaria.

Los resultados más espectaculares se han obtenido en el campo de la profilaxis gracias al desarrollo de **vacunas** conjugadas contra el *H. influenzae* tipo b, que han reducido en un 90% la meningitis causada por este germen. Existe también una vacuna no conjugada tetravalente contra la *N. meningitidis* A, C, Y y W135, pero no disponemos todavía de vacunas contra el serogrupo B.

Probablemente el desarrollo y la introducción de una vacuna combinada contra los tres patógenos más frecuentes en la meningitis infantil es el gran desafío de la próxima década. Aunque actualmente disponemos de una cobertura adecuada para el tratamiento antimicrobiano de la meningitis, es previsible para los próximos años el desarrollo de nuevos antibióticos con mejor penetración en el espacio subaracnoideo, bactericidas pero menos bacteriolíticos, y capaces de afrontar los cambios de sensibilidad antibiótica de los gérmenes causales. La preocupación por la lábil naturaleza del flujo sanguíneo cerebral en la meningitis ha contribuido a mejorar las medidas de soporte, subrayando la importancia de mantener un adecuado volumen intravascular⁽⁸⁷⁾ y minimizar los estímulos que puedan aumentar bruscamente la presión arterial o modificar el flujo intracraneal (hipercarbia, cambios posturales, etc.). Por último, se han abierto grandes posibilidades terapéuticas gracias a la mayor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la meningitis bacteriana, pero se trata de los primeros balbuceos en un campo todavía poco conocido. La mayoría de los tratamientos auxiliares investigados han mostrado efectos beneficiosos cuando se han administrado

antes o junto con la inducción de la meningitis experimental, lo que cuestiona su utilidad clínica. Además, lo limitado de nuestros conocimientos actuales sobre el delicado y complejísimo entramado de relaciones que supone la cascada inflamatoria y su repercusión sobre el organismo, ha orientado nuestros esfuerzos hacia la atenuación o inhibición de la respuesta inflamatoria de forma grosera. El desarrollo de regímenes combinados que modulen a nivel molecular, es decir, que entren en diálogo con las fases secuenciales del proceso inflamatorio, activando en unos niveles y frenando en otros, es la gran expectativa para el futuro de la investigación y de la terapéutica en este campo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación de Ana Martín-Ancel por el Fondo de Investigación Sanitaria 95/5506.

Bibliografía

- Ruiz Contreras J, Sánchez Díaz JI, Bravo Acuña J. Estado actual del tratamiento de la meningitis bacteriana en el niño. *An Esp Pediatr* 1995; **43**:229-236.
- Plaut AG. The IgA1 proteases of pathogenic bacteria. *Annu Rev Microbiol* 1983; **37**:603-622.
- Cundell DR, Gerard NP, Gerard C, Idanpaan-Heikkila I, Tounamen EL. Streptococcus pneumoniae anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor. *Nature* 1995; **377**:435-438.
- Robbins JB, McCracken GH Jr, Gotschich EL, Orskov F, Orskov I, Hanson LA. Escherichia coli K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med* 1974; **290**:1216-1220.
- Brown WJ, Joiner KA, Gaither TA, Hammer CH, Frank MM. The interaction of C3b bound to pneumococci with factor H (b1H globulin), factor I (C3b/C4b inactivator), and properdin factor B of the human complement system. *J Immunol* 1983; **131**:409-415.
- Levine RP, Finn R, Gross R. Interactions between C3b and cell-surface macromolecules. *Ann N Y Acad Sci* 1983; **421**:235-245.
- Parkkinen J, Korhonen T, Pere A, Hacker J, Soimila S. Binding sites in the rat brain for Escherichia coli S fimbriae associated with neonatal meningitis. *J Clin Invest* 1988; **81**:860-865.
- Williams AE, Blakmore WF. Pathogenesis of meningitis caused by Streptococcus suis type 2. *J Infect Dis* 1990; **162**:474-454.
- Simberkoff MS, Moldover HN, Rahal JJ Jr. Absence of detectable bactericidal and opsonic activities in normal and infected human cerebrospinal fluids. A regional host defense deficiency. *J Lab Clin Med* 1980; **95**:362-372.
- Smith H, Bannister B, O'Shea MJ. Cerebrospinal-fluid immunoglobulins in meningitis. *Lancet* 1973; **i**:591-593.
- Scheld WM, Park TS, Dacey RG, Winn HR, Jane JA, Sande MA. Clearance of bacteria from cerebrospinal fluid to blood in experimental meningitis. *Infect Immun* 1979; **24**:102-105.
- Burroughs M, Rozdzinski E, Geelen S, Toumanen E. A structure-activity relationship for induction of meningeal inflammation by muramyl peptides. *J Clin Invest* 1993; **92**:297-302.
- 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**:859-868.
- Syrogianopoulos GA, Hansen EJ, Erwin AL, Mundford RS, Rutledge J, Reisch JS, McCracken GH Jr. Haemophilus influenzae type b lipopolysaccharide induces meningeal inflammation. *J Infect Dis* 1988; **157**:237-244.
- Waage A, Halstensen A, Shalaby R, Brandtzaeg P, Kierulf P, Espevik T. Local production of tumor necrosis factor α , interleukin 1, and interleukin 6 in meningococcal meningitis: relation to the inflammatory response. *J Exp Med* 1989; **170**:1859-1867.
- Ling EWY, Noya FJD, Ricard G, Beharry K, Mills EL, Aranda JV. Biochemical mediators of meningeal inflammatory response to group B Streptococcus in the newborn piglet model. *Pediatr Res* 1995; **38**:981-987.
- Quagliarello VJ, Wispelwey B, Long WJ, Scheld WM. Recombinant human interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat: characterization and comparison with tumor necrosis factor. *J Clin Invest* 1991; **87**:1360-1366.
- Ramilo O, Sáez-Llorens X, Mertsola J, Jafari H, Olsen KD, Hansen EJ, Yoshinaga M, Ohkawara S, Nariuchi H, McCracken GH Jr. Tumor necrosis factor α /cachectin and interleukin-1 β initiate meningeal inflammation. *J Exp Med* 1990; **172**:497-507.
- Paris MM, Friedland IR, Ehrett S, Hickey SM, Olsen KD, Hansen E, Thonar E J-M A, McCracken GH Jr. Effect of interleukin-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor in animal models of infection. *J Infect Dis* 1995; **171**:161-169.
- Mustafa MM, Ramilo O, Sáez-Llorens X, Mertsola J, McCracken GH Jr. Role of tumor necrosis factor α (cachectin) in experimental and clinical bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; **8**:907-908.
- Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; **93**:54-58.
- Kornelisse RF, Savelkoul HFJ, Mulder PHG, Suur MH, van der Straaten PJC, van der Heiden AJ, Sukhai RN, Hählen K, Neijens HJ, de Groot R. Interleukin-10 and soluble tumor necrosis factor receptors in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1996; **173**:1498-1502.
- Fontana A, Kristensen F, Dubs R, Gemsa D, Weber E. Production of prostaglandin E and an interleukin-1 like factor by cultured astrocytes and C6 glioma cells. *J Immunol* 1992; **129**:2413-2419.
- Nawroth PP, Bank I, Handley D, Cassimeris J, Chess L, Stern D. Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin 1. *J Exp Med* 1986; **163**:1363-1375.
- Berman PH, Banker BQ. Neonatal meningitis: a clinical and pathological study of 29 cases. *Pediatrics* 1966; **38**:6-24.
- Tureen J. Cerebral blood flow and metabolism in experimental meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; **8**:917-917.
- Tauber MG. Brain edema, intracranial pressure and cerebral blood flow in bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; **8**:915-917.
- Tureen JH, Dwprkin RJ, Kennedy SL, Sachdeva M, Sande MA. Loss of cerebrovascular autorregulation in experimental meningitis in rabbits. *J Clin Invest* 1990; **85**:577-581.
- Lorenz S, Koedel R, Dirnagl U, Ruckdeschel G, Pfister HW. Imaging of leukocyte-endothelium interaction using in vivo confocal laser scanning microscopy during the early phase of experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1993; **168**:927-933.
- Paulson OB, Brodersen P, Hansen EL, Kristensen HS. Regional cerebral blood flow, cerebral metabolic rate, and cerebrospinal fluid acid-base variables in patients with acute meningitis and with acute encephalitis. *Acta Med Scand* 1974; **196**:191-198.
- McMenamin JB, Volpe JJ. Bacterial meningitis in infancy: effects on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Neurology* 1984; **34**:500-504.
- Ashwal S, Stringer L, Tomasi L, Schneider S, Thompson J, Perkin R.

- Cerebral blood flow and carbon dioxide reactivity in children with bacterial meningitis. *J Pediatr* 1990; **117**:523-530.
- 33 McKnight AA, Keyes WG, Hudak ML, Jones MD Jr. Oxygen free radicals and the cerebral arteriolar response to group B streptococci. *Pediatr Res* 1992; **31**:640-644.
 - 34 Buster BL, Weintrob AC, Townsend GC, Scheld WM. Potential role of nitric oxide in the pathophysiology of experimental bacterial meningitis in rats. *Infect Immun* 1995; **63**:3835-3839.
 - 35 Tureen J. Effect of recombinant human tumor necrosis factor-alpha on cerebral oxygen uptake, cerebrospinal fluid lactate, and cerebral blood flow in the rabbit: role of nitric oxide. *J Clin Invest* 1995; **95**:1086-1091.
 - 36 Koedel U, Bernatowicz A, Paul R, Frei K, Fontana A, Pfister H-W. Experimental pneumococcal meningitis: cerebrovascular alterations, brain edema, and meningeal inflammation are linked to the production of nitric oxide. *Ann Neurol* 1995; **37**:313-323.
 - 37 Faraci FM, Brian JE. Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke* 1994; **25**:692-703.
 - 38 Anderson NEO, Gyring J, Hansen AJ, Laursen H, Siesjö BK. Brain acidosis in experimental pneumococcal meningitis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; **9**:381-387.
 - 39 Toumanen E. Molecular mechanisms of inflammation in experimental pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; **6**:1146-1149.
 - 40 Ellis EF, Holt SA, Wei EP, Kontos HA. Kinins induce abnormal vascular reactivity. *Am J Physiol* 1988; **255**:H397-H400.
 - 41 Quagliariello VJ, Long WJ, Sheld WM. Morphologic alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat: temporal sequence and role of encapsulation. *J Clin Invest* 1986; **77**:1084-1095.
 - 42 Quagliariello VJ, Ma A, Stukenbrok H, Palade GE. Ultrastructural localization of albumin transport across the cerebral microvasculature during experimental meningitis in the rat. *J Exp Med* 1991; **174**:657-672.
 - 43 Tunkel AR, Rosser SW, Hansen EJ, Scheld WM. Blood-brain barrier alterations in bacterial meningitis: development of an in vitro model and observations on the effects of the lipopolysaccharide. *In Vitro Cell Dev Biol* 1991; **27A**:113-120.
 - 44 Townsend GC, Scheld WM. Platelet-activating factor augments meningeal inflammation elicited by Haemophilus influenzae lipooligosaccharide in an animal model of meningitis. *Infect Immun* 1994; **62**:3739-3744.
 - 45 Zwahlen A, Nydegger P, Vadaux P, Lambert PH, Waldvogel FA. Complement-mediated opsonic activity in normal and infected human cerebrospinal fluid: early response during bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1982; **145**:635-646.
 - 46 Patel KD, Zimmerman GA, Prescott SM, McEver RP, McIntyre TM. Oxygen radicals induce human endothelial cells to express GMP-140 and bind neutrophils. *J Cell Biol* 1991; **112**:749-759.
 - 47 Cabellos C, Macintyre DE, Forrest M, Burroughs M, Prasad S, Toumanen E. Different roles for platelet-activating factor during inflammation of the lung and subarachnoid space. *J Clin Invest* 1992; **90**:612-618.
 - 48 Adams DH, Shaw S. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 1994; **343**:831-836.
 - 49 Ernst JD, Hartiala KT, Goldstein IM, Sande MA. Complement (C5)-derived chemotactic activity accounts for accumulation of polymorphonuclear leukocytes in cerebrospinal fluid of rabbits with pneumococcal meningitis. *Infect Immun* 1984; **46**:81-86.
 - 50 López-Cortés LF, Cruz-Ruiz M, Gómez-Mateos J, Viciano-Fernández P, Martínez-Marcos FJ, Pachón J. Interleukin-8 in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: its possible role as neutrophil chemotactic factor. *J Infect Dis* 1995; **172**:581-584.
 - 51 Toumanen E, Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, Wright SD. Reduction of inflammation, tissue damage, and mortality in bacterial meningitis in rabbits treated with monoclonal antibodies against adhesion-promoting receptors of leukocytes. *J Exp Med* 1989; **170**:959-968.
 - 52 Kartalima M, Kim Y, White ML, Nau R, Tureen JH, Täuber MG. Effect of a recombinant N-terminal fragment of bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI23) on cerebrospinal fluid inflammation induced by endotoxin. *J Infect Dis* 1995; **171**:948-953.
 - 53 Scheld WM, Giampaolo C, Boyd J, Savory J, Wills MR, Sande MA. Cerebrospinal fluid prognostic indices in experimental pneumococcal meningitis. *J Lab Clin Med* 1982; **100**:218-229.
 - 54 Patrick K, Betts J, Frey EA, Prameya R, Dorovini-Zis K, Finlay BB. Haemophilus influenzae lipopolysaccharide disrupts confluent monolayers of bovine brain endothelial cells via a serum-dependent cytotoxic pathway. *J Infect Dis* 1992; **165**:865-872.
 - 55 Motohashi O, Suzuki M, Yanai N, Umezawa K, Shida N, Yoshimoto T. Thrombin and TGF- β promote human leptomeningeal cell proliferation in vitro. *Neurosci Lett* 1995; **190**:105-108.
 - 56 Ashwal S, Tomasi L, Schneider S, Perkin R, Thompson J. Bacterial meningitis in children: pathophysiology and treatment. *Neurology* 1992; **42**:739-748.
 - 57 Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994; **330**:613-622.
 - 58 Kim YS, Kennedy S, Täuber MG. Toxicity of Streptococcus pneumoniae in neurons, astrocytes, and microglia in vitro. *J Infect Dis* 1995; **171**:1363-1368.
 - 59 Buryakova A, Cand M, Stynsky K. Amino acid composition of cerebrospinal fluid in acute neuroinfections in children. *Arch Neurol* 1975; **32**:28-31.
 - 60 Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem* 1992; **59**:1609-1623.
 - 61 Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1995; **57**:683-703.
 - 62 Bernatowicz A, Ködel U, Frei K, Fontana A, Pfister H-W. Production of nitrite by primary rat astrocytes in response to pneumococci. *J Neuroimmunol* 1995; **60**:53-61.
 - 63 Chao CC, Hu S, Ehrlich L, Peterson PK. Interleukin-1 and tumor necrosis factor- α synergistically mediate neurotoxicity: involvement of nitric oxide and of N-methyl-D-aspartate. *Brain Behav Immun* 1995; **9**:355-365.
 - 64 Leib SL, Kim YS, Black SM, Ferriero DM, Täuber MG. Detrimental effect of nitric oxide inhibition in experimental bacterial meningitis. *Ann Neurol* 1996; **39**:555-556.
 - 65 Rodríguez AF, Kaplan SL, Hawkins EP, Mason EO Jr. Hematogenous pneumococcal meningitis in the infant rat: description of a model. *J Infect Dis* 1991; **164**:1207-1209.
 - 66 Ameer FR, Comis SD, Osborne MP. NG-Methyl-L-Arginine protects the guinea pig cochlea from the cytotoxic effects of pneumolysin. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1995; **115**:386-391.
 - 67 Guerra-Romero L, Tureen JH, Fournier MA, Makrides V, Täuber MG. Amino acids in cerebrospinal and brain interstitial fluid in experimental pneumococcal meningitis. *Pediatr Res* 1993; **33**:510-513.
 - 68 Piani D, Spranger M, Frei K, Schaffner A, Fontana A. Macrophage-induced cytotoxicity of N-methyl-D-aspartate receptor positive neurons involves excitatory amino acids rather than reactive oxygen intermediates and cytokines. *Eur J Immunol* 1992; **22**:2429-2436.

- 69 Hu S, Martella A, Anderson WR, Chao CC. Role of cytokines in lipopolysaccharide-induced functional and structural abnormalities of astrocytes. *Glia* 1994; 227-234.
- 70 Leib SL, Kim YS, Ferriero DM, Tauber MG. Neuroprotective effect of excitatory amino acid antagonist kynurenic acid in experimental bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1996; 173:166-171.
- 71 Bass R, Engelhard D, Tremboulter V, Shohami E. A novel nonpsychotropic cannabinoid, HU-211, in the treatment of experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1996; 173:735-738.
- 72 Norenberg MD. Astrocyte responses to CNS injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53:213-220.
- 73 Benveniste EN, Huneycutt BS, Shrikant P, Ballestas ME. Second Messenger systems in the regulation of cytokines and adhesion molecules in the central nervous system. *Brain Behavior Immunity* 1995; 9:304-314.
- 74 García-Alix A, Martín-Ancel A, Ramos T, Salas S, Pellicer A, Cabañas F, Quero J. Cerebrospinal fluid 2-microglobulin in neonates with central nervous system infections. *Eur J Pediatr* 1995; 154:309-313.
- 75 Martín-Ancel A, García-Alix A, Ramos T, Cabañas F, Jiménez J, Castillo F, Quero J. Diagnostic value of CSF 2-microglobulin (2m) to assess CNS involvement in infants with suspected TORCH infections. *Pediatr Res* 1995; 38:443A.
- 76 Lee SC, Dickson DW, Brosnan C. Interleukin-1, nitric oxide and reactive astrocytes. *Brain Behav Immun* 1995; 9:345-354.
- 77 Perry VH, Bell MD, Brown HC, Matyszak MK. Inflammation in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5:636-641.
- 78 McCracken GH Jr, Mustafa MM, Ramilo O, Olsen KD, Risser RC. Cerebrospinal fluid interleukin 1-beta and tumor necrosis factor concentrations and outcome from neonatal Gram-negative enteric bacillary meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:155-159.
- 79 McCracken GH Jr. Correlation of interleukin-1b and cachectin concentrations in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis. *J Pediatr* 1989; 115:208-213.
- 80 Köller H, Siebler M. Impaired neuronal function induced by the immune mediator leukotriene B4. *Brain Res* 1993; 628:313-316.
- 81 Köller H, Buchholz J, Siebler M. Bacterial endotoxins impair electrophysiological properties of cultured astrocytes but not of cultured neurons. *J Neurol Sci* 1994; 124:156-162.
- 82 Jacque C, Tchélégérien J-L. Nouveaux concepts sur le rôle des cytokines dans le système nerveux central. *Rev Neurol (Paris)* 1994; 150:748-756.
- 83 Kadurugamuwa JL, Hengstler B, Zak O. Cerebrospinal fluid protein profile in experimental pneumococcal meningitis and its alteration by ampicillin and anti-inflammatory agents. *J Infect Dis* 1989; 159:26-34.
- 84 Sáez-Llorens X, Jafari HS, Severien C, Parras F, Olsen KD, Hansen EJ, Singer II, McCracken GH Jr. Pentoxifyline modulates meningeal inflammation in experimental bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemoter* 1990; 34:837-843.
- 85 Sáez-Llorens X, Jafari HS, Severien C, Parras F, Olsen KD, Hansen EJ, Singer II, McCracken GJ Jr. Enhanced attenuation of meningeal inflammation and brain edema by concomitant administration of anti-CD18 monoclonal antibodies and dexamethasone in experimental Haemophilus meningitis. *J Clin Invest* 1991; 88:2003-2011.
- 86 Rozdzinski E, Spellerberg B, van der Flier M, Bhattacharyya C, Hoepelman AIM, Moran MA, Jarpe A, Putney SD, Starzyk R, Toumanen E. Peptide from a prokaryotic adhesin blocks leukocyte migration in vitro and in vivo. *J Infect Dis* 1995; 172:785-793.
- 87 Singhi SC, Singhi PD, Narakesri HP, Ganguli NK, Sialy R, Walia BNS. Fluid restriction does not improve the outcome of acute meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 495-503.