



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
SECRETARÍA DE SALUD**

**EFFECTIVIDAD DE LA DEXAMETASONA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN  
NIÑOS CON MENINGITIS NEUMOCOCICA  
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**TRABAJO DE TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA  
P R E S E N T A :  
DR. MARCO TULIO LUQUE TORRES**

**TUTOR DE TESIS:  
DRA. MERCEDES MACIAS PARRA**

**CO-TUTORES DE TESIS:  
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA**



MÉXICO, D.F.



2007

**EFFECTO DE LA DEXAMETASONA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN  
NIÑOS CON MENINGITIS NEUMOCOCICA  
REVISIÓN DE LA LITERATURA**



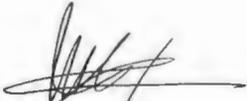
**Dr. José N. Reynés Manzur  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



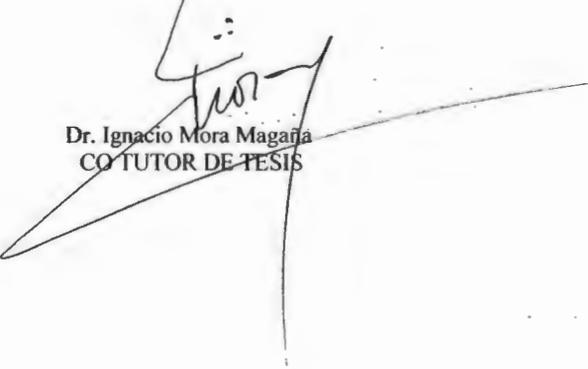
**Dra. Mirella Vázquez Rivera  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**Napoleón González Saldaña  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
INFECTOLOGIA PEDIATRICA**



**Dra. Mercedes Macías Parra  
TUTOR DE TESIS**



**Dr. Ignacio Mora Magaña  
CO TUTOR DE TESIS**

INDICE



RESUMEN.....1

ANTECEDENTES.....2

JUSTIFICACION.....12

PREGUNTA DE INVESTIGACION .....14

OBJETIVO.....15

MATERIAL Y METODOS.....15

RESULTADOS .....21

DISCUSION .....23

CONCLUSIONES.....28

BIBLIOGRAFIA.....28

ANEXOS.....35

## EFFECTIVIDAD DE LA DEXAMETASONA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN NIÑOS CON MENINGITIS NEUMOCOCICA

Dr. Marco Tulio Luque Torres\* Dra. Mercedes Macias Parra\*\*  
Dr. Ignacio Mora Magaña\*\*\*

\*Medico residente de Infectologia.

\*\*Medico adscrito departamento de Infectologia  
Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*\*Departamento de Investigación.

### Resumen.

**Objetivo.** Evaluar la eficacia de la dexametasona como tratamiento coadyuvante en pacientes pediátricos con meningitis por *Streptococcus pneumoniae*.

**Diseño.** Revisión cualitativa de la literatura.

**Material y Métodos.** Se procedió a recabar la información en los centros de documentación e información electrónica utilizando las bases de datos de Internet de Pub med, Cochrane, Lilacs, Artemisa, y referencias cruzadas de revisiones anteriores, se utilizaron los siguientes términos Mesh o palabras de texto "dexamethasone"[MeSH Terms] OR dexamethasone [Text Word] "Meningitis, bacterial"[MeSH Terms] OR bacterial meningitis [Text Word] "Meningitis, pneumococcal"[Mesh Terms] OR pneumococcal meningitis [Text Word]. La calidad de los estudios se evaluó por la escala de Jadad.

**Resultados.** Se incluyeron 9 estudios realizados de 1988 al 2006, incluyeron 649 pacientes con meningitis neumococica, la calidad promedio de los estudios fue de 3.1 según la escala de Jadad.

**Conclusiones.** El número de estudios y las diferencias en procedimientos y metodologías, no permiten documentar cual es la utilidad real de la dexametasona en la prevención de secuelas neurológicas y mortalidad en meningitis neumocócica en niños. Por lo que se requiere de ensayos clínicos controlados, aleatorizados con evaluaciones estandarizadas que permitan obtener resultados concluyentes

## EFFECTIVIDAD DE LA DEXAMETASONA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN NIÑOS CON MENINGITIS NEUMOCOCICA

Dr. Marco Tulio Luque Torres\* Dra. Mercedes Macias Parra\*\*  
Dr. Ignacio Mora Magaña\*\*\*

\*Medico residente de Infectología.

\*\*Medico adscrito departamento de Infectología.

Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*\*Departamento de Investigación.

### ANTECEDENTES

#### MENINGITIS

Desde su primera descripción por Vieusseux en 1806 la meningitis bacteriana ha tenido una evolución epidemiológica espectacular.<sup>1</sup> A partir de 1990 la introducción de la vacuna conjugada de *H. influenzae* dio como resultado la disminución de mas del 90% de infecciones en los países donde se aplica de manera universal,<sup>2</sup> como resultado *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* se convirtieron en las principales causas de meningitis.<sup>3</sup> Mas recientemente con la introducción de la vacuna conjugada contra neumococo en forma universal en el año 2000 en USA y en algunos países de Europa, se espera un impacto en la morbimortalidad similar a lo ocurrido con Hib.<sup>4</sup> En México la información epidemiológica en cuanto a la prevalencia de Hib y neumococo es insuficiente ya que no son de notificación obligatoria. Sin embargo los reportes aislados de pacientes hospitalizados por enfermedades invasoras (artritis y meningitis) por Hib señalan una incidencia entre el 20% y 67%,<sup>5</sup> en el caso de neumococo la información es prácticamente inexistente sin embargo se informa que previo a

la introducción de la vacuna contra Hib en el esquema rutinario de vacunación en México en 1998 este microorganismo era la segunda causa de meningitis bacteriana y se identificaba en aproximadamente el 20% de los casos.<sup>6</sup> En relación a Meningococo por razones no bien definidas su incidencia es muy baja, se han propuesto factores genéticos y la presencia de anticuerpos cruzados con *E. coli* sin que hasta el momento se tenga una justificación identificada.<sup>7</sup>

La morbimortalidad por estos microorganismos varía significativamente de acuerdo a la edad, al agente causal y nivel socioeconómico de los diferentes países. En el caso de la meningitis neumocócica la mortalidad varía entre el 10% y 20% y las secuelas neurológicas se presentan en más del 30% de los sobrevivientes en países desarrollados, en contraste con el 50% a 70% de mortalidad y más de 60% de secuelas neurológicas notificada en países menos industrializados.<sup>8,9,10</sup>

Previo a la introducción de antibióticos la mortalidad por infecciones por neumococo era mayor del 70% en pacientes hospitalizados y prácticamente del 100% en el caso de meningitis, la mortalidad disminuyó dramáticamente en los 1940 con la introducción de sulfonamidas y penicilinas y posteriormente con el advenimiento de las cefalosporinas de tercera generación y los avances en el manejo de cuidados intensivos de estos pacientes.<sup>11</sup>

A partir de los años sesenta cuando se reportan las primeras cepas de *S. pneumoniae* con susceptibilidad disminuida a penicilina en Australia y Nueva Guinea y en los 1970's en África y España inicialmente como casos aislados y posteriormente a finales de los 80s y principio de los 90s en Estados Unidos se documentan en forma creciente la presencia de cepas resistentes a la penicilina que en la actualidad es del 35% con variaciones en los distintos estados de USA.<sup>11</sup>

En México a partir de los 90's se empiezan a identificar cepas de neumococo resistentes a la penicilina y en la actualidad esta se reporta del 47.3% de resistencia intermedia (Concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) de 0.1 a 1  $\mu$ /ml), las cuales son sensibles únicamente a cefalosporinas de tercera generación y vancomicina y hasta del 21.3% de cepas de neumococo con alta resistencia (MICs  $>2\mu$ /ml),<sup>12</sup> las cuales son sensibles únicamente a vancomicina y rifampicina.

Desde el decenio de los 80s con la introducción de las cefalosporinas de tercera generación como cefotaxime y ceftriaxone estas fueron utilizadas inicialmente como tratamiento alternativo a la penicilina en los casos de meningitis neumocócica y en la siguiente década como tratamiento de primera elección debido a su acción bactericida mas potente y a una esterilización mas temprana del líquido cefalorraquídeo, no obstante en 1989 se reportan los primeros casos de falla terapéutica en pacientes con cepas de neumococo resistentes a cefotaxime los cuales fueron exitosamente tratados con la adición

de vancomicina, lo que justifica en la actualidad en pacientes con meningitis o enfermedades invasoras como septicemia o bacteremia por este microorganismo, el inicio de tratamiento combinado (vancomicina más ceftriaxone).<sup>13</sup>

A pesar de disponer de antibióticos eficaces para el tratamiento de la meningitis la incidencia de secuelas neurológicas en niños con meningitis neumocócica siguen siendo inaceptablemente elevadas y se reportan entre el 30% y 60% de los sobrevivientes.<sup>9, 14</sup>

#### FISIOPATOLOGIA

El Sistema Nervioso Central esta protegido contra los patógenos que se encuentran en la sangre por una barrera hematoencefálica eficaz y por una cobertura externa de leptomeninges y cráneo.

La invasión efectiva del SNC involucra una interacción entre el patógeno y el huésped que secuencialmente resultan en colonización, Invasión, sobrevivencia en el espacio intravascular y penetración de la barrera hematoencefálica del microorganismo.<sup>8</sup>

Las bacterias expresan proteínas en su superficie que facilitan la interacción con el huésped, en el caso de neumococo se han identificado más de 500 proteínas de superficie.

Se ha demostrado que el neumococo inicialmente se une a los carbohidratos que se encuentran en células epiteliales del tracto respiratorio del huésped a través de su unión con GalNAc y ácido siálico que funciona como receptores.<sup>8</sup>

La invasión a torrente sanguíneo y penetración a sistema nervioso central (SNC) a través de plexos coroides esta en relación a la cantidad de bacterias y a la ausencia de anticuerpos específicos que permitan su eliminación.

Debido a que la fagocitosis por leucocitos PMN y complemento generalmente es insuficiente para la eliminación de microorganismos capsulados. Una vez que estos microorganismos alcanzan el SNC la ausencia de leucocitos, complemento e inmunoglobulinas impiden una opsonización y eliminación eficaz del agente agresor, lo que permite su multiplicación, estos eventos marcan el inicio del proceso inflamatorio con aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y paso de leucocitos al sistema nervioso central.

Dentro de los factores bacterianos que desencadenan la respuesta inmune en la meningitis se encuentran las pneumolisinas que estimulan en el huésped la producción de mediadores inflamatorios como FNT, IL1 e IL6.

Todas estas citocinas pueden ser producidas en diferentes células del SNC incluyendo células endoteliales de la microvasculatura, astrocitos y células de la microglia.

Los leucocitos activados liberan agentes potencialmente destructivos incluyendo reactivos oxidantes y enzimas proteolíticas<sup>8</sup>

De estas algunas metaloproteinasas zinc dependientes (MMP) parecen tener un papel central en la génesis de la inflamación y lesión cerebral en la meningitis bacteriana. En el niño, el nivel de MMP-9 es 10.000 veces superior en el curso de la meningitis bacteriana comparado con el detectado en el curso de una meningitis viral.

Las bacterias y sus componentes enfrentan la respuesta inmune innata a través de la activación de receptores tipo Toll (TLR), incluyendo TLR2 y TLR4.<sup>9</sup>

15

Se sabe que la necrosis de la corteza cerebral está mediada, al menos en parte, por isquemia y por la liberación de radicales de oxígeno y citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa e interleucinas 2 y 6 (IL-2, IL-6) y otras quimiocinas (IL-8, MIP-1, MIP-2) como respuesta de las células del huésped a la infección bacteriana. Es en este contexto la inflamación intensa dentro del espacio subaracnoideo y el daño neurológico resultante, no es el resultado directo de la bacteria, sino de la respuesta inflamatoria del huésped inducida por el microorganismo y sus productos, cuando los patógenos entran al SNC, se replican rápidamente y liberan componentes activos de la pared celular como ácido lipoteicoico y peptidoglucano.<sup>16</sup>

El daño cerebral producido por neumococo en el modelo animal se ha documentado fundamentalmente en tres estructuras: la corteza, el hipocampo y el oído interno.

En el hipocampo el daño ocurre lámina interna del giro dentado y su daño se ha asociado con déficit en el aprendizaje y la memoria.<sup>9</sup>

Existe evidencia que la pérdida de audición se desarrolla temprano en la meningitis bacteriana dentro de las 24 a 48 horas de ingreso al hospital probablemente en relación a edema cerebral y remite al finalizar la fase aguda, sin embargo la lesión puede ser directa en oído interno por diseminación del proceso infeccioso y la respuesta inmune secundaria lo cual se detecta en forma mas tardía y se asocia a hipoacusia de gravedad variable.<sup>17</sup>

En base al conocimiento de la fisiopatogenia en la producción del daño cerebral se han evaluado algunos tratamientos coadyuvantes para disminuir la respuesta inflamatoria y de esta manera las secuelas neurológicas y mortalidad.

#### DEXAMETASONA

Actualmente dexametasona es el único agente antiinflamatorio que se ha documentado que disminuye las secuelas neurológicas en niños con meningitis bacteriana.

La dexametasona inhibe la producción de TNF e IL-1 y por lo tanto evita el desarrollo de edema cerebral y limita el incremento de lactato y leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR).<sup>15</sup>

Los estudios sin embargo se realizaron en forma inicial en el modelo animal y posteriormente en niños con meningitis por *H. influenzae* tipo b, en los cuales se documentó que la respuesta inflamatoria inducida por la destrucción bacteriana por antibióticos y la liberación de factores bacterianos que inducen la respuesta inflamatoria en el huésped es prevenida por el tratamiento con dexametasona cuando este administrada previo al uso del antimicrobiano.

El beneficio de la dexametasona inicialmente se demostró en una significativa menor incidencia de hipoacusia moderada a grave en niños que fueron aleatorizados a recibir dexametasona,<sup>18</sup> estudios posteriores documentaron también una disminución en secuelas motoras y complicaciones neurológicas como higromas.

No obstante estos estudios fueron realizados en niños con meningitis por Hib y la información en pacientes pediátricos con meningitis por neumococo es limitada y con resultados contradictorios.

La mayor información en la mortalidad y secuelas neurológicas en la meningitis neumocócica proviene de población adulta. Gans y van de Beek en un estudio prospectivo controlado aleatorizado que incluyó 301 pacientes, de los cuales

157 pacientes recibieron dexametasona y 144 placebo se observó una disminución significativa de la mortalidad 14% vs. 34% respectivamente, con un riesgo relativo de 0.41 (IC95% de 0.19 a 0.86  $p=0.02$ ).<sup>19</sup>

En una revisión sistemática del uso de esteroides en niños y adultos en todos los tipos de meningitis publicada en Cochrane en el 2003.<sup>20</sup> y un meta análisis en niños con meningitis bacteriana causada por diferentes microorganismos publicada en 1997.<sup>21</sup> se concluye que el uso de dexametasona disminuye la incidencia de hipoacusia y secuelas neurológicas.

En nueve estudios realizados en población pediátrica, para evaluar la utilidad de la dexametasona en la prevención de secuelas neurológicas en niños con meningitis neumocócica, seis autores (Ozen,<sup>22</sup> Kanra,<sup>23</sup> Schaad,<sup>24</sup> Kennedy,<sup>25</sup> Odio,<sup>18</sup> Lebel<sup>26</sup>) encontraron que la dexametasona disminuyó en número de las secuelas neurológicas de un 10 a 22%, en contraste con y los estudios de Arditi,<sup>27</sup> Molineux<sup>28</sup> y Wald<sup>29</sup> quienes no encontraron ningún efecto benéfico con el uso de dexametasona.

Los estudios experimentales con el uso de dexametasona en el modelo animal con meningitis neumocócica han generado datos contradictorios. Mientras el tratamiento con dexametasona ha mostrado aumentar el daño agudo al hipocampo y déficit de aprendizaje a largo plazo en ratas infantiles, en ratas adultas el esteroide disminuye las secuelas neurológicas.<sup>9, 30</sup>

La preocupación acerca del uso de dexametasona se enfoca en cuatro puntos: necesidad de aplicación previo a la administración de los antibióticos, Disminución de la inflamación de la barrera hematoencefálica (BHE) y por lo tanto menor penetración de los antimicrobianos. Enmascaramiento de los signos como fiebre que puedan indicar una falta de respuesta al tratamiento, y los efectos adversos potenciales de los esteroides.

La disminución de la inflamación de la BHE puede ser particularmente importante en pacientes con infección por neumococo altamente resistente por la posible disminución de la penetración de los antibióticos al SNC.

En conejos se ha demostrado que la dexametasona disminuye la penetración de vancomicina en SNC y disminuye su actividad bactericida,<sup>31</sup> sin embargo en un estudio en niños con meningitis neumocócica que recibieron dexametasona se encontraron concentraciones de vancomicina en LCR de 2 a 5.9 µg/ml, 20% de la concentración sérica, comparables a las encontradas en niños que no recibieron dexametasona.<sup>13,32</sup> En pacientes adultos Ricard y colaboradores encontraron que las concentraciones de vancomicina en el LCR de en 13 pacientes con meningitis tratados con dexametasona fueron adecuadas, alcanzando el 30% en relación a las séricas.<sup>33</sup>

Actualmente la evidencia indica que la dexametasona no impide la erradicación del neumococo resistente con la terapia combinada de vancomicina y cefalosporinas de tercera generación, no obstante el uso de dexametasona

como tratamiento adyuvante en la meningitis neumocócica sigue siendo controversial.<sup>13</sup>

## JUSTIFICACION

En México la vacuna conjugada para H. influenza se aplica de forma universal desde 1998 con lo que se ha observado una disminución significativa de la meningitis por este microorganismo por lo que el *S. pneumoniae* se ha convertido en la principal causa de Meningitis Bacteriana con una elevada mortalidad que se reporta hasta del 20% con secuelas neurológicas en el 50% de los sobrevivientes.<sup>34</sup>

Si bien desde los años 90s se dispone de una vacuna conjugada heptavalente contra neumococo esta se aplica en forma rutinaria solo en algunos países industrializados, ya que su costo limita su accesibilidad a la mayoría de los países del mundo, en México se introdujo en el año 2006 en la cartilla nacional de vacunación solo para aquellas poblaciones con mayor riesgo de fallecer por enfermedades invasoras por neumococo.

Es importante al respecto considerar que existen variaciones regionales de los serotipos y que los incluidos en la vacuna son los de mayor prevalencia en USA, en México estos serotipos constituyen el 67 a 70% de los serotipos que causan infecciones graves,<sup>35</sup> por lo que es fundamental la notificación de las enfermedades invasoras por este microorganismo para poder evaluar el

impacto a futuro de esta vacuna en la prevalencia de la enfermedad neumocócica.

En el momento actual están en ensayos clínicos fase III otras vacunas con 11 y 13 serotipos para incrementar la cobertura de serotipos en nuestros países pero su disponibilidad no parece ser factible a muy corto plazo.<sup>36</sup>

En el momento actual no existe un consenso uniforme acerca del uso o no de dexametasona como coadyuvante en el tratamiento de meningitis neumocócica en edad pediátrica, por lo que se consideré importante revisar la literatura para poder hacer un análisis de la información existente que nos permita establecer una conducta terapéutica adecuada o en caso contrario plantear la necesidad de contar con información confiable.

## METODOLOGIA

### Pregunta de investigación

¿El uso de dexametasona disminuye las secuelas neurológicas y mortalidad en niños con meningitis por *Streptococcus pneumoniae*?

### Estructura de la pregunta PICO

<b>Población</b>	Publicaciones que informen sobre el uso de dexametasona en pacientes pediátricos con meningitis por neumococo.
<b>Intervención</b>	Uso de dexametasona en pacientes pediátricos con meningitis por neumococo.
<b>Comparación</b>	Comparación con pacientes pediátricos con meningitis neumocócica que no utilizaron dexametasona.
<b>Resultados</b>	Al comparar ambos grupos el resultado se medirá por la presencia de secuelas neurológicas y la mortalidad.

## **OBJETIVOS**

Evaluar la utilidad de la dexametasona como tratamiento coadyuvante en pacientes pediátricos con meningitis por *Streptococcus pneumoniae*.

Objetivos específicos.

Se evaluará la utilidad de la dexametasona como tratamiento coadyuvante en pacientes pediátricos con meningitis por *Streptococcus pneumoniae*. en la disminución de la presencia y/o gravedad de la hipoacusia, secuelas motora, desarrollo intelectual y mortalidad..

## **CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN**

### **Tipos de estudios**

Ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios.

### **Tipos de participantes**

Pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de meningitis neumocócica que recibieron tratamiento con dexametasona.

Meningitis neumocócica se definió como la presencia de un cuadro clínico de meningitis con cultivo de LCR o coaglutinación positivos para *Streptococcus pneumoniae*.

### **Tipos de intervención**

Régimen de dexametasona de 0.15mg/kg/dosis IV cada 6 horas intravenosa por cuatro días o régimen de 0.2mg/kg/dosis IV cada 12 horas

Comparados con placebo o con pacientes que no recibieron dexametasona.

- Se utilizaron estos dos regimenes porque son los esquemas descritos en la literatura y los cuales han demostrado tener eficacia equivalente.<sup>37</sup>

- Se excluyeron estudios que utilizaron otros esquemas de dosis y vías (intramuscular, oral) de administración de dexametasona.

### **Tipos de medidas de resultado**

#### **Medidas de resultado primarias**

(1) Eficacia clínica en la prevención de hipoacusia:

La hipoacusia fue evaluada por audiometría conductual de acuerdo a la edad o por la respuesta auditiva evocada de tronco cerebral y se clasifico de acuerdo a los siguientes grados: respuesta de 21 a 40 dB (normal), hipoacusia leve de 45 a 55 dB, hipoacusia moderada de 56 a 70 dB, hipoacusia severa > de 70 dB.

(2) Eficacia en disminución de secuelas neurológicas.

Incluyendo dentro de estas cualquier déficit neurológico motor encontrado en la ultima evaluación disponible dentro del seguimiento.

(3) Eficacia en disminución de la mortalidad.

(4) efectos a largo plazo sobre el neurodesarrollo y coeficiente intelectual.

Para evaluar neurodesarrollo se utilizó el test de Bender-Gestalt que evalúa madurez visual y motora como parámetro para evaluar el coeficiente de desarrollo mental.

Para evaluar coeficiente intelectual se usó la escala de Stanford-Binet y la escala de inteligencia de Wechsler.

## **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS**

La estrategia incluyó búsquedas electrónicas en el registro de la base de datos de Internet de Pub med, Cochrane, Lilacs, Artemisa, y referencias cruzadas de revisiones anteriores, se utilizaron los siguientes términos Mesh o palabras de texto "dexamethasone"[MeSH Terms] OR dexamethasone[Text Word]

"meningitis, bacterial"[MeSH Terms] OR bacterial meningitis[Text Word]

"meningitis, pneumococcal"[MeSH Terms] OR pneumococcal meningitis[Text Word]

Se realizaron los siguientes límites: All Child: 0-18 years, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Humans

## **MÉTODOS DE LA REVISIÓN**

### **Selección de estudios**

Se realizó la identificación del título y el resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para valorar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada estudio posiblemente elegible y se tradujeron los estudios cuando fue necesario. Se utilizó un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si el estudio era elegible incluyendo los criterios de selección por 3 revisores. Los desacuerdos fueron solucionados por consenso.

### **DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Se identificaron 49 estudios como potencialmente elegibles. 40 fueron excluidos y 9 incluidos para la revisión.

### **CALIDAD METODOLOGICA**

La calidad de los estudios fue evaluada por la escala de Jadad, obteniendo todos los estudios un puntaje promedio de 3.1. Cuadro 3.

## Estudios excluidos

Friedland 1997, Klugman 1995, Simmons 2005, Molineux 2003, Saez-Llorens 2002, Giasudin 1998, Murawska 1997, Komelisse 1996, Klugman 1995, Bradley 1994, Kumaravelu 1994, Anttila 1992, fueron excluidos por que no cumplían con los criterios de inclusión ni con los objetivos de la revisión.

Viladrich 1991, Thwaites 2004, Buke 2003, Ahsan 2002, Gijwani 2002 y Gupta 1996 se excluyeron porque incluían adultos en su análisis.

Casella 2004, Daoud 1999, Qazi 1996, Ciana 1995, Kilpi 1995 y Mustafa 1990 compararon dexametasona en niños con meningitis pero no proporcionan y no analizan los datos de los pacientes con meningitis neumocócica.

Casado 2006 no fue comparativo, Syrogiannopolous 1994 todos los pacientes usaron dexametasona solo comparó diferentes dosis, Kobayashi 1999 no evalúa secuelas neurológicas. No se obtuvo texto completo de dos estudios.

## Estudios Incluidos

Se incluyeron 9 estudios en esta revisión. Todos los estudios fueron realizados desde 1988 hasta 2006 por investigadores de hospitales de Estados Unidos de Norteamérica, Turquía, Suiza, Costa Rica y Malawi.

Se reclutaron 649 pacientes con meningitis neumocócica de los cuales 300 recibieron tratamiento con dexametasona y 349 recibieron placebo o no recibieron dexametasona. Cuadro 2.

La edad límite de los pacientes fue de 1 mes hasta 16.5 años, con una media de edad de 2.5 años. Cuadro 2.

En siete estudios se utilizó dexametasona intravenosa a dosis de 0.6mg/kg/día dividida en cuatro dosis cada seis horas por cuatro días y en dos (Schaad 1993 y Molineux 2002) se utilizó dexametasona a dosis de 0.4mg/kg/día en dos dosis cada doce horas por dos días.

En todos los estudios la dexametasona se administró de 15 minutos antes hasta cuatro horas después de la primera dosis de antibiótico. Kennedy 1991, Arditi 1998 y Lebel 1988 no especifican tiempo de aplicación.

Tres de los nueve estudios (Kanra 1995, Kennedy 1991, Arditi 1998) analizaron la presencia de cualquier de secuela neurológica incluyendo hipoacusia. Cuadro 5.

Estos ocho estudios (Lebel 1988, Kennedy 1991, Odio 1991, Schaad 1993, Kanra 1995, Wald 1995, Arditi 1998, Molineux 2002) evaluaron pérdida de audición con audiometría conductual y respuesta evocada de tallo cerebral Cuadro 4.

(Kanra 1995, Kennedy 1991, Molineux 2002) evaluaron en forma individual la presencia de secuelas neurológicas motoras sin incluir los pacientes que presentaron hipoacusia. Cuadro 6.

Tres estudios (Kanra 1995, Kennedy 1991 y Molineux 2002) analizaron mortalidad y solo un estudio Ozen 2006 evaluó desarrollo neuropsicológico e intelectual a largo plazo. Cuadro 7.

## **RESULTADOS**

En tres de los nueve estudios que analizaron cualquier tipo de secuelas neurológicas incluyendo hipoacusia (Kanra 1995, Kennedy 1991, Arditi 1998) se incluyeron un total de 129 pacientes, de estos 40 niños recibieron dexametasona 22 de los cuales (55%) presentaron algún tipo de secuela versus 29 de 89 (32%) del grupo control con un riesgo relativo de 1.688 (IC95% 1.12 a 2.54,  $p= 0.027$ )

### **Hipoacusia**

En ocho estudios que evaluaron hipoacusia profunda, se incluyeron 453 pacientes (Kanra 1995, Kennedy 1991, Arditi 1998, Odio 1991, Schaad 1993, Molineux 2002, Wald 1995 y Lebel 1988), de estos 206 pacientes recibieron dexametasona, de los cuales 60 (29%) presentaron hipoacusia severa comparados con 66 de 247 (26.7%) de los pacientes que no recibieron dexametasona. Con un riesgo relativo de 1.090 (IC95% 0.81 a 1.46, p=0.643)

### **Secuelas neurológicas motoras**

En tres estudios en los cuales se analizaron las secuelas neurológicas motoras con seguimiento de 6 meses a 1 año (Kanra 1995, Kennedy 1991, Molineux 2002) que incluyeron un total de 146 pacientes, 84 habían recibido dexametasona y de estos 35 pacientes (41.6%) presentaron secuelas neurológicas en contraste con 13 de 62 pacientes (21%) en el grupo control, con un riesgo relativo de 1.941 (IC95% 1.124 a 3.352, p=0.019)

### **Secuelas del neurodesarrollo**

Un solo estudio (Ozen 2006) evaluó el desarrollo neuropsicológico e intelectual a largo plazo mediante un seguimiento de de cinco a catorce años y medio, incluyó 80 pacientes con meningitis neumocócica con una edad promedio al momento del diagnóstico de  $5.29 \pm 3.7$  años.

No se encontró diferencia significativa en los dos grupos cuando se evaluó la escala total del coeficiente intelectual,  $88 \pm 16$  en el grupo que recibió

dexametasona versus  $91 \pm 18$  en el grupo control ( $p > 0.05$ ), sin embargo se encontró diferencia cuando se estratifica por grados del neurodesarrollo, con coeficiente intelectual bajo el promedio ( $< 85$ ) se encontraron 8 de 30 (27%) pacientes que recibieron dexametasona versus 12 de 25 (48%) en los que no recibieron dexametasona con una  $P < 0.05$ .

### **Mortalidad**

Tres estudios (Kanra 1995, Kennedy 1991, Molineux 2002) analizaron mortalidad en 238 pacientes, de estos cuarenta y nueve de 132 (37%) de los que recibieron dexametasona fallecieron comparados contra 44 de 106 (41.5%) del grupo control, con un riesgo relativo de 0.894 (IC95% 0.65 a 1.22,  $p = 0.578$ )

### **DISCUSION**

Con la introducción en forma rutinaria de la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b en algunos países incluyendo México, se ha observado una disminución significativa de las enfermedades invasoras por este microorganismo y en la actualidad el *S. pneumoniae* constituye la causa más común de meningitis bacteriana.<sup>38</sup> La dexametasona se ha utilizado como tratamiento adyuvante de la meningitis bacteriana en niños y no obstante que hay reportes del efecto benéfico de los esteroides en los casos de *Haemophilus influenzae* tipo b, la información de su utilidad en meningitis por neumococo es muy limitada. En el modelo animal la administración de dexametasona sola o con antibióticos ha demostrado que disminuye en una forma más rápida la presión y la concentración de

proteínas en el LCR, por lo que se pudiera asumir que su administración en los pacientes con meningitis neumocócica pudiera tener el mismo efecto benéfico al observado en los pacientes con infección por *Haemophilus influenzae* tipo b, debido a que los mecanismos fisiopatogénicos son similares,<sup>39,40</sup> sin embargo, existen limitantes para a comparación de los resultados de meningitis neumococcica en las diferentes publicaciones.

En los estudios de Kanra,<sup>23</sup> Schaad,<sup>24</sup> Kennedy,<sup>25</sup> Odio,<sup>18</sup> y Lebel<sup>26</sup> se mostró un efecto benéfico con el uso de dexametasona, con disminución en la frecuencia de hipoacusia severa que oscila desde una protección marginal del 2% (Lebel)<sup>26</sup> hasta una protección del 25% (Odio)<sup>18</sup>, así mismo el número de secuelas neurológicas que disminuyeron desde un 11%(Schaad<sup>24</sup>) hasta un 22% (Kennedy<sup>25</sup>), lo que contrasta con los datos de Arditi,<sup>27</sup> Molineux<sup>28</sup> y Wald<sup>29</sup> quienes encuentra una mayor frecuencia de hipoacusia en los pacientes tratados con dexametasona que oscila entre el 13% (Wald)<sup>29</sup> y 23% (Arditi)<sup>27</sup>. En el análisis global de estos resultados se pierde significancia estadística del efecto protector de la dexametasona en la frecuencia y severidad de hipoacusia y secuelas neurológicas.

En relación al efecto benéfico de la dexametasona en el desarrollo intelectual con seguimiento entre 5 y 14 años, si bien no se observó una diferencia en la frecuencia de retraso psicomotor, si se observó una diferencia significativa cuando se estratificó el coeficiente intelectual, con un menor número de sujetos con coeficiente intelectual por debajo el promedio (< 85) en el grupo que recibió

dexametasona al compararlo con el grupo control (27% en el grupo de dexametasona vs 48% en el grupo control)<sup>22</sup> .

Si bien se encontró un menor número de muertes en los pacientes del grupo tratado con dexametasona en comparación al grupo control (37% vs. 41.5%) esta no alcanza diferencia significativa. La menor mortalidad en el grupo de dexametasona es comparable con los resultados de Gans y Van de Beek en población adulta quien reporta una disminución significativa de la mortalidad en los pacientes tratados con dexametasona (14% vs. 34% respectivamente  $p=0.02$ ) .<sup>19</sup>

Es importante señalar que la mortalidad en algunos estudios no puede ser valorable debido a la presencia de otros factores como desnutrición, VIH, y falta de tratamiento antibiótico adecuado como por ejemplo en el estudio de Malawi en el cual se incluyeron sujetos con alguna comorbilidad y en el que se reporta una mortalidad del 31% que contrasta con la reportada por otros autores que oscilo entre 0 y 10%<sup>24,25</sup> lo que pudiera contribuir a una mayor mortalidad.<sup>28</sup>

En esta revisión las limitantes se derivan de:

- Numero limitado de casos incluidos.

- Diferencias en el tipo de población, los estudios no especifican el tiempo de evolución del cuadro clínico al momento del diagnostico y esta documentado que en países menos industrializados el diagnóstico es mas tardío lo que podría influir en la evolución clínica de los pacientes.

Tipo y virulencia de agente causal, variación de los serotipos de neumococo ya que están bien descritas las variaciones regionales.

Incidencia de complicaciones durante la estancia hospitalaria que es mayor en pacientes en países menos industrializados.<sup>24</sup>

Diferencias en los esquemas antimicrobianos utilizados ya que en algunos países con menos recursos el uso de antibióticos (cloranfenicol, ampicilina, penicilina) sin cobertura para cepas resistentes pudiera influir en la evolución y el tiempo de esterilización del LCR.

Acceso a los cuidados de salud y la implementación de los cuidados intensivos de estos pacientes ya que en países en vías de desarrollo pudiera haber mayor dificultad para su implementación.

Dosis de esteroide, en esta revisión tres estudios no definieron el tiempo en que se administró la dexametasona<sup>25-27</sup>.

Los resultados de secuelas neurológicas excluyendo hipoacusia no son comparables ya que en algunos artículos no se especifica el tipo ni la gravedad.

El seguimiento clínico en la mayoría de los estudios esta restringido de 1 a 2 años, por lo que las secuelas a mas largo plazo pueden ser no determinadas ya que las habilidades motoras y cognitivas aun no están desarrolladas al momento del diagnostico y déficit aparecen hasta que el niño ingresa a la escuela.<sup>22</sup>

Los resultados de esta revisión ponen en manifiesto las dificultades para comparar el efecto de la dexametasona en hipoacusia y otras secuelas neurológicas en niños con meningitis neumocócica publicada en los diferentes estudios lo que justifica la necesidad de realizar un estudio multicéntrico o multinacional que permita evaluar la utilidad real de la dexametasona como adyuvante en el tratamiento de la meningitis neumocócica ya que si bien en el momento actual existe una vacuna conjugada contra este microorganismo existen variaciones regionales en los serotipos causantes de enfermedades invasoras, por lo que su impacto podría ser diferente en las diversas regiones del mundo ya que queda claro que al menos no en un futuro cercano los niños de los países menos industrializados pueden tener acceso a esta vacunación.

Se ha demostrado que el uso de esteroides en niños se asocia a muy pocos efectos adversos (sangrado GI 0.8% a 3%)<sup>21</sup> y existe evidencia que la dexametasona no reduce la penetración ni la acción bactericida de ceftriaxone<sup>32</sup> ni de vancomicina<sup>33</sup> por lo que la dexametasona puede ser considerada para el uso de meningitis neumocócica hasta que se disponga de información concluyente que apoye o no su uso.

## CONCLUSIONES

El número de estudios y las diferencias en procedimientos y metodología no permiten documentar cual es la utilidad real de la dexametasona en la prevención de secuelas neurológicas y mortalidad en meningitis neumocócica en niños.

Se requiere de ensayos clínicos controlados, aleatorizados con evaluaciones estandarizadas que permitan obtener resultados concluyentes.



## REFERENCIAS

- 1.- Scheld W, Koedel U, Nathan B, Pfister H. Pathophysiology of Bacterial Meningitis: Mechanism(s) of Neuronal Injury. *The Journal of Infectious Diseases* 2002;186(Suppl 2):S225-33
2. World Health Organization. WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2006 Nov 24;81(47):445-52.
- 3.- Dawson, et al. Fifteen years of experience with bacterial meningitis. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 18(9):816-822, September 1999.
- 4.- Black S, Shinefeld H, Baxter R, et al. Post licensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:485- 489.
- 5.- Gómez de León P. et al. *Haemophilus influenzae* B: una revisión sobre los determinantes de patogenicidad y respuesta inmune a la infección. *Salud Pública Méx* 1991; Vol. 33(5):504-512
- 6.- Gomez-Barreto, Demóstenes et al. *Streptococcus pneumoniae* meningitis resistant to penicillin clinical and microbiological characteristics. *Salud pública Méx*, Sept./Oct. 1999, vol.41, no.5, p.397-404. ISSN 0036-3634..

- 7.- Almeida-Gonzalez, Lourdes *et al.* Meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis*: epidemiological, clinical, and preventive perspectives. *Salud pública Méx*, Sept./Oct. 2004, vol.46, no.5, p.438-450. ISSN 0036-3634..
- 8.- Koedel U, Scheld W, and Pfister H. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 721-36
- 9.-Grandgirard D. and Leib S, Strategies to prevent neuronal damage in pediatric bacterial Meningitis. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:112-118.
- 10.- Garau J, Martínez-Lacasa X. Resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a los betalactámicos y manejo de la meningitis neumocócica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(1):3-6
- 11.- Butler J C, et al.Epidemiology of emerging pneumococcal drug resistance: implications for treatment and prevention. *Vaccine* 1998 Volume 16 Number 18 pp. 1693-1697.
- 12.- Kertesz D A, et al Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infection in Latin American Children: Results of the Pan American Health Organization Surveillance Study. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26:1355-61
- 13.- Kaplan S L, Management of pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21:589-2.
- 14.- Kroomen I, et al. Hearing Loss at School Age in Survivors of Bacterial Meningitis: Assessment, Incidence, and Prediction *Pediatrics* 2003; 112: 1049.
- 15.-Lutsar I, et al. Factors influencing the anti-inflammatory effect of dexamethasone therapy in experimental pneumococcal meningitis *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) 52, 651-655.
- 16.- Sáez-Llorens X, George H McCracken G, Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003; 361: 2139-48
- 17.- Richardson M P,et al. Hearing loss during bacterial meningitis. *Arch. Dis. Child.* 1997;76;134-138.
- 18.-Odio et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 1991 May 30;324(22):1525-31.
- 19.-de Gans, Van de Beek. dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-56.

- 20.- Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K, Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No: CD004405. DOI:10.1002/14651858.CD004405.
21. McIntyre P B, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988 *JAMA*. 1997;278:925-931.
- 22.-Ozen M et al. Long term beneficial effects of dexamethasone on intellectual and neuropsychological outcome of children with pneumococcal meningitis. *Scandinavian J Infect Dis* 2006;38:104-109
- 23.-Kanra GY, et al. Beneficial effects of dexamethasone in children with pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Jun;14(6):490-4.
- 24.-Schaad UB, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Swiss Meningitis Study Group*. *Lancet*. 1993 Aug 21;342(8869):457-61.
- 25.-Kennedy W A et al. The role of corticosteroid therapy in children with pneumococcal meningitis. *Am J Dis Child*. 1991 Dec;145(12):1374-8.
- 26.-Lebel M H, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med*. 1988 Oct 13;319(15):964-71.
27. Arditi M, et al, Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics*. 1998 Nov;102(5):1087-97.
- 28.- Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, Tembo M, Mwenechanya J, Kayira K, Bwanaisa L, Njobvu A, Rogerson S, Malenga G. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):211-8.
- 29.-Wald ER, et al. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. *Meningitis Study Group*. *Pediatrics*. 1995 Jan;95(1):21-8.
- 30.- Pelton S I, Yogev R, Improving the outcome of pneumococcal meningitis. *Arch. Dis. Child*. 2005;90;333-334.
- 31.-Paris M, et al. Effect of Dexamethasone on Therapy of Experimental Penicillin- and Cephalosporin-Resistant Pneumococcal Meningitis *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, June 1994, p. 1320- 1324.

- 32.- Klugman K, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1988-92.
- 33.-Ricard J D, et al Levels of Vancomycin in Cerebrospinal Fluid of Adult Patients Receiving Adjunctive Corticosteroids to Treat Pneumococcal Meningitis: A Prospective Multicenter Observational Study. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:250-5
- 34.- Rodríguez Suárez R S, Martínez Alcázar M A, Vacuna anti-neumocócica heptavalente, un logro más en beneficio de los niños de México, *Vac Hoy Rev Mex Puer Pediatr* 2006; 13(76); 97-98.
- 35.-Solórzano -Santos F, et al Serotipos prevalentes de *Streptococcus Pneumoniae* colonizadores de nasofaringe en niños del Distrito Federal. *Salud Publica Mex* 2005;47:276-281.
- 36.- Garcia S, Levine OS, Cherian T, Gabastou JM, Andrus J, Working Group members .. Pneumococcal disease and vaccination in the Americas: an agenda for accelerated vaccine introduction. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;19(5):340-348.
- 37.-Syrogiannopoulos GA Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children: 2 vrs 4 day regimen, *J Infect Dis*. 1994 Apr;169(4):853-8.
38. -Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med*. 1997;337:970-976.
- 39.- Syrogiannopoulos GA, Hansen EJ, Edwin AL, et al. Haemophilus influenzae tipo b lipooligosaccharide induces meningeal inflammation. *J infect Dis* 1988; 157:237-44.
- 40.- Täuber MG, Khayan- Bashi H, Sande MA, Effects of ampicilin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1985; 151: 528-34.
- 41.- Gijwani D, et al. Dexamethasone therapy for Bacterial Meningitis in Adults: A Double Blind Placebo Control Study. *Neurol India*,2002;50:63-67.

INEP  
CENTRO DE INFORMACIÓN  
DOCUMENTACIÓN

ARTICULOS EXCLUIDOS

42.-Casado et al. Clinical data and factors associated with poor outcome in pneumococcal meningitis Eur J Pediatr. 2006 May;165(5):285-9.

43.-Friedland IR et al, Cerebro Spinal fluid bactericidal activity against cephalosporin-resistant Streptococcus pneumoniae in children with meningitis treated with high-dosage cefotaxime. Antimicrob Agents Chemother. 1997 Sep;41(9):1888-91.

44.-Klugman K P, Bactericidal activity against cephalosporin-resistant Streptococcus pneumoniae in cerebro spinal fluid of children with acute bacterial meningitis, Antimicrob Agents Chemother. 1995 Sep;39(9):1988-92.

45.-Viladrich P F, Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis, Antimicrob Agents Chemother. 1991 Dec;35(12):2467-72.

46.-Girgis N I, Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults, Pediatr Infect Dis J. 1989 Dec;8(12):848-51.

47.-Simmons C P, The clinical benefit of adjunctive dexamethasone in tuberculous meningitis is not associated with measurable attenuation of peripheral or local immune responses. J Immunol. 2005 Jul 1;175(1):579-90.

48.-Koomen I, Prediction of academic and behavioural limitations in school-age survivors of bacterial meningitis. Acta Paediatr. 2004 Oct;93(10):1378-85.

49.-Thwaites GE, Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med. 2004 Oct 21;351(17):1741-51.

50.-Casella E B, Sequelae from meningococcal meningitis in children: a critical analysis of dexamethasone therapy. Arq Neuropsiquiatr. 2004 Jun;62(2B):421-8.

51.-Molineux E M, The effect of HIV infection on paediatric bacterial meningitis in Blantyre, Malawi. Arch Dis Child. 2003 Dec;88(12):1112-8.

52.-Buke A C, Does dexamethasone affect ceftriaxone [corrected] penetration into cerebrospinal fluid in adult bacterial meningitis. Int J Antimicrob Agents. 2003 May;21(5):452-6.

53.-Ahsan T, Role of dexamethasone in acute bacterial meningitis in adults. J Pak Med Assoc. 2002 Jun;52(6):233-9.

- 54.-Saez-Llorens X, Quinolone treatment for pediatric bacterial meningitis: a comparative study of trovafloxacin and ceftriaxone with or without vancomycin. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Jan;21(1):14-22.
- 55.-Kobayashi Y, [Influence of dexamethasone on the clinical course of bacterial meningitis in children. Especially on secondary fever. Experiences in 27 institutions] *Kansenshogaku Zasshi.* 1999 Jul;73(7):664-74. Japanese
- 56.-Giasuddin A S, Levels of serum immunoglobulin G, CSF IgG and IgG index in acute bacterial meningitis. *Br J Biomed Sci.* 1998 Dec;55(4):253-7.
- 57.-Daoud A S, Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. *Eur J Pediatr.* 1999 Mar;158(3):230-3.
- 58.-Shembesh N M, Dexamethasone as an adjunctive treatment of bacterial meningitis. *Indian J Pediatr.* 1997 Jul-Aug;64(4):517-22.
- 59.-Murawska E, [Nitric oxide (NO) in children with meningitis] *Przegl Epidemiol.* 1997;51(3):309-15. Polish
- 60.-Qazi SA, Dexamethasone and bacterial meningitis in Pakistan. *Arch Dis Child.* 1996 Dec;75(6):482-8.
- 61.-Macaluso A, Dexamethasone adjunctive therapy for bacterial meningitis in children: a retrospective study in Brazil. *Ann Trop Paediatr.* 1996 Sep;16(3):193-8.
- 62.-Komelisse R F, The role of nitric oxide in bacterial meningitis in children. *J Infect Dis.* 1996 Jul;174(1):120-6.
- 63.-Gupta A, Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *J Assoc Physicians India.* 1996 Feb;44(2):90-2.
- 64.-Ciana G, Effectiveness of adjunctive treatment with steroids in reducing short-term mortality in a high-risk population of children with bacterial meningitis. *J Trop Pediatr.* 1995 Jun;41(3):164-8.
- 65.-Klugman K P, Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. Meropenem Meningitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 May;39(5):1140-6.
- 66.-Kilpi T, Oral glycerol and intravenous dexamethasone in preventing neurologic and audiologic sequelae of childhood bacterial meningitis. The Finnish Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1995 Apr;14(4):270-8.
- 67.-Bradley J S, Ceftriaxone therapy of bacterial meningitis: cerebrospinal fluid concentrations and bactericidal activity after intramuscular injection in

children treated with dexamethasone. *Pediatr Infect Dis J.* 1994 Aug;13(8):724-8.

68.-Kumarvelu S, Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tuber Lung Dis.* 1994 Jun;75(3):203-7.

69.-Anttila M, Precise quantification of fever in childhood bacterial meningitis. *Clin Pediatr (Phila).* 1992 Apr;31(4):221-7.

70.-Mustafa M M, Cerebrospinal fluid prostaglandins, interleukin 1 beta, and tumor necrosis factor in bacterial meningitis. Clinical and laboratory correlations in placebo-treated and dexamethasone-treated patients. *Am J Dis Child.* 1990 Aug; 144(8):883-7.



## ANEXOS

Cuadro 1 CARACTERISTICAS DE ESTUDIOS INCLUIDOS

AUTOR/AÑO	DISEÑO	OBJETIVO	DOSIS DEXAMETASONA	TIEMPO DE ADMINISTRACION
Lebel 1988	<sup>26</sup> ECA*	Evaluar efecto de dexametasona en evolución y resultados en niños con meningitis bacteriana.	0.6mg/kg/día ÷ cada 6 h por 4 días.	NO ESPECIFICA
Kennedy 1991	<sup>25</sup> Retrospectivo	Evaluar efecto de dexametasona en niños con meningitis neumococica	0.6mg/kg/día ÷ cada 6 h por 4 días	NO ESPECIFICA
Odio 1991	<sup>18</sup> ECA	Evaluar efecto de dexametasona en niños con meningitis bacteriana	0.6mg/kg/día ÷ cada 6 h por 4 días	15 minutos antes de antibiótico
Schaad 1993	<sup>24</sup> ECA	Evaluar efecto de dexametasona en evolución y resultados en niños con meningitis bacteriana.	0.4mg/kg/día ÷ cada 12 h por 2 días.	10 minutos antes de antibiótico
Kanra 1995	<sup>23</sup> ECA	Evaluar efecto de dexametasona en niños con meningitis neumococica	0.6mg/kg/día ÷ cada 6 h por 4 días	15 minutos antes de antibiótico
Wald 1995	<sup>25</sup> ECA	Determinar si dexametasona reduce hipoacusia y secuelas neurológicas en meningitis	0.6mg/kg/día ÷ cada 6 h por 4 días	15 minutos antes a 4 horas de iniciar antibióticos
Arditi 1998	<sup>27</sup> Retrospectivo	Comparar resultados en niños con meningitis neumococica.	0.6mg/kg/día ÷ cada 6 h por 4 días	NO ESPECIFICA
Molineux <sup>28</sup> 2002	ECA	Valorar efectividad de dexametasona en meningitis en países en vías de desarrollo	0.4mg/kg/día ÷ cada 12 h por 2 días.	10 minutos antes de antibiótico
Ozen 2006	<sup>22</sup> Retrospectivo	Investigar resultados neurológicos a largo plazo en pacientes con meningitis neumococica.	0.6mg/kg/día ÷ cada 6 h por 4 días	Antes de antibiótico

\*Estudios Controlados Aleatorizados.

Cuadro2. CARACTERISTICAS ESTUDIOS INCLUIDOS

AUTOR AÑO	RANGO DE EDAD	No. PACIENTES CON MENINGITIS NEUMOCOCICA	No. CASOS CON DEXAME TASONA	No. CASOS CONTROL	MEDIDAS RESULTADO	DE
Lebel 1988	<sup>26</sup> 2 meses a 16 años	17	8	9	-Hipoacusia -secuelas neurologicas	
Kennedy 1991	<sup>25</sup> 0 a 18 años	97	41	56	-Glucosa en LCR -Hipoacusia y - secuelas neurologicas	
Odio 1991	<sup>18</sup> 6 sem a 8 13 años	8	4	4	-Hipoacusia -secuelas neurologicas	
Schaad 1993	<sup>24</sup> 3 meses a 16 años	11	5	6	-Hipoacusia, -secuelas neurologicas	
Kanra 1995	<sup>23</sup> 2 a 16 años	53	27	26	-Hipoacusia	
Wald 1995	<sup>29</sup> 8 sem a 12 años	33	13	20	-Hipoacusia - secuelas neurologicas	
Arditi 1998	<sup>27</sup> 3 dias a 16.5 años	137	40	97	-Hipoacusia -secuelas neurologicas	
Molineux 2002	<sup>28</sup> 2 mese a 13 años	238	132	106	-Hipoacusia -secuelas neurologicas -mortalidad	
Ozen 2006	<sup>22</sup> 5 a 21 años	55	30	25	-Bender Gestalt Store -coeficiente intelectual	

Cuadro 3. CARACTERÍSTICAS ESTUDIOS INCLUIDOS

AUTOR AÑO	ANALISIS ESTADISTICO	CONCLUSIONES	ESCALA DE JADAD
Lebel 1988	<sup>26</sup> Chi cuadrado, test exacto de Fisher, U de Mann-Whitney	Dexametasona es beneficioso como tratamiento en pacientes con meningitis.	5
Kennedy 1991	<sup>25</sup> Chi cuadrado, test exacto de Fisher, t de student, U de Mann-Whitney, P<0.05	Dexametasona beneficia resultado neurológico y audiológico	0
Odio 1991	<sup>18</sup> Chi cuadrado, test exacto de Fisher, t de student, U de Mann-Whitney, P<0.05	Dexametasona tiene un efecto beneficioso en meningitis.	5
Schaad 1993	<sup>24</sup> Wilcoxon Mann Whitney rank-sum test, Chi cuadrado, test exacto de Fisher	Dexametasona mejora los resultados en pacientes con meningitis.	5
Kanra 1995	<sup>23</sup> Chi cuadrado, test exacto de Fisher, t de student, U de Mann-Whitney, P<0.05	Dexametasona disminuye Hipoacusia en niños con meningitis.	3
Wald 1995	<sup>29</sup> Test exacto de Fisher, U de Mann-Whitney	Dexametasona no mejoro los resultados audiológicos ni neurologicos en meningitis.	5
Arditi 1998	<sup>27</sup> Chi cuadrado, test exacto de Fisher, t de student, Mantel Haenszel $\chi^2$ analisis	Dexametasona no tuvo efecto benéfico en meningitis neumococica.	0
Molineux 2002	<sup>28</sup> Epi Info version 6.0, Yates correction of Pearson's $\chi^2$ static, U de Mann Whitney	Dexametasona no es un tratamiento adyuvante efectivo para niños con meningitis en países en vias de desarrollo.	5
Ozen 2006	<sup>22</sup> SPSS for Windows 11.5, EPI Info 6.0 CDC, $\chi^2$ o t test independiente.	Dexametasona disminuye el numero de sujetos con coeficiente intelectual bajo el promedio.	0

Cuadro 4. HIPOACUSIA SEVERA EN NIÑOS CON MENINGITIS POR NEUMOCOCCO

AUTOR AÑO	PACIENTES DEXAMETASONA HIPOACUSIA	CON E	PACIENTES SGRUPO CONTROL E HIPOACUSIA	OR/RR	IC95%
Lebel 1988	<sup>26</sup> 1/5		2/9	0.9	0.1-7.6
Kennedy 1991	<sup>25</sup> 3/35		10/47	0.4	0.12-1.35
Odio 1991	<sup>18</sup> 0/4		1/4	0	0-39
Schaad 1993	<sup>24</sup> 1/5		2/6	0.43	0.01-11.30
Kanra 1995	<sup>23</sup> 1/27		6/26	0.16	0.021-0.09
Wald 1995	<sup>29</sup> 3/13		2/20	2.62	0.3-36
Arditi 1998	<sup>27</sup> 17/37		17/75	2.9	1.15-7.36
Molineux 2002	<sup>28</sup> 34/80		26/60	0.98	0.67-1.44

Cuadro 5. SECUELAS NEUROLÓGICAS INCLUYENDO HIPOACUSIA

AUTOR/AÑO	PACIENTES HIPOACUSIA CON DEXAMETASONA	CON E	SECUELAS E	PACIENTES HIPOACUSIA CON DEXAMETASONA	CON E	SECUELAS E
Kennedy 1991	<sup>25</sup> 4/35			14/43		
Kanra 1995	<sup>23</sup> 2/27			7/26		
Arditi 1998	<sup>27</sup> 22/40			29/89		

Cuadro 6. SECUELAS NEUROLOGICAS EXCLUYENDO HIPOACUSIA EN NIÑOS CON MENINGITIS POR NEUMOCOCO

AUTOR AÑO	PACIENTES DEXAMETASONA Y SECUELAS NEUROLOGIC AS	CON	PACIENTES DEXAMETASONA Y SECUELAS NEUROLOGICAS	SIN
Kennedy 1991	<sup>25</sup> 2/35		7/43	
Kanra <sup>23</sup> 1995	1/27		1/26	
Molineux <sup>28</sup> 2002	35/84		13/62	

Cuadro 7. MORTALIDAD

AUTOR AÑO	MUERTES/PACIENTES DEXAMETASONA	CON	MUERTES/PACIENTES GRUPO CONTROL
Kennedy <sup>25</sup> 1991	4/41 (%)		5/56
Kanra <sup>23</sup> 1995	2/29		1/27
Molineux <sup>28</sup> 2002	49/132		44/106

**INP**  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACION