

Actualidad

MENINGITIS TUBERCULOSA *

Dr. SANTIAGO MUZZO PONS

Médico Jefe del Servicio de Pediatría — Hospital E. Deformes, Valparaíso

Pocas son las enfermedades que han sufrido un cambio tan radical en su tratamiento y pronóstico como la meningitis tuberculosa. Muchos recordamos la triste época en que con horror hacíamos este diagnóstico, pensando en lo desarmados que nos encontrábamos para combatir esta enfermedad, verdadero fantasma del pediatra y del internista.

Es muy interesante hoy, que podemos observar un cambio tan fundamental en la evolución de la meningitis tuberculosa, estudiar algunos aspectos de esta enfermedad, que por los modernos tratamientos ha tomado caracteres clínicos tan diferentes de la antigua enfermedad.

Las formas graves de evolución lenta de la meningitis tuberculosa tratada. El Profesor Debré ha descrito bajo este nombre aspectos totalmente desconocidos de esta enfermedad antes de la era de los antibióticos. Corresponden a estados de equilibrio más o menos precario entre la tendencia evolutiva de la enfermedad y la actividad del tratamiento, en la cual hay largas fases de estabilización de las lesiones seguidas de pousées evolutivas.

Las condiciones de la aparición de estas formas lentas son tres:

1) Cierta resistencia del bacilo a la estreptomycin. El antibiótico puede en estos casos impedir una evolución subaguda mortal, pero es incapaz de traer la curación.

2) Un tratamiento insuficiente de la meningitis en su comienzo. Esta condición se realiza cuando, voluntariamente o no, se hace solamente el tratamiento por vía intramuscular.

3) Un diagnóstico muy tardío, que no permite tratar al niño sino cuando el pronóstico es ya sombrío.

En el hecho estas tres condiciones se re-

sumen en una: ineficacia parcial del antibiótico. Aunque aun no se conoce muy bien la anatomía patológica de estas formas lentas, el Prof. Debré cree que son antes que todo la consecuencia de una hipertensión intracraneana crónica.

El aspecto clínico de estas formas es bastante variado y de esta manera la escuela francesa describe cuatro:

1) Forma tórpida. Se realiza cuando la meningitis, siendo tratada precozmente, lo es sólo por vía intramuscular. Este hecho se puede producir por un error diagnóstico o también como conducta terapéutica. Se produce un "ralentissement" considerable en la evolución, de tal modo que después de algunas semanas el aspecto del enfermo es muy diferente de una meningitis grave; un examen superficial podría conducirnos a hacer un pronóstico favorable, mientras que la evolución posterior es lo más a menudo severa, con síntomas de hipertensión intracraneana (trastornos de la papila o dehiscencia de las suturas) con un retardo psíquico hipersomnia, incontinencia esfinteriana, temblor de tipo extrapiramidal, clonus de ambos pies; su pronóstico es malo; pero su gravedad depende más del error terapéutico inicial que de las lesiones que puedan existir. Si el tratamiento deficiente del comienzo permite el desarrollo de una cepa resistente, se asiste a una recaída generalmente fatal, a pesar de nuestros recursos terapéuticos. Si, por otra parte, esta resistencia de los bacilos no aparece, si el tratamiento antibiótico resulta eficaz, la mejoría es posible y hasta los trastornos graves, que se habían observado, pueden no dejar secuelas.

2) Formas con síndrome parkinsoniano. Corresponde a una estabilización de la meningitis en un estado en que las lesiones

* Observaciones recogidas en reciente viaje a Europa.

encefálicas son más avanzadas que en los casos precedentes. La hipertensión intracraneana se desarrolla progresivamente, pero en forma constante y la dilatación de los ventrículos es considerable. Los signos hemipléjicos son frecuentes. Entre los signos conocidos de meningitis crónica se encuentra: incontinencia esfinteriana, clonus invencible del pie y trastornos de la conciencia. Hay, además, obnubilación, hipersomnia, bradipsiquia. Pero el elemento más característico es el síndrome parkinsoniano: temblor, rigidez, bradicinesia, conservación de actitudes.

3) Formas con rigidez de descerebración. Estas formas tienen un cuadro clínico que no se observa sino que en el curso de meningitis tratadas con un retardo serio. Es favorecida por la edad, siendo más frecuente en el lactante hasta los 2 años. Es más raro en el niño mayor y excepcional después de los 6 años.

Los principales caracteres de las formas de rigidez de descerebración son los siguientes: la rigidez de descerebración o de decorticación aparece en el curso de las meningitis muy graves, con tratamiento tardío y en las cuales existía desde su comienzo una hipertensión intracraneana considerable. La aparición de la hipertonía es en general precedida por trismus y una pronación permanente de los antebrazos y puño cerrado. En este estado coexisten a menudo otras manifestaciones de hipertensión permanente como: incontinencia esfinteriana, trastornos de la conciencia, temblor, clonus invencible de los pies.

En seguida se instala una gran contractura, dolorosa, irreducible, con ataques convulsivos, hipertónicos. En la forma que corresponde más fielmente a la descerebración experimental, los cuatro miembros están en extensión, manos en pronación, puños cerrados, nuca y tronco incurvados. A veces se asocia la flexión de los miembros superiores (actitud de decorticación).

Es un hecho conocido que las grandes hidrocefalias pueden provocar una actitud de descerebración que corresponde a un sufrimiento profundo de todas las vías de regulación del tonus. El pronóstico es muy malo y estos niños están expuestos a infecciones agregadas, ya sea pulmonares (por trastornos de la deglución) o meníngeas.

4) Formas con contracturas en flexión. Se observan en el curso de formas graves y

prolongadas de la meningitis tuberculosa. Su aspecto recuerda a la meningitis cerebro-espinal epidémica prolongada caquectizante y es la de pronóstico menos malo. Los cuatro miembros están en flexión forzada sobre el tronco, mientras que la nuca y el raquis están fuertemente incurvados hacia atrás. Aun más, la hipertensión intracraneana, los trastornos profundos de la conciencia y del estado general, la incontinencia esfinteriana forman parte del cuadro clínico habitual. La mejoría ha sido observada sin secuela, salvo en casos de hemiplejía asociada.

La gravedad del pronóstico está ligada a la duración de la evolución, que favorece la extensión de las lesiones y hace correr el riesgo de una resistencia secundaria del bacilo a la estreptomocina.

Etiología de la meningitis tuberculosa. Hay algunos hechos y conceptos que es interesante recordar. Así por ejemplo, se ha podido deducir de estudios practicados en la clínica del Prof. Debré que el 80% de las meningitis tuberculosas se producen al año siguiente de la primoinfección. Que por cada 5 meningitis se encuentra una tuberculosis miliar pulmonar. Que una vez sobre 6 se encuentran tubérculos coroideos al examen del fondo de ojo. Que en presencia de una diseminación las posibilidades de una meningitis son tanto más grandes cuanto más fina, más difusa y más intensa sea la diseminación. Que la meningitis tuberculosa es mucho más frecuente durante los primeros 5 años de vida que entre los 5 y 15. Que las meningitis asociadas a una tuberculosis miliar tienen mejor pronóstico por dos razones: primero, porque la tuberculosis miliar es más sensible a la estreptomocina y segundo, porque en estos casos la meningitis se diagnostica y trata más precozmente, y por último, que el contagio masivo favorece la diseminación; la meningitis y aumenta la gravedad de ella, de donde se deduce la gran importancia que tiene la localización precoz del foco infectante.

Bacilos de Koch resistentes. Puede ocurrir que un niño atacado de meningitis tuberculosa, cuyo diagnóstico se ha hecho precozmente, en buenas condiciones generales, consciente, con un electro-encefalograma normal, a pesar del tratamiento estreptomocínico se agrave y muera en 15 días como antes ocurría con esta enfermedad. Este niño no ha recibido jamás estreptomocina, pe-

ro la encuesta etiológica indica que ha estado en contacto algunos meses antes con un tuberculoso que eliminaba bacilos y que había sido tratado por este antibiótico. Es ésta una eventualidad grave y nueva que viene a agregarse a otras ya conocidas y debida al contagio por cepas de bacilos ya resistentes a la estreptomycinina.

Para poder afirmar estos hechos es indispensable hacer previamente la prueba de la resistencia bacteriológica y, además, tener una cepa control. En la clínica del Prof. Debré se usa la cepa H 37 R. V. desde el año 1950 y califican como cepas absolutamente resistentes aquéllas en las cuales se necesita por lo menos 10 veces más estreptomycinina para obtener la inhibición de la cepa que la cepa testigo.

Otras veces esta resistencia se puede obtener en el curso de un tratamiento o después de una recidiva. Para adquirir la resistencia se necesitan 2 a 3 meses. Clínicamente no se pueden reconocer las meningitis a bacilos resistentes y es sólo la prueba de la resistencia bacteriológica o la falta de éxito del tratamiento lo que hace pensar en ella.

Naturalmente el fenómeno es más difícil de despistar cuando se trata de una adquisición secundaria de la resistencia, ya que generalmente se trata de formas graves, cuya evolución ha sido desfavorable, a pesar del tratamiento. Encuentran que estas cepas primitiva o secundariamente resistentes pueden presentarse hasta el momento, en un 5 a 10% de las meningitis, lo cual, como sabemos, es susceptible de aumentar con el tiempo.

De esto se deduce que es importante estudiar en toda meningitis tuberculosa la posibilidad que sea producida por bacilos resistentes, aunque el niño no haya recibido jamás antibióticos. Debe hacerse el cultivo y la inoculación al cuy. Es indispensable aislar y probar la cepa, pero, bien entendido, que como este estudio es tardío, debe iniciarse siempre oportunamente el tratamiento y variarlo después de acuerdo con los resultados. Debemos, en todo caso, evitar los tratamientos incompletos de la tuberculosis pulmonar, causantes de la propagación de cepas resistentes a la estreptomycinina.

Últimas investigaciones sobre la concentración de estreptomycinina en el líquido céfalo-raquídeo durante el tratamiento de la

meningitis tuberculosa. La escuela italiana y especialmente la Clínica del Prof. Frontali, en Roma, hace ver la importancia que tiene para el tratamiento de la meningitis tuberculosa el conocer la concentración de la estreptomycinina en el líquido céfalo-raquídeo. Demuestran que con inyecciones intramusculares estas concentraciones pueden variar entre 5 y 10 gamas y a veces hasta 70 y que es mayor cuanto más agudo e intenso es el proceso meningítico. No siempre las cantidades inyectadas intramuscularmente provocan concentraciones en el líquido de acuerdo con la dosis inyectada y así pequeñas dosis pueden provocar una concentración mayor que dosis más altas y viceversa.

El Dr. Midulla, Asistente de la Clínica del Prof. Frontali, es autor de un método sencillísimo para determinar la concentración de estreptomycinina en el líquido céfalo-raquídeo y también la resistencia del bacilo al antibiótico. No detallaremos esta técnica para no alargar esta exposición, pero debemos hacer presente que ambas pruebas las practican en todos los enfermos y es de acuerdo con ellas que aplican las dosis de antibióticos, siendo en general las dosis de estreptomycinina usadas de 20 a 30 mgrs. por kgr. por vía intramuscular y 2 a 3 mgrs. por kg. por vía intrarraquídea diariamente.

PAS intrarraquídeo en la meningitis tuberculosa. El PAS dado por vía bucal penetra en una proporción muy débil en el líquido céfalo-raquídeo. Cuando se administra por vía intravenosa esta proporción es mucho más elevada, pero variable de un día a otro y de uno a otro caso. Es, pues, lógico utilizar el PAS por vía intrarraquídea para obtener concentraciones elevadas y durables y esto lo hace la escuela del Prof. Debré.

Han podido comprobar que el producto es bien tolerado, aun por vía ventricular. Se puede usar durante varios meses consecutivos y en algunos casos más de un año.

La técnica del tratamiento intrarraquídeo es un poco más delicada que con la estreptomycinina. Los accidentes resultantes de un error pueden ser más frecuentes.

La solución de PAS debe ser hecha en agua destilada y no en suero fisiológico. Debe ser isotónica a 3,3%. Puede ser irritante si se aparta de esta concentración. Es preciso preparar la dilución en el momento

de usarla, al lado de la cama del enfermo, lo que complica algo la tarea del médico. Toda solución que no sea reciente es peli-grosa.

El PAS en polvo se coloca en ampollas de 1 gramo. Esta se diluye en 5 cc. de agua destilada (primera solución al 20%). En una jeringa se toman 5 cc. de agua destilada y se agrega 1 cc. de la solución al 20% y de este modo se obtiene la dilución conveniente que puede ser usada inmediatamente. Los límites de las dosis a utilizar son bastante estrechos. Varían entre 0,65 a 0,10 por inyección, o sea, 1 cc., 3 a 5 cc. de la solución. Estas dosis permiten curas prolongadas muy bien toleradas. El PAS es inyectado al mismo tiempo que la estreptomycin, 2 veces por día al principio y después una diariamente. La vía intraventricular se usa tanto como la vía lumbar.

Ciertos accidentes pueden producirse en el curso del tratamiento. Los más frecuentes son los dolores. La inyección de PAS es a veces más dolorosa que la estreptomycin. Basta reducir la dosis a 0,10 o 0,05 para que éstos pasen. En raros casos ha sido necesario suprimir el PAS por este motivo. En muy pocos casos ha producido hemorragias en el líquido, por lo que ha sido conveniente suprimirlo. Puede, además, mantener una reacción celular sin modificaciones apreciables de la tasa de albúmina, siendo a veces difícil de dilucidar el problema de si el aumento de las células está ligado a una agravación de la enfermedad o a una irritación terapéutica. En la gran mayoría de los casos, sin embargo, el aumento de los linfocitos debe hacer pensar en una reprise evolutiva.

Las indicaciones del PAS intrarraquídeo son las siguientes: en primer lugar las recaídas de evolución rápida que hacen temer una resistencia anatómica o bacteriológica; en seguida las meningitis que no mejoran rápidamente desde el comienzo del tratamiento por la estreptomycin. También las formas graves desde su comienzo (trastornos de la conciencia, alteraciones del trazado electroencefalográfico).

La frecuencia hoy día de los bacilos resistentes, causantes de la agravación de las meningitis tuberculosas o de las formas graves desde su comienzo son causas suficientes de la asociación del PAS intrarraquídeo desde el comienzo del tratamiento de esta enfermedad.

Los resultados de este tratamiento son bastante alentadores, aunque, como se usa siempre asociado a la estreptomycin, sus resultados no se han podido verificar aisladamente, pero es indudablemente el tratamiento indicado en las meningitis a bacilos resistentes.

Isonicotinidrazida. No vamos a entrar en detalles sobre la fórmula y caracteres químicos y otras particularidades de este nuevo producto, ya bien conocidos. Recordemos sólo que su actividad in vitro es indiscutible, puesto que las cepas son inhibidas con concentraciones de 0,02 a 0,06 gamas por cc. Su actividad in vivo en animales de experimentación ha sido demostrada por la supresión de la evolución de las lesiones tuberculosas, aun las muy severas. lo mismo que con la estreptomycin y mejores que con el PAS y el T. B1 y con dosis que están muy por debajo de las tóxicas. Lo que es interesante es que para el hombre parece que la relación toxicidad-eficacia sea del mismo orden que en los animales, mientras que con los sulfones y el T. B1 sucede lo contrario.

La isonicotinidrazida es perfectamente tolerable en el hombre a dosis de 3 a 5 hasta 10 mgrs. por kgr. de peso, repartida en 2 a 3 dosis en el día. En esta forma se obtienen concentraciones sanguíneas de 0,02 a 2 gamas en el plasma, es decir, tasas teóricamente susceptibles de ser eficaces.

Sin ser el medicamento maravilloso que se creyó al principio, fruto de una desmedida propaganda, es sin duda un producto que da resultados muy superiores al PAS y especialmente al T. B1, abandonado ya por su conocida acción tóxica. Los resultados son más notables en las granulias, laringitis, cistitis tuberculosa y según algunas escuelas en la meningitis tuberculosa. En las tuberculosis crónicas sus resultados no son tan claros, aparte de cierto efecto neto sobre la temperatura, apetito, aumento de peso.

Siendo su difusibilidad en el organismo muy grande, aventaja con ello a la estreptomycin y al PAS. Entre media y dos horas el producto está repartido uniformemente en todos los humores del organismo, con acción aún sobre los bacilos intercelulares. La tasa en el líquido céfalo-raquídeo es comparable a la plasmática.

Se usa también por vía local (intrarraquídea, abscesos, etc.) en dosis de 0,10 a 0,20 mgrs. en una solución isotónica al 4,4%.

En general se puede decir que las ventajas de este nuevo producto, que son, gran difusibilidad, buena tolerancia, baja toxicidad, comprobada acción terapéutica y precio reducido lo hacen el medicamento de elección para curas, ya sea asociados a la estreptomina o solas.

Sin embargo, hay una situación que conviene tener presente y es que dada la extrema difusión de este producto se corre el riesgo de la resistencia adquirida por los bacilos tuberculosos a este preparado. Y en realidad esto se está presentando ya en la actualidad, lo mismo y en mayor proporción sin duda que con la estreptomina y el PAS. Hay cepas ya de bacilos más resistentes a la hidrazida del ácido isonicotínico que la cepa inicial producida por elementos microbianos que han podido franquear la barrera creada por los antibióticos y que se han multiplicado para dar nacimiento a cultivos macroscópicamente visibles. Esto hace pensar seriamente en el porvenir de este producto, de modo que el peligro real que pueda plantear en el futuro la posible y gradual sustitución de la flora bacilar susceptible actual por otra totalmente resistente clínicamente, es un hecho muy digno de ser tenido en cuenta.

Tratamiento de la meningitis tuberculosa según las diferentes escuelas europeas. El tratamiento de la meningitis tuberculosa según las diferentes escuelas europeas, tiene en general algunas variaciones que hacen interesante su estudio. Es también interesante tener en cuenta el porcentaje de curaciones atribuidas por cada escuela.

En Suiza, Glanzmann y Fanconi hacen el tratamiento clásico con estreptomina intratecal e intramuscular y PAS, al cual han agregado últimamente hidrazida del ácido isonicotínico (Rimifon) a la dosis de 5 mgrs. por kgr. de peso a tomar. No anticipan aún resultados con este nuevo tratamiento, por no tener aún la suficiente experiencia, pero sí creen que la hidrazida reemplaza al PAS con apreciables ventajas.

La escuela italiana con Frontali, De Toni y Cocchi a la cabeza, siguen el tratamiento asociado de estreptomina intratecal (2 a 3 mgrs. por kgr.) e intramuscular (20 a 30 mgrs. por kgr.) e hidrazida isonicotínica a la dosis de 0,10 mgrs. por kgr. de peso a tomar. Estiman que la hidrazida isonicotínica reemplaza con grandes ventajas a los sulfones y al PAS. El Prof. Frontali

da estadísticas de curaciones de 25% y el Prof. De Toni, de 40 a 50%.

En Francia, Debré no es un gran entusiasta por la isonicotínihidrazida, reconociendo sí sus cualidades terapéuticas en las formas de tuberculosis aguda. Consideran como tratamiento básico la estreptomina, a la cual se pueden asociar, según las condiciones de sensibilidad del bacilo a la droga, el PAS intrarraquídeo, la hidrazida del ácido isonicotínico a tomar y en ocasiones la tuberculina intrarraquídea.

En Inglaterra, en el Servicio del Dr. Roxburgh, del Westminster Hospital, y en general en todas las demás clínicas se hace el tratamiento clásico a base de estreptomina asociada últimamente a la hidrazida del ácido isonicotínico. Dan un porcentaje de curaciones de un 25%.

El Prof. Ramos y su escuela, en Barcelona, son grandes entusiastas de la hidrazida del ácido isonicotínico en el tratamiento de la tuberculosis en general y en especial de la meningitis.

En sus enfermos emplean únicamente como medicación un preparado de hidrazida del ácido isonicotínico (Rimifon, Roche). sin dar ninguna otra medicación asociada. Las dosis medias han sido entre 20,25 a 30 mgrs. por kgr. de peso y en un caso hasta 40 mgrs. por kgr. al día. La tolerancia del producto ha sido buena. Sólo en 2 casos en el curso de la recidiva se tuvo que suspender por aparecer fenómenos de intolerancia renal. En algunos pocos casos ha aparecido un síndrome de ectodermosis erosiva pluri-orificial, que afectaba la boca, ojos, pene y ano y que aparece entre la 7ª y 9ª semana de tratamiento. No hay ninguna base firme para considerar que este síndrome puede ser imputado directamente a la medicación y aunque creen que ésta pueda desempeñar un importante papel en su aparición, su aspecto clínico hace pensar más bien en una carencia vitamínica del complejo B, carencia que parece ser confirmada con el resultado del tratamiento vitamínico correspondiente.

Sólo han lamentado dos muertes por shock transfusional en niños sometidos al tratamiento por hidrazida, muerte que no se la explican, creyendo interpretarla como una sensibilización producida por la hidrazida.

Otras complicaciones, por lo demás poco frecuentes, son: la lesión corneal y otras ma-

nifestaciones oculares producidas por carencia de vitamina A. De modo que ellos aconsejan dar en todos los casos tratados complejo B y vitamina A.

Han comprobado, además, durante la cura con hidrazida, una intensificación de las reacciones tuberculínicas.

La vía de administración ha sido en todos los casos la bucal; en las formas más graves se ha dado también hidrazida del ácido isonicotínico por vía intrarraquídea a la dosis de 5 a 10 mgrs. diarios, que ha sido bien tolerada y ha producido una mejoría más evidente, especialmente en las formas estacionarias.

Se proponen tratar ahora cierto número de casos con PAS intravenoso, tratamiento del cual esperan obtener muy buenos resultados, ya sea solo o asociado a la estreptomina o hidrazida.

Han tenido casos de recaída al suspender la hidrazida después de 3 meses, pero al reiniciar la cura la mejoría ha sido nuevamente evidente, sin comprobar resistencia del bacilo a la droga. En algunos casos en que ésta ha existido, la continuación con estreptomina ha ido muy bien.

Llevan los Profs. Ramos y Torres Marty 8 meses de empleo de la hidrazida en estas condiciones y su impresión de conjunto es favorable. Dicen ellos que han empleado aisladamente esta medicación a título de ensayo, sin que con ello prejuzguen que en el futuro el tratamiento de la meningitis tuberculosa deba hacerse únicamente con ella, pero que de esta manera tienen una base para apreciar el real valor de esta medicación. Los casos de evolución favorable (90%) los consideran actualmente como provisionalmente curados, siendo necesario más tiempo de observación para una conclusión definitiva.

Siempre en España, en la Cátedra Pediatría

Universitaria de Madrid, los Profs. Lagunas y Magaz tratan las meningitis tuberculosas con estreptomina intratecal e intramuscular, sulfona e hidrazida del ácido isonicotínico a tomar. Dan un porcentaje de curaciones de 80%. De las recaídas tienen muy mala experiencia, porque casi todas se les mueren.

En otros servicios pediátricos de Madrid tratan las meningitis tuberculosas con estreptomina intramuscular e hidrazida del ácido isonicotínico a tomar, sin tratamiento intratecal. No tienen aún estadísticas al respecto, pero aseguran haber tenido éxito.

En cuanto al tratamiento quirúrgico de las meningitis tuberculosas tienen algunos partidarios, especialmente en Francia, en la Escuela del Prof. Debré. Desde luego asocian al tratamiento intratecal la vía ventricular y recurren a las punciones ventriculares descompresivas todo el tiempo que haya signos de hipertensión intracraneana. Estas trepano-punciones se hacen con relativa frecuencia y facilidad, sin complicaciones para el enfermo.

Otras intervenciones quirúrgicas de mayor entidad, como resección de los plexos coroideos, extracción de exudados, tuberculomas, etc., también se practican dependiendo naturalmente de cada caso en particular.

Otras escuelas, como la española, son contrarias a todo tratamiento quirúrgico de la meningitis tuberculosa, basándose en que la destrucción de la célula nerviosa es irrecuperable, atribuyendo solamente ventajas a la descompresión.

Para terminar queremos dejar constancia de la importancia que se le da para el pronóstico de la meningitis tuberculosa al electro-encefalograma, examen que es de práctica corriente en todas las clínicas pediátricas.