

Uso de dexametasona en la meningitis bacteriana pediátrica y neonatal

P. Álvarez Montañana, E. Ibiza Palacios, S. León Cariñena
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Infantil «La Fe». Valencia

Resumen

La meningitis bacteriana es una infección grave por la alta incidencia de fallecimiento y por las secuelas permanentes que induce. Existen numerosas dudas y contradicciones en cuanto a las situaciones en las que deberían utilizarse corticosteroides como terapia asociada a los antibióticos, así como con la dosis y duración idónea de su administración. El objetivo de esta revisión sistemática es actualizar los conocimientos sobre las indicaciones del uso de dexametasona en meningitis piógenas, así como la pauta de tratamiento más adecuada.

Palabras clave

Meningitis bacteriana, meningitis piógena, meningitis tuberculosa, meningitis bacteriana neonatal, corticoides, dexametasona, hormonas de la corteza suprarrenal

Abstract

Title: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children and newborns

Bacterial meningitis is a serious disease because of its high mortality rate and the frequency of permanent sequelae. There are numerous doubts and contradictions concerning the situations in which we should combine corticosteroids with the antibiotic therapy, as well as the proper dose and the duration of their administration. The aim of this review is to update the knowledge about the indications for the use of dexamethasone in bacterial meningitis.

Keywords

Bacterial meningitis, tuberculous meningitis, neonatal bacterial meningitis, corticosteroids, dexamethasone, adrenal cortical hormones

Introducción

La meningitis bacteriana es una infección aguda supurativa localizada por debajo de la meninge aracnoides. Aunque cualquier especie puede causarla, algunas presentan un especial tropismo por el sistema nervioso central. Su frecuencia varía en función de la edad y la localización geográfica. En recién nacidos de nuestro medio, los más habituales son *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli*, habiendo quedado relegada la especie *Listeria monocytogenes* a un segundo plano. En lactantes y niños de nuestro entorno, los más frecuentes son *Neisseria meningitidis* o meningococo y *Streptococcus pneumoniae* o neumococo. La vacunación sistemática contra *Haemophilus influenzae* tipo B ha hecho que, de ser el germen más frecuente, haya pasado a ser anecdótico¹.

Gracias a las mejoras sanitarias, la incidencia de la meningitis bacteriana ha disminuido alrededor de un 50% desde 1986 a 1995 en los países industrializados, principalmente por la prevención primaria con la vacunación y la profilaxis de la población expuesta². Sin embargo, el porcentaje de evoluciones adversas permanece invariable en los últimos 30 años, a pesar de las mejoras de los tratamientos antimicrobianos³⁻⁵. En la población pediátrica, se ha estimado una mortalidad del 2-10%, mientras que el porcentaje de secuelas neurológicas permanentes es del 5-50%^{6,7}.

Las complicaciones parecen debidas en parte a la liberación de antígenos bacterianos al líquido cefalorraquídeo (LCR), que aumentan la inflamación intracraneal. Esto conlleva una elevación de la presión que compromete la perfusión cerebral, lo que puede causar isquemias focales⁸. En estudios con animales, se ha observado que una dosis de ceftriaxona en meningitis inducidas por *H. influenzae* provoca la liberación de 40-600 veces más de lipooligosacáridos bacterianos en el LCR dos horas después de su administración, en comparación con animales que no fueron tratados con antibióticos⁹. También se ha observado un aumento de la concentración en el LCR de constituyentes de la pared celular tras la administración de una dosis de antibiótico en meningitis por neumococo¹⁰ y por *E. coli*¹¹. Otros estudios experimentales sugieren que estas sustancias bacterianas inducirían la liberación desde las células endoteliales y desde los macrófagos de sustancias proinflamatorias como las prostaglandinas, el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1-beta^{12,13}. Esta última estimula la respuesta de las células gliales y aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE)¹⁴.

La base fisiopatológica para la administración de fármacos antiinflamatorios radicaría en disminuir la liberación de elementos bacterianos durante su destrucción con la terapia antimicrobiana. Se ha comprobado que los corticosteroides bloquean la liberación de citocinas y otros intermediarios tóxicos,

y estabilizan la membrana hematoencefálica¹⁵. La administración de dexametasona como tratamiento complementario al antibiótico disminuye el edema cerebral secundario al tratamiento de meningitis por *H. influenzae* tipo B y neumococo¹⁶; también reduce el aumento de la presión intracraneal y aumenta la presión de perfusión cerebral, lo que evita la hipoxia y la isquemia secundarias¹⁷. Sin embargo, la administración de corticosteroides no está exenta de riesgos, pudiendo provocar sangrado digestivo, hipertensión arterial, hiperglucemia e inmunosupresión como efectos secundarios más importantes. Asimismo, su efecto estabilizador sobre la BHE podría condicionar una disminución de la penetración del tratamiento antibiótico en el LCR.

En esta revisión, analizaremos si los supuestos beneficios del uso de dexametasona tienen relevancia clínica (mejoran la supervivencia y/o mejoran el pronóstico neurológico a largo plazo), y si estas ventajas se limitan a algunas edades o a algunas especies particulares entre las que más frecuentemente causan meningitis bacteriana extrahospitalaria. En caso de que su uso pareciera beneficioso, valoraríamos también la duración y las dosis idóneas.

Material y métodos

Para resolver estas cuestiones, llevamos a cabo una revisión sistemática de la bibliografía en la base de datos de la National Library of Medicine de Pubmed. La búsqueda se realizó con la combinación de palabras «meningitis AND dexamethasone», «meningitis AND steroids» y «meningitis AND adrenal cortex hormones». Los estudios seleccionados fueron ensayos prospectivos y aleatorizados, así como metaanálisis publicados hasta mayo de 2007 en pacientes adultos y/o pediátricos con meningitis piógena o tuberculosa que comparasen el uso o no de dexametasona o diferentes pautas de tratamiento. En ellos debían registrarse al menos la mortalidad o las secuelas neurológicas como medidas de resultado. También recogimos los estudios prospectivos, retrospectivos u observacionales desde 1995 hasta la misma fecha, en los que se valoraba la concentración de antibiótico en LCR en pacientes con meningitis piógena a los que se les administró dexametasona.

Resultados

Mortalidad y secuelas neurológicas

La mayoría de los ensayos clínicos y metaanálisis realizados para valorar los beneficios del uso de dexametasona en meningitis bacterianas en pacientes exclusivamente pediátricos son anteriores a 1995¹⁸⁻²². En ellos, la pauta de tratamiento era de 0,6 mg/kg/día en cuatro dosis diarias durante 4 días, iniciada antes de la antibioterapia, concomitante o posterior, salvo en uno de ellos²², en que se inició 10 minutos antes del tratamiento antimicrobiano una pauta de dexametasona de 0,8 mg/kg al día cada 12 horas durante dos días. El tratamiento con dexametasona no disminuyó la mortalidad en ninguno de los estu-

dios revisados. Sin embargo, la duración de la fiebre y las secuelas neurológicas, incluida la sordera severa y/o bilateral, fueron menores de forma estadísticamente significativa en los pacientes tratados con dexametasona en la gran mayoría de los estudios realizados. Una excepción, en la que no se encontró diferencia en la evolución con o sin corticoides, fue el ensayo en el que la pauta de tratamiento fue de 2 días²². En dicho ensayo, la ausencia de diferencia puede ser debida tanto a la distinta pauta de administración como a una insuficiencia en el poder del estudio, cuyo valor no consta. En uno de los estudios¹⁸, la incidencia de fiebre secundaria fue mayor en el grupo tratado con dexametasona, a pesar de que la duración de la fiebre inicial fue también menor. El problema de estos estudios es que la prevalencia de *H. influenzae* tipo B oscila entre el 58 y el 78%. Por tanto, estos resultados extraídos de muestras aleatorizadas son extrapolables a una población general con una etiología de meningitis similar. La introducción de la vacuna contra esa especie en especial ha causado una variación dramática tanto en la incidencia de meningitis como en sus causas, lo que hace poco útiles los resultados obtenidos en los países desarrollados hoy en día.

Sin embargo, en dos ensayos aleatorizados y prospectivos realizados en pacientes adultos^{23,24}, y en otro realizado conjuntamente con pacientes pediátricos y adultos²⁵, la prevalencia de los gérmenes era más parecida a la de las meningitis bacterianas pediátricas actuales en nuestro entorno, siendo el meningococo y el neumococo los más frecuentes. La dexametasona se administraba conjuntamente o 15-20 minutos antes del antibiótico. En todos ellos las complicaciones neurológicas, entre las cuales se incluye la sordera, fueron menores en el grupo tratado con dexametasona. En dos de ellos^{24,25}, ambos con una muestra mayor (301 y 429 pacientes, frente a los 40 del tercero), la mortalidad y la evolución desfavorable fueron menores con dexametasona, principalmente en el subgrupo de pacientes con meningitis por neumococo.

Se localizaron tres estudios prospectivos que valoran la eficacia de dexametasona en meningitis infantiles por gérmenes específicos²⁶⁻²⁸, y un metaanálisis publicado en 1997 que tiene en cuenta la etiología²¹. En cuanto a la meningitis por neumococo^{27,28}, el tratamiento con corticoides no modifica la mortalidad en pacientes pediátricos, pero sí disminuye la duración de la fiebre y las secuelas neurológicas permanentes, incluida la sordera. Sin embargo, el beneficio en cuanto a la mejor evolución sólo se observa si el tratamiento con dexametasona se inicia antes de administrar la primera dosis de antibiótico, o en las primeras 24 horas²⁷. En el único ensayo aleatorizado y prospectivo realizado con dexametasona en pacientes pediátricos con meningitis por meningococo²⁶, no se observa diferencia en la evolución (independientemente del momento de inicio del tratamiento), siendo ésta muy favorable en ambos grupos, con pocas secuelas y fallecimientos. McIntyre et al.²¹ publicaron un metaanálisis de ensayos clínicos de 1988 a 1997, y concluyeron que la administración precoz de dexametasona disminuye el número de secuelas neurológicas si se administra de forma precoz en pacientes pediátricos con meningitis, sea cual sea el

germen causal. Al estudiar a los subgrupos por etiología, observaron que el tratamiento corticoideo disminuye la incidencia de sordera en meningitis por *H. influenzae* tipo B, independientemente del momento de su inicio y del antibiótico pautado. En los pacientes con meningitis por neumococo, la administración de dexametasona disminuía de forma estadísticamente significativa la sordera si aquélla se administraba de forma precoz.

El último y más completo metaanálisis realizado por Van de Beek en 2006²⁹, que comprende 18 ensayos clínicos y engloba a 1.853 pacientes pediátricos y adultos, concluye que el uso de corticosteroides como tratamiento coadyuvante en la meningitis piógena conlleva una disminución en la pérdida de audición en los pacientes pediátricos, tanto en el subgrupo de infecciones causadas por *H. influenzae* como en las causadas por otras entidades.

Reacciones adversas

En la mayoría de publicaciones, el tratamiento con dexametasona no aumenta la incidencia de sangrado digestivo^{24,28,30}, de hipertensión arterial ni de hiperglucemia²², ni siquiera en un metaanálisis que reúne más de 1.800 pacientes aleatorizados²⁹. Sólo en un estudio se documenta una mayor incidencia de sangrado digestivo (15% en el grupo tratado con corticoides frente al 5% en los pacientes tratados exclusivamente con antibiótico), realizado con una pauta de dexametasona de 0,6 mg/kg/día en 4 dosis durante 4 días. McIntyre et al.²¹ observan en su metaanálisis que la incidencia de sangrado digestivo aumenta con la duración del tratamiento corticoideo, siendo del 0,8% a los 2 días y del 3% a los 4 días.

Paso de antibióticos a través de la barrera hematoencefálica

La administración de dexametasona no aumenta el tiempo de esterilización del LCR²⁰.

Buke et al.³¹ estudiaron la influencia de dexametasona en el paso de ceftriaxona a través de la barrera hematoencefálica en pacientes adultos con meningitis, y observaron que la concentración es menor en el grupo tratado con corticosteroides, aunque es por lo menos 10 veces superior a la concentración inhibitoria mínima de las especies sensibles. Los autores concluyen que la concentración alcanzada es adecuada y que dexametasona no afecta de forma significativa la penetración de la ceftriaxona.

Ricard et al.³² realizaron el mismo tipo de estudio con vancomicina, administrándola en perfusión continua a 60 mg/kg/día tras un bolo de 15 mg/kg. La dexametasona se administró durante 4 días. En ese grupo, la concentración del antibiótico en LCR fue adecuada en todos los casos, siendo la concentración el 30% de la plasmática, y nunca inferior a 3 mg/L.

Klugman et al.³³ estudiaron la penetrancia de rifampicina, vancomicina y ceftriaxona en pacientes adultos con meningitis tratados con dexametasona. En los pacientes a los que se les administraba corticosteroides, la concentración en LCR de van-

comicina y rifampicina era de alrededor del 20% de la concentración plasmática, siendo adecuada para el tratamiento. La concentración de ceftriaxona resultó similar a la obtenida en pacientes con meningitis, a los que no se les administraba dexametasona, y superior a la de los pacientes sin inflamación meníngea.

Meningitis bacteriana neonatal

Existen muy pocos datos respecto al uso de los esteroides en la meningitis neonatal³⁴; sólo se han publicado dos ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos en los que se valore el efecto de dexametasona como tratamiento coadyuvante a la antibioterapia en las primeras 6 semanas de vida. Los resultados son contradictorios, y ambos estudios presentan importantes deficiencias metodológicas^{34,35}. El primero de ellos, realizado por Yu et al.³⁵, encuentra diferencias significativas en cuanto a la mortalidad, pero no en las secuelas neurológicas a largo plazo. El otro, llevado a cabo por Daoud et al.³⁴, recoge 52 recién nacidos a término, y valora el efecto de dexametasona sobre el pronóstico de los pacientes a lo largo de 2 años de seguimiento. La pauta de tratamiento consiste en dexametasona en dosis de 0,15 mg/kg/6 horas durante 4 días, administrada 10-15 minutos antes de la primera dosis de antibiótico. Ambos grupos (éste y el grupo placebo) presentan una respuesta clínica parecida y similares frecuencia de mortalidad (22 frente a 28% en el grupo tratado con dexametasona y el grupo control, respectivamente) y secuelas neurológicas y auditivas al final de los dos primeros años de vida (30 frente a 39% en el grupo tratado y el grupo control, respectivamente). Sin embargo, no consta el poder del estudio, la falta de efecto obtenida podría deberse al pequeño tamaño de la muestra.

Duración del tratamiento esteroideo

Desde el inicio del tratamiento corticoideo como coadyuvante de los antibióticos en la meningitis bacteriana, se ha utilizado habitualmente la pauta de 4 días³⁶. Syrogiannopoulos et al.³⁰ llevaron a cabo un estudio prospectivo y aleatorizado para comparar el efecto de 2 días de tratamiento con el de 4 días. Se aleatorizaron 118 pacientes de entre 2,5 meses y 15 años de edad para recibir dexametasona (dosis de 0,15 mg/kg/6 h i.v.) de manera precoz o bien placebo. Los agentes etiológicos hallados fueron *N. meningitidis* (40% de los casos), *H. influenzae* tipo B (40%) y *S. pneumoniae* (10%). La respuesta clínica obtenida fue similar en ambos grupos. Se constataron a largo plazo secuelas neurológicas y auditivas sin diferencias significativas. Los pacientes afectados de meningitis por *N. meningitidis* sobrevivieron sin ninguna secuela neurológica ni auditiva. No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a complicaciones durante la hospitalización, aunque sí se constató una mayor frecuencia de hemorragias gastrointestinales en aquellos tratados durante 4 días. Por lo tanto, el tratamiento durante 2 días con dexametasona sería igual de eficaz que el de 4 días en el tratamiento de la meningitis bacteriana. Sin embargo, no consta el poder estadístico del ensayo, pudiendo existir un error tipo beta. De cualquier forma, estos resultados

no serían extrapolables a las meningitis por *S. pneumoniae*, dado el escaso número de pacientes afectados en el estudio por este germen.

Meningitis tuberculosa

La meningitis tuberculosa sigue teniendo una alta mortalidad, y además produce importantes secuelas neurológicas en más del 50% de los afectados³⁶. El pronóstico depende en gran medida de la edad del paciente, de la demora en el diagnóstico y de la severidad de la enfermedad en el momento del diagnóstico³⁶.

Existen varios estudios que intentan valorar el efecto de los corticoides como terapia adyuvante de los antituberculosos en la meningitis, la mayoría de ellos con resultados no concluyentes debido al escaso número de pacientes estudiados³⁸⁻⁴¹.

Sólo se han publicado dos estudios prospectivos y aleatorizados con un importante número de pacientes y bien realizados metodológicamente. El primero de ellos, realizado por Nabil et al.³⁶, recoge 160 adultos y niños. El grupo con tratamiento combinado presenta una menor mortalidad que resulta estadísticamente significativa a favor del grupo tratado con dexametasona (43 frente a 59%), sobre todo en los pacientes con menor afectación neurológica en el momento del diagnóstico. También disminuye la aparición de secuelas neurológicas nuevas tras iniciar el tratamiento, así como el número de secuelas permanentes a los 2 años de la evaluación. A pesar de todo, la mortalidad global fue del 51%, y del 79% en aquellos pacientes con más de dos semanas de síntomas en el momento del diagnóstico. Thwaites et al.⁴² llevaron a cabo un estudio aleatorizado y prospectivo en 545 pacientes mayores de 14 años. La pauta de dexametasona variaba en función del estado de conciencia en el momento del diagnóstico. A aquellos con escala de Glasgow igual a 15, les administraron 0,3 mg/kg/día la primera semana, disminuyendo posteriormente la dosis de forma progresiva en 3 semanas más. A los que presentaban una escala de Glasgow ≤ 15 les pautaron 0,4 mg/kg/día la primera semana, disminuyendo la dosis progresivamente durante 7 semanas. Los autores observan que el tratamiento con dexametasona reduce el riesgo de muerte de manera significativa, principalmente en pacientes con un nivel de conciencia normal o ligeramente disminuido al ingreso. Sin embargo, no reduce el riesgo de secuelas neurológicas a los 9 meses de seguimiento.

Discusión

La introducción de vacunas frente a los gérmenes que más frecuentemente causan meningitis ha originado una disminución significativa de la incidencia de estas infecciones². La evolución de los fármacos antimicrobianos ha permitido una rápida y eficaz esterilización del líquido cefalorraquídeo en los pacientes diagnosticados de meningitis bacteriana²⁰. Sin embargo, el pronóstico de mortalidad no ha mejorado debido a la inflamación que condiciona la bacteriolisis intracraneal, y que compro-

mete el flujo sanguíneo cerebral³⁻⁷. Los fármacos antiinflamatorios administrados concomitantemente con el antimicrobiano disminuyen la liberación de sustancias proinflamatorias en el LCR¹⁵⁻¹⁷, lo que limita el daño secundario al tratamiento y mejora el pronóstico. Así, en meningitis piógenas, la administración precoz de corticoides disminuye el número de secuelas permanentes en pacientes pediátricos^{18-21,23-25}. Si se valora cada especie microbiana por separado, el efecto beneficioso se consigue en las infecciones por *H. influenzae*¹⁸⁻²¹ y neumococo^{27,28}. En este último, las ventajas sólo se observan si la dexametasona es administrada 20 minutos antes de la primera dosis de antibiótico. En la meningitis por meningococo, y teniendo en cuenta el buen pronóstico, la administración de corticoides modifica poco la evolución²⁶. Por lo tanto, ante una sospecha de meningitis bacteriana debe administrarse precozmente dexametasona, y sólo ante la presencia de signos clínicos o microbiológicos evidentes de etiología meningocócica (como la presencia de un exantema petequeal o la visión al microscopio en LCR de cocos gramnegativos) podría no pautarse. La administración de corticoides en estas situaciones no conlleva un mayor número de efectos secundarios^{22,24,28-30} ni disminuye la penetrancia ni la capacidad bactericida de los antimicrobianos en el LCR³¹⁻³³, por lo que ante cualquier duda sobre la etiología debería añadirse el tratamiento corticoideo.

En cuanto a la duración del tratamiento, sólo existe un ensayo clínico que la valore en meningitis por *N. meningitidis* y *H. influenzae*³⁰. Este estudio concluye que no existe diferencia entre la pauta de 2 y de 4 días, lo que implicaría que la pauta de elección es la corta (2 días), ya que los resultados de McIntyre et al.²¹ en un metaanálisis indican que el riesgo de sangrado digestivo aumenta con la duración del tratamiento con dexametasona. Sin embargo, en un ensayo clínico en el que se utilizó esa pauta, la diferencia en el número de secuelas no fue estadísticamente significativa²². En la revisión de Van de Beek et al.²⁹, se recomienda la pauta de 4 días. Así pues, hasta que una mayor evidencia científica avale una pauta más corta, debería mantenerse el tratamiento corticoideo durante 4 días. Por todo ello, es necesario llevar a cabo más estudios aleatorizados y prospectivos cuyo objetivo sea estudiar la duración idónea del tratamiento.

Los dos únicos ensayos clínicos que valoran la eficacia del tratamiento con dexametasona en pacientes menores de 6 semanas de vida tienen una metodología inadecuada, y obtienen resultados en sentido opuesto^{34,35}. Es por lo tanto difícil determinar si este tratamiento sería beneficioso en estos pacientes. Aunque es cierto que también se ha objetivado la liberación de sustancias proinflamatorias en LCR tras la administración de antibiótico en animales de experimentación con gérmenes típicos de meningitis neonatales¹¹, también es verdad que la «compliance» craneal de estos pacientes es mayor. Podría ser plausible que la inflamación causada por la liberación de elementos bacterianos lisados no comprometiese de igual manera la perfusión cerebral que en pacientes mayores, por lo que son necesarios más estudios aleatorizados de metodología adecuada para comprobar dicha hipótesis.

Por último, el tratamiento corticoideo prolongado durante 8 semanas en meningitis tuberculosas mejora la supervivencia^{36,42}, aunque su efecto sobre la disminución de secuelas es incierto con la evidencia actual⁴². Deberían realizarse más ensayos clínicos también en este sentido.

Conclusiones

Ante un diagnóstico de probable meningitis bacteriana en un paciente pediátrico, debe iniciarse tratamiento con dexametasona en dosis de 0,6 mg/kg/día cada 6 horas durante 4 días, siendo preferible que la primera dosis se administre por lo menos 20 minutos antes de la primera dosis de antibiótico. Podría no pautarse el tratamiento corticoideo únicamente si la exploración física del paciente sugiere con claridad la etiología meningocócica. Si se sospecha meningitis tuberculosa, la duración y la dosis del tratamiento con dexametasona dependerán de la puntuación en la escala de coma de Glasgow durante el diagnóstico. ■

Bibliografía

1. Gudiol Munté. CNS infections and neurological complications of AIDS. En: Farreras Valentí P, Rozman C, eds. Internal Medicine, 14.^a ed. Madrid: Harcourt, 2000.
2. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States. Active Surveillance Team. N Engl J Med. 1997; 337(14): 970-976.
3. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 1993; 12(5): 389-394.
4. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med. 1993; 328(1): 21-28.
5. Van de Beek D, Schmand B, de Gans J, et al. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. J Infect Dis. 2002; 186: 1.047-1.052.
6. Sell SH. Long term sequelae of bacterial meningitis in children. Pediatr Infect Dis J. 1983; 2: 90-93.
7. Klein JO, Feigin RD, McCracken GH. Report of the Task Force on Diagnosis and Management of Meningitis. Pediatrics. 1986; 78: 959-982.
8. Sande MA. Summary of workshop: pathophysiology of bacterial meningitis: implications for new management strategies. Pediatr Infect Dis J. 1987; 6: 1.167-1.171.
9. Mustafa MM, Ramilo O, Mertsola J, et al. Modulation of inflammation and cachectin activity in relation to treatment of experimental Haemophilus influenzae type B meningitis. J Infect Dis. 1989; 160: 818-825.
10. Fischer H. Production and release of peptidoglycan and wall teichoic acid polymers in pneumococci treated with beta-lactamic antibiotics. J Bacteriol. 1984; 157: 507-513.
11. Tauber MG, Shibl AM, Hackbarth CJ, Larrick JW, Sande MA. Antibiotic therapy, endotoxin concentration in cerebrospinal fluid and brain edema in experimental Escherichia coli meningitis in rabbits. J Infect Dis. 1987; 156: 456-462.
12. Tarlow MJ, Comis SD, Osborne MP. Endotoxin induced damage to the cochlea in guinea pigs. Arch Dis Child. 1991; 66: 181-184.
13. Mustafa MM, Ramilo O, Sáez-Llorens X, Olsen KD, Magness RR, McCracken GH Jr. Cerebrospinal fluid prostaglandins, interleukin 1 β and tumor necrosis factor in bacterial meningitis: clinical and laboratory correlations in placebo-treated and dexamethasone treated patients. Am J Dis Child. 1990; 144: 883-887.
14. Dinarello CA. Interleukin 1. Rev Infect Dis. 1984; 6(1): 51-95.
15. Tauber MG, Brooks-Fournier RA, Sande MA. Experimental models of CNS infection, contribution to concept of disease and treatment. Neurol Clin. 1986; 4: 249-264.
16. Tauber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. J Infect Dis. 1985; 151: 528-534.
17. Syrogiannopoulos GA, Olsen KD, Reisch JS, McCracken GH Jr. Dexamethasone in treatment of experimental Haemophilus influenzae type B meningitis. J Infect Dis. 1987; 155: 213-219.
18. Lebel MH, Fraij 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.
19. Odio CM, 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: 1.525-1.531.
20. Geiman BJ, Smith AL. Dexamethasone and bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized control trials. West J Med. 1992; 157: 27-31.
21. McIntyre, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. JAMA. 1997; 278: 925-931.
22. Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood J. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. Lancet. 1993; 342: 457-461.
23. Gijwani D, Kumhar MR, Singh VB, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults: a double blind placebo control study. Neurol India. 2002; 50(1): 63-67.
24. De Gans J, Van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2002; 347: 1.549-1.556.
25. Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. Pediatr Infect Dis J. 1989; 8: 848-851.
26. Casella EB, Cypel S, Osmo AA, et al. Sequelae from meningococcal meningitis in children: a critical analysis of dexamethasone therapy. Arq Neuropsiquiatr. 2004; 62(2B): 421-428.
27. Kennedy WA, Hoyt MJ, McCracken GH Jr. The role of corticosteroid therapy in children with pneumococcal meningitis. AJDC. 1991; 145: 1.374-1.378.
28. Kanra GY, Ozen H, Seçmeer G, Ceyhan M, Ecevit Z, Belgin E. Beneficial effects of dexamethasone in children with pneumococcal meningitis. Pediatr Infect Dis J. 1995; 14: 490-494.
29. Van de Beek D, De Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 24(1): CD004405.
30. Syrogiannopoulos GA, Lourida AN, Theodoridou MC, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children: 2- versus 4-day regimen. J Infect Dis. 1994; 169(4): 853-858.
31. Buke AC, Cavusoglu C, Karasulu E, Karakartal G. Does dexamethasone affect ceftriaxone [corrected] penetration into cerebrospinal fluid in adult bacterial meningitis. Int J Antimicrob Agents. 2003; 21(5): 452-456.
32. Ricard JD, Wolff M, Lacherade JC, et al. Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticoids

- teroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(2): 250-255.
33. Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemoter.* 1995; 39(9): 1.988-1.992.
34. Daoud AS, Batielha A, Al-Sheyyab M, Abuekteish F, Obeidat A, Mahafza T. Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. *Eur J Pediatric.* 1999; 158: 230-233.
35. Yu JS, Grauaug A. Purulent meningitis in the neonatal period. *Arch Dis Child.* 1963; 38: 391-396.
36. Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, 22.^a ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1991; 220-229, 323-326 y 373-378.
37. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatric Infect Dis J.* 1991; 10 (3): 179-183.
38. Lorin M, Hsu KH, Jacob SC. Treatment of tuberculosis in children. *Pediatr Clin North Am.* 1983; 30: 333-338.
39. Bergin PS, Haas LF, Miller DH. Tuberculous meningitis at Wellington Hospital 1962-1988. *N Z Med J.* 1989; 102: 554-556.
40. O'Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, Nath RL. Dexamethasone in tuberculous meningitis. *Ann Intern Med.* 1969; 70: 39-48.
41. Escobar JA, Belsey MA, Dueñas A, Medina P. Mortality from tuberculous meningitis reduced by steroid therapy. *Pediatrics.* 1975; 56: 1.050-1.055.
42. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescent and adults. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1.741-1.751.