

Terapia adyuvante en meningitis bacteriana

Adjunctive therapy in bacterial meningitis

Prof. Dr. Antonio Arbo. Universidad Nacional de Asunción. Dirección de Investigación y Docencia - Instituto de Medicina Tropical.

La meningitis bacteriana representa uno de los cuadros infecciosos más graves que puede sufrir el humano, tanto por la mortalidad que produce como por el índice de secuelas que ocasiona en los sobrevivientes (1). A pesar de la introducción de antibióticos efectivos (con excelente actividad bactericida y buena penetración de la barrera hematoencefálica) así como la disponibilidad de unidades de cuidados intensivos en muchos centros hospitalarios la mortalidad en las últimas dos décadas ha variado poco, y existen comunidades donde la mortalidad supera el 30% (2, 3).

La introducción de vacunas efectivas contra el *Haemophilus influenzae* tipo b, contra el *Streptococcus pneumoniae* así como *Neisseria meningitidis* ha contribuido de manera substancial a disminuir el número de casos de meningitis bacteriana, pero los mismos siguen y continuarán ocurriendo (4). Otra estrategia para disminuir la mortalidad así como las consecuencias de la infección en términos de secuelas ha sido la utilización de terapia adyuvantes, principalmente dexametasona, y en menor extensión otros adyuvantes como glicerol y paracetamol entre otros (5-7). Se ha demostrado en modelos experimentales que la dexametasona, puede atenuar el efecto deletéreo de la acción de los mediadores de la respuesta

inflamatoria, como son el factor de necrosis tumoral (FNT), la interleucina 1 y 6, la prostaglandina E2, la adherencia de neutrófilos y disminuir la concentración de lactato en LCR (5). De esta forma, la dexametasona al reducir la respuesta inflamatoria en el SNC disminuiría el edema cerebral y por lo tanto, la presión intracraneana. Aunque diferentes estudios han demostrado que la adición de dexametasona precozmente en el tratamiento de la meningitis bacteriana disminuye las secuelas auditivas en la meningitis por *H. influenzae* tipo b en niños, la mejoría de la mortalidad y secuelas en meningitis neumocócicas no ha sido demostrada concluyentemente (6, 9-10). Además dexametasona no es una medicación sin riesgos desde que se ha observado que la adición de dexametasona en modelo animal de meningitis bacteriana por *S. pneumoniae* agrava el daño neuronal incrementado la apoptosis (muerte celular programada) en el hipocampo, estructura cerebral esencial para las funciones de memoria y aprendizaje (11). Recientemente una completa revisión de datos de pacientes individuales que incluyó 2029 sujetos (833 niños) de cinco estudios no ha encontrado ninguna reducción en la muerte o discapacidad neurológica o audiológica en niños, incluso en la meningitis causada por *H. influenzae*, independientemente del momento de la primera dosis de antibiótico

(12). Sin embargo, tanto la Academia Americana de Pediatría y como el Instituto Nacional de Salud y Excelencia clínica (NICE), del Reino Unido de Gran Bretaña, recomiendan la administración de dexametasona para el tratamiento de lactantes y niños con presunta o confirmada meningitis bacteriana en niños mayores de 3 meses, posición sugerida además por el análisis de Cochrane 2015 pero solo para países de altos ingresos (6).

Otros adyuvantes igualmente se han ensayado como el objeto de disminuir las secuelas o mortalidad en meningitis bacteriana. En este sentido, recientemente un estudio multicéntrico que reclutó pacientes con meningitis bacteriana de hospitales de referencia de varios países latinoamericanos, entre los que participó el Instituto de Medicina Tropical, demostró que la administración de glicerol por vía oral (en dosis de 1.5 ml/kg de glicerol al 85% cada 6 hs por 48 hs), un diurético osmótico utilizado en el tratamiento del edema cerebral, redujo la ocurrencia de secuelas neurológicas en mayor medida que la dexametasona (7).

Se ha demostrado que la pentoxifilina, una metixantina inhibidora no específica de la fosfodiesterasas, disminuye los efectos de la endotoxina sobre la liberación de productos oxidativos de los neutrófilos así como la síntesis de TNF, uno de los principales mediadores de la inflamación en meningitis bacteriana (13). En modelo experimental de meningitis bacteriana por *H. influenzae* tipo b (14), pentoxifilina disminuye los parámetros inflamatorios de LCR. En el presente número de la Revista del Instituto de Medicina Tropical se publican los datos de la adición de pentoxifilina como adyuvante en meningitis bacteriana. En el estudio de carácter prospectivo y abierto en el que todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento antibiótico y distribuidos en tres brazos (sin

adyuvante, dexametasona o pentoxifilina) no se encontró diferencias en términos de mortalidad o secuelas entre los 3 grupos. La consulta tardía así como la gravedad (18% ingresaron en choque y 32% con convulsiones) puede ser una causa de que no se hayan observado algún beneficio, dado que la cascada inflamatoria puede haber estado muy desarrollada al momento del ingreso, por lo que la medicación adyuvante ya no podría influenciar en la modulación de citocinas y en la interacción endotelio/neutrófilo. Estudios adicionales que incluyan un mayor número de pacientes y en los que por otra parte los pacientes estén categorizados desde el ingreso (buen pronóstico, pronóstico intermedio y mal pronóstico) para que pudieran ser comparables se requieren urgentemente dada la gravedad de la meningitis bacteriana.

Referencias bibliográficas

1. Sáez-Llorens X, George H McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003; 361: 2139-48
2. Swartz MN. Bacterial meningitis-a view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004; 351: 1826-28.
3. Daoud AS, al-Sheyyab M, Batchoun RG, Rawashdeh MO, Nussair MM, et al. Bacterial meningitis: still a cause of high mortality and severe neurological morbidity in childhood. *J Trop Pediatr* 1995; 41: 308-10.
4. Lopez Castelblanco R, Lee MJ, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 813-19
5. Odio C., Faingezicht 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.
6. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database of*

- Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD004405. DOI: 10.1002/14651858.CD004405.pub5.
7. Peltola H, Roine I, Fernández J, Zavala I, González-Ayala S, González Mata A, Arbo A y col. 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.
 8. Pelkonen T, Roine I, Leite Cruzeiro M, Pitkäranta A, Kataja M, Peltola H. Slow initial β -lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11:613-21.
 9. Peltola H, Roine I, Fernández J, González Mata A, Zavala I, González-Ayala S, Arbo A y col. Hearing impairment in childhood bacterial meningitis is little relieved by dexamethasone or glycerol. *Pediatrics* 2010;125:e1-e8.
 10. Peltola H, Leib SL. Performance of adjunctive therapy in bacterial meningitis depends on circumstances. *Pediatr Infect Dis J* 2013, 32:1381-2
 11. Spreer A, Gerber J, Hanssen M, et al. Dexamethasone increases hippocampal neuronal apoptosis in a rabbit model of *Escherichia coli* meningitis. *Pediatr Res.* 2006;60:210-15.
 12. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, Mai NTH, Molyneux EM, Peltola P y col. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 254-63.
 13. Bessler H, Gilgal R, Djaldetti M, Zahavi I. Effect of pentoxifylline on the phagocytic activity, cAMP levels, and superoxide anion production by monocytes and polymorphonuclear cells. *J Leukoc Biol* 1986; 40: 747-54.
 14. Coimbra R, Melbostad H, Hoyst DB. Effects of phosphodiesterase inhibition on the inflammatory response after shock: role of pentoxifylline. *J Trauma* 2004; 56: 442-449.
 15. Sáenz-Llorens X, Ramilo O, Mustafa M et al. Pentoxifylline modulates meningeal inflammation in experimental bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 837-843
-
- Solicitud de Sobretiros:
Prof. Dr. Antonio Arbo
Departamento de Docencia e Investigación
Instituto de Medicina Tropical
Asunción, Paraguay
antonioarbo@hotmail.com