

MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL NIÑO

Tratamiento asociado con HAIN y Estreptomina en 84 casos.

Drs. JORGE PEÑA, RODOLFO BURDACH, FERNANDO MAFFIOLETTI y
EDUARDO AVILA

Cátedra de Pediatría del Prof. Julio Meneghello.
Hospital "Manuel Arriarán". Santiago.

La Meningitis tuberculosa, que constituye la complicación más temida de la primoinfección tuberculosa del niño, ha experimentado grandes modificaciones en sus aspectos clínico, evolutivo y pronóstico desde la introducción de las drogas tuberculostáticas en el arsenal terapéutico.

Este hecho es destacado en las numerosas publicaciones al respecto y se resume fundamentalmente en el gran descenso de la mortalidad y la menor frecuencia e intensidad de secuelas con el uso de la hidrazida del ácido isonicotínico ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25}.

La letalidad por Meningitis tuberculosa en nuestro Servicio sufrió un descenso progresivo a partir del año 1946, en relación a diferentes esquemas terapéuticos, en los que predominó inicialmente la Estreptomina a altas dosis por vía intratecal y posteriormente a dosis menores, por vía intramuscular e intratecal, en curas prolongadas, logrando descender la cifra de letalidad global a cerca de un 50%, cifra que se redujo a un 33% al eliminar los fallecidos en las primeras 2 semanas de tratamiento, quedando sí, en los sobrevivientes, un alto porcentaje de secuelas neurológicas.

Nuestra experiencia con la H. A. I. N. se inició en el primer semestre de 1952, administrándola por vía oral, a razón de 10 mgr./Kgr., asociada a la Estreptomina por vía intramuscular, 50 mgr./Kgr., administrada en forma discontinua, c/3 días, con exclusión de la vía intratecal, basándonos para ello en la gran difusibilidad de la H. A. I. N. que permite elevadas concentraciones en el L. C. R. ^{2,7,10,11,13,18}. Los buenos resultados, obtenidos por otros autores ^{1,7,8,15,19,20,24}, al proceder en esta forma, contribuyen a consolidar esta posición. En un ensayo terapéutico, se suministró H. A. I. N. sola, a un grupo de 7 enfermos, que curaron en buenas condiciones, con excepción de un caso que presentó una hemiparesia.

MATERIAL

Nuestro material se compone de 84 niños, ingresados entre Enero/52 y Enero /56, controlados de acuerdo a un plan de estudio, que comprendió, aparte de los exámenes de rutina (Mantoux 1:1000, Radioscopia o Radiografía de tórax, Sedimentación, Hemograma), controles periódicos del L. C. R. durante los primeros días y semanas (1.er mes), para seguir con exámenes mensuales hasta 3 meses después de obtenida la normalización; fondo de ojo al ingreso y control posterior cada 15-30 días; Electroencefalograma al ingreso y alta, examen neurológico periódico, radiografía de cráneo antes del alta y examen psiquiátrico en el momento del alta y en controles posteriores. El esquema terapéutico fué prácticamente igual en todos, con la excepción de unos pocos casos, en 1952, a los cuales se administró inicialmente Estreptomina por vía intratecal.

A) GENERALIDADES: La edad de nuestros pacientes fluctuaba entre 1 y 12 años, con predominio en los mayores de 5 años (66%) y escasa participación de lactantes (6%). La distribución por sexo fué casi equivalente: 45 de sexo masculino y 39 de sexo femenino.

La letalidad global fué de un 28,8%, destacándose la alta letalidad relativa en los menores de 2 años (80%), lo cual también se señala en otras publicaciones ^{3,5,21}.

El tiempo de control de los sobrevivientes ha sido mayor de 1 año, hasta 4 años, con excepción de 2 enfermos que sólo llevaban 10 meses de observación.

En cuanto a la relación con la Primoinfección tuberculosa pulmonar, se pudo establecer en el 69% la presencia de lesiones activas.

En 3 niños se consignaba el antecedente de vacunación BCG, pero la ausencia de cicatriz vaccinal nos hizo restar importancia a este dato de anamnesis.

B. ESTUDIO CLINICO: La valoración de los síntomas del pre-ingreso no siempre fué homogénea, dada la diferente capacidad de observación de los familiares, que no siempre captaba los pequeños pró-dromos, coincidiendo en algunos, el aparente comienzo de la enfermedad con la aparición de los síntomas meningoencefálicos. La duración de la sintomatología de pre-ingreso fué variable y en más del 50% fluctuaba entre 1-2 semanas. Con respecto al orden de frecuencia de estos síntomas, destacaba siempre la importancia de los vómitos, cefalea y constipación. El dolor abdominal, de intensidad variable, se consignó en algo más del 20%, llevando en ocasiones a errores diagnósticos^{15,22}, como sucedió en uno de nuestros enfermos, que se operó con el diagnóstico de Apendicitis aguda. Sin embargo, el error diagnóstico más común fué el de Estado infeccioso (16%) y un 10% incluye los siguientes diagnósticos planteados al ingreso: Meningoencefalitis no especificada, Síndrome convulsivo, Poliomiélitis, Meningitis purulenta, Gastroenteritis y Sepsis.

El estado nutritivo fué deficiente en la mayoría (88%), con disminuciones del peso ideal, que fluctuaba entre 10 y 40%.

Compromiso de la conciencia: a este respecto distinguimos los siguientes estados de conciencia: normal (I); somnolencia (II), obnubilación (III) y coma (IV). La importancia pronóstica, que se le asigna a este aspecto clínico, se destaca en numerosas publicaciones^{5,6,7,8,9,10,16,18,19,20,21,22,23,25}, y se resume para nuestro material en el Gráfico Nº 1, en el que se aprecia el ascenso progresivo de la letalidad, desde un 13-62%, paralelamente al mayor compromiso de la conciencia. La normalización de esta alteración, en los sobrevivientes, se produjo, generalmente, en el curso del 1.er mes.

Curva térmica: casi todos ingresaron febriles y persistió fiebre de intensidad variable durante los primeros 15-30 días, para continuar luego con febrículas ocasionales, normalizándose definitivamente la curva térmica para el 90%, a los 4 meses de tratamiento.

Alteraciones neurológicas: a) *Síndrome meníngeo:* se encontraba presente en el 94% de los casos, pero faltaba en el 20% en el momento del ingreso, lo cual contribuye a explicar, en parte, algunos errores

ESTADO DE CONCIENCIA AL INGRESO en 84 casos de Meningitis Tbc en relación con la mortalidad.

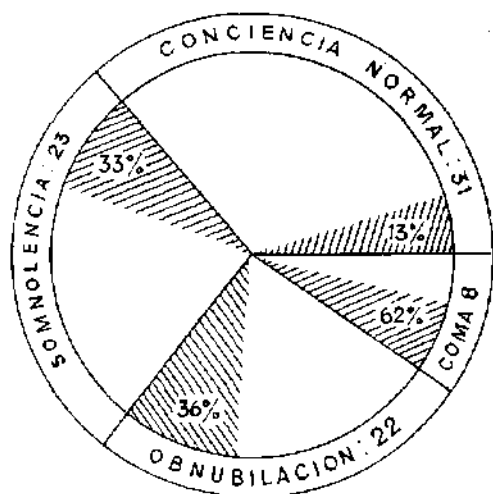


Gráfico Nº 1

diagnósticos. Su regresión, bajo efecto del tratamiento, ocurrió para el 72% en el curso de los 2 primeros meses.

b) *Reflejos:* en la mayoría (66%) se consignó hiperreflexia tendinosa.

c) *Alteraciones pupilares:* en un 35% se comprobó midriasis y en el 8% anisocoria, manifestaciones a las que se asigna importancia pronóstica²², y que en algunos llevaba relación con evoluciones de curso fatal o grave (ceguera, descerebración, etc.).

d) *Compromiso de nervios craneanos:* predominaban la parálisis facial¹⁰ y del motor ocular externo¹⁴; en un enfermo se comprobó la existencia del síndrome de Weber. Este compromiso de los pares craneanos, se observó, en la mayoría, al ingreso, para regresar generalmente en el curso de los primeros meses, con excepción de aquellos con extenso compromiso meningoencefálico.

e) *Hemiplejias-Paraplegias:* en 12 pacientes se comprobó hemiplegia, con predominio del lado derecho, generalmente desde el ingreso, y, que, en algunos se instaló a continuación de un ataque convulsivo. De estos niños fallecieron 3, en 4 quedó como secuela definitiva y en los restantes hubo recuperación en plazos variables, de 2 meses a 3 años. Observa-

mos 2 casos de paraplegia, uno de los cuales se presentó al ingreso con caracteres de paraplegia flácida, planteando el diagnóstico de Poliomiелitis y que falleció al 1½ mes, y el segundo se presentó a los 6 meses de tratamiento, recuperándose lentamente en el curso de los 6 meses siguientes.

f) *Afasia. Sordera. Ceguera*: observamos afasia en 3, quedando en 2 como secuela, asociada a trastornos mentales. La sordera se comprobó exclusivamente en niños tratados con Estreptomina por vía intratecal inicialmente (1952); se observó en 7, de los cuales quedó como secuela en 5. Ceguera se observó en 5, instalándose generalmente antes de los 2 meses y quedó como secuela total o parcial en 4.

g) *Hidrocefalia*: de los 60 sobrevivientes se comprobó sólo en 9, diagnosticada clínicamente o por los exámenes de Laboratorio (*Electroencefalograma* o *Radiografía de cráneo*), lo cual contrasta notablemente con la experiencia anterior al uso de la H. A. I. N. en que constituyó una secuela muy frecuente.

h) *Descerebración*: se apreció en 5, de los cuales fallecieron 2 y 3 se recuperaron parcialmente en el curso de 3-5 meses, con persistencia de graves secuelas neuropsíquicas.

C) EXAMENES DE LABORATORIO:

a) *reacción de tuberculina*: el Mantoux 1:1000, practicado al ingreso, fué negativo en el 59%, virando hacia la positividad en plazos variables, entre 2 semanas y 4 meses.

b) *Sedimentación*: en el 27% fué normal al ingreso, aumentada hasta 30 mm. (1ª hora) en el 44%, entre 30 y 60 mm. (21%) y sobre 60 mm. en 8%.

c) *Radiología del tórax*: en 21 enfermos no se pudo efectuar por su estado de gravedad; en los restantes hubo lesiones de Primoinfección (adenopatías medianísticas o atelectasias) en 45, asociadas a diseminación miliar en 11; en 2 se comprobaron imágenes atípicas (peribronquitis) y en 16 no se encontraron lesiones pulmonares.

d) *Fondo de ojo*: en 61 enfermos dió los siguientes resultados: normal (34); edema papilar (17), tubérculos coroideos (5), atrofia papilar (4) y hemorragia papilar (1).

e) *Electroencefalograma*: se realizó en 57 enfermos, de los cuales mostró un trazado normal en 17, concluyendo por orden de frecuencia en los restantes: a) daño difuso inespecífico (25), b) lesión de estructura de la base (7), c) lesión cortical (4), d) lesión subcortical (4), e) hidrocefalia (3) y f) focos múltiples (1). En la mayoría se comprobó mejoría en el control efectuado a los 6 meses y normalización después del año de tratamiento.

f) *Radiografía de cráneo*: efectuada al año de control en 32, demostró calcificaciones en 3 y separación de suturas en 4.

g) *Líquido céfalo-raquídeo*: constituye el examen fundamental para un diagnóstico correcto y para valorar la evolución del cuadro. Hemos observado, que las alteraciones típicas no siempre están presentes al comienzo, pero aparecen generalmente y se intensifican en el curso de las primeras semanas. (Gráfico N° 2). Los valores promedios de los diferentes componentes del L. C. R. que muestra este Gráfico, permite apreciar paralelismo entre las cifras de glucosa y cloruros, y, la de la albúmina con los elementos celulares, normalizándose las primeras en un promedio de 3 meses y las últimas entre los 6 y 7 meses de tratamiento. En cuanto a la comparación de los valores iniciales entre el grupo de los fallecidos y de los sobrevivientes, no comprobamos diferencias significativas. El bacilo de Koch se obtuvo en el 33% al cultivo y sólo en 5 casos se comprobó al examen directo.

D) *SECUELAS*: 21 enfermos (35%) quedaron con secuelas neurológicas, que se distribuyeron en la siguiente forma: sordera (5), estrabismo (5), ceguera parcial o total, con atrofia papilar (4), hemiplegia (4), afasia (2) y paraplegia, en recuperación (1). De estas secuelas había algunas asociadas entre sí, o a alteraciones *psíquicas*, que existían aisladamente en 6 (10%), correspondiendo a retardo mental, trastornos de la conducta o del carácter.

E) *RECAIDAS*: se presentaron en 2 pacientes, en los cuales se suspendió el tratamiento antes de los 8 meses por normalización temprana del L. C. R., y que recayeron a los 10 y 11 meses respectivamente, uno de los cuales se recuperó sin secuelas y el segundo falleció al mes de haberse producido la recaída.

Evolución del L.C.R. en 60 casos de Meningitis Tbc. (VALORES PROMEDIOS)

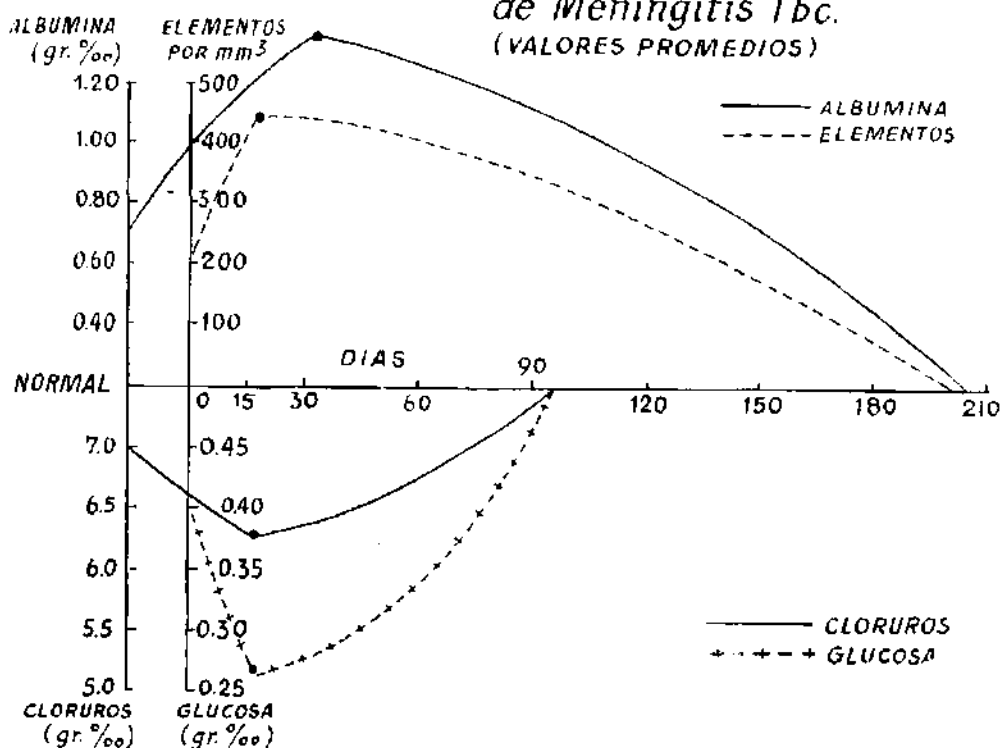


Gráfico N° 2

F) **LETALIDAD**: del total de 84 enfermos estudiados en 4 años, hubo una letalidad global de 24 (28.8%). De éstos fallecieron 10 antes de los 15 días de tratamiento, lo cual da una letalidad depurada de 16.6%, si aplicamos el criterio mencionado a propósito de la casuística anterior al año 1952.

El análisis del grupo de los fallecidos evidencia en más del 50% un compromiso de la conciencia correspondiente al grado III o IV, en el momento del ingreso. En discordancia con lo que se sostiene clásicamente, no observamos diferencia significativa en cuanto a la duración de la sintomatología de pre-ingreso con el grupo de los sobrevivientes, lo cual puede atribuirse a la diferente apreciación de los datos anamnésticos, al valorar los pequeños pródromos más en unos casos que en otros.

G) **ANATOMIA PATOLÓGICA**: se practicó autopsia en 22 y en 20 se comprobó Leptomeningitis basal con el exudado

característico. En 2 casos, fallecidos al año y año 4 meses respectivamente, sólo se comprobaron escasas bandas fibrosas en la región basal, asociado a intensa hidrocefalia en uno de ellos.

En 9 se comprobó hidrocefalia, en 3 presencia de tuberculomas y en 2 Meningitis purulenta asociada. En 14, existió diseminación miliar generalizada y referente a lesiones pulmonares, predominaron las lesiones frescas de complejo primario caseificado (19) y lesiones calcificadas sólo en 3.

En el examen histopatológico efectuado en unos pocos casos, destacaba la importancia y extensión de las lesiones vasculares del tipo de la periarteritis y pericapilaritis, sobre todo, de las cerebrales medias, posteriores y a nivel de los núcleos de la base, hipotálamo y regiones paraolfativa, asociado a fuerte gliosis de estas zonas.

RESUMEN

1. Se expone la experiencia clínica en 84 casos (1952-55) de Meningitis tuberculosa, tratados de acuerdo a un esquema terapéutico, en el cual se administró H. A. I. N a razón de 10 mgr./Kgr. asociado a Estreptomicina, en forma discontinua, 50 mgr./Kgr. con exclusión de la vía intratecal. Este tratamiento se prolongó en la mayoría hasta 1 año, de acuerdo con la evolución del L. C. R. esperando 3 controles normales, practicados mensualmente, antes de suspenderlo.

2. 66% de esta casuística corresponde a niños mayores de 5 años, y hubo evidencias de Primoinfección tbc. activa en el 69% del material.

3. Se destaca la importancia pronóstica del compromiso psíquico al ingreso.

4. Bajo la influencia del tratamiento se obtuvo: a) normalización del compromiso psíquico, generalmente en el 1.er mes; b) normalización absoluta de la curva térmica entre los 4 y 5 meses; c) regresión de los signos meníngeos en las 3/4 partes del material antes de los 2 meses; d) menor frecuencia e intensidad de hidrocefalias en comparación a años anteriores, empleando otros esquemas terapéuticos; e) mejoría del trazado electroencefalográfico a los 6 meses y normalización al año de observación; f) acentuación de las alteraciones del L. C. R. durante el curso del primer mes, seguido de normalización de las cifras de glucosa y cloruros en un promedio de 3 meses, y, de albúmina y elementos celulares a los 7 meses de tratamiento.

5. En el 45% de los sobrevivientes se establecieron secuelas, que consistieron por orden de frecuencia en alteraciones psíquicas, estrabismo, sordera, ceguera y hemiplegia.

6. Sólo se observaron 2 recaídas y la letalidad global fué de un 28.8%, que se reduce a un 16.6%, al eliminar los fallecidos en los primeros 15 días.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—BACHMANN, K. O., WECHSELBERG, K. — Isonikotinhydrazidsäure peroral in der Behandlung der Meningitis tuberculosa des Kindes. Muench. Med. Wochschr. 20:669, 1955.
- 2.—BUENGER, P., KRUEGER, A., LAAS, A. — Untersuchungen ueber Resorption und Diffusion des Isonikotinseurehydrazids. Citado por B. Fust y A. Studer.
- 3.—CARMEVALE, A., DE ANGELIS, P., IOVINO, A. — La meningite Tuberculare nell'età del lattante. Rilevvi clinico-statistici. *Pediatria* 63:735, 1955.
- 4.—CHOREMIS, C., PADIATELLIS, K., PRIFTIS, N., ALAMANIS, J., DANELATOU, C. — L'hydrazide de l'acide isonicotinique dans le traitement de la tuberculose miliaire et méningite de l'enfant. *Helv. Paediat. Acta* 7:555, 1952.
- 5.—DEBRE, R. — Meningitis tuberculosa. *Arch. Ped. del Uruguay*, 26:368, 1953.
- 6.—DEBRE, R., BRISSAUD, H. E., KAPLAN, S. — Le traitement de la méningite tuberculeuse et l'I.N.H. *Presse Med.* 63:41, 1955.
- 7.—DEBRE, R., BRISSAUD, H. E. — Present method and results of treatment of tuberculous meningitis. *Am. Rev. of Tuberc. and Pulm. Dis. Suppl.* 74:221, 1956.
- 8.—DEGENHARDT, K. H., GILSON, E. — Die Meningitis tuberculosa in klinisch-statistischer Betrachtung seit 1948 an der Universitaetsklinik Bonn. *Helv. Paediat. Acta* 11:136, 1956.
- 9.—DEGENHARDT, K. A., GILSON, H. — Die Notwendigkeit des Behandlungszentrums bei der Meningitis tuberculosa im Kindesalter. Citado: *Zbl. f. d. ges. Kinderhkd.* 57:170, 1956.
- 10.—ELMENDORF, D. F., CAWTHON, W., MUSCHENHEIM, C., Mc. DERMOT, W. — The absorption, distribution, excretion and short-term toxicity of isonicotinic acid hydrazide in man. *Am. Rev. of Tuberc. and Pulm. Dis.* 65:429, 1952.
- 11.—FANCONI, G. — Bisherige Erfahrungen mit dem antituberculotikum Isonicotinylhydrazin. *Helv. Paediat. Acta* 7:540, 1952.
- 12.—FUST, B., STUDEER, A. — Isoniazid bei experimenteller Meningitis tuberculosa. *Helv. Paediat. Acta* 7:558, 1952.
- 13.—GARATTINI, S., GRASSI, O., MANTEGOZZA, P., MORVILLO, V., TOMMASSINI, R., TRABUCCHI, E. — Citado por Fust, B. y Studer, A.
- 14.—INFANTE, R., GONZALEZ, M., COSTA, A. — Meningitis tuberculosa en el niño (tratada con H.I.N.). *Rev. Chil. de Ped.* 25:55, 1954.
- 15.—KRALJEVIC, R., FRITSCHE, H., PEARSON, E., VILLALOBOS, M. — Symposium sobre Meningitis tuberculosa. (Tratamiento de la Meningitis tuberculosa). *Rev. Med. Chil.* 84:172, 1956.
- 16.—LORBER, J. — Current results in treatment of tuberculous Meningitis and military tuberculosis. *Brit. Med. J.* 4974:1009, 1956.
- 17.—RAGAZZINI, F., GIUSTI, M., COCCHI, C. — Primeros datos diferenciales en el curso de la meningitis tuberculosa tratada con Estreptomicina y asociada a hidrazida. Citado: *Rev. Chil. de Ped.* 24:315, 1953.
- 18.—ROSSI, E., STOECKLI, A. — Die Behandlung der Meningitis tuberculosa und die Resultate einer fuenfjaehrigen Erfahrung im Kinderspital Zuerich. *Helv. Paedit. Acta* 8:451, 1953.
- 19.—ROSSI, E., CAPPIS, B. — Die Behandlung der Meningitis tuberculosa in der Isoniazid-Aera. *Helv. Ped. Acta* 11:346, 1956.
- 20.—SACREZ, R., BURGHARD, G., FISCHER, D., SAULEDA, J. — Le traitement de la méningite tuberculose de l'enfant. Nos resultats. *Arch. Franc. Pediatr.* 13:93, 1956.
- 21.—SALDUN, de RODRIGUEZ, M. L., PORTILLO, J. M., GOMENSORO, J. B. y Col. — Meningitis tuberculosa en el niño y su tratamiento. *Arch. Ped. d. Uruguay* 27:217, 1956.
- 22.—VENEGAS, M. — Los trastornos neurológicos observados en el curso del tratamiento de la Meningitis tuberculosa en el niño. *Rev. Chil. de Ped.* 25:219, 1954.
- 23.—VIZCARRONDO, E., COLINA, G., TORRES, G. — Meningitis tuberculosa en el Hospital Municipal de niños "J. M. de los Ríos". *Arch. Venezol. Puericult. y Pediatr.* 18:73, 1955.
- 24.—VIZUETA, M., VALLINA, E. — La Meningoencefalitis tuberculosa en los niños mayores de 2 años. *Arch. Pediatr.* 6:297, 1955.
- 25.—WEINSTEIN, L., MEADE, R. H. — The treatment of tuberculous Meningitis. *Med. Clin. N. Amer.* 39:1331, 1955.