

Dexametasona en pacientes con meningitis bacteriana

Pío López¹, Alberto Levy¹, Yolanda Caicedo¹,
Cristina Fernández¹, Oliverio Medina², Santiago Cruz²,
Jaime Roa¹, Fernando Zapata², Dolly Rueda², Clara Rosa Amón de Levy³.

Resumen

Múltiples estudios han demostrado que en el grupo pediátrico la dexametasona (Dex) en meningitis bacteriana (MB) disminuye la morbilidad, especialmente las secuelas auditivas. El presente estudio se trata de un ensayo clínico controlado, doble ciego, placebo vs. dexametasona en meningitis bacteriana. Se seleccionaron 75 niños admitidos en el Hospital Universitario del Valle (HUV) con criterios clínicos y de laboratorio que indicaban meningitis bacteriana. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir dexametasona + ampicilina-cloranfenicol (N = 43) o penicilina cristalina (N = 32) según edad. La dexametasona fue administrada 15 minutos antes de la primera dosis de antibióticos.

Los grupos fueron comparables en todos los aspectos. El incremento en la concentración de la glucosa en la punción lumbar a las 24 hs fue significativamente mayor en el grupo que recibió dexametasona que en el grupo placebo. A las 48 horas el líquido cefalorraquídeo fue estéril en todos los pacientes. La incidencia de sordera profunda en el grupo con dexametasona fue de 18% (8/43), y en el grupo placebo fue de 25% (8/32), datos sin significancia estadística. El *Haemophilus influenzae* fue el germen más frecuentemente aislado (33 en total). En el grupo con dexametasona, 15 niños tenían MB por *Haemophilus influenzae* no presentando ninguno de ellos secuelas auditivas (0%). En el grupo placebo, 18 niños tenían *Haemophilus influenzae*, presentando sordera profunda 6 (33.3%), datos estadísticamente significativos. No se encontraron efectos colaterales con dexametasona. Se aprecia al analizar el grupo con meningitis bacteriana por *Haemophilus influenzae* que la dexametasona disminuye significativamente el índice de sordera. En el grupo total no se apreciaron diferencias significativas. La terapia tradicional ampicilina + cloranfenicol, logró la esterilización aun en el grupo que recibió dexametasona.

1. Departamento de Pediatría, Universidad del Valle,

2. Hospital Universitario del Valle.

3. Instituto Ciegos y Sordos, Cali. ■

La meningitis fue descrita en 1843 cuando empezó a ser estudiada desde el punto de vista bacteriológico y citoquímico (1). Posteriormente, en 1906, fue tratada con suero antimeningocócico con éxito parcial. Entre 1835 y 1942 empezaron a emplearse antibióticos para su tratamiento, siendo éstos cada vez más específicos a medida que se avanzó en la detección de patógenos causantes de la enfermedad y se descubrían nuevas clases de antibióticos (1).

A pesar de los avances médicos en la terapéutica antimicrobiana para el tratamiento de la meningitis bacteriana, la morbimortalidad sigue siendo alta. Label et al (2) describieron una mortalidad del 5 al 10%. Saenz Llorens, et al. (3) reportaron una mortalidad en neonatos hasta del 30%. Las secuelas neurológicas se presentaron entre un 31-50% en el grupo de Havens y Label.

En la fisiopatología de la meningitis, no solo se involucra la presencia de la bacteria como la desencadenante de todo el desastre neurológico, sino también la respuesta inmune del huésped (2, 4, 7). Drogas como los esteroides, inhiben la producción de mediadores de la inflamación (TNF, IL-1), y modifican eventos tales como el aumento de la presión intracraneana, el edema cerebral y las concentraciones de lactato. Estas propiedades justifican su uso en la meningitis bacteriana.

A diferencia de otros países, donde se utiliza cefalosporinas de tercera generación para el tratamiento de meningitis bacteriana, en los hospitales públicos colombianos se continúa utilizando la terapia convencional con ampicilina-cloranfenicol.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar de manera prospectiva la utilidad de la dexametasona en pacientes con meningitis bacteriana manejada con la terapia antimicrobiana tradicional.

Materiales y métodos

El estudio se llevó a cabo en niños que ingresaron al Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Universitario del Valle. El grupo placebo se asignó con los formularios pares y el grupo que

recibió dexametasona se asignaron con los formularios impares.

Criterios de inclusión

Niños desde los 3 meses hasta los 13 años, previa firma de consentimiento informado, con diagnóstico de meningitis bacteriana. Se definió **meningitis bacteriana probable** si la coloración de Gram de LCR era positiva o si el test de coaglutinación era positivo. Se definió **meningitis bacteriana confirmada** si el cultivo de LCR era positivo.

Criterios de exclusión

Niños menores de 3 meses o mayores de 13 años; historia de hipersensibilidad a los antibióticos utilizados, anomalías del Sistema Nervioso Central, congénitas o adquiridas; niños con derivaciones ventrículo-peritoneales; antibioterapia previa; pacientes con falla renal o hepática previamente demostrada; pacientes en mal estado hemodinámico o shock séptico y pacientes con otra patología del Sistema Nervioso Central (abscesos o fracturas).

Al ingreso se practicaron los siguientes exámenes de laboratorio: hemograma con eritrosedimentación, hemocultivo, punción lumbar (Gram, citoquímico, anúgenos capsulares y cultivo en agar sangre, chocolate y tioglicolato). Se utilizó el tratamiento convencional de soporte en pacientes con meningitis bacteriana (14). Se repitió la punción lumbar a las 24 ó 48 horas de la inicial, la cual se realizó entre 30 a 60 minutos después de la última dosis de antibióticos. Se repitieron hemocultivos a las 24 a 48 horas si el primero resultaba positivo.

Tratamiento

En pacientes de 3 meses a 5 años se utilizó ampicilina 300 mg/kg/d más cloranfenicol 100 mg/kg/d. En pacientes de 5 a 13 años se utilizó penicilina cristalina 300.000 u/kg/d. La duración del tratamiento dependió del germen aislado. Para *Haemophilus influenza* tipo B y *Streptococcus pneumoniae* 10 días, y para *Neisseria meningitidis* 7 días. A los pacientes CASOS (formularios impares) se les ad-

ministró dexametasona 0.15 mg/kg dosis cada 6 horas durante 4 días. A los pacientes CONTROLES (formularios pares) se les administró un volumen igual de solución salina durante igual tiempo y cada 6 horas.

Evaluación clínica y seguimiento

Se efectuó un examen físico de ingreso completo, al igual que durante la hospitalización. Se evaluaron las posibles complicaciones neurológicas: (hemiparesia, ataxia, convulsiones, hidrocefalia, pseudotumor cerebri, infartos cerebrales); y complicaciones no neurológicas, (artritis reactiva, bronconeumonía, sangrado de TGI, infección intra-hospitalaria). Se practicó CAT cerebral en aquellos casos en que se sospecharon complicaciones neurológicas (déficit neurológico, persistencia de convulsiones, convulsiones focalizadas) o fiebre mayor de 7 días.

A las seis semanas del egreso se efectuaron los siguientes exámenes: físico completo, neurológico completo, evaluación audiométrica (potenciales evocados), evaluación psicológica y EEG. A las 12 semanas se repitió el audiograma en aquellos pacientes en quienes el primer estudio detectó anomalías. Al año de egreso se repitió el examen físico, el examen neurológico completo y la evaluación psicológica.

Resultados

De los 75 pacientes que ingresaron al protocolo, 32 recibieron placebo más antibiótico y 43 recibieron dexametasona 15 minutos antes del antibiótico a 0.15 mg/kg/ cada 6 horas por 4 días.

Los principales gérmenes cultivados en el LCR de nuestros pacientes fueron en su orden:

1. *Haemophilus influenzae* 33 pacientes = 44%
2. *S. pneumoniae* 13 pacientes = 17.3%
3. *Neisseria meningitidis* 11 pacientes = 14.6%
4. *Salmonella sp.* 3 pacientes = 4%
5. Otros 8 pacientes = 10.6%

Los pacientes de ambos grupos fueron comparables en edad, sexo, peso, puntuación en la escala de Glasgow, duración de los síntomas, bac-

teria causal y hallazgos citoquímicos en LCR antes de su ingreso al hospital (Tabla 1).

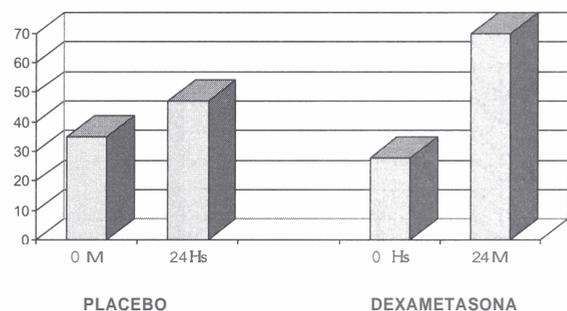
El incremento en la concentración de la glucosa en la punción lumbar a las 24 horas fue significativamente mayor en el grupo que recibió dexametasona que en el grupo placebo, (prueba t de student) (Gráfica 1).

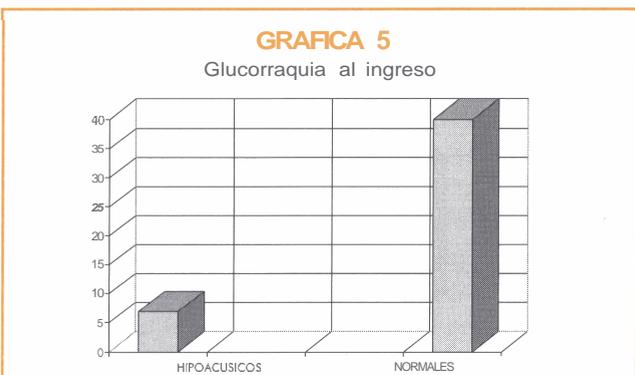
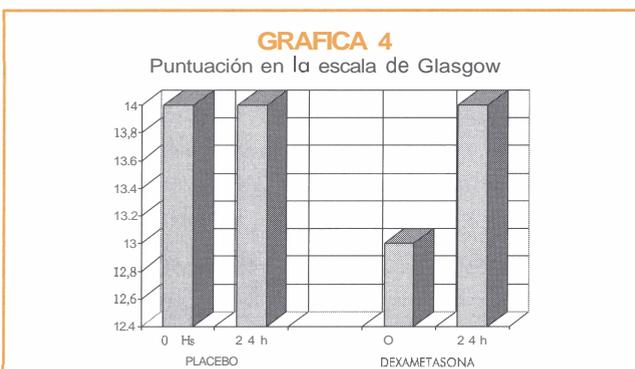
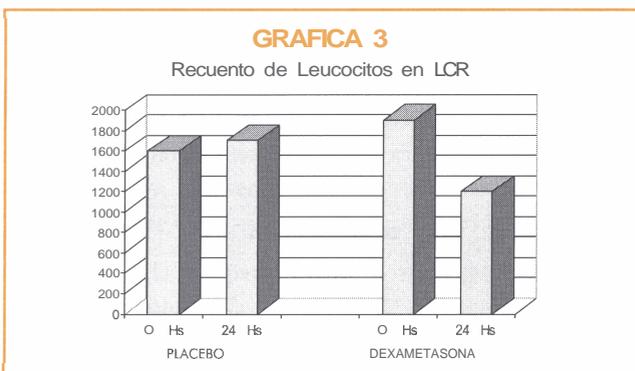
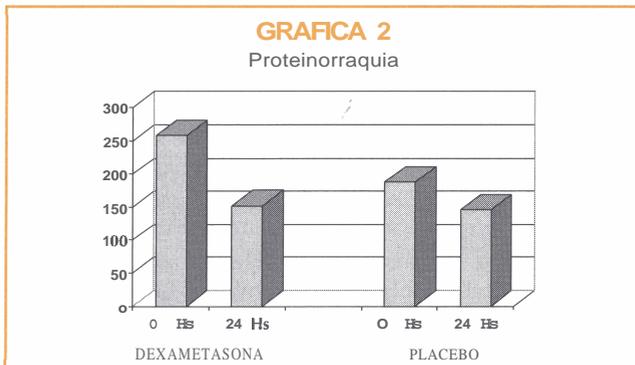
Los leucocitos al igual que las proteínas en LCR mostraron una clara tendencia a disminuir en las primeras 24 horas en aquellos pacientes que recibieron dexametasona; pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. (Mann Whitney test) (Gráficas 2 y 3).

TABLA 1

| VARIABLE | DEXAMETASONA | PLACEBO |
|--------------------------|--------------|--------------|
| Muestra | n = 43 | n = 32 |
| Edad (Mes) | 31 +/- 6 | 29 +/- 9 |
| Masculino | 22 (57%) | 15 (52%) |
| Peso (kg) | 12 +/- 3.3 | 12.4 +/- 1.1 |
| Duración Síntomas (Hrs.) | 66 +/- 33 | 61 +/- 26 |
| Glasgow | 13 | 14 |
| Bacteria Casual: HIB | 15 (34.8%) | 18 (56.2%) |
| Neumococo | 9 (21.9%) | 4 (12.5%) |
| Meningococo | 9 (21.9%) | 2 (6.2%) |
| Otros | 5 (11.6%) | 3 (9.3%) |
| Desconocido | 5 (11.6%) | 5 (15.6%) |
| LCR | | |
| PMN (x 1000/m3) | 1.9 +/- 1.1 | 1.6 +/- 1.5 |
| Proteínas (mg/dl) | 258 +/- 137 | 188 +/- 50 |
| Glucosa | 28 +/- 0.8 | 35 +/- 5 |

GRAFICA 1
Glucorraquia





La puntuación en la escala de Glasgow aumentó de manera significativa en las primeras 24 horas en los pacientes que recibieron terapia con dexametasona (Mann Whitney test) (Gráfica 4).

La terapia convencional logró esterilizar los LCR de los gérmenes más frecuentemente encontrados en el estudio. Es así como a las 48 horas los cultivos fueron negativos en el 100%.

Los pacientes con hipoacusia severa, independientemente del tratamiento recibido, presentaron al ingreso niveles de glucosa en LCR estadísticamente menores que los pacientes que no presentaron sordera (Gráfica 5).

La sordera profunda se presentó en ambos grupos sin diferencia significativa entre ellos (Gráfica 6). Sin embargo, si se analiza solamente a los pacientes que tuvieron meningitis por *Haemophilus influenzae*, se evidencia en forma significativa que el grupo que recibió dexametasona tuvo menos secuelas auditivas (test exacto de Fisher). (Gráfica 7).

En el control efectuado a los 6 meses se encontró que el índice de secuelas neurológicas diferentes de hipoacusia fue de 18.7% en el grupo con placebo y 6.9% en el grupo con dexametasona.

Discusión

Los resultados del presente trabajo están de acuerdo a los encontrados en estudios previos, donde muestran que el uso de la dexametasona reduce el porcentaje de secuelas (especialmente hipoacusia profunda) en pacientes con meningitis y principalmente las causadas por *H. influenzae* (8-11).

El índice de secuelas neurológicas (convulsiones, hemiparesia) en la evaluación efectuada al sexto mes fue mayor en el grupo que recibió placebo. También encontramos el aumento significativo de la glucorraquia y la mejoría de la puntuación en la escala de Glasgow en las primeras 24 horas de terapia con dexametasona. La presencia de hipoglucorraquia al ingreso es un dato de mal pronóstico, independientemente de la terapia establecida.

La terapia antibiótica convencional (ampicilina-cloranfenicol, o en su defecto cloranfenicol sólo para meningitis por *H. influenzae*) continúa vi-

gente, al esterilizar los LCR en las primeras 24 horas, aun en presencia de la dexametasona.

La disminución en el recuento de PMN y de proteínas en LCR a las 24 horas en el grupo que recibió dexametasona, muestra una tendencia clara a la mejoría, pero no logró ser demostrada en forma estadística, posiblemente por el tamaño de la muestra.

Conclusiones

La dexametasona disminuye las secuelas neurológicas (sordera profunda) en pacientes con meningitis por *H. influenzae* tratados con antibióticos convencionales.

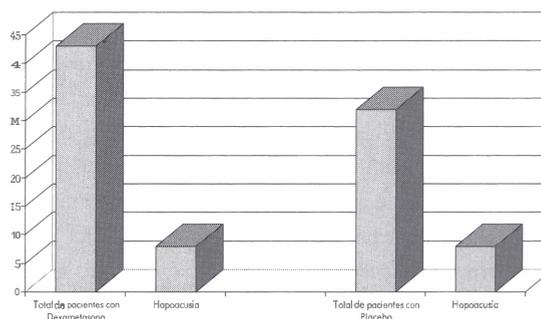
Debemos fomentar la aplicación de la vacuna contra *H. influenzae* en nuestra población ya que en nuestro medio es el principal germen causal de la meningitis.

Referencias bibliográficas

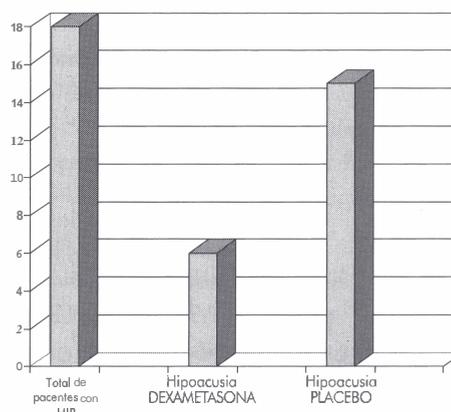
1. Krugman S, Katz S. Enfermedades Infecciosas, 8a., Ea. Interamericana: 1986: 162-176
2. Label M, Freij B, Syrogiannopoulos G, et al. Dexametasona therapy for bacterial meningitis: results of two double-blind, placebo-controlled trials. N Engl J Med 1988; 319: 964-971.
3. Saenz Llorens X, Ramilo O, Mustafa M, Mertsola J, McCracken H. Jr. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications. J Peds 1990; 5: 671-84
4. Girgis N, MBBCH, Farid Z, et, al. Dexametasona Treatment for bacterial meningitis in children and adults. Pediat. Infect Dis J 1989; 12:848-51.
5. Hávens P, WendelberrgerK, Hoffman G, Lee M, Chusid M. Corticosteroids as adjuvante therapy in bacterial meningitis; a meta-analysis of clinical trials. Am J Dis Child, 1989; 143: 1051-55.
6. Mustafa M, Label M., Ramilo O, et. al Correlation of inter-leukin-1 beta and cachectin concentrations in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis. J Peds. 1989; 115: 208 - 13.
7. McCracken G., Label M. Dexametasona therapy for bacterial meningitis in infants and children. Am J Dis Child 1989; 143: 287 - 289.

GRAFICA 6

Hipoacusia



GRAFICA 7



8. Herson V, Todd J. Prediction of morbidity in *Haemophilus influenzae* meningitis. Pediatrics 1977; 59: 35 - 39.
9. Fishmonn R. Steroids in the treatment of brain edema. N Engl J Med 1982; 306: 359 - 60.
10. Gold R., Kass E., Platt R. Bacterial meningitis in children. Current therapy in infectious disease - Volume 3.
11. Pomeroy S, Holmes S, Dodge P, Felgin R. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. N Engl J Med 1990; 323. 24: 1651-57.