



ORIGINAL BREVE

## Dexametasona en el tratamiento de la meningitis neumocócica

A. Felipe Rucián<sup>a</sup>, G. García Del Cerro<sup>a</sup>, F. Coll Usandizaga<sup>a</sup>, M. Tobeña Rué<sup>a</sup>,  
X. Martínez Gómez<sup>b</sup> y F.A. Moraga-Llop<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias en Pediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 27 de octubre de 2009; aceptado el 10 de agosto de 2010

Disponible en Internet el 17 diciembre 2010

### PALABRAS CLAVE

Meningitis;  
Neumococo;  
Dexametasona

### KEYWORDS

Meningitis;  
Pneumococcus;  
Dexamethasone

**Resumen** El objetivo de este trabajo ha sido comparar dos pautas de tratamiento con dexametasona en el tratamiento de la meningitis neumocócica: una pauta corta de 48 h y una larga de 96 h. Estudio retrospectivo en el que se comparan dos pautas de tratamiento con dexametasona en una serie de 18 casos de meningitis neumocócica. Se observa una mayor duración de la fiebre primaria en el grupo que recibe la pauta corta de dexametasona estadísticamente significativa sin diferencias en cuanto al desarrollo de fiebre secundaria y en la evolución a muerte y/o secuelas neurológicas graves. Se concluye que no existen diferencias importantes entre las dos pautas de tratamiento y en la necesidad de desarrollar marcadores de mala evolución y nuevos tratamientos adyuvantes para mejorar el pronóstico de la enfermedad.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Treatment of pneumococcal meningitis with dexamethasone

**Abstract** Our aim was to compare two different dexamethasone administration schedules in pneumococcal meningitis: short course (48 h) and long course (96 h) treatment. We diagnosed 18 pneumococcal meningitis treated with the two different schedules. We found a statistically significant longer duration of primary fever in patients who received dexamethasone for two days. We found no differences in the appearance of secondary fever, or in the development of severe neurological handicaps, or death between the two groups. We conclude that there are no significant differences between the two treatment schedules and that there is a need

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fmoraga@acmcb.es](mailto:fmoraga@acmcb.es) (F.A. Moraga-Llop).

for developing early prognostic markers and adjuvant therapies that improve the outcome of patients with pneumococcal meningitis.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La meningitis bacteriana en el niño es una enfermedad grave. En nuestro medio *Streptococcus pneumoniae* representa la segunda causa, después de *Neisseria meningitidis* del serogrupo B. La vacunación sistemática frente a *Haemophilus influenzae* del serotipo b y *N. meningitidis* del serogrupo C ha originado la casi desaparición de estos microorganismos en la edad pediátrica<sup>1</sup>.

El uso de dexametasona en el tratamiento de las meningitis bacterianas es controvertido. Su utilidad está basada en la capacidad de la dexametasona en atenuar la respuesta inflamatoria y disminuir las secuelas neurológicas. Este beneficio se ha demostrado en pacientes con meningitis por *H. influenzae* b, pero es cuestionado en la etiología neumocócica y en las causadas por otras bacterias<sup>2-6</sup>. En la meningitis por *H. influenzae* b se ha observado una reducción del riesgo de secuelas neurológicas, en especial la disminución grave de la audición, si la dexametasona se administra antes o de manera simultánea al inicio del tratamiento antibiótico<sup>2,7</sup>. No obstante, al emplear dexametasona se ha observado un incremento del número de casos con fiebre secundaria<sup>7-9</sup>, es decir, la reaparición de la fiebre tras un periodo de apirexia de más de 24h tras la fiebre inicial debida a la meningitis, sin evidenciarse otro foco infeccioso. Existen dos pautas diferentes de administración de la dexametasona: pauta corta de 2 días y larga de 4 días. Pichard et al<sup>9</sup> observan una mayor incidencia de fiebre secundaria en aquellos pacientes en los que se emplea la pauta larga, sin diferencias en cuanto a morbimortalidad.

El objetivo de este trabajo es valorar la duración de la fiebre primaria o fiebre inicial debida a la meningitis, la aparición de fiebre secundaria y la evolución de los niños con meningitis neumocócica ingresados en nuestro centro, tratados con dos pautas de dexametasona de diferente duración, elegidas según criterio del facultativo que los atendió.

## Material y métodos

Se ha realizado un análisis retrospectivo de los enfermos diagnosticados de meningitis neumocócica en el período comprendido entre 2002 y 2008. Los criterios de inclusión fueron: pacientes menores de 16 años, previamente sanos, con meningitis neumocócica confirmada por cultivo o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el LCR y tratados con dexametasona a dosis de 0,15 mg/kg/6 h por vía intravenosa (dosis máxima: 40 mg/d), iniciada antes o de manera simultánea al tratamiento antibiótico endovenoso. Todos los pacientes recibieron cefotaxima (300 mg/kg/d, en 4 dosis) por vía intravenosa (dosis máxima: 12 g/d) durante un mínimo de 10 días. Se han evaluado dos pautas de dexametasona, una corta (2 días) y una larga (4 días) utilizadas

según el criterio del facultativo que atendió al paciente. Las variables evolutivas analizadas han sido la duración de la fiebre primaria, la fiebre secundaria, el desarrollo de secuelas y la mortalidad. Se ha utilizado el test exacto de Fisher y la prueba U de Mann-Whitney (según variables) para valorar la significación estadística de las asociaciones ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

Se identificaron 18 casos de meningitis neumocócica, con una mediana de edad de 8,5 meses (rango: 1,1 meses a 12,7 años). Diez de los 18 casos eran varones. Ocho enfermos recibieron tratamiento antibiótico vía oral antes del ingreso. En 8 pacientes se utilizó dexametasona en pauta corta de 2 días y en 10 pacientes durante 4 días. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, la edad o el haber recibido tratamiento antibiótico previo entre los pacientes que recibieron dexametasona durante 2 días frente a los que recibieron 4 días de tratamiento (tabla 1).

El diagnóstico microbiológico se estableció en 16 pacientes por cultivo de LCR y en dos casos por PCR; el cultivo resultó negativo en el 25% de los enfermos tratados con antibiótico antes del ingreso (dos de ocho pacientes), y en estos casos el diagnóstico se estableció por PCR. Los serotipos de neumococo se pudieron identificar en 15 casos y fueron los siguientes: 19A (3), 7F (2), 24 (2), y 3, 4, 5, 6B, 10A, 15A, 18C y 19F (un caso cada uno de ellos).

La fiebre primaria duró una mediana de 2 días (rango: de 0 a 3 días) en los pacientes que recibieron la pauta corta, frente a 1 día (rango: de 0 a 2 días) en los que se administró la larga ( $p < 0,05$ ). Apareció fiebre secundaria en cuatro de los ocho pacientes con la pauta corta (la mitad, con una duración mediana de 1 día y un rango de 13 días), frente a seis de los diez pacientes con la pauta larga (60%, con una duración mediana de 3,5 días y un rango de 14 días) ( $p = 0,83$  para la aparición de fiebre secundaria). Ningún paciente presentó hemorragia gastrointestinal ni otros efectos adversos relacionados con la dexametasona.

**Tabla 1** Resultados descriptivos de los pacientes con meningitis neumocócica

	Pauta corta (n=8) n (%)	Pauta larga (n=10) n (%)	p
Edad (mediana en meses)	9,5	7,7	0,66
Sexo (varón)	3 (37,5%)	7 (70%)	0,34
Antibiótico previo por vía oral	5 (62,5%)	3 (30%)	0,34

Se observaron secuelas en cinco de los 18 casos y murió un paciente (letalidad del 5,6%). Cuatro secuelas fueron neurológicas graves (ceguera, hidrocefalia, retraso psicomotor y parálisis motoras) y una hipoacusia neurosensorial aislada. De los cinco pacientes que presentaron secuelas graves o muerte, tres habían recibido la pauta larga (30% de secuelas en este grupo) y dos la pauta corta (25% de secuelas en este grupo) ( $p=0,62$ ). Tres de los ocho pacientes tratados previamente con antibióticos desarrollaron secuelas y en los 10 no tratados aparecieron en tres ( $p=0,56$ ).

## Discusión

El objetivo de utilizar dexametasona como tratamiento adyuvante en la meningitis neumocócica es frenar la respuesta inflamatoria en el espacio subaracnoideo con el fin de disminuir la morbimortalidad de la enfermedad. Aunque este efecto no está claramente demostrado nosotros utilizamos la dexametasona de forma sistemática en pacientes que ingresan con meningitis neumocócica y administrándola antes o de forma simultánea a la primera dosis de antibiótico a dosis de 0,15 mg/kg cada 6 h durante 48 o 96 h.

En nuestra serie de 18 pacientes se ha observado una diferencia estadísticamente significativa en la duración de la fiebre por meningitis siendo más corta en aquellos pacientes que recibían la dexametasona durante 4 días. No se han observado diferencias en cuanto a la aparición de fiebre secundaria ni en la duración de la misma. Tampoco se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desarrollo de secuelas y/o muerte entre las dos pautas utilizadas.

El trabajo más ambicioso que ha estudiado el tratamiento adyuvante en las meningitis bacterianas ha sido el realizado por Peltola et al<sup>5</sup> sobre un total de 654 pacientes en el que se demuestra una reducción estadísticamente significativa en la evolución a secuelas neurológicas graves o muerte en los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con glicerol o glicerol y dexametasona frente a placebo. En los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con dexametasona durante 48 h Peltola observa una tendencia a la reducción no estadísticamente significativa en la evolución a muerte o secuelas neurológicas graves. En la serie de Peltola et al se incluyen 132 meningitis neumocócicas, a 36 de las cuales se les administró dexametasona endovenosa durante 48 h y observaron una evolución a muerte o secuelas neurológicas graves en el 31% de los casos con una mortalidad del 22,8% y secuelas en el 8,5%. En nuestra serie la evolución a muerte o secuelas neurológicas graves ocurrió en el 33,4% de los casos pero con una mortalidad del 5,6% y evolución a secuelas neurológicas graves en el 27,8% de los casos. Esta diferencia es atribuible a que probablemente nuestros pacientes fueron atendidos en una fase más temprana de la enfermedad y recibieron asistencia en un mismo centro.

Además del tratamiento adyuvante existen otras variables que pueden influir en la evolución de la meningitis y el desarrollo posterior de secuelas. Una de ellas es el haber recibido previamente tratamiento antibiótico vía oral como lo habían hecho el 44% de nuestros pacientes. Kaplan et al<sup>10</sup> detectan un mayor riesgo de secuelas en pacientes con meningitis por *H. influenzae* tipo b que habían recibido antibiótico previo y lo atribuyen a un retraso diagnóstico. En

cambio Bonsu et al<sup>11</sup> demuestran un menor porcentaje de secuelas en pacientes con meningitis neumocócica y antibiótico previo por vía oral. En nuestra serie no hay diferencias significativas en el desarrollo de secuelas en pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico previo por vía oral.

El tiempo de evolución de la meningitis en el momento de la administración de la dexametasona es otro factor clave en la valoración de su efectividad. Experimentalmente se ha observado que el efecto modulador de la respuesta inflamatoria que ejerce la dexametasona se pierde si la infección lleva tiempo instaurada<sup>12</sup>. La naturaleza retrospectiva de nuestro trabajo no nos permite analizar con precisión cual es el tiempo de evolución de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

En conclusión, se presenta un análisis retrospectivo de una serie de meningitis neumocócicas tratadas con cefotaxima donde se objetiva una baja letalidad a expensas de una importante morbilidad neurológica. No se encuentran diferencias importantes entre la utilización de dexametasona con una pauta de 2 o 4 días. Existe la necesidad de validar marcadores biológicos de mala evolución así como ensayar tratamientos adyuvantes que mejoren el pronóstico de la enfermedad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Casado J, Fenoll A, Arístegui J, Rodrigo C, Martín JM, Berrón S, et al. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr*. 2002;57:295–300.
- American Academy of Pediatrics [*Haemophilus influenzae* infections] y [*Pneumococcal* infections]. En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberling DW, Long SS, editores. *Red book*: 2009. Report of the Committee on Infectious Diseases. 28 th ed. Elk Gove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 314–21 y 524–35.
- Peltola H, Roine I. Improving the outcomes in children with bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22:250–5.
- Grimpel E. Corticosteroids in children with bacterial meningitis: indications and administration. *Med Mal Infect*. 2009;39:539–46.
- Peltola H, Roine I, Fernández J, Zavala I, González S, González A, et al. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1277–86.
- James LR. In children with bacterial meningitis, does the addition of dexamethasone to an antibiotic treatment regimen result in a better clinical outcome than the antibiotic regimen alone? *Pediatr Child Health*. 2006;11:33–4.
- Kilpi T, Peltola H, Jauhainen T, Kallio MJ. Oral glycerol and intravenous dexamethasone in preventing neurologic and audiologic sequelae of childhood bacterial meningitis. The Finnish Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:270–8.
- Kohayashi Y, Sunakawa K, Fujita K, Saijo M, Muroto K, Sakata H, et al. Influence of dexamethasone on the clinical course of bacterial meningitis in children. Especially on secondary fever. Experiences in 27 institutions. *Kansenshogaku Zasshi*. 1999;73:664–74.

9. Pichard E, Gilis D, Aker M, Engelhard D. Rebound fever in bacterial meningitis: role of dexamethasone dosage. *Isr J Med Sci.* 1994;30:408–11.
10. Kaplan S, Smith E, Willis C, Feigin R. Association between preadmission oral antibiotic therapy and cerebrospinal fluid findings and sequelae caused by *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1986;5:626–32.
11. Bonsu B, Harper M. Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment, and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2001;32:566–72.
12. Mogensen TH, Berg RS, Paludan SR, Ostergaard L. Mechanisms of Dexamethasone-Mediated Inhibition of Toll-Like Receptor Signaling Induced by *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun.* 2008;76:189–97.