Casos clínicos

TUBERCULOSIS MILIAR AGUDA EN LACTANTE DE 7 SEMANAS TRATADA CON ESTREPTOMICINA Y ACIDO PARA-AMINOSALICILICO. CURACION

Por los Dres. OSCAR CORREA B. y JULIO ALLIENDE A.

Hospital L. Calvo Mackenna, Cátedra de Clínica Pediátrica del Prof. A. Ariztia.

Hecho de sobra conocido es la gravedad de la infección tuberculosa en el primer trimestre de la vida^{1 2 3 4 5 6}, período durante el cual, si bien se registran curaciones^{7 8 9 10}, éstas, hasta donde nuestra información alcanza, no han sido aún observadas en formas de miliar aguda en lactantes de pocas semanas de edad.

Diversos autores se han referido a las características clínicas y anatómopatológicas que reviste la tuberculosis en el período de vida antes señalado. Ariztia, entre nosotros, junto con tocar estos aspectos, ha llamado la atención sobre el número relativamente alto de lactantes con tuberculosis precoz, de las primeras semanas, ello no obstante la separación inmediata del niño de su madre. Este hecho, en desacuerdo con estadísticas extranjeras, lo induce a suponer la existencia, en nuestro medio, de una mayor frecuencia de contagio connatal.

En las líneas que siguen presentamos la historia de un lactante de 7 semanas de edad, afectado de tuberculosis miliar aguda, en quien este proceso evolucionó favorablemente.

Observación clínica.

Marcelina P. Obs. N° 48/2167.

Ingresa al Servicio de Asilo del Hospital Luis Calvo Mackenna el 28 de abril de 1948, de 1 mes 14 días de edad, enviada de la Maternidad Angel Custodio Sanhueza por el Servicio Social de la Casa Nacional del Niño.

Entre sus antecedentes hereditarios se señala que la madre, de 21 años, soltera, hija

de araucanos, falleció en la Maternidad arriba mencionada 26 días después del parto. Su historia clínica consigna signos y síntomas de un cuadro séptico, con compromiso intenso, en los últimos días, de ambos pulmones, cuyo examen revelaba focos múltiples de condensación. Dado el hecho de no haberse controlado la enferma su embarazo en ningún servicio asistencial y la circunstancia de no contar el establecimiento antes mencionado con servicio de anatomía patológica, no fué posible precisar la naturaleza exacta del proceso, pero existió fuerte sospecha clínica, tanto por la evolución de él como por su respuesta a los antibióticos, que se tratase de una diseminación tuberculosa. La madre había tenido otro hijo, 3 años antes, de padre distinto, el cual, por los datos proporcionados, parecería gozar de buena salud; vive en el campo, en la región sur del país, con los abuelos maternos. Del padre, que es panificador, de 25 años, se ignoran antecedentes médicos.

La niña nació de embarazo de término, en parto normal, atendido en la Maternidad antes citada. Peso y talla de nacimiento: 3,050 g y 48 cm, respectivamente. Fué amamantada por su madre durante 10 días, edad a partir de la cual, por agravación del estado de aquélla, se instituyó Eledón, alimento con el cual se la mantiene hasta el momento de su traslado a nuestro servicio.

El examen en Policlínica, el día de su admisión, revela un lactante en posición activa, lúcido, con intertrigo glúteo-genital, pániculo adiposo escaso y pequeña hernia umbilical. Temperatura: 36,8°; peso: 3,400 g; talla: 52,5 cm; circunferencia del cráneo: 33,5 cm; circunferencia del tórax: 36,5 cm. Examen visceral: negativo. Se indica alimentación con Eledón, 5 x 100 al 5 %.

Desde su llegada al Servicio el lactante presenta temperaturas subfebriles, de 37,5° y 38°, intermitentes durante los primeros días, que luego se hacen permanentes, alrededor de 38°.

Radiografía 1 (8-V-48).

Radiografía 2 (2-VII-48).

Evolución radiológica de Marcelina P. Se publican sólo las radiografías más representativas.

con ascensos ocasionales a 39°, que no interfieren en su ánimo y apetito, en general conservados (gana 300 g en 2 semanas). Los exámenes y reacciones de laboratorio solicitados al ingreso dieron el siguiente resultado: Pirquet y Mantoux 1 x 1,000: (—); Mantoux 1 x 100: positivo ++; Kahn y Kline: (—). Orina: glóbulos de pus. Hemograma: glóbulos rojos, 2,760,000; glóbulos blancos, 11,300; hemoglobina, 10.8 g %; fórmula: basófilos, eosinófilos y

mielocitos, 0; juveniles, 2; baciliformes, 16; segmentados, 26; linfocitos, 54 y monocitos, 2; anisomacrocitosis de regular intensidad. Radioscopia de tórax: cisuritis horizontal derecha. Sedimentación: 35 mm. x hora. Examen de esputo (contenido gástrico), directo y cultivo: (—).

En los días siguientes la temperatura se estabiliza alrededor de 39°, aparece aleteo y estridor nasal, tos ronca, en accesos cortos, de-

Radiografía 3 (27-VII-48).

Radiografía 4 (16-XII-48).

Radiografía 5 (11-II-49).

Radiografía 6 (12-VIII-49).

caimiento, cianosis y disnea (80 x minuto). Al examen físico se comprueban estertores roncantes en ambos campos, broncofonía en la base derecha y hígato y esplenomegalia de 5 y 2 cm, respectivamente. Una radiografía pulmonar practicada a esta altura es informada como sigue: sombras densas, confluentes, de infiltración pulmonar en la base e hilio derechos. Sombras micronodulares en ambos campos pulmonares (radiografía N° 1 y gráfico 1).

En atención a la naturaleza y gravedad del proceso se instituye tratamiento con estreptomycin, a razón de $\frac{1}{2}$ gramo al día, cantidad que se fracciona en dosis iguales, cada 3 horas (8 veces). Además, la niña se coloca a alimentación con mezcla de leche humana y Eledón e inician transfusiones de sangre para combatir la anemia. Durante las primeras semanas el estado de la niña es grave: presenta fiebre alta permanente, inapetencia marcada, baja de peso, el hígado rebasa la línea umbilical, el bazo crece hasta ocupar parte de la fosa ilíaca izquierda, la hernia um-

bilical aumenta al tamaño de una manzana pequeña y aparece supuración del oído izquierdo, a la que, en el curso de pocos días, se agrega parálisis facial periférica, con marcado infarto ganglionar cervical. Radioscopia (figura 3, gráfico 1) de tórax hecha el 24-V-48 revela: adenopatía hilar derecha, sombras confluentes de infiltración en los tercios superior y medio derechos, cisurititis horizontal derecha, sombras micronodulares diseminadas en ambos campos.

La niña se mantiene en las condiciones antes descritas durante alrededor de 4 semanas, lapso a partir del cual la curva térmica muestra tendencia decreciente y el ánimo mejora, si bien el peso acusa descensos leves, pero continuos, hecho este último que persiste durante 3 a 4 semanas, para en adelante estabilizarse alrededor de 3,300 g, hasta los 5 meses, edad en que inicia progresos lentos. Durante el segundo y tercer mes de terapia estreptomycinica se asiste a la desaparición completa de la fiebre, al igual que de la sintomatología física pulmonar, la otorrea cesa,

Radiografía 7 (30-III-50).

Radiografía 8 (5-VI-50).

disminuye la parálisis facial y se aprecia notable regresión de las masas ganglionares del cuello, así como de la hígato y esplenomegalia. Conviene a esta altura hacer presente que desde la quinta semana de uso de la estreptomycin, la administración de ésta, en

para-aminosalicílico (Sanipiról, Samitas), medicamento recién aparecido en el mercado, el que se da a dosis de 2 g al día (1 gragea 4 veces).

Está demás señalar que junto al tratamiento antes indicado se recurrió a administra-

Gráfico 1 — Marcelina P.

Obs. 48/2167 — Hosp. Luis Calvo Mackenna, Servicio de Asilo.

lugar de intervalos de 3 horas, se espacia a cada 6 horas (dosis de 125 mg cada una), pauta que se mantiene hasta completar 3 meses de tratamiento, momento a partir del cual se reduce la dosis diaria a 400 mg, cantidad que se reparte en 3 inyecciones iguales (133 mg), cada 8 horas. Desde esta época, además, se asocia a la estreptomycin ácido

ción de dosis altas de vitaminas A, C y D y de levadura de cerveza, así como a dietética apropiada, que consideró substitución paulatina de la mezcla de leche humana y Eledón, mencionada en un comienzo, por mamaderas de leche de vaca), primero 2/3 8 % cítrica, después total al 6 y 10 % y sopa de Malta-Keller hasta llegar a régimen completo a los

11 meses de edad (3 x 180 leche total 10 % cítrica, 1 x 180 puré leche total y 1 x 160 sopa sémola, + 60 puré verduras + 30 higado + 10 mantequilla, 1 plátano y 60 cc de jugo de limón o naranja).

El tratamiento medicamentoso se continuó en la forma antes señalada, durante 6 meses 18 días (se inició el 13-V y se suspendió el 2-XII-48), tiempo durante el cual la niña recibió 90 g de estreptomina y 245 g de ácido para-aminosalicílico. Es digno de hacer notar que durante el tiempo de tratamiento no se observaron signos tóxicos, dependientes de las drogas, ello no obstante, como se vió, las altas dosis diarias de estreptomina empleadas (140 mg/kg de peso corporal en los 3 primeros meses y alrededor de 110 mg/kg posteriormente).

En cuanto a la evolución radiológica de la niña, seguida en forma periódica por películas y radioscopias (radiografías y gráfico 1), la imagen registrada a la iniciación del tratamiento empeoró durante los 75 primeros días (aumento de la extensión de las sombras de infiltración y número de nódulos), para en adelante no apreciarse cambios en numerosos controles, hasta los 6 meses. Edad en que se comprueba ligera regresión de las sombras de condensación y diseminaciones, que poco a poco progresa, para evidenciarse ya a los 9 meses comienzos de calcificación en el hilio derecho y base izquierda. Posteriormente, el proceso de calcificación se acentúa, con aparición también de múltiples calcificaciones en correspondencia de los ganglios del cuello y axilas, hasta obtenerse a los 2 años 3 meses, curación radiológica total.

Respecto al resultado de otros exámenes, la sedimentación, mantenida alrededor de 25 mm x hora durante los primeros meses, fué paulatinamente descendiendo hasta no sobrepasar, salvo exámenes aislados, cifras de 10 mm desde el año de edad. La investigación del bacilo de Koch hecha en el esputo (contenido gástrico), examen solicitado a intervalos frecuentes, resultó positiva al examen directo (baciloscopia) en 2 ocasiones (22-XII-48 y 7-I-49; cultivo de iguales muestras fué negativo) y al cultivo en medio de Sweeny positiva también en 2 oportunidades (6-VIII-48 y 3-II-48; el examen directo de estas muestras había sido negativo). En cuanto a la búsqueda del bacilo en la orina, secreción ótica y líquido cefalo raquídeo, tanto el examen directo como cultivo, en numerosas ocasiones, dieron resultados negativos.

La piuria comprobada al ingreso disminuyó de intensidad en forma paulatina, hasta desaparecer completamente al mes y medio de iniciado el tratamiento. El compromiso ótico, por su parte, se mantuvo, en lo que a la supuración se refiere, sin cambios apreciables durante el primer mes de terapia, para en adelante disminuir en forma notable, hasta cesar

totalmente poco después de 2 meses. La parálisis facial, igualmente, luego de persistir sin modificaciones ostensibles al comienzo del tratamiento, evidenció discreta regresión a fines del segundo mes, que después continuó lentamente, para llegar a comprobarse sólo leve paresia durante el quinto mes y mejoría completa en el curso del sexto.

Respecto a la evolución ponderal de la niña, desde el 4º mes de vida, en que el descenso de la curva se detuvo, ésta se estabilizó durante 1 mes alrededor de 3,300 g, para en adelante iniciar progresos lentos, de más o menos 150 g mensuales, hasta los 8 meses, edad que la niña alcanza con 4 kg. Desde este mes y, paralelamente a marcada mejoría radiológica, se apreciaron incrementos ponderales importantes, en general sobre 500 g al mes, con lo cual ella llega a los 11 meses con 5,780 g; 14 meses, 6,740 g; 17 meses, 8,400 g; 20 meses, 9,660 g; 2 años 1 mes, 10,700 g y edad actual, 2 años 6 meses, 12 kg. La talla, por su parte, registró en todo este tiempo las siguientes cifras: 6 meses, 57 cm; 1 año, 66 cm; 1 año 5 meses, 74 cm; 2 años, 80 cm y 2 años 6 meses, 89 cm. Es superfluo hacer presente que junto al notable desarrollo pondestatu- ral observado desde los 9 meses, se comprobó un marcado progreso en la dentición, osificación del cráneo, funciones estático-dinámicas y despertar psíquico.

Comentario.

Es innegable que la evolución del caso, dada su corta edad, sólo puede ser calificada de excepcional. Ello resulta claro si recordamos el grave compromiso clínico —fiebre alta permanente, cianosis, disnea, pinria, otitis supurada con parálisis facial— que acusaba la niña a la iniciación del tratamiento, así como sus intensas lesiones radiológicas —sombras de adenopatía e infiltraciones y siembra miliar profusa de ambos campos. Es de lamentar que la incertidumbre diagnóstica sobre el proceso materno no nos permita contar con un antecedente, que unido a la precocidad de la infección, pudiera, en parte, dar apoyo a la posibilidad de tuberculosis congénita (connatal), sin, claro está, poder de ninguna manera excluir —sin duda lo más probable— la infección postnatal, ya que el período de incubación de ésta, como ocurre en las infecciones graves, queda de sobra comprendido, en nuestro caso, dentro del lapso transcurrido has-

ta la aparición de los síntomas. Sobre este particular, las características clínicas del cuadro no arrojan mayor luz, sabido que si bien en los tipos congénitos de infección hay una más alta frecuencia de compromiso hepático y ascitis, la sintomatología general y local, en la mayoría de los casos, no ofrece diferencias ostensibles.

Respecto, ahora, a la evolución de la niña bajo influencia del tratamiento con estreptomycin, ella puede decirse que se conformó a las características observadas por diferentes autores¹¹ en la tuberculosis miliar de la infancia, tratada con esta droga y que comprende, en un primer período, notoria mejoría subjetiva, para sólo tiempo después, transcurridos algunos meses, hacerse evidente regresión radiológica. Sin negar la importancia, tal vez decisiva, que la estreptomycin y ácido para-aminosalicílico^{12 13 14}, pueden haber jugado en el curso favorable de la infección tuberculosa en este lactante, creemos que el aislamiento precoz de él, que evitó superinfecciones, junto con las satisfactorias condiciones higiénico-dietéticas en que se le tuvo, fueron sin duda factores de éxito no desdenables.

Un punto que seguramente ha de llamar la atención es el hallazgo de bacilos de Koch en el examen directo y cultivo del esputo después de suspendido el tratamiento medicamentoso. Estimamos que este hecho no se ha de considerar como excepcional, sabido, cómo Sédallion y colaboradores¹⁵ y Farber e Eagle¹⁶ lo han demostrado, que las concentraciones sanguíneas a que alcanza la estreptomycin en tratamientos corrientes son sólo de efectos bacteriostáticos y que la eliminación de los bacilos y curación de las lesiones dependen fundamentalmente de los mecanismos inmunitarios propios del organismo, los que, por lo general y, sobre todo, en lactantes, requieren, en los casos afortunados, de largos meses para cumplir esta labor. En consecuencia, no cabe derivar de la comprobación anterior una con-

clusión de ineficacia de las drogas empleadas, opinión que se ve apoyada por los trabajos de Demerec¹⁷, que han puesto en evidencia que, a diferencia de lo que ocurre con la penicilina en que dosis altas de ella evitan el desarrollo de cepas resistentes, con la estreptomycin esto no es posible, debido a que la resistencia bacteriana a esta droga no es consecuencia de su uso, sino se origina espontáneamente por cambios comparables a las mutaciones de los genes.

Resumen.

Los autores describen la historia de un lactante de 7 semanas de edad, afectado de tuberculosis miliar, cuya evolución hacia la curación total, permite registrarlo como caso de excepcional rareza. El diagnóstico se basó en reacción de Mantoux 1 % positiva ++, hallazgo de bacilo de Koch al examen directo y cultivo del esputo (contenido gástrico), imagen radiológica de adenopatía, condensaciones y siembra miliar profusa de ambos campos y sintomatología clínica caracterizada por fiebre de 39°, aleteo nasal, cianosis, disnea, marcado infarto hepatoesplénico, piuria y otitis media supurada izquierda, complicada de parálisis facial.

El tratamiento incluyó el empleo combinado de estreptomycin y ácido para-aminosalicílico, en dosis de 500 mg diarios al comienzo y 400 mg después de la primera y 2 g al día del segundo, terapia que se extendió durante 6½ meses. Se recurrió, además, a uso amplio de vitaminas A, C y D y de levadura de cerveza. Digno de destacar en la evolución fué la notable mejoría subjetiva observada ya en las primeras semanas de tratamiento, ello en contraste con la ausencia de modificaciones radiológicas, característica que se mantuvo hasta los 6 meses, época en que se empezó a hacer evidente ligera regresión lesional, que posteriormente continuó hasta la curación total obtenida a los 2 años 3 meses de edad.

Summary.

The authors report an extremely rare case of cured miliary tuberculosis in a 7-week-old infant. The diagnosis was based on a positive intracutaneous tuberculin reaction (Mantoux 1 % ++), recovery of tubercle bacilli on stained smear and by culture (gastric lavage), a typical X-ray picture of miliary tuberculosis and clinical symptomatology characterized by fever of 39°, cyanosis, dyspnea, marked enlargement of liver and spleen, pyuria and suppurative otitis media complicated by facial paralysis.

The treatment included streptomycin (500 mg daily at the beginning and 400 mg thereafter) and para-aminosalicylic acid (2 gm per day) throughout 6 and one-half months and ample use of vitamins A, C, D and brewer's yeast. An interesting fact to point out during the course of therapy was its early beneficial effect on subjective symptoms in contrast to persistence of the X-ray condition, which began to improve only six months later and continued then until the complete recovery obtained at the age of 2 years and 3 months.

Bibliografía.

- 1.—SIMON, G. y REDEKER, F. — Manual Práctico de Tuberculosis Infantil. Morata. Madrid. 1941.
- 2.—WALLGREN, A. — Tratado de Tuberculosis Infantil. El Ateneo. Buenos Aires. 1940.
- 3.—SCROGGIE, A. — La Tuberculosis en el Lactante. La Nación. Santiago. 1925.
- 4.—NELSON, W. — En Brennemann's Practice of Pediatrics. Prior. Hagerstown, Md. 1948.

- 5.—FINKELSTEIN, H. — Tratado de las Enfermedades del Lactante. Labor. Barcelona. 1941.
- 6.—GARRAHAN, J. — Medicina Infantil. El Ateneo. Buenos Aires. 1946.
- 7.—ARIZTIA, A. — Sobre el problema de la tuberculosis en el primer trimestre de la vida. Arch. Argentinos de Pediatría 14: 3, julio de 1940.
- 8.—ARIZTIA, A. — La tuberculosis en el primer trimestre de la vida. Arch. Uruguayos de Pediatría 11: 806, octubre de 1940.
- 9.—MORAGA, G. y GARCIA, G. — Consideraciones médico-sociales sobre la tuberculosis del lactante. Rev. Chilena de Pediatría 9: 72, febrero de 1938.
- 10.—MORAGA, G. y GARCIA, G. — Procesos pulmonares agudos en lactantes tuberculosos. Rev. Chilena de Pediatría 9: 311, junio de 1938.
- 11.—FANCONI, G. y LOEFLER, W. — Streptomycin und tuberkulose. Benno Schwabe & Co. Verlag. Basel. 1948.
- 12.—CARSTENSEN, B. y SOEDERHJELIN, L. — Miliary tuberculosis treated with para-aminosalicylic acid (PAS) and with para-aminosalicylic acid and streptomycin. Nordisk Medicin 40: 2039, 5 de noviembre de 1948. Citado en J. A. M. A.
- 13.—BLOCH, R.; VENNESLAND, K.; ELERT, R. y GOMORI, G. — Effect of streptomycin, para-aminosalicylic acid (PAS) and their combination on tubercle bacillus in vitro and in vivo. Ann. Rev. of Tuberculosis 52: 554, mayo de 1949.
- 14.—COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY. — Current status of the chemotherapy of tuberculosis in man. J. A. M. A. 142: 850, 4 de marzo de 1950.
- 15.—SEDALLION, P.; MOINECOURT, J.; VIALTAL, M. y otros. — Le traitement de la tuberculose miliaire par la streptomycine. Journal de Médecine de Lyon 29: 461, 5 de julio de 1948.
- 16.—FARBER, S. y EAGLE, H. — Streptomycin therapy of tuberculosis. California Medicine 69: 6, julio de 1948.
- 17.—DEMEREZ, M. — Origin of bacterial resistance to antibiotics. Journal of Bacteriology 56: 369, julio de 1948.