

Dexametasona en meningitis bacteriana aguda del niño: Un análisis métrico

Lily Contreras M.¹; M. Soledad Rodríguez T.¹;
Marcos Skarmeta M.¹; Patricia Herrera L.¹

Resumen

Recientemente se ha puesto en duda la utilidad de la dexametasona en el manejo de la meningitis bacteriana aguda en niños, planteando un serio problema de decisión clínica. Ya que el uso de dexametasona no sólo tiene bases empíricas, se revisaron los respaldos biológicos de su empleo, así como ensayos clínicos controlados en niños. Cinco estudios cumplieron los criterios de inclusión. Los resultados respaldan el empleo de dexametasona en la prevención de secuelas neurológicas (RR = 2,37; IC: 95% = 1,34 a 4,22; $p < 0,004$) y audiológicas (RR = 2,25; IC: 95% = 1,59 a 3,2; $p < 0,00003$). Las diferencias entre los resultados de los estudios pueden explicarse por la falta de comparabilidad (desigualdades en la duración de la enfermedad antes del diagnóstico, tratamientos y etiología). Aunque los efectos de la dexametasona no son de la magnitud esperada de los fundamentos biológicos, el esteroide disminuye los impactos globales neurológicos y audiológicos en los sobrevivientes y debería considerarse como terapia adjunta en meningitis bacteriana aguda, para emplearla con la debida cautela a los interrogantes sobre covariables tales como la etiología.

(**Palabras clave:** dexametasona, meningitis.)

Dexamethasone in acute bacterial meningitis in children: a meta-analysis

Recent publications cast doubts about the usefulness of dexamethasone in the management of acute bacterial meningitis in children, which raises serious problems concerning clinical decisions. Since the use of dexamethasone is not only based on empirical data, we reviewed the biomedical information which supports it, as well as clinical studies in children. Five studies met inclusion criteria. Results favor dexamethasone treatment to prevent neurological (RR=2.37; IC: 95% = 1.34 to 4.22 - $p < 0.004$) and audiological sequelae (RR = 2.25; IC: 95% = 1.59 to 3.2; $p < 0.00003$). Differences found among study results may be explained by methodological reasons like unequal periods of illness before diagnosis, treatments and etiology. Although these effects are not as great as expected given the biological rationale for its use, dexamethasone does reduce overall neurological and audiological impact in children surviving from acute bacterial meningitis and should be judiciously considered as an adjunct therapy, given uncertainties about some covariates such as etiology.

(**Key words:** dexamethasone, meningitis.)

Aunque la mortalidad por meningitis bacteriana aguda en niños ha experimentado una disminución significativa debido a los progresos en la terapia con antibióticos y el apoyo de unidades de cuidado intensivo, la constatación de secuelas neurológicas en los sobrevivientes, espe-

cialmente auditivas¹, ha acaparado el interés clínico en los últimos años. Desde el trabajo de Odio² el uso de dexametasona (DXM) ha sido aceptado como terapia complementaria de la meningitis bacteriana aguda, con el objeto de aminorar las secuelas en niños. Sin embargo, algunos estudios^{3,5} y opiniones recientes⁶ plantean dudas sobre la utilidad de esta terapia e inclusive sugieren eventuales inconvenientes⁷. El ensayo de Odio² responde en parte la hipóte-

1. Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, Campus Norte.

sis que propone que la DXM disminuye el riesgo de secuelas en meningitis bacteriana aguda. Esta hipótesis se basa en extensos estudios experimentales analizados detalladamente en dos talleres de la Academia Americana de Pediatría^{8,9}. El objetivo del siguiente análisis fue medir si el empleo de DXM tiene o no ventajas para disminuir las secuelas audiológicas y neurológicas en niños con meningitis bacteriana aguda, combinando los resultados de las experiencias sobre su uso.

Material y Métodos

Se realizó una revisión de la bibliografía sobre las bases biológicas del uso de la DXM en meningitis bacteriana aguda y otra por Medline de los últimos 10 años, seleccionando ensayos clínicos controlados que compararon DXM con placebo como parte del tratamiento de la enfermedad en niños, siguiendo las normas para la ejecución de metanálisis¹⁰. El criterio de inclusión requirió que los pacientes fueran niños de edad comparable de uno a otro estudio; se tratara de ensayos aleatorios y ciegos; se utilizara terapia con DXM más cefalosporina de segunda o tercera generación; los efectos atribuibles a la DXM estuviesen estimados cuantitativamente como secuelas audiológicas y neurológicas y se hubiese cumplido un seguimiento de por lo menos 6 meses. Los artículos fueron sometidos a un análisis crítico independiente a cargo de los cuatro autores, las diferencias de carácter metodológico fueron resueltas por criterio compartido. Una vez identificados los artículos y los datos, éstos fueron sometidos a un análisis métrico con el objetivo de calcular el riesgo relativo resumen de Mantel Haenszel (RRMH), resultante de combinar los diferentes resultados expresados en RR, respecto a las probabilidades de secuelas audiológicas o neurológicas durante el seguimiento¹¹.

Se emplearon proporciones como estadísticas descriptivas; riesgo relativo resumen de Mantel Haenszel como medida de asociación e intervalo de confianza del 95% como expresión de dispersión. Como prueba de significación estadística se utilizó la de χ^2 cuadrado, o la de Fisher cuando fue necesario. El nivel de significación estadística elegido fue 0,025.

Resultados

Se identificaron cinco estudios que cumplieron con los criterios de inclusión (tabla 1). En la figura aparecen las diferencias entre los porcentajes de secuelas observadas entre los grupos con placebo y DXM de los diversos estudios y muestra que alcanzaron nivel de significación estadística, en cuanto a secuela neurológica, sólo en los grupos estudiados por Odio² y en relación a secuelas audiológicas, sólo en los de Lebel³.

En la tabla 2 aparecen los riesgos relativos de cada estudio y los RRMH correspondientes a la suma ponderada de los RR de los distintos estudios, tanto para secuelas audiológicas como neurológicas. En ambos casos el RRMH es mayor que 1 y tiene un nivel de significación inferior a 0,025.

Comentario

De la revisión de las bases biológicas para el uso de la DXM en la meningitis bacteriana aguda^{8,9} se concluye que dicho esteroide actúa reduciendo el edema cerebral, la presión intracraneana, la respuesta inflamatoria, la resistencia a la reabsorción del LCR y la disrupción de la barrera hematoencefálica. Estos efectos se entienden bajo el concepto de una acción precoz,

Tabla 1

Ensayos clínicos controlados incluidos en el análisis métrico

Autor	Año	n de casos	Antibiótico
Lebel 1	1988	51	Cefuroximo
		49	Placebo
Lebel 2	1988	51	Ceftriaxona
		49	Placebo
Odio	1991	52	Cefotaxima
		49	Placebo
Schaad	1993	60	Ceftriaxona
		55	Placebo
Wald	1994	69	Ceftriaxona
		74	Placebo

Tabla 2

Secuelas neurológicas:

	Odio		Wald		Schaad		Lebel 1		Lebel 2	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Placebo	15	33	6	68	5	60	3	31	6	39
DXM	5	46	4	64	3	57	1	37	2	41
Dif %	21,4		2,2		4,1		6,2		8,7	
IC 95%	5,6	37	-6,2	11	-5,2	13	-4,1	17	-3,3	21
P	0,016		0,854		0,620		0,53		0,294	
RR	3,19		1,38		1,82		3,35		2,87	
IC 95%	1,2	8,1	0,4	4,7	0,46	7,3	0,37	30	0,6	13,4
RRMH: 2,37	IC 95%: 1,34 a 4,22				χ^2 MH: 8,68		p < 0,004			

Secuelas audiológicas:

	Odio		Wald		Schaad		Lebel 1		Lebel 2	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Placebo	7	37	17	57	8	47	24	14	19	27
DXM	3	47	10	58	3	57	11	32	8	41
Dif %	9,9		8,2		9,5		37,5		25,0	
IC 95%	-2,2	22	-4,7	21	-1,3	20	-15,9	59	6,9	43
P	0,22		0,30		0,16		0,001		0,013	
RR	2,65		1,56		2,91		2,47		2,53	
IC 95%	0,7	9,6	0,8	3,2	0,8	10,4	1,4	4,3	1,23	5,2
RRMH: 2,25	IC 95%: 1,59 a 3,2				χ^2 MH: 21,89		p < 0,000003			

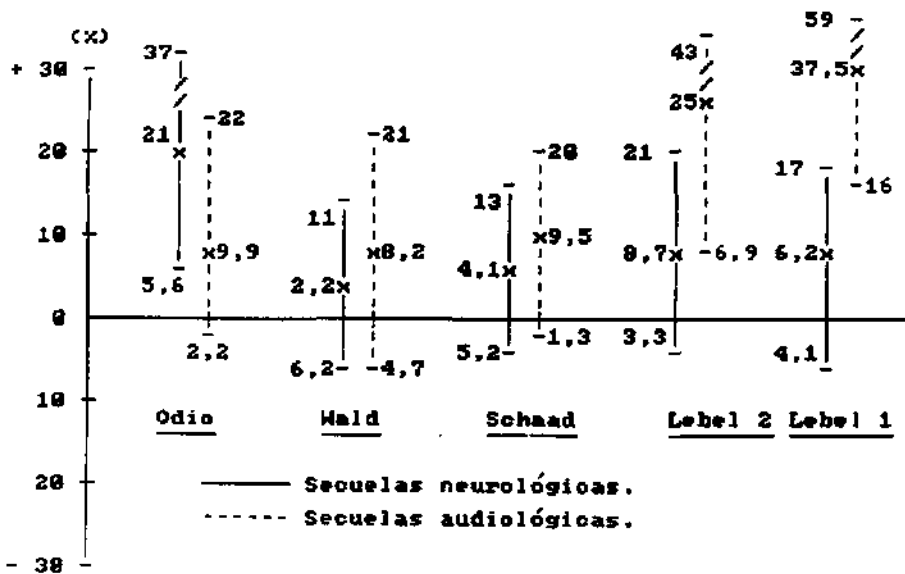


Figura: Diferencias entre grupos (placebo, DXM) y sus intervalos de confianza del 95%, en cinco estudios de meningitis.

preventiva, de la DXM, más bien que correctora de un proceso ya desencadenado. No hay, en tales estudios, elementos que sugieran que los mecanismos en que actúa la DXM dependan significativamente de la etiología. Del resultado de nuestro análisis puede deducirse que dicho esteroide es beneficioso para prevenir secuelas neurológicas y audiológicas cuando se usa en las fases iniciales del síndrome, aunque el grado de precocidad es imposible obtenerlo de los datos. Al examinar los intervalos de confianza de los RR de los distintos trabajos se puede apreciar que no hay argumentos suficientes para afirmar que difieren estadísticamente; en cambio, su suma ponderada (RRMH) muestra que la DXM tiene efecto sobre las secuelas, pues las reduce en algo más de 50%. Las divergencias entre los resultados de los distintos autores pueden deberse a diferencias entre las poblaciones, tamaños muestrales o del momento de la administración de la DXM con respecto al inicio de la meningitis. Sin embargo, los datos analizados indican que la DXM es globalmente beneficiosa en estos niños como grupo, en términos de reducir el riesgo de secuelas, aunque es cierto que, dados nuestros resultados del análisis métrico, el beneficio parece modesto. El uso de DXM debe estar sujeto al buen juicio clínico y considerar covariables no abordadas en los estudios, tales como la etiología —que ha sido propuesta como hipotético factor de cambio de los efectos de la DXM— y, obviamente, también factores como la edad, la oportunidad de su uso en el curso de la enfermedad, entre otros. La proposición de alternativas al tratamiento con DXM debería suponer la reducción de más de 50% de secuelas observadas con este esteroide.

Son limitaciones de este estudio la imposibilidad de acceder a trabajos no publicados sobre

el tema y la de hacer análisis de sensibilidad debido a la forma de publicar los datos en los diferentes estudios analizados, lo que no dio lugar a esta técnica.

Referencias

1. *Herrera P*: Análisis crítico de una revisión: demora en el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda y su significado. *Pediatría (Santiago)* 1993; 33: 16-24.
2. *Odio CM, Fuingericht I, Paris M, et al*: The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1525-1531.
3. *Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, et al*: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: results of two double blind, placebo controlled trials. *N Engl J Med* 1988; 319: 964-971.
4. *Wald E, Kaplan SL, Mason EO, et al*: Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 1995; 95: 21-28.
5. *Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood J*: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Lancet* 1993; 342: 457-461.
6. *Prober CH G*: The role of steroids in the management of children with bacterial meningitis (Commentary). *Pediatrics* 1995; 95: 29-31.
7. *Bradley JS*: Dexamethasone therapy in meningitis potentially misleading antiinflammatory effects in central nervous system infections. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 823-826.
8. *Sande MA, Scheld WM, Mc Cracken GH Jr, and the Meningitis Study Group*: Report of a workshop: pathophysiology of bacterial meningitis: implications for new management strategies. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 1143-1171.
9. *Sande MA, Täuber MG, Scheld M, Mc Cracken GH and the Meningitis Study Group*: Report of a second workshop: pathophysiology of bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 899-933.
10. *Laibbé KA, Detsky AS, O'Rourke KO*: El metaanálisis en la investigación clínica. *Bol Of Sanit Panam* 1994; 11: 226-244.
11. *Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H*: Epidemiologic research Van Nostrand Reinhold C° NY, 1982.