Hospital Luis Calvo Mackenna.
Cátedra Extraordinaria de Pediatría
Prof. Anibal Ariztia.

TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA CON ESTREPTOMICINA

(Comunicación preliminar)

Por los Dres. OSCAR ILLANES BENITEZ
y MARIANO LATORRE BLANCO

Esta comunicación preliminar tiene por objeto contribuir con nuestra experiencia sobre los resultados obtenidos en el tratamiento de la meningitis tuberculosa con estreptomicina.

Con miras a este propósito presentamos la evolución clínica de dos pacientes con meningitis tuberculosa, actualmente en tratamiento con esta droga, en los cuales hemos podido confirmar el diagnóstico con la identificación del bacilo de Koch en la inoculación experimental y cultivo del líquido céfalo raquídeo obtenido de la primera punción diagnóstica.

De estos dos pacientes, uno se encuentra hospitalizado en el Servicio de Pediatría de la Cátedra Extraordinaria de Pediatría del Prof. Ariztia del Hospital Luis Calvo Mackenna. El otro pertenece a la clientela privada, atendidos por personal médico y laboratoristas de este mismo servicio.

Si bien nuestra reciente experiencia no nos permite asegurar que estos pacientes puedan llegar a obtener una mejoría clínica definitiva, podemos afirmar que el resultado inmediato de la estreptomicina es sorprendente, al producir una rápida regresión de los signos clínicos de la meningitis tuberculosa.

Este solo hecho nos permite valorar la importancia trascendental del descubrimiento de la estreptomicina por los in-

vestigadores americanos Schatz, Bugie y Waksman, que abre un nuevo horizonte, lleno de promisoras esperanzas en la terapia de algunas formas de complicación de la tuberculosis y en el importante rubro de las enfermedades producidas por gérmenes gram negativos, para los que las nuevas drogas con que cuenta la terapéutica moderna han resultado de escasa o ninguna eficacia.

No es nuestro propósito entrar en consideraciones sobre los resultados obtenidos con esta terapia en otros procesos patológicos o en otras complicaciones de la tuberculosis. Sin embargo, consideramos de vivo interés hacer una breve reseña de los casos de meningitis tuberculosa tratados con estreptomycinina y publicados en la literatura médica durante este último tiempo; la mayoría de los cuales pertenece al equipo médico que forman el National Research Council, dirigido por Chester S. Keefer, encargado de las experiencias preliminares en diversos procesos patológicos y de H. Corwin Hinshaw y William H. Feldman, que se hicieron cargo de las investigaciones en tuberculosis y que incluye varios casos de meningitis.

Louis L. Krafchick, en el J. A. M. A., del 19 de octubre de 1946, relata un caso de un lactante de 15 meses con síntomas clínicos de meningitis tuberculosa y tuberculinas positivas, que fué tratado con estreptomycinina durante 57 días: con un total de 24 grs. intramusculares y 2 grs. 800 mlgrs. intrarraquídeos y un total de 65 punciones lumbares. El líquido céfalo raquídeo mostró, en una ocasión, bacilos ácido resistentes, sin embargo, el cultivo fué siempre negativo y también la inoculación experimental.

Vale la pena consignar que en el curso de la enfermedad se produjo una parotiditis con fuente de contagio familiar.

El líquido céfalo raquídeo demostró pleocitosis moderada. 5 meses después de iniciada la enfermedad.

En el relato del National Research Council se menciona un caso publicado por Cooke, Dunphy y Blake en el Yale Journal of Biology and Medicine de 1946, de un paciente de 1 año de edad con curación clínica y bacteriológica de su meningitis tuberculosa.

Nuestra experiencia se refiere a dos casos tratados con estreptomycinina: una niña de 13 años, cuya enfermedad se inicia hace 7 meses, y un lactante de 2 años, que inició su enfermedad hace 3 y medio meses.

OBSERVACION N° 1.

Chica de 13 años, cuyos antecedentes mórbidos no tienen importancia. No se ha podido establecer contagio tuberculoso intra familiar; sin embargo, es necesario consignar el hecho que una tía y un abuelo fallecieron de un proceso tuberculoso. Antes de la enfermedad actual no había evidencia clínica ni radiológica de haber padecido de un proceso tuberculoso.

Enfermedad actual. — Se inicia el 12 de noviembre de 1946 con pequeñas cefaleas. Posteriormente se establece un cuadro febril discreto, con temperaturas de tipo remitente, acompañado siempre de cefaleas cada vez más intensas, a la cual se agrega constipación. En estas condiciones se mantiene 13 días, al cabo de los cuales la cefalea se hace muy intensa, aparecen vómitos incoercibles, que hacen presumir una meningitis tuberculosa, que es confirmada por punción lumbar. Al día siguiente aparecen los signos característicos del compromiso meningo encefálico: rigidez de nuca, Kernig y Brudzinsky de mediana intensidad, anisocoria con reacción pupilar floja a derecha, dermatografismo muy acentuado, estado de semi inconciencia.

Dieciséis días después se inicia terapia con estreptomyciná exclusivamente por vía intratecal, coincidiendo con un estado de franca agravación y acentuación manifiesta de los síntomas ya mencionados en forma que se hace prácticamente imposible la alimentación. Las primeras dosis se inyectaron exclusivamente por vía intratecal a razón de 1 gr. en 2 inyecciones, separadas por 12 horas. Esta dosificación se mantuvo durante 4 días, al final de los cuales, debido a la escasez de droga, se baja a 300 mgrs. diarios, que se mantienen hasta el décimo quinto día.

Durante los 3 primeros días no se nota mejoría clínica ni subjetiva, antes bien, el día 30 (18 días de iniciada la enfermedad y 3 de iniciado el tratamiento) se observa una agravación, que nos hizo prever muy pocas esperanzas respecto al éxito. En esta ocasión, la enferma estaba en coma: compromiso de los pares craneales en forma de una ptosis derecha con midriasis. Fenómenos bulbares (crisis de apnea muy prolongadas y cianosis con pulso irregular). Al día siguiente y con sorpresa se nota mejoría, que consiste en recuperación parcial del sensorio (contesta preguntas y expresa sus deseos). En los días siguientes se va acentuando paulatinamente la mejoría y baja la temperatura, que se había mantenido entre 38 y 39°. Al mismo tiempo acesa síntomas de compromiso del octavo par (zumbidos de oído, ruidos extraños, hipoacusia, mareo y vómitos). Al sexto día de iniciado el tratamiento hay completa recuperación de la lucidez. La enferma conversa, se alimenta en buenas condiciones y es capaz de sentarse. Los síntomas meníngeos han disminuido notablemente; pero persiste cierto grado de rigidez de nuca, que no guarda relación con la recuperación franca de los síntomas subjetivos. Como signos intercorrientes aparece prurito intenso de las extremidades, y región perineal; elementos de micro pápulas en la cara y miembros. Además, elementos purpúricos de pequeño tamaño en la región interna del brazo derecho y manchas rojas

en nappe en ambas mejillas. En relación con la punción lumbar se manifiestan intensos dolores radiculares y trastornos esfinterianos.

A los 15 días de iniciado el tratamiento, se produce una acentuación de los signos meníngeos: aumento de la temperatura con desmejoría del estado general. Este fenómeno fué interpretado como una agravación por dosis insuficiente, que nos habíamos visto forzados a disminuir en atención a la poca disponibilidad. Esta circunstancia nos hizo reforzar la cantidad de droga intratecal desde el 15º al 22º día, en cantidades que fluctuaron entre 1 y 1.5 gr., divididos en 3 inyecciones intratecales diarias.

En relación con este aumento se estableció una rigidez intensa de la nuca y de las extremidades, hasta llegar a la posición de opistótonos, junto a un sopor intenso semejante al observado en ciertos tipos de encefalitis, pues la enferma tenía cortos períodos de lucidez, para luego caer en sopor. La observación atenta de este fenómeno nos hizo diferenciarlo del verdadero coma meníngeo por la conservación completa de su psiquismo durante los intervalos de lucidez. Todo esto, aunado al líquido céfalo raquídeo, cuyo examen nos dió cloruros y glucosa normales con aumento considerable de la albúmina y discreto de los elementos figurados, nos permitió sospechar que este complejo sintomático fuera debido más bien a la acción de la droga. En presencia de este evento procedimos a suspender la medicación por 24 horas, al cabo de las cuales obtuvimos regresión manifiesta de los síntomas ya descritos.

Se reinicia el tratamiento a los 23 días, adoptando la vía combinada intratecal e intramuscular, que permitió inyectar dosis menores en el canal, manteniendo la dosis total diaria en 1 gr., dividido en 900 mlgrs. intramuscular y 10 mlgrs. intratecal. En el mes siguiente se mantiene esta dosis y se conceden cortos períodos de descanso y variaciones en el ritmo de las punciones lumbares, de acuerdo con la mejoría clínica de la enfermita. A los 2 meses de iniciado el tratamiento, se suspende la droga por 2 meses. En el intervalo se hace una punción lumbar de control, que reveló normalidad en las cifras de cloruros y glucosa, aun cuando existía todavía un cierto grado de pleocitosis con discreta albuminosis.

La temperatura, que había estado sobre los 37º durante el tratamiento, se normaliza a los 9 días de descanso. El estado general es floreciente. Sube de peso. Juega y lee y ensaya sus primeros pasos. No guarda cama. Se practica también en este intervalo una radiografía pulmonar, que revela: "Sombras estompadas muy tenues de infiltración en región apical y sub clavicular derechas y tercio medio izquierdo. Pequeñas calcificaciones en el 1/3 medio de ambos campos pulmonares".

El 13 de febrero se autopsia el cuy inoculado y se constata diseminación tuberculosa. Protocolo dice:

L. C. R. Inoculación experimental practicada el 3 de diciembre de 1946.

Dos cuyes autopsiados a los 2 y medio meses de la inoculación presentan tuberculosis generalizada.

Uno de ellos, inoculado subcutáneamente en la región abdominal, presenta un ganglio vecino al punto de inoculación, en franco proceso de caseificación. Se comprueban tubérculos en los pulmones, hígado y bazo.

El segundo, cuyo inoculo intraperitonealmente, presenta una masa fibro-caseosa en el epiploon. Se comprueban tubérculos en los pulmones, hígado y bazo, y la presencia de bacilos de Koch en ellos.

(Fdo.): Dr. Emilio Prado.

15 de febrero del 47.

OBSERVACION N° 2.

Lactante de 1 año 10 meses, que ingresa a la sala de Neurología del Servicio de Recepción del Hospital Luis Calvo Mackenna, con una enfermedad actual que se inicia 10 días atrás, con malestar general y fiebre discreta. Luego vómitos frecuentes de carácter fácil y explosivos. A pesar de los tratamientos instituidos persiste la sintomatología, a la que se agrega somnolencia y embotamiento del sensorio. Constipación de hasta 2 días. Mantoux practicado en esta ocasión resulta intensamente positivo. Sedimentación de 15 mm. Radioscopia que informa "sombra de infiltración pulmonar derecha".

En su domicilio es vista por varios médicos, que constatan la presencia de signos meníngeos y solicitan punción lumbar, cuyo resultado es el siguiente: albúmina, 0.70 gr.; cloruros, 6.90 grs.; glucosa, 0.35 gr.; Fandy y Nonne, $\div\div\div$; Wass. (—). Fórmula, 160 x m.3, con 98 % linfocitos y 2 % monocitos.

Antecedentes familiares. — Madre sufrió lesión pulmonar. Alta hace 7 años.

Antecedentes personales. — Contagio con tuberculosis abierta intrafamiliar.

Ingresa el 22 de marzo con 11 kgrs. y a su ingreso se constata un buen estado nutritivo. Decaimiento. Sensorio algo embotado (bosteza constantemente). Discreta hipotonía muscular. Intensa rigidez de nuca. Kernig y Brudzinsky intensamente positivos. Ingresa con el diagnóstico de complejo primario derecho en evolución. Meningitis tuberculosa.

Esa misma tarde se inicia tratamiento con estreptomicina: 100 mlgrs. diarios intratecales y 150 mlgrs. cada 4 horas por vía intramuscular, completando 1 gr. diario por ambas vías. La primera muestra se utiliza para siembra e inoculación experimental. Durante 9 días se mantuvo este tratamiento. Los signos meníngeos anotan un regreso recién al 7° día de instituidos, previo un corto periodo de hiperrigidez. El apetito, sin embargo, mejora y el niño aparece más animado.

Al 10° día se produce el primer síntoma de intoxicación, que consistió en nistagmus y molestia vaga, que hizo llorar al lactante durante 24 horas sin causa aparente. Por esta razón se baja la dosis intratecal a 50 mlgrs. diarios, manteniendo la intramuscular en 900 mlgrs. Una radiografía de tórax tomada en esa fecha muestra su complejo primario sin mayor variación.

La nueva dosificación se mantiene hasta el 15º día, en que nuevos signos de intoxicación, que consistieron en alza térmica a 39.8º, convulsiones y gran embotamiento sensorial, obligan a una nueva disminución de la dosis, iniciándose el siguiente esquema: 600 mgts. diarios por vía intramuscular y 50 mgts. intratecales día por medio. Rápidamente se observa un descenso de la temperatura en lisis y la mejoría clínica se hace más y más evidente. Desaparecen los signos meníngeos al 25º día de tratamiento, estableciéndose una mejoría tan clara, que el niño no parece enfermo. La temperatura se mantiene baja, con alzas periódicas en relación con la inyección intratecal. Se decide espaciarlas a cada 2 días y luego a cada 3 días. La mejoría clínica obtenida se consolida en forma tal, que el niño, en la actualidad puede considerarse normal para su edad.

Durante el curso de la hospitalización, se ha practicado un control radiográfico quincenal, con el fin de observar los cambios que pudieran producirse. Las radiografías no han mostrado hasta la fecha ningún cambio en la imagen de su complejo primario. La sedimentación practicada a intervalos de más o menos 25 días, se mantuvo invariable alrededor de 20 mm., para luego descender a 8 y 6 mm. por hora en el último control practicado.

Un mes y 7 días de haber ingresado, el cultivo de bacilos de Koch resulta positivo, con lo que se confirma bacteriológicamente el diagnóstico.

Técnica de tratamiento.

Hemos querido agrupar bajo este nombre todo lo que se refiere a la dosificación y técnica de introducción de la droga.

1) Aunque parezca superfluo insistir en la perfecta realización de la punción lumbar, creemos vale la pena, porque siendo éste un tratamiento largo, mayor que cualquiera de los actualmente conocidos, la perfecta técnica de la punción permite utilizar en forma casi indefinida el canal raquídeo. Es necesario recordar que diversos factores influyen para alterar las condiciones del canal. Ellos son: el drenaje continuo, la inyección de materias extrañas de suyo irritantes y la punción mal efectuada. Si pensamos que los dos primeros factores están siempre presentes, se ve la necesidad de obviar el tercer factor, que es de exclusiva dependencia del médico.

2) Un segundo punto que merece considerarse es la dilución y el tipo de diluyente a usar en la inyección intratecal. De la experiencia adquirida (que alcanza a más o menos 200 inyecciones intratecales de esta sustancia), hemos podido deducir algunos hechos de interés. La dilución ha de hacerse en la cantidad máxima posible, por cuanto la droga, con su afinidad neurotóxica, provoca violentas reacciones.

que se han traducido en dolores raquíalgicos inmediatos, que llegan a hacerse intolerables, impidiendo la prosecución del tratamiento. Esta circunstancia ha podido ser sorteada mediante la dilución extrema de la droga en el momento de ser inyectada. Dilución que varía según la cantidad usada; pero que puede generalizarse en más o menos 5 cc. por cada 100 mlgrs. de droga.

El tipo de diluyente influye también en la atenuación de los fenómenos dolorosos ya mencionados y en términos generales puede decirse que el diluyente ideal es el propio líquido céfalo raquídeo. Se consigue así una más perfecta esterilidad, un mínimo de manipuleo y un máximo de tolerancia.

Vale la pena consignar que dentro de este capítulo es necesario insistir sobre un hecho que de momento parece de poca importancia, pero que posteriormente es de absoluta necesidad y es que la primera muestra obtenida ante la posibilidad de iniciar tratamiento debe utilizarse para siembra e inoculación experimental, ya que muestras posteriores no permiten el desarrollo del bacilo de Koch por la acción inhibidora de la droga. Es también necesario un control semanal químico y citológico, que permite variar la dosificación y periodicidad del tratamiento.

Hay un hecho digno de mención en el tratamiento de nuestros casos. En la Obs. N° 1 se puede observar que el tratamiento inicial fué intratecal exclusivo. La razón es simple y fué principalmente debido a nuestra ignorancia en el manejo de la droga, pues no había hasta entonces experiencias preliminares. En segundo término, la gravedad del caso nos indicó como vía principal de ataque la intratecal exclusiva, máxime cuando a esto se unía una cantidad exigua de droga, que nos hizo reflexionar si no sería un desperdicio el utilizarla por vía intramuscular.

Respecto a la dosificación de la estreptomycin hay hechos previos que considerar: se ha probado que el uso demasiado cauteloso de este medicamento es capaz de producir con esta droga más que con ninguna otra la resistencia del germen. Por esta razón, y en términos generales, podemos decir que su dosificación la hemos efectuado siguiendo una pauta un tanto extraña, por cuanto hemos exagerado la dosis, manteniéndola en el límite máximo de tolerancia, es decir, bordeando la intoxicación y así se puede ver en los casos expuestos que, lactantes de peso y talla totalmente diferentes, han recibido una cantidad igual o apenas menor que la de un adulto. En esta dosificación límite juega un rol preponderante la observa-

ción y valoración clínica de los síntomas de intoxicación. Por ello, en aquellos enfermos (Obs. 2) en que la sintomatología subjetiva es nula, hemos procedido a observar los signos clínicos acusados por el octavo par y darles alcance de índice terapéutico efectivo. En las observaciones recién mencionadas hubo nistagmus espontáneo, al que se agregó estrabismo convergente en la Obs. Nº 1 y ataque convulsivo franco en la Nº 2. Estos hechos, unidos a malestar general y alza térmica abrupta, nos marcaron el límite de la tolerancia y por ende la baja del dosaje por ambas vías. La observación clínica posterior nos permitió mantener esta nueva dosis o aun bajarla; pero ahora, de acuerdo a índices de mayor estabilidad y valor clínico, como fueron la temperatura, mejoría clínica y líquido céfalo raquídeo.

En lo que respecta a la temperatura, es necesario precisar que ésta se mantiene sobre 37° mientras dura el tratamiento, por lo tanto, es de un valor relativo en cuanto a índice de mejoría clínica. En nuestras dos observaciones hemos podido verificar que ésta se hace normal una semana después de haber suspendido totalmente el medicamento. Es de interés hacer notar que en las sucesivas punciones se producen violentas alzas, hasta 41°, en estricta relación con ellas (Obs. 1 y 2).

El líquido céfalo raquídeo sigue un curso algo más prolongado que los dos índices anteriores y se observa que las cifras de glucosa y cloruros muestran tendencia al aumento al cabo de más o menos 15 días, en tanto que la albúmina y elementos aumentan en forma tal, que hacen creer en la agravación del cuadro meníngeo, cuando en realidad no es sino el retrato de la irritación difusa provocada por el medicamento en el canal raquídeo. La normalización relativa del líquido céfalo raquídeo sólo se obtiene un mes después de haber suspendido totalmente el medicamento.

Los periodos de descanso los hemos subordinado a estos tres factores, es decir: mejoría clínica, baja de la temperatura y normalización relativa del líquido céfalo raquídeo.

En nuestras dos observaciones el período inicial de tratamiento ha durado más o menos 2 meses y en estos 2 meses hemos obtenido la mejoría clínica completa del cuadro meníngeo, la baja de la temperatura con alzas periódicas en relación con la inyección intratecal (Obs. 1 y 2) y la normalización relativa del líquido céfalo raquídeo. En este descanso total del medicamento hemos hecho control semanal del líquido céfalo raquídeo, que aparte de darnos una visión del

estado meníngeo, junto a los otros índices, nos permite reiniciar el tratamiento antes que se produzca el cuadro completo.

En lo que respecta a la vía intramuscular, es necesario tener en cuenta que la inyección de por sí dolorosa, se hace casi intolerable a medida que transcurren las semanas, llegando a producirse infiltraciones de músculos que impiden la movilidad espontánea y que contribuyen a dar esa especie de paresia que los enfermos presentan en el curso del tratamiento. Esta dificultad puede obviarse en parte, mediante el agregado de 1 cc. de solución de procaína al 1 % por cada 4 cc. de solución de estreptomycin. En todo caso, en aquellos enfermos (Obs. 1 y 2) que han tenido un descanso prolongado en el curso del tratamiento, se ha observado la rápida mejoría de estas alteraciones.

Fenómenos intercurrentes en el curso del tratamiento.

Nos parece de interés consignar en un párrafo aparte los fenómenos intercurrentes que hemos observado en el curso del tratamiento de la meningitis tuberculosa con estreptomycin.

Estos fenómenos se refieren a efectos neurotóxicos de la droga sobre el sistema meningo encefálico, nervios craneales, fileres sensitivos de la cola de caballo y manifestaciones que corresponden a las reacciones histamínicas generales.

En las dos observaciones hemos visto, con mayor o menor intensidad que, durante el curso del tratamiento con inyección diaria de estreptomycin intratecal, se produce un estado de hiper-rigidez de los músculos de la nuca hasta llegar a la posición en opistótonos e incluso hipertonia de los miembros superiores e inferiores (Obs. Nº 1).

¡Aparentemente esta condición sugiere una agravación de los signos meníngeos; pero un hecho curioso que nos llamó la atención, es la manifiesta discordancia que existía entre la intensidad de la rigidez y la completa lucidez mental, junto a la regresión de la temperatura y otros signos meníngeos. Por otra parte, el líquido céfalo raquídeo reveló la presencia de gran cantidad de albúmina con aumento de los elementos figurados; en tanto que la glucosa y los cloruros mostraron cifras casi normales. La consideración de estos hechos nos hizo pensar que los fenómenos de hiper-rigidez y las alteraciones anotadas en el líquido céfalo raquídeo serían condicionadas por la misma droga. En efecto, con la reducción de la dosis o con la supresión de las inyecciones intraraquídeas por uno o dos días, observamos una regresión franca.

En la observación Nº 1 anotamos un fenómeno que, a nuestro parecer, ha sido un compromiso encefálico, pues se caracterizó esencialmente por tendencia muy definida al sueño profundo, casi soporoso durante 48 horas, con conservación completa de la lucidez mental y sin la interurrencia de ningún otro signo meníngeo. La chica permanecía en un sueño profundo, tranquilo; al despertarla, contestaba con plena conciencia y con un perfecto dominio de sus facultades mentales. En un principio pensamos en la agravación del cuadro; pero, luego, la observación atenta nos permitió apreciar que el estado de sopor no tenía carácter meníngeo e inculpamos a la droga, procediendo entonces a interrumpirla por 24 horas, al final de las cuales obtuvimos una vuelta a la normalidad.

La acción selectiva de la estreptomycinina por el VIII par se puso en evidencia en un caso (Obs. Nº 1). Como síntomas prodrómicos pudimos anotar: ruidos extraños, zumbido de oídos, hipoacusia y luego sordera completa. También se evidenciaron síntomas de compromiso laberíntico, como vértigo, náuseas y vómitos, que se ponían de manifiesto cuando la enfermita se incorporaba en la cama.

En una ocasión observamos, a raíz de la inyección intratecal, ligero grado de estrabismo y diplopia, que duró algunas horas (Obs. Nº 1). En el otro caso (Obs. Nº 2), a los 15 días de iniciado el tratamiento, se produjo, como único síntoma objetivo de compromiso vestibular, un nistagmus persistente con desviación lateral de más o menos una hora de duración.

Los dolores radiculares que se producen con la inyección intratecal de la droga no serían absolutamente imputables a la acción neurotóxica de la estreptomycinina, porque también lo hemos podido observar con las inyecciones prolongadas de penicilina intratecal. En consecuencia, es posible que en este caso la droga actúe sólo como sustancia extraña en el canal raquídeo.

Otros síntomas que serían atribuibles al compromiso de las fibras sensitivas de la cola de caballo, es cierto grado de paresia que se observa en el intestino y vejiga con inhibición del reflejo de la defecación y micción, al parecer de carácter reversible. Estas alteraciones obligan a menudo, cuando no se produce micción por rebalsamiento, a vaciar la vejiga por compresión de la región suprapubiana. Para la evacuación del intestino hemos procedido a administrar gran cantidad de

sustancias que obran por acción mecánica de arrastre o al sifonaje intestinal.

Entre los síntomas neurotóxicos observados durante el tratamiento, hemos visto (Obs. N° 1 y en otro no incluido en esta comunicación) que al comienzo del tratamiento se produce un pronunciado grado de insensibilidad, principalmente de las extremidades inferiores, que puede o no ser simétrica, con conservación de los movimientos de defensa.

Entre las manifestaciones que corresponden a las reacciones histamínicas generales, debemos mencionar, en primer término, por el gran malestar que provoca al enfermo, el prurito generalizado, de preferencia anovulvar y cuya intensidad llega a provocar crisis de excitación psico motora e insomnio. Este fenómeno, condicionado por la alta dosificación, no cede a ningún tratamiento habitual, salvo la supresión o disminución de la estreptomycin.

Dentro de este mismo grupo cabe mencionar la aparición de elementos micro papulosos, que se establecen de preferencia en la cara de extensión de las extremidades; junto a ellos se observaron elementos purpúricos puntiformes. Otra manifestación cutánea es la presencia de zonas rojizas en nape que se ubican en ambas mejillas.

El estudio de nuestras observaciones nos permite establecer una notoria influencia de la droga sobre la temperatura, que se manifiesta por alza térmica. La curva febril puede adquirir varios tipos en relación con la modalidad de uso de la droga. Cuando se aplica diariamente, se observa una alza de la temperatura en forma continua, que desciende cuando se disminuye la dosis intratecal (Obs. N° 2). A este respecto es de interés consignar el hecho que, no obstante la desaparición de los signos clínicos de la meningitis y la evidente mejoría de los caracteres del líquido céfalo raquídeo, se mantiene durante muchos días una temperatura sub febril de carácter remitente que, a nuestro juicio, sería también condicionada por la droga, porque hemos observado su desaparición varios días después de haber suspendido todo tratamiento.

Comentario.

En los dos casos de meningitis tuberculosa, cuyas historias clínicas hemos expuesto en esta comunicación, la estreptomycin ha tenido una eficacia que podemos conceptuar, sin temor de incurrir en una exageración, de sorprendente en el sentido de provocar la regresión rápida de la sintomatología

clínica. Esta eficacia extraordinaria se ha puesto más claramente en evidencia en la niñita de 13 años que corresponde a la Obs. N° 1. en la cual, las dosis masivas de estreptomicina, en un principio exclusivamente intrarraquídea, lograron recuperarla del coma meníngeo con fenómenos graves de compromiso bulbar. A la fecha han transcurrido 7 meses desde la iniciación de su tratamiento.

Ha tenido dos recaídas, cuya sintomatología ha consistido en ligera cefalea, temperatura ocasional durante el día, desmejoría del líquido céfalo raquídeo, que se ha manifestado por disminución de la glucosa y cloruros y aumento de las proteínas y elementos celulares. Ha mantenido siempre un espléndido estado subjetivo y no se ha observado la intercur-rencia de ningún otro signo meníngeo. Reiniciado el tratamiento en forma combinada, intramuscular e intrarraquídea, se ha observado la remisión de los síntomas antes descritos.

En el otro enfermito de 2 años (Obs. N° 2), el tratamiento se ha iniciado con síntomas meníngeos plenamente establecidos e incluso con obnubilación sensorial. Ambos pacientes muestran en la radiografía pulmonar un complejo primario tuberculoso en evolución.

En el enfermito de la Obs. N° 2, después de haber demostrado una mejoría estable, tanto clínica como del líquido céfalo raquídeo, se suspendió el tratamiento durante un mes, en cuyo lapso se han practicado semanalmente punciones de control. Durante este período el líquido céfalo raquídeo ha experimentado una mejoría espontánea, hasta llegar casi a la normalidad. Esta tendencia a la normalización la hemos observado en los dos pacientes que han tenido períodos más o menos prolongados de descanso. Es por esta razón que, a nuestro juicio, no se puede formar un concepto exacto sobre la mejoría que ha experimentado el líquido céfalo raquídeo durante el tratamiento, pues ésta se hace evidente en los períodos de descanso, durante los cuales ha dejado de ejercer la droga un efecto, al parecer, irritativo sobre las meninges.

En los dos casos, e incluso una tercera observación que no se incluye en esta comunicación por ser de muy reciente data, la mejoría clínica se ha hecho evidente más o menos al 6° día de tratamiento.

Si consideramos en conjunto el estado actual de recuperación física y subjetiva de los pacientes con meningitis tuberculosa que presentamos, podemos decir que da la impresión de niños que están en condiciones normales de salud, excepto la persistencia de alteraciones en el líquido céfalo ra-

quideo. Este es el motivo por el cual no podemos aún hablar de mejoría definitiva y, en consecuencia, debemos mostrar siempre una actitud de reserva ante la posible contingencia de nuevas reagudizaciones de la enfermedad.

Como consecuencia lógica de lo antes expuesto, cabe formular las preguntas siguientes: ¿Es posible llegar a obtener una mejoría completa y definitiva de la meningitis tuberculosa mediante el uso de la estreptomicina? ¿Cuánto tiempo requiere el tratamiento?

Debido a la escasa experiencia universal que aun se tiene respecto a los resultados de la estreptomicina en la meningitis tuberculosas y los casos relatados en la literatura extranjera, no tienen todavía un período de observación suficientemente largo, más cuando en uno de ellos se ha observado reactivación del proceso meníngeo (Hinshaw y Feldman), la recuperación completa y definitiva de la meningitis tuberculosa constituye, hoy en día, una interrogante que perdurará hasta que los ensayos que se practican en la actualidad, nos muestren en un futuro próximo, casos cuya curación sea indiscutible.

Un hecho que parece evidente, a juzgar por el período tan prolongado que requiere el tratamiento para obtener una mejoría clínica satisfactoria, como asimismo la reagudización del proceso meníngeo en el caso ya citado y en la Obs. N° 1 de nuestra comunicación es que, si bien la droga produce una regresión rápida de los signos meníngeos y subjetivos del paciente, el proceso permanece en un estado de actividad latente, debido, posiblemente, a una inhibición del crecimiento y atenuación de la virulencia del bacilo de Koch; pero se observa que durante los períodos de descanso es susceptible de adquirir nuevamente su actividad.

Consecuente con lo que acabamos de exponer, y siguiendo la técnica sobre la cual hemos hecho referencia, el tratamiento debe ser mantenido por un tiempo prolongado. Durante los períodos de descanso es necesario asumir una actitud de expectación, para reiniciarlo inmediatamente ante cualquier indicio de reagudización, revelado tanto por los signos clínicos como por el examen del líquido céfalo raquídeo, cuyo control debe practicarse periódicamente.

En nuestro concepto, tanto más cuando existen lesiones objetivas a la pantalla de compromiso pulmonar, el tratamiento debe ser necesariamente mantenido por un mínimo de 10 a 12 meses, o sea, durante un lapso al final del cual habitualmente se observa la calcificación del proceso pulmonar de la primo infección tuberculosa.

Sumario.

1º Dos pacientes con meningitis tuberculosa, probada bacteriológicamente, fueron tratados con estreptomicina.

2º La cantidad de droga usada ha sido la más alta hasta la fecha. Se usó la vía intramuscular e intratecal.

3º El niño de 22 meses recibió 50 gramos en los 2 primeros meses de tratamiento. La niña de 13 años recibió 136 gramos en los primeros 5 meses.

4º Ambos pacientes presentan un foco activo de tuberculosis pulmonar. Hemos observado que con esta terapia se observa mejoría ya en la primera semana. Nuestros pacientes, después de 4 y 7 meses de tratamiento, están clínicamente bien.

5º Junto al tratamiento y como consecuencia de él, observamos: dolores radiculares; convulsiones; estrabismo transitorio; exageración de los signos menígeos y gran prurito.

6º Creemos que la terapia con estreptomicina debe mantenerse mientras existan focos tuberculosos activos.

Summary.

- 1) Two patients with bacteriologically proved TBC meningitis have been treated with streptomycin.
- 2) As far as we know the drug dosage has been the largest one used in this condition. The combined intramuscular and intrathecal routes were used.
- 3) A total amount of almost 50 Gm. of streptomycin were administered to a 22 months old boy in the first two months of treatment. A thirteen years old girl received over 136 Gm. on the first five months with intermittent rest periods.
- 4) Both patients also show an active focus of pulmonary tuberculosis. So far, we have observed a definite improvement with this type of therapy which was evident even on the first week and now, after four and seven months of treatment our two cases are clinically well.
- 5) Along with treatment we observed side effects of the drug consisting on: radicular pain; convulsions; transient strabismus; exaggeration of the meningeal signs and a marked prurito.
- 6) We think the streptomycin therapy should be maintained as long as there is any active TB focus. In our cases the lungs.

Bibliografía.

- 1) COOKE, DUNPHY and BLAKE. — Mencionados en la publicación del National Research Council. J. A. M. A. Vol. 132, pág. 4. 1946..
- 2) NATIONAL RESEARCH COUNCIL. — Streptomycin in infections. The J. A. M. A. Vol. 132, pág. 4. 1946.
- 3) NATIONAL RESEARCH COUNCIL. — Streptomycin in infections. The J. A. M. A. Vol. 132, pág. 70. 1946.
- 4) FINLAND MAXVELL and MURRAY. -- Streptomycin resistance. The J. A. M. A. Vol. 132, pág. 16. 1946.
- 5) NICHOL R., DONALD and HERREL, E. W. — Streptomycin. The J. A. M. A. Vol. 132, pág. 200. 1946.
- 6) HINSHAW y FELDMAN. — Treatment of Tuberculosis with Streptomycin. The J. A. M. A. Vol. 132, pág. 778. 1946.
- 7) OTTEMBERG, DONALD and BONDI, AMADEO. — Streptomycin Therapy. The J. A. M. A. Vol. 132, pág. 634. 1946..
- 8) KRAFCHICK L., LOUIS. — Tuberculosis Meningitis. The J. A. M. A. Vol. 132, pág. 375. 1946.
- 9) HEWITT, L. W. and CURRY, D. J. — Pharmacodynamic effect in man of Streptomycin containing a histamine like factor. The Journal of Lab. and Clin. Medicine. Vol. 32, pág. 42. 1947.