

Tratamiento de la meningitis bacteriana: estudio comparativo de trovafloxacin y ceftriaxona con o sin vancomicina

Sáez-Llorens X, McCoig C, Feris JM, Vargas SL, Klugman KP, Hussey GD, y Col.
Pediatr Infect Dis J 2002;21:14-22.

Introducción

Con la introducción de la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae B*, el manejo de la meningitis bacteriana en lactantes y niños ha sido enfocado sobre las enfermedades neumocócicas, particularmente las causadas por cepas multiresistentes. Estos microorganismos han desarrollado grados variables de resistencia a carbapenem y cefalosporinas de tercera y cuarta generación y consecuentemente fallas en el tratamiento de la meningitis en varias regiones del mundo. Como resultado de lo anterior se ha visto conveniente evaluar nuevos agentes antimicrobianos que sean activos contra esta clase de bacterias resistentes.

La trovafloxacin es una fluoroquinolona con marcada actividad contra neumococo (CIM₉₀ 0.125 µg/mL) incluyendo cepas multiresistentes, *Haemophilus influenzae* (HI) (CIM₉₀ 0.03 µg/mL) y *Neisseria meningitis* (NM) (CIM₉₀ 0.008 µg/mL). Es un fármaco que penetra adecuadamente al espacio subaracnoideo, incluso con meninges no inflamadas.

El presente estudio fue diseñado para comparar en forma aleatorizada la seguridad y eficacia de esta fluoroquinolona con ceftriaxona, asociada o no a vancomicina, en el tratamiento de la meningitis bacteriana.

Material y métodos

El estudio fue multicéntrico y conducido en 11 países de Norte, Centro y Sud América, Egipto, Sud Africa y Hungría. Fueron incluidos niños de 3 meses a 12 años con signos y síntomas sugerentes de meningitis y pruebas de líquidos cefalorraquídeo (LCR) compatibles con etiología bacteriana. Se excluyeron a todos los pacientes con historia de meningitis previa o recurrente, malformaciones en sistema nervioso central, sepsis meningocócica o meningitis por *Listeria monocytogenes*.

Los microorganismos recuperados en LCR o sangre fueron identificados por técnicas microbiológicas habituales. La susceptibilidad del *Streptococcus pneumoniae* (SN) fue determinada por disco de oxacilina, pruebas microdilucionales y E-test, y se consideró sensible a trovafloxacin si la CIM fue < 1µg/mL y a ceftriaxona ≤ 0.5 µg/mL.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 y al ingresar al estudio recibieron alatrofloxacin (dosis de carga 5 mg/kg, seguido de 2.5 mg/kg cada 12 horas) ó ceftriaxona (100 mg/kg en una dosis diaria) con o sin vancomicina (60 mg/kg/d en cuatro dosis) dependiendo de la prevalencia local de neumococo resistente. La alatrofloxacin es una prodroga de la trovafloxacin que es formulada para uso intravenoso. La duración de la terapia fue de 5 a 7 días en caso de meningitis por NM, 7 a 10 HI y 10 a 14 para neumococo. Se administró dexametazona a todos los pacientes por espacio de dos días. No se permitió el empleo de agentes osmóticos.

Todos los pacientes fueron evaluados al ingresar al estudio, durante el tratamiento, entre 5 y 7 semanas y finalmente entre 6 y 12 meses. Se dio particular énfasis a la evaluación osteoarticular debido a los potenciales efectos adversos de las quinolonas sobre el cartílago. También se practicaron estudios audiológicos, neurológicos y del desarrollo psicomotor.

Resultados

El estudio duró 15 meses, desde abril del 98 hasta julio del 99. Ingresaron al ensayo 311 niños, 162 recibieron trovafloxacin y 149 el régimen comparativo. De los pacientes aleatorizados 203 fueron completamente evaluados (108 y 95 respectivamente). *H. influenzae* se constituyó en el agente más frecuente (39%) seguido de *N. meningitidis* (32%) y *S. pneumoniae* (27%). Todos los HI y NM fueron susceptibles a trovafloxacin y ceftriaxona; de los 55 neumococos 17 se catalogaron no susceptibles a penicilina y 9 (53%) de estos, resistentes a ceftriaxona. La totalidad de las cepas de *S. pneumoniae* fueron susceptibles a trovafloxacin con una CIM₉₀ entre 0.03 y 0.12 µg/mL, independientemente de la resistencia a los antibióticos betalactámicos. Se observaron resultados equivalentes en ambos grupos respecto a la curación, secuelas, fallecimiento (7%) y convulsiones después de iniciado el tratamiento y la erradicación bacteriana.

Los efectos adversos se distribuyeron uniformemente en ambos grupos, habiendo destacado los síntomas abdominales en un tercio de los pacientes; el dolor abdominal se presentó con más frecuencia en los sujetos tratados con trovafloxacin, mientras que moniliasis oral y artralgias fue más común en el grupo comparador.

* **Compiladores:** Dres. Ricardo Arteaga Bonilla, Eduardo Aranda Torrelío, Ricardo Arteaga Michel,

Discusión

Los resultados del estudio sugieren que trovafloxacin es terapéuticamente equivalente a ceftriaxona con o sin vancomicina en el manejo de la meningitis bacteriana en lactantes y niños mayores. Los porcentajes de erradicación bacteriana, curación clínica, secuelas severas y muerte fueron similares en ambos grupos al finalizar el estudio. La distribución microbiológica fue similar en ambos grupos; un tercio de los neumococos exhibieron algún grado de resistencia a penicilina, mientras que 16% fueron resistentes a ceftriaxona y todas estas cepas fueron susceptibles a trovafloxacin. Seis (11%) de los pacientes con in-

fección neumocócica experimentaron erradicación tardía en el LCR y en dos de los pacientes tratados con ceftriaxona se agregó vancomicina.

El presente trabajo constituye el primero en su género al emplearse una fluoroquinolona en el tratamiento de la meningitis bacteriana en niños. Este grupo de antimicrobianos tiene remarcable actividad sobre neumococo, independientemente de la resistencia a betalactámicos y cobre de manera favorable al resto de los patógenos meníngeos potenciales.
