Revista Chilena de Pediatría

VOL. 25

FEBRERO DE 1954

Nº 2

Artículos Originales

MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL NIÑO 30 casos tratados con Hidrazida del ácido isonicotínico.

Drs. ROBERTO INFANTE, MARIO GONZALEZ y ALFONSO COSTA

Clínica Pediátrica del Prof. A. Scroggie. Hospital "Roberto del Río".

I. — GENERALIDADES

El descubrimiento de H. Fox en 1951 y casi simultáneamente el de Grunberg y Snitzer demostrando la acción de la Hidrazida del ácido isonicotínico sobre el *Micobacterium tuberculosis* in vitro, marca una etapa trascendental en el tratamiento de la tuberculosis en la especie humana.

Las numerosas publicaciones que siguieron, no hicieron sino confirmar este hecho, ampliando los trabajos experimentales y llevándolos al terreno clínico. Así Steenken Jr.²² y Wolinsky demostraron la acción tuberculostática y tuberculicida de la droga y del derivado isopropílico de la misma "in vitro" y los efectos espectaculares obtenidos en experiencias en cuyes y conejos. Bernstein³ y cols. obtuvieron los mismos resultados en experiencias en ratas. E. Robitsek²⁰ y Seli-koff, al tratar 44 enfermos de tuberculosis pulmonar evolutiva aportaron las primeras experiencias de su eficacia en clínica. Simultáneamente King y Knox¹⁵, en Inglaterra, dieron a conocer aspectos experimentales con esta droga y De Toni⁷ y Poli¹⁸, en Italia, Grob¹⁰ en Suiza, Izzo¹³ y cols. en Argentina, obtuvieron regresiones rápidas y sorprendentes en procesos tuberculosos pulmonares y extrapulmonares con el empleo de ella.

La bibliografía mundial publicada con posterioridad a este período preliminar es numerosísima y todos concuerdan en demostrar la eficacia de la Hidrazida del ácido isonicotínico.

Si para la Medicina en general estos

hechos han venido a adquirir una importancia enorme, para la Pediatría especialmente, adquieren un relieve extraordinario por cuanto se amplían las posibilidades de tratar con mejor éxito una de las complicaciones más temidas en la Tuberculosis infantil: la Meningitis.

Con el objeto de apreciar la frecuencia de esta enfermedad entre nosotros podemos decir que en 4.080 niños con tuberculosis de primo-infección (pulmonares o extra pulmonares) atendidos en el Hospital Roberto del Río durante los últimos diez años (1943-1952), 285 (7%), se complicaron de meningitis tbc.

Con el empleo de la Estreptomicina, se obtuvieron los primeros éxitos en el tratamiento de ella. Su uso prolongado, por vía general y tecal, ha logrado reducir la mortalidad en cifras variables según los autores. Así Cocchi⁶ estima que este tratamiento, llevado en forma regular, baja la letalidad a 20%, Robert High¹¹ la estima en un 50%, E. M. Lincoln¹⁶ en 33%, Dubois⁸ y cols. dan un 20% en 5 meses de observación, Alemán¹ y cols. del Sanatorio infantil "Aballi" de Cuba informan sobre 75% y M. L. Saldum²³ da 36%. Finalmente, entre nosotros, Howard¹² y cols. de la Clínica del Prof. Ariztía informan de 62,1% entre 107 niños observados durante un período mayor de 14 meses; considera este autor, que la mayor mortalidad se observa en los 2 primeros meses del tratamiento. En la Clínica del Prof. Scroggie, Alliende² y cols., en un estudio sobre 78 niños realizado entre los años 1948 y 1951, dan una mortalidad de 69%.

Iniciamos el empleo de la hidrazida del ácido isonicotínico en la Meningitis Tbc. en Abril de 1952, estando informados de la interesante comunicación de Elmen-dorf¹ y cols. quienes demostraron la elevada concentración obtenida en el L. C. R. después de suministrar la Hidrazida por vía oral.

Con el objeto de descartar la probable acción tóxica de la droga, se procedió a practicar las siguientes pruebas y exámenes en nuestros enfermos antes y durante el tratamiento:

- a) Pruebas hepáticas (Hanger, Takata-Ara, Colesterol, fosfatasa y bilirrubinemia).
- b) Exámenes de orina. Hemograma, Uremia y Glicemia.
- c) Control de pulso y presión sanguínea.

Todos estos exámenes fueron realizados en forma sistemática y periódica durante los 3 primeros meses de tratamiento, llegando al convencimiento que no existía ninguna acción tóxica de la droga.

El presente trabajo comprende 30 niños, tratados desde Abril de 1952 hasta Diciembre del mismo año y cuya observación se extiende hasta el 30 de Junio de 1953. (1 año 2 meses). La Hidrazida que se empleó fué de diversas marcas: Squibb, Schering, Lepetit, Erba, etc., repartida en tres dosis diarias. Nuestro propósito fué tratar un grupo con Hidrazida exclusiva administrada por vía oral y otra asociada a Estreptomicina general y tecal. En el primer grupo incluimos niños mayores sometidos a estricto control clínico y de laboratorio durante el tratamiento y en el segundo grupo a todos los menores de 3 años, por considerarlos de pronóstico más grave.

Fuera de los controles ya señalados, seguimos la evolución de la enfermedad con los siguientes exámenes:

- 1º) Control clínico diario.
- 2º) Examen de L. C. R. semanal o con mayor frecuencia, en algunos casos.
- 3º) Radiografía de tórax cada 2-3 meses.
- 4º) Examen de fondo de ojo cada 15-30 días.
- 5º) Radiografía de cráneo cada 3 meses.
- 6º) Control previo y regular por el Neuro-psiquiatra infantil.

- 7º) Hemograma y sedimentación globular mensual.
- 8º) Pruebas vestibulares, dando mayor importancia a la de sensibilidad calórica, por ser más fácil de efectuar en el niño.
- 9º) Electro-encefalograma.
- 10º) Electro-cardiograma.

NOTA: Colaboraron en este trabajo:

Neuro-Psiquiatras: Drs. R. Olea, F. Sanhueza, E. Neira y D. Yancovic.

Radiólogos: Drs. M. Neira, T. Kausel y D. Peralta.

Otorrinólogos: Drs. J. Otte y O. Emhart.

Oftalmólogos: Drs. R. Echeverría y V. Tobar.

Laboratoristas: Dr. A. Costa y Laborantes C. Alvarez y O. Arcaya.

Estudio Electroencefalográfico: Dr. S. Ferrer.

Estudio Electrocardiográfico: Drs. G. Duffau y B. Moreno.

II. — MATERIAL

Distribución por edad, sexo y estado nutritivo. — Como puede verse en el cuadro Nº 1, sobre un total de 30 niños, había 10 menores de 3 años siendo el de menor edad de 5 meses; los 20 restantes eran de 4 a 12 años. 23 sobre 30 tenían un estado nutritivo malo, entendiéndose por tal una disminución de 20% o más del peso estimado como normal. Además 9 de estos niños presentaban signos cutáneos de pluricarencia nutritiva.

Días de evolución de la enfermedad antes de iniciar tratamiento con Hidrazida.

El cuadro Nº 2, nos muestra que 22 niños recibieron tratamiento antes de los 15 días de enfermedad y 8 después de este periodo. Para la interpretación de los síntomas prodrómicos de la Meningitis, he-

CUADRO Nº 1

DISTRIBUCION POR EDAD, SEXO Y ESTADO NUTRITIVO

Edad en años	N.º de casos	Sexo:		Estado nutritivo:		
		Masculino	Femenino	Bueno	Malo	Carencial
0 — 2	10	6	4	2	4	4
3 — 6	9	4	5	2	2	5
7 — 12	11	5	6	3	8	—
Total	30	15	15	7	14	9

CUADRO N.º 2

DIAS DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD
ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON
HIDRAZIDA

N.º de días	N.º de casos
0 — 7 días	9
8 — 15 días	13
16 — 23 días	4
24 — 31 días	3
32 — 40 días	1

mos considerado la irritabilidad, tendencia al sueño, vómitos aislados, apatía, de ahí que 8 niños figuren con más de 16 días de evolución de la enfermedad. En nuestros enfermos hospitalizados con diseminaciones hematógenas, periódicamente se les practica punción lumbar con el objeto de descartar un compromiso meníngeo incipiente.

Tratamiento anterior a la Hidrazida.

Del total de 30 niños, 9 habían recibido tratamiento con Estreptomina general o tecal, asociada a PAS y Tbl.; 21 no habían recibido ninguna clase de tratamiento.

Fundamentos del diagnóstico de Meningitis tuberculosa.

De suma importancia nos ha parecido considerar los siguientes puntos:

- a) Anamnesis y fuente de contagio.
- b) Cuadro de infección general.
- c) Reacción a la tuberculina positiva.
- d) Lesión pulmonar tuberculosa concomitante.
- e) Presencia de otro foco tuberculoso extrapulmonar.
- f) Síndrome meníngeo.
- g) Alteración del L. C. R.: Albuminorraquia sobre 0.30 gr.%, Hipoglucorraquia inferior a 0.35 gr.%, Leucocitosis con linfocitosis y presencia de bacilos de Koch, que requieren para su investigación un laboratorio destinado exclusivamente a este fin.
- h) Alteración del fondo de ojo.
- i) Eliminación de cualquier foco infeccioso susceptible de provocar una meningitis serosa.
- j) Alteraciones hematológicas.
- k) Evolución clínica.

Cuadro clínico al iniciar el tratamiento.

Síntomas generales. — En 27 de los 30 había fiebre de diversa intensidad; los 3

restantes habían normalizado su temperatura por influencia del tratamiento anterior. Vómitos y dificultad en la alimentación se encontró en todos.

Síntomas neurológicos.

Todos presentaban signos meníngeos, asociados a obnubilación sensorial en 23, a hemiplegia espástica en 8 y a parálisis facial, ocular o braquial en 7.

Lesiones pulmonares concomitantes.

Se destaca un elevado porcentaje de diseminaciones hematógenas (43%) y Complejo primario evolutivo o regresivo (36%); en un 21% no se demostraron lesiones radiográficas. De los 6 niños que tenían cuadro radiológico normal, 5 acusaban antecedentes de contagio tbc. intrafamiliar, 4 habían hecho su primo-infección tbc. pulmonar controlada en el Servicio con anterioridad y los 2 sin antecedentes pulmonares tenían Bacilosco-pía (+) en el L. C. R.

Examen del fondo de ojo.

En 20 niños se encontró edema papilar (68%) y de éstos, 8 tenían tubérculos coroides; del total de los examinados 9 presentaban un examen normal. Estos exámenes fueron practicados en forma sistemática por el Oculista.

Alteraciones del Líquido céfalo-raquídeo.

De los caracteres del L. C. R. en los enfermos de Meningitis Tbc. que estudiamos, sólo nos referiremos a los siguientes datos: Cantidad de albúmina, glucosa, leucocitos y examen bacteriológico.

Hemos omitido otras investigaciones que se practicaron, por juzgarlas de menor interés o porque están subordinadas a las ya mencionadas. En el primer examen se encontró lo siguiente como término medio de 24 casos examinados:

	Término medio	Máximo	Mínimo
Albúmina	0.69 grs.‰	1.80 gr.	0.30 gr.
Glucosa	0.27 grs.‰	0.70 gr.	0.07 gr.
Leucocitos	146 por mm ³ .	403	32

Se excluyeron los 3 fallecidos y 3 que presentaron síndrome de hiperalbuminorraquia.

Al analizar las cifras de glucosa, llama la atención que el dosaje inicial de ella

en 2 de nuestros enfermos era de 0,50 y 0,70 gr.%, tasa que bajó en las semanas posteriores a menos de 0,30 gr. para volver a elevarse en relación con la mejoría clínica. Es de destacar que el niño que presentaba la cifra más alta tenía Baci-loscopia (+) en el L. C. R.

La glucorraquia normal o cercana a la normal en la iniciación de un cuadro meníngeo ha sido dada a conocer por otros autores, como Traeger²⁵ y Gauthier.

Bacteriología.

La investigación del Bacilo de Koch en el líquido céfalo-raquídeo de los 30 casos, sea por examen directo o por cultivo nos dió sólo un 16,6% de positividad y en el desgarró, sólo un 3%. Estas cifras no concuerdan con las dadas por otros autores como Saldún, Cocchi, Clark y High que fluctúan entre 77 y 100%. A nuestro juicio, ello es debido a que es imprescindible en estos exámenes disponer de un Laboratorista exclusivo para realizarlo y no entregarlo al Laboratorio Central de un Hospital, siempre recargado en sus labores.

Cuadro hematológico.

Se estudió el hemograma conjuntamente con la sedimentación globular en los 30 enfermos tratados. Los valores medios iniciales se detallan a continuación:

Glóbulos rojos	4.500.000 por mm ³ .
Glóbulos blancos	9.800 por mm ³ .
Hemoglobina	83%
Baciliformes	14%
Eosinófilos	1%
Sedimentación	22 mm. en 1 hora

III. — TRATAMIENTO REALIZADO

Presentamos 2 grupos de niños: 6 tratados con Hidrazida exclusiva y 24 tratados con Hidrazida asociada a Dihidro-Estreptomicina general o tecal.

En el primer grupo de niños se ha dado preferencia a los mayores de 3 años, reservando la forma asociada para los menores o para aquellos niños que por su mal estado general o tiempo de evolución prolongada nos hacía hacer un mal pronóstico.

El detalle de las dosis empleadas en ambos grupos se encuentran en el cuadro N° 3. Llama la atención en él, que 26 re-

CUADRO N° 3
TRATAMIENTO CON HIDRAZIDA SOLA O ASOCIADA

Dosis por Kgr.:	3 mgrs.	5 mgrs.	7 mgrs.	10 mgrs.	Total
Hidrazida exclusiva:		1	2	3	6
Hidrazida y Estreptomicina:	4	4	11	5	24

cibieron dosis de Hidrazida que fluctuaron entre 5-10 mgrs. por kg. y que sólo 4 recibieron 3 mgrs. por kg. Esto es debido a que fueron tratados en la etapa inicial en que no teníamos conocimientos exactos sobre las dosis a emplear, ni sus efectos tóxicos. Más adelante standardizamos las dosis entre 7-10 mgrs. por kg. mantenida durante 6 meses bajando en este lapso a 5 mgrs. por kg. (dosis de mantención) hasta completar 1 año de tratamiento, dejando así un margen de variación, según la evolución y gravedad del cuadro clínico.

La forma como se realizó el tratamiento de Hidrazida en ambos grupos puede observarse con claridad en el cuadro N° 4. Los niños que recibieron una dosis total inferior a 7 gramos y que fueron tratados menos de 100 días son los 3 fallecidos. Las dosis totales empleadas, fluctúan entre 1½ a 2 gramos por kg. de peso.

Como puede verse en el cuadro N° 5, en 4 niños se ha asociado la hidrazida a la estreptomicina general, todos tenían diseminaciones hematógenas y se planteó el tratamiento en esta forma, para ver la acción de la Hidrazida sobre el cuadro meníngeo sin estreptomicina tecal, o bien hubo que suspender ésta por intolerancia, caracterizada por fiebre, vómitos, cefaleas o estados lipotímicos acompañados de albuminorraquia con moderada reacción leucocitaria. Es de destacar que 1 de los niños en que se empleó este tipo de tratamiento tenía 5 meses de edad y curó solo quedando una paresia braquial izquierda.

CUADRO N° 4
DETALLE DEL TRATAMIENTO CON HIDRAZIDA

Dosis diaria por Kg.		Dosis total		Días tratamiento	
Mgrs.	Nº casos	Grs.	Nº casos	Días	Nº casos
3	4	12-6	3	1-100	3
5	5	7-12	3	101-200	8
7	13	13-18	7	201-300	16
10	8	19-24	6	301-400	3
		25-30	7		
		31-36	4		

CUADRO N° 5

DETALLE DEL TRATAMIENTO ASOCIADO
(24 casos)

Tratamiento:	N.º de casos
Hidrazida y Estreptomicina general	4
Hidrazida y Estreptomicina tecal y general	19
Hidrazida y Estreptomicina tecal	1

En el cuadro N° 6, referente al tratamiento con estreptomicina general, llama la atención que el mayor número de casos fué tratado con dosis que no excedieron de 30 mgrs. por kg. de peso diario. Referente a la dosis total hemos procurado no sobrepasar la dosis de 40 gramos. Aquellos niños que figuran con mayor dosis son los que habían recibido tratamiento anterior a base de antibióticos. En nuestro plan de tratamiento nunca se excede de medio gramo de estreptomicina diario, cualquiera que sea el peso del niño.

Respecto a la duración del tratamiento hemos usado el método discontinuo para evitar la dosis total excesiva. En todos nuestros enfermos, paralelamente al tratamiento, se hicieron controles de pruebas funcionales del oído, en forma sistemática, suspendiendo la estreptomicina al menor signo de lesión vestibular. En consecuencia, la mayor o menor duración del tratamiento con estreptomicina general estaba condicionado a 2 factores: el cuadro clínico y la alteración vestibulo-colear.

En el cuadro N° 7, se pueden apreciar 2 grupos de niños, según la dosis intratecal empleada: 5 lactantes con 12,5 mgrs. diarios y el resto de los niños, todos mayores, que recibieron 25 mgrs. diarios. Esta reducción de las dosis, de acuerdo con Cocchi, nos ha permitido una mejor tolerancia de la droga. En líneas generales, en lo referente al número de punciones se siguió el esquema indicado en el

CUADRO N° 6

DETALLE DEL TRATAMIENTO CON
ESTREPTOMICINA GENERAL
(23 casos)

Dosis diaria por Kg.		Dosis total		Días de tratamiento	
Mgrs.	Casos	Gramos	Casos	Días	Casos
25	9	20	4	50	1
30	8	30	4	100	1
35	2	40	7	150	7
40	2	50	7	200	10
50	2	70	1	300	4

CUADRO N° 7

DETALLE DEL TRATAMIENTO CON
ESTREPTOMICINA TECAL
(20 casos)

N.º de punciones	Casos	Dosis diaria	
		12,5 mgrs.	25 mgrs.
0 — 30	3	1	2
31 — 60	5	—	5
61 — 90	11	4	7
91 — 104	1	—	1
Total	20	5	15

cuadro N° 8, pero condicionado a la evolución del cuadro clínico, tratando de reducir en lo posible el número de ellas. Los 8 niños que recibieron menos de 60 punciones se desglosan en 3 fallecidos, 3 en qué fué necesario suspender la estreptomicina tecal por el síndrome de Hiperalbuminorraquia y los 2 restantes por mejoría del cuadro.

El niño que se trató en forma exclusiva con Estreptomicina tecal e Hidrazida curó totalmente en el plazo de 1 año y fué necesario hacerlo en esta forma porque tenía "muerte laberíntica-colear izquierda" a consecuencia del tratamiento de estreptomicina general anterior a que había sido sometido.

IV. — EFECTOS DEL TRATAMIENTO

Síntomas generales: Peso, Fiebre y Apetito.

Hubo aumento de peso en la totalidad de los niños tratados. En el 90% este aumento fluctuó entre 10-40% del peso inicial, los restantes lo hicieron en proporción mucho mayor. Este aumento estuvo en íntima relación con la mejoría del estado general, como asimismo con la dificultad para alimentarse, síntoma que desapareció en el primer mes en el 93% de los niños tratados. Los vómitos y cefaleas son los síntomas más precoces en desaparecer, lo hicieron en la primera semana de tratamiento. El aumento global de peso fluctuó entre 1-9 kgs. al 6º mes de tratamiento.

CUADRO N° 8

RITMO DE LAS PUNCIONES

45 días	una diaria
30 días	cada 2 días
30 días	cada 3 días
75 días	cada 7 días
Total	180 días

CUADRO N° 10

REGRESION DE LOS SIGNOS NEUROLÓGICOS FUNDAMENTALES EN 27 NIÑOS

N.º de casos	Signos	S e m a n a s				M e s e s					Residuales
		1ª	2ª	3ª	4ª	2º	3º	4º	5º	7º	
20	Obnubilación sensorial	5 25%	4 45%	1 50%	6 80%	2 90%	—	1 95%	1 100%	—	—
27	Signos meníngeos	—	4 14%	1 18%	7 44%	9 77%	2 85%	1 88%	2 96%	1 100%	—
8	Hemiplegia	—	1	—	1	—	1	2	—	1	2
7	Parálisis diversas localizadas	—	—	—	4	—	—	1	—	—	2

Respecto a la fiebre, la presentaban sólo 24 niños, ya que 3 de ellos habían normalizado su curva febril por influencia del tratamiento anterior. El 37% normalizaron su temperatura en el curso del 1.º mes y el 95% del total estaba afebril en el 4º mes. Uno de los niños permaneció sub-febril hasta el 8º mes, desapareciendo posteriormente con la suspensión de la Estreptomicina (fiebre de droga) continuándose el tratamiento con Hidrazida exclusiva.

Regresión de los signos neurológicos.
(Cuadro N° 10).

En este cuadro hemos excluido los 3 fallecidos y se analizan las modificaciones de los síntomas fundamentales por la influencia del tratamiento. De 20 niños que presentaban obnubilación sensorial (Gráfico N° 5), 16 tenían lucidez en la 4ª se-

mana (80%), en el 2º mes el 90% y en el 5º mes el 100%. Como puede apreciarse es el síntoma neurológico que más precozmente se modifica.

De 27 niños con síntomas meníngeos (Gráfico N° 5-A), en el 44% estos desaparecieron en las 4 primeras semanas, en el 77% en el curso del 2º mes y los restantes normalizaron su sintomatología entre el 3º y 7º mes.

Respecto a las hemiplegias, que presentaban 8 niños, 6 de ellas desaparecieron entre la 2ª semana y el 7º mes, quedando 2 como secuelas definitivas. Las que regresaron en forma precoz, podrían deberse a edema cerebral y las que se modificaron en un plazo mayor, serían atribuibles a lesiones vasculares. En nuestro Hospital recién se inicia el estudio más completo de estas lesiones por medio de la arteriografía y las conclusiones a que se llegue serán motivo de una comunicación posterior.

Gráfico N° 5

EVOLUCION DE LOS SIGNOS NEUROLÓGICOS.
PORCENTAJE ACUMULATIVO DE LA REGRESION DEL SINTOMA EN 20 NIÑOS CON
OBNUBILACION SENSORIAL

Gráfico N° 5-A

PORCENTAJE ACUMULATIVO DE LA REGRESION DE LOS SINTOMAS EN 27 NIÑOS CON
SIGNOS MENINGEOS

CUADRO N° 11
REGRESION DE LAS LESIONES PULMONARES

Casos	Lesión	Igual	Promedio meses	Regresión	Promedio meses	Curación total	Promedio meses
10	Diseminaciones hematógenas	—	—	2	4	8	3,8
7	Complejo primario evolutivo	—	—	4	5,6	3	4,6
4	Complejo primario en regresión	2	6	—	—	2	6

En lo referente a parálisis diversas, como las del motor ocular común y del facial, que presentaban 7 niños, 4 regresaron a la 4ª semana y 1 en el 5º mes, quedando 2 residuales, lo que nos hace atribuir las a idéntica etiopatogenia.

Modificación del fondo de ojo.

Antes de iniciar el tratamiento el 69% de los niños presentaban alteraciones diversas, destacándose el edema papilar y la presencia de tubérculos coroideos. En el curso de él, estas alteraciones estaban presentes en el 26% de los niños, incluyendo 4 con edema papilar en regresión, 2 con atrofia papilar y 1 con papila pálida, sin modificación apreciable en la visión. Los 2 con atrofia papilar en una era bilateral con amaurosis total y en el otro unilateral, con visión normal en el ojo sano. En uno de los niños, con diseminación hematógena y meningitis que apareció en el Servicio, acompañada de tubérculos coroideos, estos desaparecieron a los 22 días de tratamiento sin dejar rastros.

Regresión de las lesiones pulmonares. (Cuadro N° 11).

En este cuadro se excluyen los tres fallecidos, que presentaban el cuadro radio-

lógico de diseminación hematógena. De los 10 restantes, portadores también de este cuadro, llegaron a la curación total el 80% en un plazo promedio de 3,8 meses, siendo el plazo mínimo de 2 meses y el máximo de 6 meses. En el 20% restante se obtuvo regresión a los 4 meses. En 7 niños que presentaban un complejo primario evolutivo, llegan a la curación total el 42% en un plazo promedio de 4,6 meses y se obtuvo regresión en el 58% en un plazo de 5,6 meses. Finalmente en 4 niños que tenían complejo primario en regresión el proceso no se modificó en 2 y los restantes curaron totalmente en un promedio de 6 meses. Se destaca en el análisis de este cuadro que las lesiones más influenciadas por el tratamiento son las diseminaciones hematógenas, que curan sin dejar ninguna secuela radiológica. Este hecho es muy similar a lo observado en la evolución de los tubérculos coroideos y tuberculides cutáneas que curan muy precozmente con la terapéutica. Las radiografías que se incluyen en seguida (Figs. 1 a 4) son demostrativas de lo expuesto, en un lactan-

Fig. 1: F. R. Edad: 5 meses. Diagnóstico: Primo-infección. T.B.C. Disminución hematógena. Meningitis.

Fig. 2: El mismo caso de la figura 1, cuatro meses después. Tratamiento asociado: Hidrazida vía oral 7 mgrs. x kilo y Estreptomicina general 30 mgrs. x kilo. Radiológicamente: desaparición de las imágenes nodulares diseminadas en ambos campos pulmonares. Mejoría de la meningitis.

Fig. 3: J. A. Edad: 4 años. Diagnóstico: Primo-infección T.B.C. Diseminación hematógena (micro-nodular fina). Meningitis.

te que recibió tratamiento asociado y en un niño de segunda infancia tratado con hidrazida exclusiva.

Cuadro hematológico.

Se siguió la evolución de los enfermos con hemograma y velocidad de sedimentación mensual. Para apreciar las variaciones del cuadro hematológico se tabularon los resultados medios al ingreso al tercero y al sexto mes de tratamiento. Los valores encontrados se detallan en los gráficos N° 1 y 1-A.

Del conjunto puede apreciarse una cifra estable de la cantidad de hematíes y de hemoglobina, sin mostrar variaciones de importancia. Con el tratamiento se aprecia una leve disminución de la leuco-

Fig. 4: El mismo caso de la figura 3, tres meses después. Tratamiento: Hidrazida exclusiva por vía oral 5 mgrs. x kilo. Radiológicamente: desaparición de las imágenes micronodulares diseminadas en ambos campos pulmonares. Mejoría de la meningitis.

citosis, lo mismo que de la proporción de bacilíferos. En cambio se produce una acentuada y evidente eosinofilia más alta al tercer mes y que decrece al sexto. La sedimentación globular baja progresivamente hasta normalizarse.

En resumen: El cuadro hematológico se modifica paralelamente con la mejoría clínica. No hay descenso apreciable en la tasa de hemoglobina, por acción de la droga como lo insinúan algunos autores ^{24, 25, 18}, la eosinofilia encontrada es de difícil interpretación, pero este hecho ya lo habíamos observado en el curso del tratamiento con estreptomycin exclusiva y en niños con procesos tuberculosos que iban a la curación espontánea.

Gráfico N° 1

EVOLUCION DEL CUADRO HEMATOLOGICO EN 27 ENFERMOS TRATADOS CON HIDRAZIDA SOLA O ASOCIADA A ESTREPTOMICINA

Tiempo en meses.

Gráfico N° 1-A

FORMULA LEUCOCITARIA

Tiempo en meses.

Evolución de las alteraciones del líquido céfalo-raquídeo.

El estudio de las modificaciones del L. C. R. nos parece de capital importancia para apreciar la evolución de la enfermedad. De ahí que como lo expresáramos anteriormente, en todos nuestros enfermos se practicó este examen semanal, quincenal o con mayor frecuencia, según el caso.

Hemos tabulado los valores encontrados en el examen del L. C. R. al ingreso, primero, tercero, sexto y noveno mes en el gráfico N° 2.

Se aprecia en él que los valores anotados van mejorando rápidamente durante el tratamiento, con excepción de la albúmina que sólo tiende a disminuir en forma franca después del tercer mes. La glucosa, ya desde el tercer mes, está dentro de límites normales y la leucocitosis se mantiene ligeramente aumentada. Al sexto mes persisten leves alteraciones en las células y proteínas y finalmente al noveno mes, todos los valores son normales.

En este gráfico se eliminaron 6 niños: 3 de ellos fallecidos y los 3 restantes por presentar el síndrome de Hiperalbuminorraquia que fluctuó entre 15 y 35 gramos por mil. Apareció esta complicación en el curso del tratamiento con estreptomicina tecal suministrada a la dosis de 25 mgrs. entre la 6ª y la 30ª punción. Esto motivó la suspensión de ella continuándose el tratamiento con estreptomicina general o hidrazida oral. La normalización de estos valores de proteína fué lenta, demorando

Gráfico N° 2

EVOLUCION DE LOS CARACTERES DEL L.C.R. EN 24 ENFERMOS TRATADOS CON HIDRAZIDA SOLA O ASOCIADA A ESTREPTOMICINA

Gráfico N° 3

COMPARACION DE LOS CARACTERES DEL L.C.R. EN 6 NIÑOS TRATADOS CON HIDRAZIDA ASOCIADA A ESTREPTOMICINA ALBUMINA

cerca de 12 meses, sin guardar relación con las cifras de glucosa y leucocitos que ya se habían normalizado anteriormente. En todos estos niños se hizo punción cisternal, encontrándose un paralelismo estrecho en lo referente a glucosa y leucocitos, no así en la albuminorraquia, cuyos valores eran totalmente diferentes. El hecho que estos 3 niños llegaron a la mejoría sin secuelas, no habiendo empleado otras vías de tratamiento (ventricular o cisternal) sino suspendiendo la estreptomicina tecal, nos hace descartar un taponamiento, interpretando el cuadro como de irritación meníngea provocada por el antibiótico.

Hay que destacar además, que sólo 11 niños llevan 9 meses de tratamiento y de éstos, 10 han completado el año. Los restantes continúan la terapéutica.

Gráfico N° 3-A

GLUCOSA

Gráfico N° 3-B

LEUCOCITOS

Nos pareció de interés estudiar lo ocurrido en el L. C. R. de enfermos que recibieron tratamiento con Hidrazida exclusiva y compararlo con los restantes que, además de Hidrazida, recibieron estreptomina. Estos datos se pueden apreciar en los gráficos N° 3, 3-A y 3-B.

Esta comparación se estableció sólo con el objeto de tener una idea aproximada de lo que ocurre, ya que el número de casos es por cierto muy bajo como para sacar promedios valederos y útiles.

En cambio, disponemos de un material más abundante en lo que se refiere a meningitis tuberculosas tratadas con estreptomina y presentamos los datos del examen del L. C. R. en comparación con los obtenidos en los que se trataron con Hidrazida sola o asociada a estreptomina en los gráficos N° 4 y 4-A.

Gráfico N° 4

COMPARACION DE LOS CARACTERES DEL L.C.R. DE 13 NIÑOS TRATADOS CON ESTREPTOMICINA SOLA Y 24 TRATADOS CON HIDRAZIDA SOLA O ASOCIADA A ESTREPTOMICINA

Gráfico N° 4-A

LEUCOCITOS

En dichos gráficos se puede ver como en los niños tratados con estreptomina tecal y general exclusiva, se produce un alza más acentuada y prolongada de la cantidad de proteína que en los niños que recibieron Hidrazida sola o asociada a estreptomina. En cambio, los valores de glucosa y de leucocitos presentan una marcha bastante paralela en ambos grupos, alcanzando la normalidad en forma más rápida que en los que se asoció Hidrazida con estreptomina.

Más notable es esta diferencia si se comparan las cifras de los que recibieron Hidrazida exclusiva con los que se asoció hidrazida con estreptomina. Si bien es cierto que el número de enfermos es reducido para sacar una conclusión de valor estadístico.

V. — ANÁLISIS DE 6 CASOS TRATADOS CON HIDRAZIDA EXCLUSIVA POR VÍA ORAL

Los trabajos de Elmendorf⁹ y cols. demostrando la alta concentración obtenida en el líquido céfalo-raquídeo después de suministrar Hidrazida por vía oral a la dosis de 2 a 3 mgrs. por kg., concentración superior a la obtenida en el plasma, como asimismo los trabajos de Clark⁵ y cols., mostrando la eficacia de la Hidrazida exclusiva en el tratamiento de la meningitis tuberculosa en niños, nos llevaron a utilizarla en forma exclusiva en 6 niños. Entre nosotros, Montero¹⁷ y cols., de la clínica del Prof. Ariztía dieron a

CUADRO N° 12

MENINGITIS TUBERCULOSAS TRATADAS EN FORMA EXCLUSIVA CON HIDRAZIDA DEL ACIDO ISONICOTINICO POR VIA ORAL

Nombre Edad Años	Días de enfer- medad	Trata- miento anterior	Lesión pulmonar	Dosis diaria de Hain/kg. peso	Dosis total gr.	Días de trata- miento	Recaída días	Trata- miento de la recaída	Dosis total Hain días	Resultado
C. H. 3	13	—	Complejo primario en regresión	10	16	183	—	—	—	Mejoría
F. T. 3	17	—	Diseminación hematogena	10	15	181	—	—	—	Mejoría sin secuelas
M. W. 4	7	Estr. 11 gr. PAS	Complejo primario evolutivo	3	2,7	90	67	Hain 10 mg. /kg. peso	22 gr. 326	Mejoría sin secuelas en 416 días
P. G. 12	12	—	Complejo primario en regresión	5	9,1	160	57	Hain 5 mg. /kg. peso	24 gr. 350	Mejoría sin secuelas en 430 días
L. T. 7	10	—	Diseminación hematogena	7	32	246	—	—	—	Mejoría sin secuelas
A. C. 3	15	—	Diseminación hematogena	7	29	260	—	—	—	Mejoría sin secuelas

NOTA.—Todos estos niños continúan en perfectas condiciones 90 días después del tiempo de observación señalado.

conocer 12 casos de meningitis tbc. tratados con Hidrazida por vía oral, 1 de los cuales recibió Hidrazida exclusiva, a la dosis de 10 mgrs. por kg., evolucionando favorablemente. Por otra parte, la mala tolerancia a la estreptomycin usada por vía tecal en algunos de nuestros niños, nos inclinaba a buscar un método terapéutico más fisiológico, que eliminara esta vía.

Se expresó anteriormente que los niños escogidos para este tratamiento, fueron todos mayores de tres años, sus edades fluctuaban entre 3 años 6 meses y 12 años (cuadro N° 12).

Los días de evolución de la meningitis antes de iniciar la terapia variaban entre 7 y 17 días; sólo 1 de ellos había recibido tratamiento anterior con estreptomycin y PAS, 3 tenían diseminación hematogena y el resto complejo primario pulmonar evolutivo o residual. Los 6 presentaban síntomas meníngeos, con marcado compromiso sensorial en 3; 4 con parálisis diversas (facial y oculares) y 1 con hemiplegia. Los exámenes de fondo de ojo mostraron edema papilar en 3, tubérculos coroideos en 1 y en 2 niños era normal. Las alteraciones del L. C. R. se detallaron anteriormente en los gráficos N° 3, 3-A y 3-B.

La dosis de Hidrazida por vía oral fluctuó entre 3 y 10 mgrs. por kilo de peso. No se usó la vía intratecal por considerarla innecesaria. Los días de tratamiento se encuentran especificados en el cuadro N° 12 y llama la atención en él que 2 ni-

ños se trataron menos de 100 días, por no tener en la primera etapa de esta terapia un conocimiento exacto sobre la mantención de ella. Autores como Sweetnam²⁴ y Murphy suspendían el tratamiento después de completada la novena semana y otros la mantenían alrededor de 100 días. El resto de los niños en los cuales la Hidrazida se mantuvo un plazo superior a 6 meses, llegaron a la curación clínica, sin secuelas. Los 2 niños que fueron tratados un período insuficiente, recayeron, siendo tratados en su recaída, en la misma forma por vía oral, elevando en uno la dosis a 10 mgrs. por kilo de peso y manteniéndola en el otro, pero sostenida esta vez más de 300 días. Ambos curaron sin secuelas.

Los 3 niños que presentaban obnubilación sensorial, tenían el psiquis lúcido antes de 15 días y la regresión de los signos meníngeos se obtuvo entre los 20 y 60 días. La regresión de las parálisis se observó en un lapso que varió entre 20 y 90 días, no quedando alteraciones residuales. Los síntomas generales, como vómitos y cefaleas desaparecieron en la primera semana, la fiebre entre 12 y 40 días. En todos hubo aumento del apetito y peso.

Las alteraciones del líquido céfalo-raquídeo, se normalizaron entre los 4 y 6 meses. En cuanto a las imágenes radiológicas, las 3 diseminaciones curaron en un plazo que varió entre 2 y 4 meses, el complejo primario evolutivo regresó a los 12

CUADRO N° 13
RESULTADOS GENERALES

1º Mejoría sin secuelas 18 (60%)		2º Mejoría con secuelas 6 (20%)	
Casos	Días trat.	Casos	Días trat.
1	186-240	3	210-270
6	241-300	1	271-360
4	301-360	2	361-420
2	361-420		
A) S. leves		2	Estrabismo Parálisis braquial
B) S. graves		4	Atrofia papilar Hemiplegia y atrof. pap. Hemiplegia (Weber) Retardo mental
3º Recaídas 3 (10%)			
Mejorados sin secuelas		2	(Evol. total 14 mrs.)
En evolución reciente		1	(Evol. total 9 mrs.)
4º Fallecidos 3 (10%)			

meses y los procesos residuales no se modificaron.

El fondo de ojo se normalizó en todos los niños.

En 5 niños se siguió la evolución con electroencefalograma, el que se normalizó de acuerdo con la mejoría clínica.

VI. — RESULTADOS GENERALES

Se encuentran expuestos en el cuadro N° 13. Del análisis de éste, se desprende que el 60% de los niños tratados han llegado a la mejoría clínica completa, en el tiempo de tratamiento señalado en el cuadro, cuyo lapso fluctúa entre 180 y 420 días. Entendemos por tal la normalización de los síntomas clínicos, radiológicos, hematológicos y del líquido céfalo-raquídeo. Ya se señaló anteriormente que el tratamiento con Hidrazida lo mantenemos durante 12 meses; del total de niños tratados, 10 han terminado este plazo y se encuentran en período de observación.

Consideramos fundamental para la exacta valorización de estos resultados, extender el período de observación a un plazo medio de 2 años, con el objeto de ponernos a cubierto de una recaída posterior.

El 20% de los niños (6) mejoraron con secuelas, los que hemos dividido en 2 grupos: leves y graves, cuyos detalles están también señalados en el cuadro. Hemos estimado como definitivas aquellas secuelas que no regresaron en un plazo de 7 meses de tratamiento, ya que hemos observado la regresión total de una hemiplegia al 6º mes de tratamiento, cuando ya desesperábamos de su curación. Este hecho se produjo con el aumento de la dosis de Hidrazida de 5 a 10 mgrs. por kilo de peso, 45 días antes de producirse el fenómeno.

En nuestra casuística 3 niños recayeron (10%); 2 de ellos habían sido tratados con Hidrazida exclusiva por vía oral y 1 con Hidrazida asociada a estreptomycin general y tecal. Los detalles de estos niños se expresan en el cuadro N° 14, los 3 eran mayores de tres años y tenían mal estado nutritivo. La causa de estas recaídas puede condensarse en dosis insuficientes de Hidrazida diaria y total: 2 de ellos recibieron 3 mgrs. por kilo de peso y el otro 5 mgrs. El tiempo que se mantuvo la terapéutica en 2 de ellos fué inferior a 100 días y en el restante, ella duró 193 días, no continuándose mayor tiempo por exigencia del alta por los familiares, quienes no cumplieron con la indicación de seguir la terapia en el domicilio.

Recibieron menos de 100 días de tratamiento 2 niños, pues en esa época no existía una experiencia definida, respecto a la duración del tratamiento. Al suspender la droga, los 3 niños estaban clínica-

CUADRO N° 14

ANÁLISIS DE LAS RECAÍDAS

Tratamiento de la recaída

Edad peso	Radiología	Hain dosis mg./kg.	Asociado	Hain dosis total	Duración tratamiento	Recaída después suspend. Hain	Dosis mg./kg.	Dosis total	Tiempo observ. días	Resultado
4 años 8.90 kg.	Complejo primario evolutivo	3	no	2.70 grs.	96 días	67 días	10	20 gr.	416	Curación sin secuelas
12 años 19.20 kg.	Primo infecc. residual	5	no	9.10 grs.	100 días	57 días	5	24 gr.	420	Curación sin secuelas
5 años 13 kg.	Diseminación hem.	3	si	16 grs.	193 días	72 días	10	En tratamiento reciente		

CUADRO N° 15
ANÁLISIS DE LOS FALLECIDOS

Edad-Años peso-kg.	Radiología	B. de K. L. C. R.	Fondo de ojo	Hain Dosis mg./kg.	Asociado	Dosis total grs.	Fallecidos días
9 meses 5,30	Diseminación hematológica	—	Tubérculos coroideos	3	Estrepto tecal gral.	9,65	25
2 — 3 13,0	Diseminación hematológica	—	Normal	3	Estrepto tecal gral.	2,34	63
6 15,0	Diseminación hematológica	—	Tubérculos coroideos	3	Estrepto tecal gral.	6,00	127

mente sanos, 2 de ellos tenían albuminosis de 0,20 grs. por mil, con cifras normales de células, glucosa y cloruros y el otro no presentaba ninguna alteración del L. C. R. La recaída se produjo en todos en un plazo inferior a 3 meses después de suspendida la Hidrazida.

El tratamiento de la recaída se hizo en 2 de ellos elevando la dosis a 10 mgrs. y en el otro, manteniendo la dosis de 5 mgrs. por kilo de peso. Uno de ellos curó sin secuelas teniendo un tiempo de observación de 416 días desde que se inició su enfermedad; el otro es una recaída reciente y está en franca recuperación y el último, que como se dijo se trató con igual dosis por kilo de peso, llegó a la curación completa sin secuelas, con un tiempo de control de 420 días.

Este hecho sorprendente, de poder tratar la tan temida recaída de la meningitis tuberculosa con el mismo fármaco y de obtener tan halagadores resultados, nos ha causado extrañeza, pues son de todos conocidas las numerosas experiencias "in vitro" que hablan de la resistencia del bacilo de Koch adquirida a elevadas dosis de Hidrazida. Existiría, entonces, una evidente contradicción entre los hechos clínicos y la experiencia hecha "in vitro".

Más digna de destacar es esta observación si comparamos con lo que sucedía antes, cuando empleábase solamente estreptomycin; si se producía la recaída, era excepcional el niño que sobrevivía aún con las terapias más intensivas.

Posteriormente no hemos observado ninguna recaída en niños tratados con dosis entre 7 y 10 mgrs. por kilo de peso y mantenidas por un plazo mínimo de 12 meses.

De los 30 niños tratados fallecieron 3 (10%). (Cuadro N° 15). Las edades eran de 9 meses, 3 años 6 meses y 6 años. Todos con estado nutritivo malo y con síntomas de carencia alimenticia. La investigación de bacilos de Koch fué negativa

en todos, a pesar de tener los 3 diseminación hematológica y de presentar 2 tubérculos coroideos. Un niño había recibido tratamiento anterior sin ningún resultado. La evolución de la enfermedad era de 6 días en uno y de 34 en el segundo, el tercero era un caso desesperado, con aspecto de descerebración, que llevaba 5 meses de tratamiento con estreptomycin tecal y general. En los 3 se hizo tratamiento asociado con estreptomycin general y tecal e Hidrazida a la dosis de 3 mgrs. por kilo de peso. La dosis total de esta droga fluctuó entre 650 mgrs. y 6 gramos. No experimentaron ninguna variación, complicándose los 2 primeros de descerebración e hidrocefalia. Fallecieron a los 25, 63 y 127 días de tratamiento. De lo expuesto se deduce que habrían existido motivos más que suficientes para excluir estos niños de la casuística general, pero nuestro ánimo es exponer en forma escueta la totalidad de los casos de meningitis tuberculosa, tratados desde Abril de 1952, con Hidrazida sola o asociada, sin seleccionar el material.

VII. — COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

En el curso del tratamiento con Hidrazida observamos algunos hechos que nos parece de interés destacar. Dos de los enfermos presentaron cuadro de hipertermia prolongada, consecutiva al suministro de la droga, en contraste notorio con la mejoría clínica y del líquido cefalorraquídeo, no fué necesario suspender, ni disminuir la dosis de Hidrazida, pues la fiebre era muy bien tolerada y la regresión se produjo entre 45 y 60 días.

Un niño presentó hematuria abundante, fugaz, pues sólo fué de 4 o 5 micciones, continuando microscópica 48 horas; no se encontró piuria, baciluria, ni cristaluria. Este cuadro se produjo a los 14 días de iniciada la terapia y posteriormente no se repitió. La pielografía fué normal. El he-

mograma no presentaba alteraciones de importancia. Se interpretó el cuadro como una probable reacción tubérculo-tóxica o acción vaso-dilatadora de la droga.

Un niño que ya estaba en franca regresión del proceso meníngeo, presentó manifestaciones psicóticas, que pasaron con la suspensión transitoria de la droga y aplicación de suero glucosado hipertónico. El cuadro no se volvió a presentar al reiniciar el tratamiento.

En cuatro niños que recibían tratamiento asociado, fué necesario suspender la estreptomycinina tecal por intolerancia, traducida en alza febril, cefalea, vómitos, en 3 de ellos acompañada de albuminorraquia, que fluctuó entre 15 y 35 grs. por mil, sin gran reacción leucocitaria. No nos atrevemos a pronunciarnos sobre la influencia que pudiera tener la Hidrazida en estos accidentes, pero nos llama la atención que no son frecuentes en los niños tratados sólo con estreptomycinina tecal y general. La albuminorraquia decreció paulatinamente en plazo variables, llegando a cifras normales en un niño a los 12 meses. En los 4 enfermos se suspendió la estreptomycinina por vía tecal continuando por vía general e Hidrazida por vía oral. Se descartó el tabicamiento por el estudio radiográfico del cráneo, fondo de ojo y evolución del cuadro clínico (en todos hacia la mejoría), sin emplear ninguna otra medida.

Nos ha llamado la atención, que en los últimos meses de tratamiento, cuando ya el cuadro meníngeo estaba prácticamente curado y el estado general del niño era muy satisfactorio, se produjo en 7 niños una distribución anormal del panículo adiposo, siendo especialmente abundante en el abdomen y muslos, tomando un aspecto feminoide, junto a ello era apreciable una marcada hipertriosis. Este hecho nos hace sospechar una disendocrinia, provocada por la misma meningitis. Descartamos la acción de la Hidrazida, pues también observamos este fenómeno en algunos niños tratados con estreptomycinina exclusiva. El estudio endocrinológico de estos enfermos continúa a cargo del especialista.

Pruebas vestibulares: Se expresó anteriormente que la evolución y tratamiento de nuestros enfermos se siguió con el control periódico de pruebas vestibulares,

dándole la mayor importancia a la prueba calórica de Hallpike, por ser más fácil de realizar en niños. Sin embargo, no se pudo efectuar en la totalidad, por falta de colaboración de los pequeños pacientes o por presentar procesos óticos concomitantes.

Esta prueba se realizó en forma sistemática en 13 niños, 4 tratados sólo con Hidrazida y en 9 asociada a estreptomycinina. En el primer grupo de niños, 1 no presentó alteración y en los 3 restantes apareció hipo o inexcitabilidad laberíntica uni o bilateral, que se estableció muy precozmente (primer mes) y que se normalizó totalmente en el curso del tratamiento, sin modificar las dosis y sin suspender la Hidrazida.

En el segundo grupo, que recibió tratamiento asociado, se encontró lo siguiente: 4 niños no presentaron alteraciones laberínticas y 5 la tuvieron, 2 con inexcitabilidad y 3 con hipoexcitabilidad. Como en el grupo anterior, la alteración se inició en el primer mes de terapéutica, cuando las dosis de estreptomycinina eran relativamente bajas. Se produjo regresión de las lesiones en el curso del tratamiento sólo en 2 niños y en los restantes se estima como definitiva.

En resumen, podemos avanzar la idea que en la etiopatogenia de las alteraciones vestibulares hay tres factores que intervienen, a saber: a) Meningitis tuberculosa, b) Susceptibilidad individual y c) Tratamiento empleado.

Electroencefalograma: De positivo interés nos ha parecido el control de la evolución del proceso meníngeo con este examen. En 11 niños se realizó y sus resultados han guardado estricto paralelismo con la mejoría clínica. Si bien es cierto que en 2 niños el electroencefalograma realizado a los 6 meses de tratamiento hacía temer una recaída, esta no se produjo, normalizándose totalmente más adelante. El número reducido de casos no nos permite sacar conclusiones definitivas.

Electrocardiograma: Se empleó este medio de diagnóstico en 12 niños, con el objeto de descartar compromiso miocárdico en el curso de la terapia, hecho señalado por otros autores¹⁸ y ²³; nosotros no comprobamos nada anormal en ellos, en desacuerdo con las comunicaciones señaladas.

VIII. — RESUMEN Y COMENTARIO

Se dan a conocer los resultados del tratamiento con Hidrazida del ácido isonicotínico sola o asociada a estreptomycin, en 30 niños con meningitis tuberculosa. 10 de estos enfermos eran menores de 3 años y el resto hasta 12 años. La gran mayoría con estado nutritivo deficiente. 13 niños tenían diseminación hematológica al examen radiográfico, 11 complejo primario evolutivo o en regresión y 6 tórax normal.

Todos los niños recibieron Hidrazida del ácido isonicotínico, asociada o no a estreptomycin general y tecal. No se empleó Hidrazida por vía tecal por considerarla innecesaria, ya que desde las primeras comunicaciones, como las de El-mendorf⁹ y cols., se sabía de la elevada concentración en el L. C. R., después de suministrar la droga por vía oral.

El material se dividió en 2 grupos: 24 niños que recibieron Hidrazida asociada a estreptomycin general y tecal y 6 niños tratados sólo con Hidrazida. Ninguno recibió PAS ni Tbl. Las dosis de Hidrazida que se estimaron útiles fluctuaron entre 7 y 10 mgrs. por kilo de peso, las que se mantuvo durante un período de 6 meses, descendiendo posteriormente a 5 mgrs. por kilo, hasta completar los 12 meses de tratamiento (dosis de mantención); esquema muy semejante al aconsejado por Clark⁵ y cols. Las pruebas funcionales correspondientes a los diversos parénquimas y sistemas, permitieron descartar toda acción tóxica de la droga, en las dosis señaladas.

La dosis de estreptomycin general fluctuó entre 25 y 30 mgrs. por kilo de peso y la tecal entre 12,5 y 25 mgrs. por inyección. Se procuró no exceder de 40 gramos como dosis total de dihidroestreptomycin por vía general, usando la inyección cada 24 horas en el primer mes y siguiendo el método discontinuo en los meses siguientes. La acción tóxica del antibiótico sobre el octavo par fue controlada por pruebas vestibulares seriadas.

Se trataron 6 niños mayores de 3½ años con Hidrazida exclusiva por vía oral. 3 de ellos tenían diseminación hematológica y los otros complejo primario evolutivo o en regresión. Las dosis empleadas fluctuaron entre 5 y 10 mgrs. por kilo de peso. 2 de ellos recayeron por haberse mantenido el tratamiento un plazo meses de terapéutica y el restante hizo

inferior a 100 días. Ambos llegaron a la mejoría sin secuelas al reiniciar el tratamiento con Hidrazida mantenida esta vez por un lapso superior a 10 meses. Los 4 restantes llegaron a la mejoría sin secuelas. La regresión de los signos neurológicos en el curso del tratamiento con Hidrazida exclusiva fue rápida y total, llamando la atención la desaparición de la obnubilación sensorial antes de los 15 días, la de los signos meníngeos entre 20 y 60 días y la de las parálisis en un plazo máximo de 90 días. Paralelamente a esto, el líquido céfalo-raquídeo se normalizó en un plazo que fluctuó entre 4 y 6 meses. Comparado con el grupo en que se asoció a estreptomycin, se puede apreciar una regresión más rápida.

Se estima que, por los resultados obtenidos, el tratamiento con Hidrazida exclusiva es aconsejable en niños mayores, sometidos a estricto control clínico.

La asociación de Hidrazida con estreptomycin, permitió reducir las dosis de esta última, evitando sus efectos tóxicos y abreviando favorablemente el curso de la meningitis. Se usó este método de tratamiento en niños menores y en aquellos niños mayores de tres años, cuya gravedad, mal estado nutritivo y evolución de la enfermedad, permitían hacer un mal pronóstico. Las alteraciones del líquido céfalo-raquídeo en este grupo de niños, regresaron en un plazo mayor que en los del grupo tratados sólo con Hidrazida. En ambos grupos, el cuadro radiológico pulmonar se modificó favorablemente, llegando a la curación total 8 diseminaciones hematológicas, sobre 10, en un plazo promedio de 4 meses. La regresión no fue apreciable en el complejo primario, el que siguió su evolución normal.

Los resultados generales en ambos grupos expuestos en el gráfico N° 6 nos dan una mejoría sin secuelas de 18 niños (60%), comprendiendo un período de tratamiento de 6 a 12 meses. Entre estos niños hay 6 que completaron un año de tratamiento y se encuentran en observación.

6 niños mejoraron con secuelas (20%). 4 de ellos se estimaron como graves. Dos enfermos ya completaron un año de tratamiento y se sigue su control.

3 niños tuvieron recaída, 2 de ellos con tratamiento de Hidrazida exclusiva y otro asociada. Los 2 primeros mejoraron sin secuelas, habiendo completado los 12 una recaída reciente y está en franca re-

Gráfico Nº 6
RESULTADOS GENERALES

cuperación, tratado con Hidrazida únicamente.

Fallecieron 3 niños (10%), en todos se hizo tratamiento asociado, con dosis de Hidrazida que actualmente estimamos insuficiente. Eran casos muy graves, con intensísima alteración meningo-encefálica.

En nuestro Hospital el uso de la Hidrazida exclusiva o asociada a dihidroestreptomycin, ha permitido bajar la mortalidad de 69% a 10% en el período de observación ya indicado. (Gráfico 6-A).

IX. — CONCLUSIONES

1. La Hidrazida del ácido isonicotínico suministrada por vía oral es una droga eficaz en el tratamiento de la meningitis tuberculosa del niño. En dosis de 7 a 10 mgrs. por kilo de peso fué muy bien tolerada y no mostró acción tóxica.

2. Usada la Hidrazida en forma exclusiva, por vía oral, en el tratamiento de la meningitis tuberculosa, se mostró eficaz y es un procedimiento aconsejable en algunos niños mayores estrictamente controlados.

3. En el niño menor de 3 años, el tratamiento de elección es la asociación de Hidrazida con estreptomycin general y tecal. Esta asociación permite reducir apreciablemente las dosis globales de estreptomycin.

4. El uso de la Hidrazida ha permitido bajar la mortalidad, en el Hospital "Roberto del Río", de un 69% a un 10%, en la meningitis tuberculosa.

SUMMARY

1. The Hydrazide of the isonicotinic acid by oral way is an efficient drug in the treatment of tbc. meningitis in the

Gráfico Nº 6-A
COMPARACION DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON ESTREPTOMICINA Y CON HIDRAZIDA SOLA O ASOCIADA

child. In doses of 7 to 10 mgrs. by kilo of weight was very well tolerated and did not show any toxic action.

2. Being the Hydrazide used exclusively by oral way in the treatment of the tbc. meningitis it showed very efficiently and is a very recommendable system in some elder boys strictly controlled.

3. In the child less than three years old, the treatment of better election is the association of Hydrazide with general and thecal streptomycin. This association permits to reduce highly the global doses of streptomycin.

4. The use of Hydrazide has permitted the reduction of mortality in the Roberto del Río Children's Hospital from 69% to 10% in the tbc. meningitis.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—ALEMAN, E.; FERNANDEZ, F. y GUERNICA, A. — Rev. Chilena Tuberc. 16:93, 1952.
- 2.—ALIENDE, C.; ROSENBLUT, E. y BAUZA, J. — Arch. Hosp. R. del Río, 19:14, 1952.
- 3.—BERSTEIN, J.; LOTT, W. A.; STEINBERG, B. A. y YALE, H. L. — Am. Rev. Tuberc. 69:357, 1952.
- 4.—BONFIGLIOLI, H. — Rev. Asoc. Med. Arg. 66: 375, 1952.
- 5.—CLARK, CH.; ELMENDORF, D. F.; CLAWTON, W.; MUSCHENHEIM, C. y Mc. DERMOTT, W. — Am. Rev. Tuberc. 66:391, 1952.
- 6.—COCCHI, C. y PASQUINUCCI, G. — The World Health Organization, N° 3:215, 1950.
- 7.—DE TONI, G. — Atti Lombarda de Ped. Sc. Med. y Biol. 7:April, 1952.
- 8.—DUBOIS, R.; LINZ, R.; LESHANOWSKY, H.; SCHLESSER, R. y WATTIEZ, R. — Acta Ped. Belg. 1:195, 1947.
- 9.—ELMENDORF, D. F.; CLAWTON, W.; MUSCHENHEIM, C. y Mc. DERMOTT, W. — Am. Rev. Tuberc. 65:429, 1952.

- 10.—GROB, W. — Schweiz. Ztschr. Tuberk. 4:293, 1952.
- 11.—HIGH, R. — Med. Clin. of North America. 36:1619, 1952.
- 12.—HOWARD, J.; MATTE, R.; LATORRE, M. y VARGAS, A. — Rev. Chilena Ped. 23:200, 1953.
- 13.—IZO, R. y FERRADAS, A. — Rev. As. Méd. Arg. 66:375, 1952; Rev. As. Méd. Arg. 66:391, 1952.
- 14.—KELLY, J. M. y POET, R. B. — Am. Rev. Tuberc. 65:481, 1952.
- 15.—KING, M. B.; KNOX, R. y WOODROFFE, R. C. — Lancet. 264:573, 1953.
- 16.—LINCOLN, E. y SIFONTES, J. — M. Clin. North America. 37:345, 1953.
- 17.—MONTERO, R.; MATTE, R. y LEGARRETA, J. — Rev. Chilena Ped. 23:536, 1953.
- 18.—POLI, M. — Atti Lombarda de Ped. Sc. Med. Biol. 7:April, 1952.
- 19.—RUBIN, R.; HASSERT, G.; THOMAS, B. G. y BURKE, J. C. — Am. Rev. Tuberc. 65:392, 1952.
- 20.—ROBITZEK, E. H. y SELIKOFF, I. J. — Am. Rev. Tuberc. 65:402, 1952.
- 21.—SELIKOFF, I. J.; ROBITZEK, E. H. y ORNSTEIN, G. — J.A.M.A. 150:973, 1952.
- 22.—STEENKEN, W. y WOLLINSKY, E. — Am. Rev. Tuberc. 65:365, 1952.
- 23.—SALDUN, M. L. y GORLERO, R. — El Tórax. 1:303, 1952.
- 24.—SWEETNAM, J. y MURPHY, R. — Lancet. Julio 26, 1952.
- 25.—TRAEGER, M. y GAUTHIER, J. — J. de Méd. de Lyon. 300:369, 1953.
- 26.—VACCAREZZA, R.; CETRANGOLO, A. y CROKATTO, R. — Rev. As. Méd. Arg. 66:496, 1952.
- 27.—VACCAREZZA, R.; CUCCHIANT, R. y CETRANGOLO, A. — Rev. As. Méd. Arg. 66:403, 1952.

*

* * *