

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

El Tratamiento de la Meningitis Tuberculosa con Estreptomicina

TESIS

PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE SAN
CARLOS DE GUATEMALA

POR

JUAN PAIZ RODRIGUEZ

Practicante Interno de los Servicios: 3º de Cirugía de Hombres; 1º de Medicina de Mujeres; 3º de Cirugía de Mujeres; 2º de Cirugía del Hospital San Vicente; Cirugía del Hospital San José; Aislamiento Hospital San José; Oncología Hospital San José y General; Medicina de Niños; Otorinolaringología de Mujeres; Casa de Salud de Hombres y Ojos de Hombres.

EN EL ACTO DE SU INVESTIDURA DE

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, C. A., JUNIO DE 1950

PLAN A DESARROLLAR

CAPITULO I:

- A) Consideraciones generales:
 - a) Evolución de la Meningitis antes de la Estreptomicina;
 - b) Evolución de la Meningitis con la Estreptomicina:
 - 1) datos históricos más importantes;
 - 2) revisión somera de la literatura;
 - 3) evolución pronóstica de la Meningitis Tuberculosa tratada con Estreptomicina;
 - c) Factores pronósticos de la Meningitis Tuberculosa en relación al tratamiento con Estreptomicina.

CAPITULO II:

- B) Algunas consideraciones sobre Meningitis Tuberculosa:
 - a) Aparición de la enfermedad;
 - b) Signos y síntomas importantes para el diagnóstico, su agrupación y aparecimiento;
 - c) Confirmación diagnóstica:
 - 1) pruebas cutáneas a la tuberculina;
 - 2) investigación de Bacilo de Koch;
 - 3) raxos X;
 - 4) examen oftalmológico; y
 - 5) punción lumbar.

- d) Tratamiento de la Meningitis Tuberculosa por la Estreptomicina:
 - 1) substancia empleada;
 - 2) preparación de las soluciones;
 - 3) vías de administración:
 - a) intramuscular;
 - b) introrraquídea;
 - c) otras vías;
 - d) método de tratamiento;
 - e) accidentes de tratamiento por la Estreptomicina.
 - e) Criterio de curación.

CAPITULO III:

Trabajo personal.

TRABAJO PERSONAL

1) *Generalidades*: enunciar el número de casos estudiados y tratados, indicando la condición a su ingreso al servicio, comentando las edades, condición general y estado pulmonar concomitante, así como cualquier otro signo pronóstico de importancia.

2) *Resultados obtenidos*: resumir la evolución de los casos, indicando el tiempo de sobrevida, la evolución del líquido céfalorraquídeo y hacer resaltar la posible curación de dos casos mostrando la condición de salud excelente actual, después de 5 y 3 meses de observación. Insistir en que ellos son hasta la fecha, los dos primeros casos reportados como curados de Meningitis Tuberculosa en la República.

3) *Seguridad diagnóstica de los casos presentados*: indicar todos los exámenes y datos clínicos que se utilizaron

para afirmar el diagnóstico de Meningitis Tuberculosa en los casos que se presentan en este trabajo.

4) *Tratamiento seguido*: indicar la ejecución de tratamientos sintomáticos apropiados contra las alteraciones del estado general, deshidratación u otros trastornos concomitantes.

Descripción del tratamiento de Estreptomicina seguido por nosotros, dividiéndolo en los siguientes párrafos:

- a) substancias usadas;
- b) soluciones, indicando concentración, sustancias empleadas, cuidados generales, conservación, etcétera;
- c) técnica del tratamiento: diciendo dosis, vías de administración, método usado, frecuencias de inyecciones y duración total;
- d) duración del tratamiento; y
- e) accidentes o inconvenientes observados.

CAPITULO IV:

5) *Observaciones Clínicas*.

6) *Comentario General*:

- a) falta de centro especializado y de colaboración eficiente;
- b) insuficiencia de laboratorio, de colaboración oftalmológica, y en general, falta de personal;
- c) escaso tiempo de observación de los casos que sobreviven, por lo cual no podemos afirmar su curación definitiva; y
- d) recomendamos la continuación de los estudios y observación de los pacientes.

7) *Conclusiones*.

8) *Bibliografía*.

CAPITULO I

CONSIDERACIONES GENERALES

Evolución de la Meningitis Tuberculosa antes de la Estreptomicina

Lo sombrío del pronóstico de la Meningitis Tuberculosa hacía temer al Médico el sospechar su diagnóstico y aún más su confirmación, pues se encontraba completamente desarmado terapéuticamente para combatirla.

Todos los tratamientos ensayados hasta 1944 eran en absoluto desalentadores, ya que nunca detenían la enfermedad aunque a veces la mejoraban; para reaparecer más tarde y seguir su curso inexorable hacia la muerte. Esto equivale a decir que todas las Meningitis Tuberculosas diagnosticadas eran fatalmente mortales.

Evolución de la Meningitis Tuberculosa con la Estreptomicina

El descubrimiento de la Estreptomicina y su utilización en el tratamiento de las diferentes formas de tuberculosis ha cambiado notablemente el pronóstico tan sombrío en la Meningitis Tuberculosa.

A continuación daremos los datos históricos más importantes a este respecto, así como, trataremos de sumarizar los resultados obtenidos por los distintos autores que hemos tenido a nuestro alcance:

- a) M. Feldman en 1944 fué el primero en usar la Estreptomicina en el tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar;

b) la Estreptomicina fué utilizada por Feldman y H. C. Hinshaw en 1946 en el tratamiento de la Meningitis Tuberculosa;

c) los primeros trabajos aparecidos en relación a este importante sujeto fueron hechos como sigue:

- 1) Cooke, Dumphy, Blake trataron un paciente de un año de edad que supervivió con secuelas mentales y nerviosas. (1946).
- 2) Krafchik en 1946 trató a otro niño de un año tres meses de edad quien tuvo una recaída 10 meses después y necesitó nuevo tratamiento con Estreptomicina quedando aparentemente curado.
- 3) El Comité de Agentes Quimioterapéuticos de los Estados Unidos en 1946 presentó el tratamiento de 7 enfermos, 6 curados hasta el momento de la presentación del trabajo y uno muerto por Granulía y Meningitis Concomitante.
- 4) Debré y colaboradores reportaron la utilización del tratamiento de 93 pacientes de los cuales sobrevivieron 43 niños, las condiciones generales de ellos permanecían satisfactorias, excepto en 7 que presentaban trastornos auditivos y uno se encontraba en condiciones precarias. La observación de dichos niños osciló entre 7 meses y 2 años.
- 5) Cocchi de Florencia estudió 8 casos de Granulía y Meningitis Tuberculosa concomitante, haciendo tratamiento combinado de sulfas y Estreptomicina. El obtuvo 6 curaciones y 2 muertes.
- 6) El Dr. Joaquín A. de la Torre en su trabajo publicado en la Revista Mexicana de Pediatría de los meses de marzo y abril de 1950 presenta un cuadro de conjunto muy completo e interesante, razón por la cual lo tomamos y transcribimos íntegro:

AUTOR	No de Casos	Vivos	Muertos
Cooke, Dumphy, Blake	1	1	0
Krafchik	1	1	0
N. R. C.	6	5	1
Hinshaw, Feldman, Pfuetze ..	9	4	5
Bornstein	1	0	1
Vignec	1	0	1
Appelbaum	1	0	1
Craig	1	0	1
C. P. C.	91	33	58
Jellinek	4	0	4
Levinson	19	8	11
Velasco, Blanco, Anido, Fulco	2	2	0
Shu-Chin-Lin	14	3	11
Zan y Wong	12	8	4
Driessens	2	0	2
Damande y Dulong de Rosnay	74	44	30
McDermott et. al	9	2	7
Dubois et. al	20	20	0
Debré, Thieffry y Brissaud	93	43	50
Decort	72	32	38
Wen-Chien-Chin y Lan-Tang Lui	5	2	3
Alperin y Toomey	9	2	7
Cocchi	8	6	2
Lincoln, Kirmese, De Vito ..	7	6	1
C. L. K.	100	2	98
Bunn	100	37	63
Goter	11	5	6
Lokeren y Campagne	3	3	0
Choremis y Zervos	63	29	34
Bauer	1	1	0
Mehas y Truax	1	1	0
Ihsan Hilmi Alantar	19	7	12
Marshall et al	197	69	128
Smith, Vollum y Cairns	18	11	7

AUTOR	No de Casos	Vivos	Muertos
Loffer	13	5	8
C. P. C.	78	12	66
Gallo	2	1	1
Lichtenstein	4	4	0
Gemes, Minuet, Mayrac, Pierret	70	0	70
Rubie y Mohum	54	18	36
García Alonso y col.	60	33	27
Tena Núñez	1	1	0
TOTALES	1,257	463	794

Esta es una revisión de conjunto hasta la fecha, y nos muestra un número total de 1,257 casos tratados, con una supervivencia de 463 pacientes, y una mortalidad de 794 casos. En los casos con sobrevida no se han calculado aquellos pacientes que les haya quedado secuelas de importancia o alteraciones graves mentales. Esto arroja en conjunto un 36.91% de curación en los 1,257 casos tratados.

- 7) La Clínica Pediátrica de Florencia (Cocchi) desde 1947 al 1º de mayo del 49 refiere haber tratado 189 casos de Meningitis Tuberculosa con una mortalidad de 89 y 100 sobrevivientes. Algunos de estos últimos han sido observados por más de un año y llevan una vida completamente normal. En esta serie él acusa la existencia de una hidrocefalia, una sordera y una hemiplejia como secuelas graves.
- 8) Casos personales: nosotros hemos seguido 10 casos en total, de los cuales 8 casos han fallecido y 2 casos sobreviven y están bajo tratamiento de Estreptomicina después de una observación de 5 y 3 meses, respectivamente. Uno de los niños, se encuentra sin secuelas relacionadas a la enfermedad y el otro tiene una hemiplejia izquierda.

Los estudios y experiencias de los distintos autores muestran que la Meningitis Tuberculosa tratada con Estreptomicina, puede evolucionar siguiendo cualquiera de las modalidades siguientes:

- 1) Casos seguramente curados que han sido seguidos durante un largo tiempo de observación, sin presentar recaídas ni dejar secuelas. Ellos son los que afirman la eficacia de la Estreptomicina.
- 2) Casos de mejoría aparente pero de evolución fatal. A veces la evolución parece favorable, pero después ya sea temprano o tardíamente presentan recaídas, secuelas graves o descesos.
- 3) Casos con evolución crónica en los cuales el efecto de la droga es dudoso y la marcha depende en gran parte de las condiciones del estado general o las lesiones pulmonares (Debré).
- 4) Casos sin respuesta: en los cuales la impresión de los autores estuvo de acuerdo en la ineeficacia del medicamento en relación a la Meningitis Tuberculosa.

Factores pronósticos de la Meningitis Tuberculosa en relación al tratamiento con Estreptomicina

La efectividad del tratamiento de la Meningitis Tuberculosa por la Estreptomicina, está ligada a diferentes condiciones especiales del caso; nosotros trataremos a continuación estos factores y haremos las consideraciones oportunas.

1) Edad:

La edad del paciente es un factor muy importante, pues se ha observado que las posibilidades de curación de esta enfermedad por la Estreptomicina están en relación directa a la edad del enfermo; esto quiere decir que tiene más oportunidades de

curarse cuando su edad es más avanzada. En los niños menores de un año el pronóstico es mucho más grave que en los de segunda y tercera infancia.

2) Condiciones físicas del enfermo:

El estado general del enfermo y lo avanzado del cuadro meningítico, son factores importantes respecto a la evolución de la afección, bajo el tratamiento con Estreptomicina en la opinión de la generalidad de autores, sin embargo, en la literatura existe cierta confusión a este respecto.

3) Precocidad del diagnóstico:

La precocidad del diagnóstico según Debré y Cocchi es la condición principal para poder efectuar tratamientos en fases tempranas. En el párrafo anterior comentamos la importancia de las condiciones del enfermo en relación a las oportunidades de éxito de la terapéutica.

4) Condiciones de tratamiento:

La opinión general no ha llegado a un acuerdo absoluto respecto a la importancia de utilizar diferentes vías de administración, como estandarizar dosis diaria y duración total del tratamiento. Pero parece existir la tendencia, de considerar ventajoso la utilización combinada de ambas vías intramusculares e intratecal, utilizando dosis medias alrededor de 1 mlgr. \times K1 de peso diariamente introrraquídea y 1 a 2 grs. diarios intramuscularmente. La literatura es contradictoria respecto a resultados obtenidos con las diferentes técnicas usadas. Trataremos adelante más detalladamente este sujeto, cuando expongamos el tratamiento de Meningitis Tuberculosa con Estreptomicina.

CAPITULO II

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE MENINGITIS TUBERCULOSA

Aparición de la enfermedad

1) En un tuberculoso antiguo comprobado: la aparición en un tuberculoso de cefalea, vómitos y estreñimiento, así como de trastornos nerviosos ligeros, insomnio, hipocacusia y dolores vagos en los miembros inferiores, debe hacernos pensar en la posible localización meníngea del Bacilo de Koch. En dichos casos, es de rigor, hacer todas las investigaciones clínicas y exámenes complementarios, para llegar a un diagnóstico seguro y no engañarse pensando en trastornos digestivos banales u otitis catarral.

2) En un tuberculoso no diagnosticado y de reciente invasión T. B. C. La persistencia de una febrícula de causa no claramente demostrada; de cefalea, insomnio y vómitos inexplicados, deben ponernos al acecho de la invasión tuberculosa y por lo tanto de su localización en las meninges.

En estos casos el médico está autorizado, mejor dicho obligado, a efectuar todos los exámenes complementarios y clínicos necesarios para eliminar o excluir la Meningitis Tuberculosa.

3) En un tuberculoso miliar demostrado: Debré recomienda practicar sistemáticamente punción raquídea exploradora en todos los sujetos atacados de formas micronodulares difusas. Esto lo hace basado en la coexistencia tan frecuente de meningitis T. B. C. en dichos sujetos.

Signos y síntomas importantes para el diagnóstico, su agrupación y aparecimiento

Los síntomas de principio de la tuberculosis meníngea son variables en su aparición e intensidad y de ninguna manera son específicos y orientadores; ya que ellos en realidad son, podríamos decir banales y existen en un gran número de afecciones distintas. Sin embargo, el clínico debe tener siempre mente la posibilidad de esta grave enfermedad y despistarla con cuidado, por todos los medios a su alcance. Cuando se sabe la condición tuberculosa, especialmente micronodular del niño, el diagnóstico es más simple ya que cualquiera anomalía atraerá la atención y orientará hacia la posible contaminación meníngea. El profesor Debré en su libro, analiza los síntomas y signos de esta afección, e indica su frecuencia e importancia diagnóstica como sigue:

- a) *Fiebre*: la fiebre es el síntoma más constante y precoz de la afección, puede ascender lenta o bruscamente a 39 o 40 grados, a veces acompañarse de escalofríos; y tomar modalidades diversas;
- b) *Cefalea*: es un síntoma muy frecuente y precoz, y tiene mucho valor en los niños, puede ser frontal u occipital, continua o intermitente y de intensidad variable;
- c) *Vómitos*: los vómitos forman con los 2 síntomas anteriores el tre-pié meníngeo, agrupación importante de recordar por su precocidad, constancia y frecuencia en el principio de la Meningitis Tuberculosa;
- d) *Trastornos digestivos*: los niños acusan trastornos digestivos, con mucha frecuencia presentan vómitos, el apetito es disminuido aunque a veces se observa cierta voracidad, el estreñimiento es frecuente y de aparición precoz, algunos sin embargo acusan diarrea inicial y calambres abdominales;

- e) *Trastornos de la conciencia*: los trastornos de la conciencia son bastante frecuentes y se manifiestan por insomnio y agitación nocturnas, somnolencia o trastornos psíquicos. La somnolencia es un síntoma que hace pensar en afección meníngea, es constante, pero tiene la desventaja de aparecer tarde; el insomnio y la agitación nocturna son precoces pero inconstantes, Debré insiste en su importancia para el diagnóstico. Los trastornos psíquicos son tardíos, y se instalan progresivamente;
- f) *Trastornos del carácter*: las alteraciones del carácter tienen gran importancia diagnóstica son precoces pero raras; se manifiestan por irritabilidad y apatía;
- g) *Alteraciones del estado general*: el enfraquecimiento era considerado como un síntoma importante en la evolución de la enfermedad, Debré no lo considera así y lo juzga como de aparición tardía. La sensación de cansancio manifestados por los niños debe hacernos pensar en Meningitis, especialmente cuando ella no va acompañada de alteraciones del estado general que la justifiquen. Es un síntoma del período prodromico;
- h) *Los trastornos vasomotores*, del pulso y del ritmo respiratorio son tardíos e inconstantes. La raya meníngea es de valor dudoso; las alteraciones del pulso, al principio traquicardia, generalmente se relaciona a la fiebre y no se le da importancia, las irregularidades en frecuencia e intensidad son tardías. Los trastornos respiratorios se manifiestan por pequeñas pausas inspiratorias o expiratorias, deben buscarse con cuidado ya que son ligeras, el Cheyne Stokes pertenece al período terminal de la enfermedad;

- i) *Contracturas*: la rigidez de la nuca es un síntoma muy orientador, es bastante constante, debe buscársele cuidadosamente, pero aparece cuando la enfermedad está instalada entre el sexto y quinceavo día. La raquialgia cervical concomitante podría dificultar la estimación del signo anterior; y
- j) *Los trastornos nerviosos*: los trastornos motores y reflejos son muy importantes para el diagnóstico, pero se presentan en una fase tardía de la enfermedad, se caracterizan por parálisis, modificaciones de los reflejos, crisis convulsivas, ya sean locales o generalizadas.

Los trastornos sensitivos se presentan a veces como prodromos, ya indicamos que la cefalea es constante y precoz, además se encuentran raquialgias y dolores en los miembros, la hiperestesia es muy frecuente pero pertenece al período de estado de la enfermedad.

Los trastornos sensoriales se manifiestan a nivel del ojo, oído y tacto. En el ojo se observa fotofobia que es constante pero generalmente tardía, a veces parálisis o paresias de los músculos oculares dando estrabismo y diplopia. En el oído hay hiperacusia que a veces llega hasta dolor, otras hipoacusia ligera. Entre los trastornos del tacto se encuentra la hiperestesia cutánea descrita.

Los síntomas que hacen pensar en la posible localización meníngea de la tuberculosis, síntomas prodrómicos siguiendo a Debré, son: cefalea, vómitos, estreñimiento, fatiga e insomnio; aunque como él mismo indica se presentan en un número menor de los casos.

Considerando la enfermedad en el período de estado, los síntomas más importantes para hacer el diagnóstico precoz, son: fiebre, cefalea y vómitos, fatiga, estreñimiento, insomnio, cambios de carácter, convulsiones, dolores en los miembros y trastornos oculares y auditivos. El orden en que se han enumerado, está de acuerdo con la frecuencia de aparición de los síntomas en dicha enfermedad.

Confirmación diagnóstica

Para confirmar la localización meníngea del Bacilo de Koch, se utilizan métodos complementarios que tienen como finalidad demostrar que la persona es tuberculosa y luego asegurar su localización en las serosas meníngreas. Seguidamente haremos una exposición somera de los procedimientos, sin entrar en detalles de técnica.

1.—Pruebas cutáneas en la tuberculina.

En términos generales la Meningitis Tuberculosa, produce cierta tendencia a la energía en las reacciones tuberculínicas, la reacción de Mantoux sin embargo debido a su sensibilidad, da resultados positivos constantes según opinión de Debré. El recomienda utilizar la solución al 1% desde un principio, con el objeto de evitar posibles errores y pérdidas de tiempo.

El mismo autor inciste que la negatividad del Mantoux al 1×100 es suficiente para excluir la etiología fílmica, de cualquiera afección meníngea.

De la Torre comenta haber encontrado 22 casos positivos en una serie de 24 pacientes.

Las reacciones de Von Pirquet y el Parche de Volmer dan resultados mucho menos constantes por lo que no son aconsejados en estos casos.

2.—Investigación del Bacilo de Koch:

La positividad del Bacilo de Koch ya sea en el esputo, lavado gástrico o aspiración brónquica es inconstante, pero su investigación debe de ser rutinaria, ya que su hallazgo confirma seguramente la naturaleza tuberculosa del paciente, aunque no su localización meníngea.

La positividad del Bacilo de Koch en el líquido cefalorraquídeo sí es absoluta, pero ella es aún más inconstante;

o es positiva en aquellos casos ya avanzados y con sintomatología completa cuyo diagnóstico es simple de hacerlo. Sin embargo, debe siempre tratarse de encontrar el Bacilo de Koch, ya sea en el esputo, lavado gástrico, líquido cefalorraquídeo o en cultivos o inoculaciones al cuyo, de los productos sospechosos, ya que ello asegura la condición tuberculosa del paciente.

3.—Rayos X:

La radiología de tórax orienta en la posibilidad de tuberculosis pulmonar o ganglionar, aunque realmente no hace diagnóstico seguro de naturaleza. Encontrar lesiones miliares es más importante, ya que existe una mayor coincidencia entre ellas y la localización meníngea del Bacilo.

El examen radiológico debe de tomar parte de la rutina de examen de todo paciente sospechoso de T. B. meníngea, aunque naturalmente su resultado negativo no elimina de ninguna manera la sospecha del diagnóstico.

4.—Examen Oftalmológico:

El examen de fondo de ojo es realmente primordial para el diagnóstico de Meningitis Tuberculosa, ya que es frecuente encontrar tubérculos coroidianos en esta enfermedad. Además al encontrarlos hace diagnóstico positivo seguro, en presencia de cuadros menígeos dudosos, o radiografías inseguras. Equivale a decir, que los tubérculos de la coroides son un signo patognomónico de aparición precoz.

5.—Punción Lumbar:

La punción lumbar es el método más importante para hacer diagnóstico positivo de Meningitis Tuberculosa. La inocuidad absoluta de la punción y la seguridad admitida

de su falta de acción localizadora del proceso, hace de ella un método corriente, rutinario y eficaz para el diagnóstico.

El líquido cefalorraquídeo sufre alteraciones que son poco aparentes en los primeros días de la enfermedad, pero que toman caracteres precisos a medida que aquélla progresá. La Meningitis Tuberculosa muestra las siguientes modificaciones en el líquido cefalorraquídeo:

- a) *Tensión*: casi siempre aumentada aunque es variable;
- b) *Aspecto*: de color claro, opalescente o antocrómico; la tela de fibrina que flota en el centro del líquido se hace más aparente en 24 horas y constituye "La tela de araña";
- c) *Examen Químico*: ligero aumento de la proteína; glucosa disminuida; los cloruros muestran una disminución típica, y autores contemporáneos aseguran que el diagnóstico puede afirmarse cuando la taza de estos se encuentra por debajo de 560 mgrs.;
- d) *Citología*: aumento del número de células, oscilando entre 100 y 500, con predominio de linfocitos y algunas células epiteliales; y
- e) *Reacciones Biológicas*: las reacciones biológicas tienen cierta importancia en el diagnóstico de meningitis tuberculosa, citaremos las que se describen como clásicas: Nonne Apelt, Gomma Mastic, Pandy, Lange, Levinson.

Tratamiento de la Meningitis Tuberculosa por la Estreptomicina

La Estreptomicina es el primer antibiótico que posee poder bacteriostático contra el Bacilo de Koch y el primer medicamento que tiene eficacia demostrada contra la Meningitis Tuberculosa. Se comprende por lo dicho anteriormente, la importancia tan inmensa que tuvo su descubrimiento y su utilización en el tratamiento de esta enfermedad, para la evolución y futuro de los pacientes atacados de afecciones tuberculosas y en especial meningitis.

El tiempo transcurrido desde la iniciación de tratamientos de Meningitis Tuberculosas por Estreptomicina es aún corto, las diferentes publicaciones hechas por los autores son en ciertos conceptos confusas y aún contradictorias en sus resultados, la gravedad tan grande de la afección y el elevado número de casos fatales, las circunstancias tan disímiles de los casos reportados y la falta de observación continuada, de algunos casos considerados como curados, vuelven difícil el juzgar en una forma segura y franca la efectividad de este medicamento contra la localización meníngea del Bacilo de Koch.

Sin embargo, a pesar de estas difíciles condiciones de juicio, es solamente después del descubrimiento de la Estreptomicina y su utilización en el tratamiento de la Meningitis Tuberculosa, que algunos pacientes atacados de esta mortal dolencia, han tenido la suerte y oportunidad de sobrevivir. Es cierto, que en muchos de ellos está sobrevida está tarada de secuelas graves nerviosas o mentales; pero es cierto también, que algunos de ellos han sobrevivido con una salud perfecta y condiciones neurológicas y psíquicas normales, a esta afección que era antes inexorablemente fatal.

Los párrafos anteriores nos muestran en forma elocuente, la importancia que este medicamento desempeña en el tratamiento de la Meningitis Tuberculosa y debe alentar

el entusiasmo de la profesión médica, a la continuación de tan importante tema de estudio y observación, para poder regular las dosis, vías de administración, duración del tratamiento, etc., de esta droga.

En la actualidad se tiene la tendencia de utilizar la Estreptomicina asociada con algunos de los medicamentos siguientes:

Promin, Sulfona, Vitamina A y Ácido para-amino-salicílico, con la esperanza de mejorar los efectos curativos de ella sobre la Meningitis Tuberculosa.

A continuación analizaremos el método de tratamiento seguido por el progresor Debré, en la CLINIQUE MEDICALE DES ENFANTS, HOSPITAL DES ENFANTS MALADES de París.

1) *Substancia empleada:* ellos utilizan sulfato de Estreptomicina de una casa farmacéutica de reconocida calidad. Es un polvo blanco o ligeramente amarillento, presentado en frascos de 1 grm. con capacidad para 20 c. c.

2) *Preparación de las soluciones:* las soluciones de Estreptomicina se preparan siguiendo todas las condiciones de asepsia y antisepsia de rigor. Corrientemente se usa disolver 1 grm. de Estreptomicina en 20 c. c. de solución salina isotónica, de tal manera que 1 c. c. equivale a 50 mgrs. o 50,000 unidades de Estreptomicina. Para el uso introrraquídeo recomiendan diluir más esta solución al momento de inyectarla, agregando más suero fisiológico hasta completar 5 c. c. Para uso intramuscular es recomendado también hacer la solución en Novocaína al 1 X 200, que vuelve las inyecciones menos dolorosas. La preparación de las soluciones la hacen diariamente todas las mañanas, las conservan en la refrigeradora y tienen un frasco para cada enfermo y para cada vía de administración. Las soluciones no se alteran con la temperatura ambiente o la luz.

3) *Vías de administración:* las vías de administración de la Estreptomicina en el tratamiento de la Meningitis Tuberculosa son: las vías intramuscular, introrraquídea, in-

traventricular y cisternal; las dos primeras son las usadas corrientemente, las últimas se utilizan por excepción.

a) *Vía intramuscular*: esta fué la forma primeramente utilizada en el tratamiento de la Meningitis Tuberculosa. Es recomendado ser excesivamente meticuloso en los cuidados de asepsia y antisepsia para las inyecciones, por el peligro de abscesos, y deben inyectarse profundamente, ya que las inyecciones subcutáneas con frecuencia dejan nódulos indurados o producen escaras.

Las dosis fuertes, a veces producen induraciones locales que obligan a la aplicación de curas húmedas calientes.

Dosis: recomienda 50,000 a 100,000 P x K1 de peso en 24 horas, divididas en 6 dosis, poniendo una inyección cada 4 horas. Sin embargo, aconsejan no sobrepasar la dosis de 4 grs. diarios y calculan como promedio 1 gr. a 2 grs. en 24 horas.

Ventajas e inconvenientes: la simplicidad del procedimiento y la falta de peligros serios la hacen fácil y frecuentemente usada, sin embargo, aunque en la literatura no hay aún, un acuerdo absoluto sobre la eficacia de ambas vías, existe marcada tendencia a considerar la vía intrarráquidea más efectiva.

La aparición de induraciones locales, la tendencia necrosante de la Estreptomicina, la producción de escaras, o abscesos y lo doloroso de las inyecciones, así como la aparición de erupciones cutáneas, son desventajas atribuïdas a esta vía, y que a veces obligan a disminuir la dosis o suspender el medicamento.

b) *Vía intrarráquidea*: la utilización de la vía intrarráquidea para la administración del medicamento ofrece más peligro y es mucho más difícil, pero al tratarse de afecciones locales como la Meningitis Tuberculosa, la acción de la droga es mucho más directa y posiblemente más efectiva. Las opiniones son contradictorias en relación a su utilización, algunos como Alprin, Toonev, Geney, Levinson

y Decort opinan que no tiene ventajas sobre la vía intramuscular, pero la mayor parte de los autores recomiendan el uso combinado de ambas vías, intramuscular e intrarráquidea.

Desde el punto de vista teórico es necesario hacer algunas consideraciones en relación a este tema.

I.—*Paso de Estreptomicina a la cavidad meníngea*: Bajentos y colaboradores demostraron el paso de la Estreptomicina a la cavidad meníngea (líquido céfalorraquídeo) y el Consejo de Investigación Británica comprobó e indica que el paso es más abundante cuando la enfermedad es más avanzada. (Tomado de el Dr. de la Torre, Revista Mexicana de Pediatría).

II.—*Concentraciones alcanzadas en el líquido céfalorraquídeo*: es necesario una concentración de 0.25 a 0.50 microgramos de Estreptomicina por centímetro cúbico, para que esta posea efectos bacteriostáticos en el líquido céfalorraquídeo. La vía intramuscular a altas dosis logra alcanzarlos, pero la utilización de 0.1 gramos por vía intrarráquidea produce concentraciones de 750 a 200 microgramos por centímetro cúbico, con efectos posiblemente bactericidas, además de bacteriostáticos. (Comité de prueba de la Estreptomicina en la Tuberculosis, del Consejo de Investigación Médica Británica).

III.—*Resultados obtenidos*: no hay un acuerdo completo en relación a la mayor efectividad de utilizar simultáneamente las vías intramuscular e intrarráquidea, como hemos dicho antes, pero el Consejo Médico Británico indica que utilizando la vía intramuscular exclusiva, se obtiene un progreso de 11% mientras que combinándola a la vía intrarráquidea se llega a un 30%. Muchos autores entre ellos Debré recomiendan hacer el tratamiento usando ambas vías simultáneamente. Desde el punto de vista teórico existen razones lógicas y valederas para utilizar ambas vías conjuntamente, los resultados obtenidos en esta forma también

parecen mejores y la tendencia actual es usar la vía introrraquídea y vía intramuscular simultáneamente.

Dosis: la dosis apropiada para cada inyección es por término medio de 25, 50 ó 100,000 unidades. La frecuencia y duración del tratamiento será indicado más adelante.

Técnica: la técnica es la de toda punción lumbar, solo recomiendan poner anestesia local previa.

Al hablar de las soluciones dijimos que la cantidad del líquido preparado debía de llevarse a 5 c. c. agregando solución fisiológica. Recomiendan de ser posible, dejar derramar previamente una cantidad de líquido céfalorraquídeo igual a la cantidad de solución a inyectar.

Ventajas, inconvenientes y peligros: la administración de Estreptomicina por vía introrraquídea tiene la ventaja de actuar directamente sobre el foco afectado y producir concentraciones elevadas en el líquido céfalorraquídeo. Tiene los peligros de las punciones lumbares. Como inconveniente simple puede mencionarse lo aparatoso del procedimiento, la dificultad de ejecución por la rigidez del raquis y el dolor provocado por la inyección. Sin embargo, lo más importante de considerar, son las reacciones meníngeas observadas, y tal vez la sensibilidad más exquisita de la Estreptomicina, para producir fenómenos de intolerancia y tóxicos, cuando se utiliza la vía introrraquídea para su administración.

c) *Otras vías:* se han utilizado excepcionalmente inyecciones intraventriculares de Estreptomicina en lactantes, utilizando la fontanela anterior para la punción. En niños mayores ha sido necesario trepanar el cráneo para hacer las inyecciones. Durante operaciones intracraneanas, algunas veces se ha depositado localmente el polvo de Estreptomicina.

d) *Método de tratamiento:* la escasez relativa de experiencia en este difícil tema, como la evolución tan diversa de la enfermedad, han dificultado grandemente el establecimiento de normas rígidas, la estipulación de las dosis y

la duración del tratamiento. Debré mismo, comenta en su libro lo difícil y variable de los ensayos que ellos efectuaron para normar las reglas de su método.

Según este autor el tratamiento de la Meningitis Tuberculosa puede dividirse en dos períodos: tratamiento de ataque y tratamiento de sostén.

En la primera fase, el clínico se esfuerza por saturar al organismo de Estreptomicina y por lo tanto utiliza las vías intramuscular e introrraquídea simultáneamente. La duración del tratamiento no puede limitarse en tiempo, sino está supeditada a la regresión de la albúmina y linfocitos del líquido céfalorraquídeo a lo normal o subnormal.

La segunda fase de tratamiento, tratamiento de sostén, principia con el descenso de los linfocitos a cifras subnormales en el líquido céfalorraquídeo. El tratamiento consiste en la utilización de Estreptomicina por vía intramuscular, a dosis suficientes para mantener al sujeto en buena salud y la citología del líquido céfalorraquídeo normal o subnormal.

La Cesación definitiva del medicamento está sujeta a la evolución clínica del caso, y con la experiencia actual no es posible dar ni aún tiempo aproximado.

1º) *Tratamiento de ataque:* para el tratamiento de ataque se usan vías intramuscular e introrraquídea, simultáneamente.

1.—*Vía introrraquídea:* los 3 ó 4 primeros días se hacen dos inyecciones diarias de 100,000 unidades de Estreptomicina, salvo en niños muy pequeños en quienes se utiliza 50,000 ó 25,000 unidades por inyección. Los días siguientes hasta el octavo o décimo, se hace solo una inyección diaria de 50,000 unidades. Cuando las inyecciones introrraquídeas son bien soportadas puede prolongarse este tratamiento por algunos días más.

2.—*Vía intramuscular:* simultáneamente con las inyecciones introrraquídeas se utilizan inyecciones intramusculares a una dosis diaria de 100,000 unidades por kilo de

peso, con una dosis promedia de 2 gramos, alcanzando raramente la dosis de 4 gramos en 24 horas. Esta fase del tratamiento dura de 15 a 40 días por término medio. Después de la supresión de las inyecciones intrarraquídeas el líquido céfalorraquídeo se utiliza para notar sus cambios y decidir el tiempo conveniente de paso al período de sostén.

2º) *Tratamiento de sostén*: durante este período se utilizan inyecciones intramusculares exclusivamente, a la dosis de 50,000 unidades por kilo de peso y por día, raramente 25,000 unidades. La duración total de esta fase de tratamiento está supeditada a los resultados de los exámenes periódicas del líquido céfalorraquídeo.

Los exámenes de líquido céfalorraquídeo deben efectuarse con toda regularidad, ya que sus modificaciones revelan la evolución del padecimiento. Debré recomienda hacer exámenes del líquido céfalorraquídeo cada 3er. día el primer mes, semanalmente el segundo, dos veces el siguiente y una vez mensual hasta ocho meses en promedio. Estas recomendaciones deben de ser seguidas aún cuando los casos no muestren modificaciones anormales en el líquido céfalorraquídeo.

e) *Accidentes del tratamiento por la Estreptomicina*: el tratamiento con Estreptomicina produce cierto número de manifestaciones anormales que pueden ser relacionados al medicamento. El mecanismo de producción, la época de aparecimiento, la naturaleza de las manifestaciones y la gravedad de los accidentes, tienen una gama extensa y diferente, sin embargo, desde el punto de vista didáctico, el profesor Debré los agrupa en tres categorías: 1.—accidentes cutáneos de tipo alérgico; 2.—accidentes de intolerancia; y 3.—accidentes de intoxicación verdadera.

I.—*Accidentes cutáneos de tipo alérgico*: las erupciones de tipo alérgico se presentan con bastante frecuencia en el tratamiento con la Estreptomicina, ellas aparecen en épocas variables, pero con cierta frecuencia coincidiendo

con las reacciones alérgicas del 7º al 14º días, Debré indica haber observado la más precoz el 2º día y la más tardía el 44º día después de iniciado el tratamiento. El tipo de erupción es variable, pero en general pueden agruparse, en las formas siguientes: a) tipo máculo papuloso, morbiforme, es el más frecuente; b) tipo escarlatiniforme; c) tipo poliformo; y d) tipo ortigado. Ciertos síntomas acompañan incostantemente a la erupción dérmica, como son: el prurito, descamación de la piel y eosinofilia. La temperatura no sufre modificaciones en relación con el aparecimiento de la erupción. La erupción principia por término medio el 7º ó 14º días y tiene una duración media de 3 días; recidiva con cierta frecuencia y algunas veces modifica su naturaleza en las distintas apariciones.

El pronóstico de estos accidentes se benigno y corrientemente no necesita recomendaciones especiales, ni la suspensión del tratamiento.

II.—*Accidentes de intolerancia*: en este grupo de complicaciones se comprenden accidentes locales y accidentes generales. Es imposible indicar la frecuencia de su aparecimiento, pero se puede decir, que siguen a los tratamientos prolongados, que utilizan dosis altas por vía intramuscular e intrarraquídea.

a) *Accidentes locales*: están caracterizados por dolor, induraciones, abscesos o escaras producidas a nivel del punto de las inyecciones intramusculares. Las soluciones concentradas de Estreptomicina son dolorosas y necrosantes a veces, y producen por su repetición grandes molestias para la posición del decúbito.

Abscesos locales se observan con frecuencia y a veces su número y extensión obligan a suspender el tratamiento. Los cuidados de asepsia, la vigilancia del enfermo, la aplicación intramuscular profunda del medicamento, el cambio de lugares de inyección y la utilización de calor local a la menor sospecha de infección, son los cuidados que evitan esta molesta complicación.

b) *Accidentes generales:*

Fiebre: terapéutica producida en ocasión de las inyecciones, no precedida o acompañada de escalofríos, a grandes oscilaciones, con tendencia a ascender a medida que el tratamiento intenso progresá y generalmente volviendo a la normal 24 ó 48 horas después de la suspensión del medicamento.

Vómitos y enfraquecimiento: aparecen con relativa frecuencia y dificultan la nutrición del paciente. El enfraquecimiento es debido en gran parte a deshidratación.

Trastornos Psíquicos: caracterizados por somnolencia, alteraciones del carácter, alteraciones Psíquicas: hostilidad, incomprensión, negativismo, etc.

Incontinencia de orina y heces fecales: que cede con la suspensión del tratamiento. Los accidentes generales enumerados aparecen solamente en pacientes sometidos a tratamientos intensos y prolongados y desaparecen al suspender el tratamiento, también son más intensas las molestias cuando se utiliza la vía introrraquídea. Debré demuestra esto muy claramente en distintas observaciones que él presenta en su libro. Las convulsiones y la rigidez de la columna vertebral son más propias de la administración intrarraquídea. En algunas oportunidades hay ascensos del número de leucocitos y elevación de la albúmina del líquido céfalorraquídeo producida por intolerancia céfalomenígea a la Estreptomicina.

III.—*Accidentes Tóxicos:* los accidentes tóxicos son los más graves y se manifiestan por ataque del nervio auditivo, especialmente su rama coclear. Los pacientes principian con hipoacusia que progresá más o menos rápidamente para llegar a la sordera. Debré tiene la idea que este trastorno es definitivo y es realmente de origen tóxico, mientras los autores americanos piensan que la enfermedad tenga cierta participación en su producción. Los trastornos tóxicos son frecuentes en los tratamientos intensos y

más en aquellos que utilizan la vía raquídea para la administración del medicamento.

Criterio de Curación.

El concepto de curación de la Meningitis Tuberculosa es un problema muy arduo de exponer, tomando en consideración la evolución proteiforme de la enfermedad, las variaciones que sufre el cuadro clínico y su evolución, con el tratamiento por la Estreptomicina y especialmente por las recaídas que los pacientes presentan a veces muy tardeamente. Sin embargo, a lo menos en lo referente a la suspensión del tratamiento, mejor dicho, interrupción, ya que podrá continuarse después, si es necesario; la negatividad del examen médico general, el mantenimiento del buen estado de salud, la apirexia sostenida, la ascension constante de la curva ponderal y particularmente la condición normal del líquido céfalorraquídeo; son los datos que nos autorizan a hacerlo y por lo tanto a considerar curado al enfermo.

La vigilancia estricta y continua del paciente es de capital importancia, ya que nos hará sospechar con anticipación las recaídas. Es necesario instruir a los Padres sobre la observación estrecha de los niños considerados como curados, indicando cuálquier alteración notada especialmente elevaciones de temperatura.

La vigilancia Médica comprende:

- 1º—Examen Médico semanal completo y cuidadoso.
- 2º—Punción lumbar mensual y examen de líquido céfalorraquídeo.

La observación debe hacerse durante largos meses, y la menor alteración debe hacer recurrir al tratamiento, ya sea únicamente por vía intramuscular o utilizar ambas vías, según la gravedad del caso.

CAPITULO III

TRABAJO PERSONAL

Generalidades

Presentamos 10 casos de Meningitis Tuberculosa hospitalizados, estudiados y tratados en el Servicio de Medicina de Niños del Hospital General, bajo control y dirección del Dr. Ernesto Cofiño. Estos enfermos son los primeros casos de *Meningitis Tuberculosa* tratados por Estreptomicina en la República, consideramos por lo tanto de importancia su publicación. Ellos forman el material clínico experimental y de observación de este trabajo de tesis.

Al principio comentaremos algunos datos generales de los niños, haciendo resaltar los de importancia para el pronóstico, después analizaremos los resultados obtenidos, indicando tiempo de supervivencia y evolución general de los casos; luego indicaremos los exámenes y datos clínicos positivos que hemos considerado necesarios, para hacer el diagnóstico positivo de la afección y al final daremos el tratamiento seguido.

En una segunda parte transcribiremos las distintas observaciones clínicas de los pacientes, haremos un comentario general de nuestras condiciones de trabajo, exponiendo las dificultades con que tropezamos para poder llevarlo a cabo y las distintas lagunas que tiene este estudio a nuestro juicio; y al final haremos un resumen general.

a) *Edades de los pacientes:*

Las edades de los niños tratados oscilaron entre tres meses y once años; somos del parecer como es corrientemente admitido que los niños menores de un año hacen

cuadros pulmonares y meningeos más serios y de evolución más rápida

b) *Foco de Contagio:*

Investigamos cuidadosamente la existencia de foco de contaminación en todos los niños estudiados. En dos casos no se encontró dicho foco, pero en los ocho restantes fué positivo y en uno de ellos, caso N° 6, la existencia del foco de contaminación fué la causa de la consulta, a pesar de la buena salud aparente del niño.

c) *Fase de la enfermedad al ingreso al Hospital:*

Los niños estudiados en este trabajo ingresaron al Hospital en las siguientes fases de evolución de la enfermedad.

Tres niños Casos Nos. 5, 6 y 10, fueron admitidos para tratarse de lesión pulmonar fílmica; la localización meníngea se efectuó después de dos meses de tratamiento con Estreptomicina en el Caso N° 5 y después de 20 días de tratamiento intramuscular de Estreptomicina en el Caso N° 10.

El caso N° 6, fué enviado a la Colonia San Juan para tratarse de tuberculosis pulmonar inicial en el campo superior izquierdo, no se le hizo tratamiento por Estreptomicina y un mes veinte días después principió bruscamente con el síndrome meníngeo.

Cinco niños ingresan al servicio en los primeros días de la invasión meníngea y presentando un síndrome bastante incompleto, por lo que los agrupamos en la fase temprana.

Dos niños ingresan en fase tardía, con el cuadro meníngeo instalado, estado general grave y estupor intenso.

d) *Estado Pulmonar concomitante:*

Todos los niños presentados en este trabajo tenían un proceso bacilar pulmonar concomitante, algunos de ellos

presentan también localización mesaraica. Las formas clínicas de tuberculosis pulmonar, presentadas por los enfermos son como sigue:

- 1.—Inicial: 2 casos, Nos. 6 y 10.
- 2.—Forma miliar: 4 casos, Nos. 1, 3, 5 y 9.
- 3.—Forma ganglio-pulmonar: 1 caso, N° 2.
- 4.—Forma ulcer-caseosa: 3 casos, Nos. 4, 7 y 8.

Los Casos Nos. 4 y 6, tenían además una invasión de los ganglios mesentéricos.

Resultados Obtenidos

De los 10 casos tratados 8 fallecieron, después de una evolución y tratamiento más o menos largo, y dos casos se encuentran en tratamiento en la actualidad, después de una observación de 5 meses en el Caso N° 9 y de 3 meses en el Caso N° 10, siendo sus condiciones favorables.

Para el criterio de curación hemos controlado cuidadosamente la evolución del cuadro sintomático, la marcha de la temperatura, la curva del peso, el estado general y especialmente las condiciones del líquido céfalorraquídeo.

La evolución de nuestros casos puede ser encuadrada en las siguientes formas pronósticas, clasificadas por el profesor Debré:

1.—*Caso seguramente curados:*

El escaso tiempo relativo de observación de nuestros Casos Nos. 9 y 10, no nos permite indicar con seguridad absoluta su curación, pero por la evolución de todos los factores pronósticos y de curación podemos colocarlos en un mayor tiempo de vigilancia, para tener seguridad absoluta de ello, ya que existen recaídas muy tardías.

2.—Casos de mejoría aparente pero de evolución fatal:

Nuestro Caso N° 1 puede ser agrupado bajo este título, ya que todos los factores nos hacían prever su posible curación, sin embargo, después de un período de evolución favorable de 4 meses, bruscamente se agravó, terminando con la muerte.

3.—Casos con evolución crónica:

En tres casos de los nuestros, la enfermedad se prolongó notablemente, a pesar que la condición del enfermo y el cuadro meníngeo, parecían ir lentamente agravándose. En estos casos la Estreptomicina parece prolongar la resistencia del enfermo y producir evoluciones retardadas de la enfermedad.

4.—Casos sin respuesta:

No obtuvimos ningún cambio en la evolución de la enfermedad ni en su duración en 4 de nuestros pacientes; ellos rápidamente agravaron su cuadro clínico para terminar en desenlace fatal.

Seguridad diagnóstica en los Casos presentados

Los casos presentados en este trabajo han sido estudiados con toda minuciosidad, con el objeto de tener seguridad absoluta de la localización meníngea del Bacilo de Koch, antes de la prescripción del tratamiento. En ellos se ha tratado de hacer diagnóstico seguro de terreno tuberculoso y luego comprobar la invasión meníngea. Los casos han sido estudiados detenidamente en relación a todas las investigaciones pertinentes, para hacer el diagnóstico con toda seguridad; en todos ellos se han efectuado los estudios siguientes:

1) *Investigación de foco de contagio:* la familia ha sido siempre interrogada en relación a la existencia de posibles personas contaminadas de tuberculosis pulmonar abierta en el medio familiar o domiciliario. En el párrafo anterior comentamos los resultados obtenidos a este respecto.

2) *Examen clínico minucioso:* los niños fueron examinados con todo cuidado con el objeto de encontrar localizaciones bacilares en los pulmones, ganglios mesentéricos u otros ganglios y especialmente meníngea, investigando, sobre todo, el síndrome que ella produce en este último caso.

3) *Pruebas tuberculinicas:* la sensibilidad o alegría fué investigada en forma rutinaria en todos nuestros pacientes, se utilizó la reacción de Mantoux en forma exclusiva, ya que ella tiene una sensibilidad más grande. Se utilizaron diluciones que variaron del uno por mil hasta uno por diez; en los casos graves con estado general muy lastimado se principió con la concentración al uno por ciento. Todos nuestros casos dieron resultado positivo a dicha reacción.

4) *Radiología del Tórax:* los exámenes radiológicos del tórax fueron hechos de rutina a nuestros niños, con el objeto de hacer diagnóstico de la lesión pulmonar, su extensión, la forma clínica y la evolución seguida por el proceso. Todas las observaciones resumidas adelante van acompañadas de los exámenes radiológicos correspondientes; donde podrá estudiarse y sospecharse la naturaleza de la enfermedad.

5) *Investigación del Bacilo de Koch:* se buscó el Bacilo de Koch en el espumo y las secreciones del lavado gástrico así como en el líquido céfalorraquídeo. Dicha búsqueda se hizo ya sea por el método directo, método de contracción o inoculaciones al cuyo. Es lógico comprender que la naturaleza tuberculosa de la enfermedad es demostrada exclusivamente por el hallazgo del microbio productor.

En todos nuestros pacientes el lavado gástrico fué positivo, para el Bacilo de Koch, excepto en el Caso N° 10 en quien a pesar de la insistencia y repetición del procedimiento no fué posible localizarlo. En este caso, también se hizo inoculaciones al cuyo, que nos dieron resultados negativos. El líquido céfalorraquídeo mostró Bacilos de Koch únicamente en los Casos Nos. 1 y 2.

6) *Examen del líquido céfalorraquídeo:* Los exámenes del líquido céfalorraquídeo, son de primera importancia para el diagnóstico de la participación meníngea en las distintas enfermedades. Los hicimos con cuidado pero no los repetimos cuantas veces hubiera sido necesario, para estudiar las modificaciones que él presentaba, con el objeto de confirmación diagnóstica al principio y después para orientarnos en la evolución pronóstica. El examen del líquido céfalorraquídeo comprendía dosificaciones de albúmina, cloruros y glucosa; examen citológico dando número y naturaleza de las células; investigación del Bacilo de Koch y reacciones biológicas (Pandy, Nonne Apelt y Gomma Mastic). Por dificultades de orden práctico, ausencia de Laboratorio especializado, no fué posible hacer examen completo cada vez, ni se repitieron con la frecuencia recomendada. En los resúmenes de las observaciones clínicas dados adelante se encuentran en forma de cuadros estos exámenes, en ellos se podrá estudiar la evolución seguida por el proceso meníngeo durante el tratamiento.

Como dijimos al principio, consideramos el examen del líquido céfalorraquídeo el examen complementario más importante, para la confirmación diagnóstica de la localización meníngea, naturalmente la etiología microbiana es dada únicamente por el hallazgo del germen.

7) *Examen de Fondo de Ojo:* El examen de fondo de ojo fué practicado a todos nuestros pacientes con todo rigor; dicho examen fué ejecutado por Médicos Oftalmólogos especializados. Sin embargo, no se hicieron con la frecuen-

cia ni regularidad debidas. Aunque para ciertos autores, el hallazgo de tubérculos coroideos es frecuente en las Meningitis Tuberculosas, nosotros no tuvimos la oportunidad de demostrarlos en ninguno de nuestros casos. Eso sí, estamos de acuerdo, que el encontrarlos es un signo patognomónico, y por lo tanto de gran importancia diagnóstica.

8) *Estudio Anatomopatológico:* Nos fué posible practicar autopsias clínicas en todos nuestros casos fallecidos; la confirmación macroscópica y microscópica de la naturaleza de las lesiones encontradas a la autopsia, nos tranquiliza grandemente respecto a la seguridad diagnóstica de nuestros casos.

Tratamiento seguido

Las alteraciones del estado general, la deshidratación los distintos trastornos digestivos concomitantes, anemias, etc., fueron tratados por medio de tratamientos adecuados en todos nuestros pacientes. En los resúmenes de tratamientos dados en forma de cuadros en nuestras observaciones, intencionadamente no hacemos mención de dichos tratamientos, con el objeto de no divagar la atención del lector. Así las transfusiones de sangre, las inyecciones endovenosas de prótidos asimilables y de soluciones salinas, los tratamientos contra otras afecciones concomitantes en el mismo paciente y los tratamientos higiénico-dietéticos, no son mencionados en este trabajo.

El tratamiento de Estreptomicina que hemos seguido para la Tuberculosis Meníngea lo describimos seguidamente, conservando la ordenación del Capítulo II, de este trabajo.

a) *Substancias usadas:* Nosotros usamos Dehidro-estreptomicina de las Casas Fhyzer, Wyeth y Lilly, presentadas en frascos de 1 gramo con capacidad para 20 c. c.

b) *Soluciones empleadas:* Se utilizó como disolvente suero fisiológico, utilizando 20 c. c. para cada gramo de Estreptomicina, conservamos los frascos en la refrigeradora y teníamos cuidado que cada paciente tuviera uno para la vía intramuscular y otro para la vía introrraquídea.

c) *Técnica del Tratamiento:* La vía introrraquídea y la vía intramuscular fueron usadas simultáneamente en el tratamiento de nuestros casos, como sigue:

1.—*Vía Introrraquídea.*—La misma solución al 1/20 fué usada a dosis de 40,000 U. dos veces diarias durante uno o dos meses; seguidas por una dosis diaria durante otros dos meses y luego 20,000 U. en días alternos dos veces más y una vez por semana hasta completar ocho meses. Previamente a la inyección, se ponía anestesia local con Novocaína al 0.50 por ciento. Utilizamos una aguja hipodérmica de bisel corto Números 22 y 23 para la punción lumbar, diluimos la cantidad de solución a inyectar en igual volumen de líquido céfalorraquídeo aspirando y mezclando lentamente. La inyección se hacía lentamente, teniendo cuidado de interrogar y observar al enfermo en lo relativo a náuseas, vómitos, lipotimias y otras molestias.

2.—*Vía intramuscular:* Inyecciones profundas de 500,000 U. dos veces diarias durante otros dos meses y luego 125,000 U. dos veces diarias hasta finalizar el tratamiento.

d) *Duración:* La duración del tratamiento está superditada a la evolución clínica del caso y a las modificaciones del líquido céfalorraquídeo; pero en general se recomienda tiempos que varían de 6 a 8 meses. Nuestros casos que sobreviven están aún bajo tratamiento de Estreptomicina y vigilancia de la enfermedad; el Caso N° 9 lleva 5 meses y el N° 10, 3 meses. En las observaciones presentadas se encuentran descritos en forma de cuadros las dosis, vías de administración y tiempo total de tratamiento, así como la dosis total administrada.

e) *Accidentes Observados:* Nosotros no tuvimos la oportunidad de observar signos de intolerancia o tóxicos para el medicamento, ni accidentes alérgicos cutáneos en ocasión de los tratamientos efectuados, a pesar de haber inyectado dosis relativamente altas y por un tiempo prolongado.

Los únicos accidentes que tuvimos, fueron relativamente benignos, excepto en el Caso N° 1 en el cual observamos un colapso respiratorio, en ocasión de la segunda inyección introrraquídea de 40,000 U. por vía suboccipital. No podríamos afirmar con seguridad la etiología de este accidente, y por lo tanto no podemos decir, si fué debido a intolerancia medicamentosa a la Estreptomicina o a la punción suboccipital en sí. En dicho caso abandonamos la vía suboccipital, pero proseguimos el tratamiento introrraquídeo por un tiempo mayor de 5 meses, sin tener otras molestias que lamentar.

También observamos la exacerbación de la rigidez de la columna vertebral debido al uso de la vía introrraquídea.

Las inyecciones intramusculares, ocasionaron dolor e induraciones locales casi en todos nuestros enfermos, pero no tuvimos la oportunidad de ver escaras o abscesos. La aplicación de lienzos calientes bastó para la curación de los accidentes locales observados.

CAPITULO IV

OBSERVACIONES CLINICAS

A continuación presentamos las observaciones de los 10 casos de Tuberculosis Meníngea tratados en el Servicio de Medicina de Niños del Hospital General.

En ellas se encuentra anotado detalladamente el examen médico general de los pacientes, todas las consideraciones de orden diagnóstico y pronóstico, los comentarios hechos por los Médicos del Servicio, los exámenes complementarios efectuados, los diagnósticos principal y accesorios; la evolución del caso, accidentes y complicaciones aparecidas y los diferentes tratamientos efectuados: tratamiento con Estreptomicina, transfusiones, inyecciones de suero, tratamiento higiénico-dietético, etc.

Los resúmenes de los casos que transcribimos a continuación comprenden únicamente los signos y síntomas positivos e importantes para el diagnóstico. El tratamiento y los exámenes del líquido céfalorraquídeo son resumidos en forma de cuadros y la evolución y los detalles de la autopsia se describen en forma condensada.

CASO NUMERO 1:

Niña de 3 meses de edad, que ingresa por fiebre vespertinal y sudación profusa con estado general pésimo, hipotrofia ponderal y estatural marcadas, deshidratación intensa y temperatura de 37.5 grados. El examen médico

general no demostró ningún dato positivo importante para hacer el diagnóstico. La positividad para Bacilo de Koch del lavado gástrico y del líquido céfalorraquídeo; el líquido céfalorraquídeo con linfocitosis e hiperalbuminosis; la reacción de Mantoux fuertemente positiva; los hallazgos radiológicos del tórax y el descubrimiento de foco de contaminación (padre con tuberculosis pulmonar abierta) hicieron el diagnóstico de TUBERCULOSIS PULMONAR DE FORMA MILIAR Y MENINGITIS TUBERCULOSA.

El tratamiento se encuentra esquematizado en el Cuadro N° 1.

CUADRO N° 1

Tiempo:	Intrarraquídeo:	Intramuscular:
Del 25-X-49 al 14-II-50	2 Iny. de 40,000 U. cada día.	2 Iny. de 500,000 U. cada día.
Del 15-II-50 al 24-III-50	1 Iny. de 15,000 U. cada 2º día.	2 Iny. de 400,000 U. cada día.
Del 25-III al 2-IV-50	Solamente 1 Iny. de 10,000 U.	2 Iny. de 250,000 U. cada día.
TOTALES:	244 Inyecciones con una dosis de 9 grs. 230 mgrs.	316 Inyecciones con una dosis de 142 grs. 800 mgrs.

La dosis lumbar dificultó al principio las inyecciones intrarraquídea, razón por la cual se utilizó la cisterna para efectuarlas. Durante la segunda inyección suboccipital el niño tuvo un colapso respiratorio debido a la Estreptomicina o al pinchazo del centro respiratorio bulbar. Las inyecciones suboccipitales fueron abandonadas y se continuó el tratamiento por vía lumbar. No se volvió a presentar ningún accidente en ocasión de las inyecciones.

Evolución:

El presente caso estuvo bajo tratamiento un período de 6 meses, se tuvo la impresión que la niña mejoraba lentamente, pues el estado general se hacía más satisfactorio, el peso subía poco a poco, la fiebre se normalizaba y el líquido céfalorraquídeo se negativizó para el Bacilo de Koch y mejoraba la citología y la química. Sin embargo, el último mes apareció fiebre que ascendía hasta 40 grados, vómitos y el estado general se empeoró grandemente. La niña falleció a principios de abril.

El Cuadro N° 2 indica la evolución del líquido céfalorraquídeo:

CUADRO N° 2

Fecha	Citología	F. Leucocit.	Álbum.	Clor.	Glucosa	Bacteriología	P. N.A. G. M. Presión en	Mg. Hg.
	mm ³	%	%	%	%			
25-X 49	135	Linf.:82 Poli.:18	0.98	7.74	—	B.K.: + + + + +	54	35
8-XI -49	620	Linf.:80 Poli.:20	1.75	6.15	—	B.K.: + + + + +		30
18-XI -49	720	Linf.:80 Poli.:20	1.80	4.36	—	Neg. + + + + +		30
29-XI -49	528	Linf.:75 Poli.:25	1.25	4.00	—	Neg. + + + + +		28
13-XII-49	110	Linf.:70 Poli.:30	1.00	5.64	—	Neg. + + + + +		25
21-XII-49	8	—	0.38	6.25	—	Neg. + + + + +		20
21-XII-49	40	Linf.:78 Poli.:22	1.25	6.60	29.2	Neg. + + + + +		18
31-XII-49	12	—	0.80	6.66	—	Neg. + + + + +		16
10- I-50	52	Linf.:70 Poli.:30	0.95	6.43	25.5	Neg. + + + + +		10
20- I-50	5	Linf.:70 Poli.:30	0.80	6.65	—	Neg. + + + + +		10
31- I-50	8	—	0.90	7.25	—	Neg. + + + + +		10
10- II-50	5	—	0.70	7.00	—	Neg. + + + + +		10
25- II-50	3	—	0.35	7.20	—	Neg. + + + + +		12
10- III-50	8	—	0.25	7.00	—	Neg. + + + + +		12
4- IV-50	5	—	0.20	7.00	—	Neg. + + + + +		10

P. Pandy. N. A. Nonne Apelt. G. M. Goma Mastic.

Las radiografías presentadas, figuras Nos. 1, 2 y 3 muestran la evolución del proceso pulmonar que parece haber mejorado francamente.

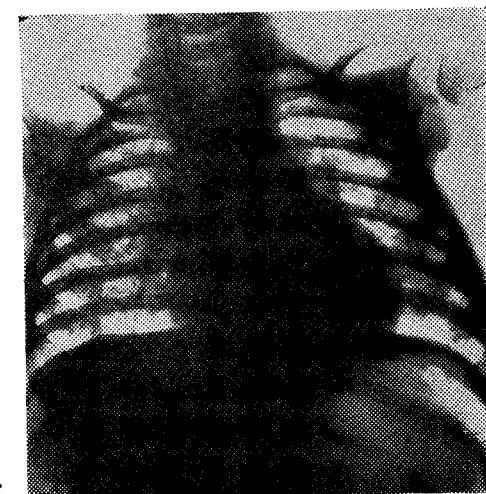


Fig. N° 1.

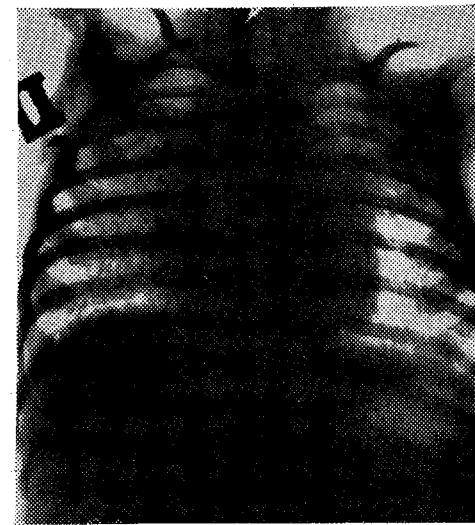


Fig. N° 2.

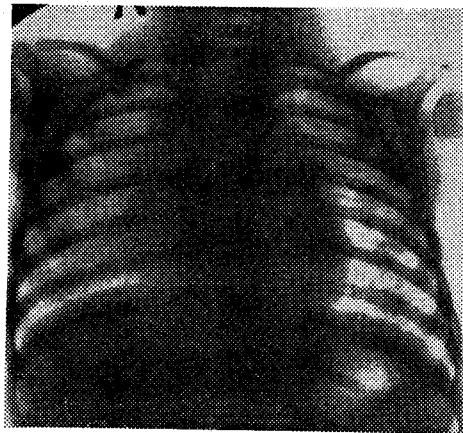


Fig. N° 3.

Detalles de la Autopsia:

Encéfalo: las meninges engrosadas y con formación de bolsas con abundante líquido cetrino, pegadas a la calota; la masa encefálica macerada, ventrículos dilatados y con abundantes líquidos y plexos coroides con múltiples granulaciones.

El pulmón izquierdo presenta pequeños focos micronodulares y abundantes zonas de caseificación, y la base con hepatización roja. Tubérculos miliares en los riñones y el bazo.

Examen microscópico:

Folículos tuberculosos con zonas abundantes de necrosis en el cerebro y coroiditis tuberculosa en los plexos coroides. La microfotografía, Fig. N° 4, muestra un corte del cerebro: en el que puede apreciarse un Folículo de Kosttner y reacción linfocitaria.

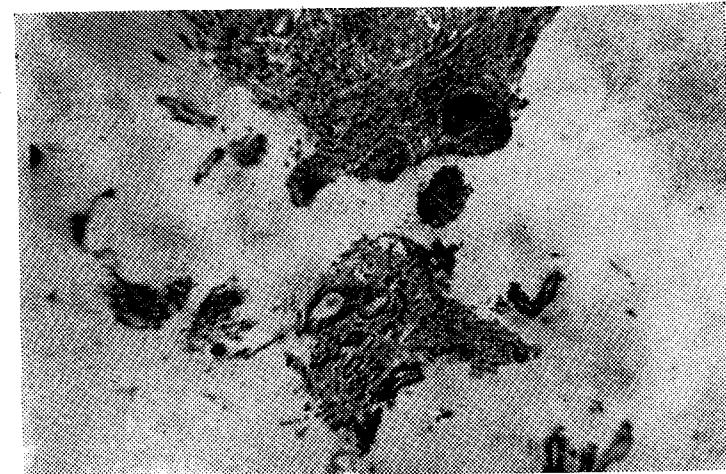


Fig. N° 4.

Comentario:

El presente caso puede ser agrupado, en relación a su evolución y resultado obtenido, en el grupo pronóstico de Casos de mejoría aparente, pero de evolución fatal.

CASO NUMERO 2.

Niño de 4 años de edad, que ingresa por cefalea que ha presentado desde hace 21 días, acompañada de fiebre vespertina, grito continuo por la noche, inconsciencia durante cinco días, estado general regular. Temperatura 38.5; el examen médico revela anisocoria, reflejos cutáneos y osteotendinosos exagerados, signos piramidales: Babinsky y succedáneos positivos y raya meníngea presente. La punición lumbar da líquido céfalorraquídeo con citología aumentada e hiperalbuminosis y Bacilo de Koch positivo, reacción de Mantoux fuertemente positiva y se descubre el foco

de contaminación (prima con tuberculosis pulmonar abierta).

Se hace el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar de forma gangliopulmonar y Meningitis Tuberculosa.

Tiempo:	Intrarraquídeo:	Intramuscular:
Del 26 al 30-X-50	2 Iny. de 40,000 U. cada día.	2 Iny. de 500,000 U. cada día.
TOTALES:	8 Inyecciones con una dosis de 320 mgr.	8 Inyecciones con una dosis de 4 grs.

Evolución:

El presente caso estuvo bajo tratamiento por un período de 4 días, no mostró cambio en las condiciones que tenía a su ingreso y falleció el 31 del mismo mes.

A continuación mostramos el examen del líquido céfalorraquídeo:

Citología mm ³	F. Leucocitaria %	Álbüm. %	Clor. %	Glucosa %	Bacteriol.	Pandy	N. Apelt	G. Mast.
280	Linf.:70	1.80	—	—	B. Koch	+	+	+

Poli.:30

Detalles de la Autopsia:

Encéfalo: en los plexos coroides se encuentran abundantes granulaciones, pulmón; paquete paratraqueal izquierdo caseificado.

El examen microscópico da: Coroiditis tuberculosa en los plexos coroides.

Comentario: Este caso ingresó en fase tardía y no sufre modificaciones bajo el tratamiento instituido. Puede clasificarse como caso fatal sin respuesta y tratamiento tardío.

CASO NUMERO 3.

Niño de 4 años de edad, ingresó al Servicio con delirio, movimientos desordenados de la cabeza, con fiebre vespertina cotidiana y vómitos alimenticios, trayendo como historia: irritabilidad del carácter desde hace 15 días y una semana de evolución de los trastornos enunciados al principio.

Al examen: niño delirante, inconsciente, con flacidez muscular generalizada, abdomen deprimido en batea, falta de reacción de la pupila a la luz y anisocoria, arreflexia osteotendinosa, Brudzinsky positivo y raya meníngea franca.

No se encuentra el foco de contaminación, pero tiene reacción de Mantoux fuertemente positiva, bacilo de Koch positivo al lavado gástrico y linfocitosis con hiperalbuminosis del líquido céfalorraquídeo.

Se hace el diagnóstico de MENINGITIS TUBERCULOSA y se instituye el tratamiento de Estreptomicina como sigue:

Tiempo:	Intrarraquídeo:	Intramuscular:
Del 1º al 3-I-50	2 Iny. de 40,000 U. cada día.	2 Iny. de 500,000 U. cada día
TOTALES:	6 Inyecciones 240	6 Inyecciones 3 grs. mgrs.

Evolución y comentario: niño que ingresa en fase tardía, que no experimenta modificaciones bajo la acción del tratamiento y fallece a causa de las lesiones tuberculosas meníngicas y que por lo tanto puede clasificarse como caso fatal sin respuesta, tratamiento tardío.

El líquido céfalorraquídeo nos da los datos siguientes:

Citología mm ³	F. Leucocit. %	Álbüm. %	Clor. %	Glucosa %	Bacter.	Pandy	N. Apelt.	G. Mast.
620	Linf.: 80	1.50	5.25	—	—	—	+	+

Poli.: 20

Autopsia:

Encéfalo: edema de las meninges y granulaciones de los plexos coroides. Pulmones: ganglio paratraqueal derecho caseificado y granulaciones múltiples en el bazo e hígado.

Examen Microscópico:

Meningitis y coroiditis tuberculosa, tuberculosis miliar exudativa caseosa del hígado y del bazo.

CASO N° 4.

Niño de 11 años de edad, ingresa al servicio con una historia de 5 meses de fiebre nocturna, sudación profusa, enfriamiento marcado, anorexia y períodos de diarrea y estreñimiento.

Niño con el 35% menos de su peso, en muy mal estado general, sin otro dato importante positivo al examen médico, con Mantoux positivo al 1%, líquido céfalorraquídeo con Pandy, Nonne Apelt y Goma Mastic positivos, citología y albúmina normales, lavado gástrico positivo para el Bacilo de Koch y radiografías pulmonares revelando lesiones ulcer-caseosas bilaterales. La figura N° 5 muestra dicha radiografía.

Se hizo el diagnóstico de TUBERCULOSIS PULMONAR BILATERAL DE FORMA ULCERO-CASEOSA y se pensó en la posibilidad de localización meníngea.

Tratamiento:

Tiempo:	Infrarraquídeo:	Intramuscular:
Del 30-XI al 20-XII-49	2 Iny. de 40,000 U. diarias	2 Iny. de 500,000 U. diarias
TOTALES:	40 Inyecciones 1 gr. 600 mgrs.	40 Inyecciones 20 grs.

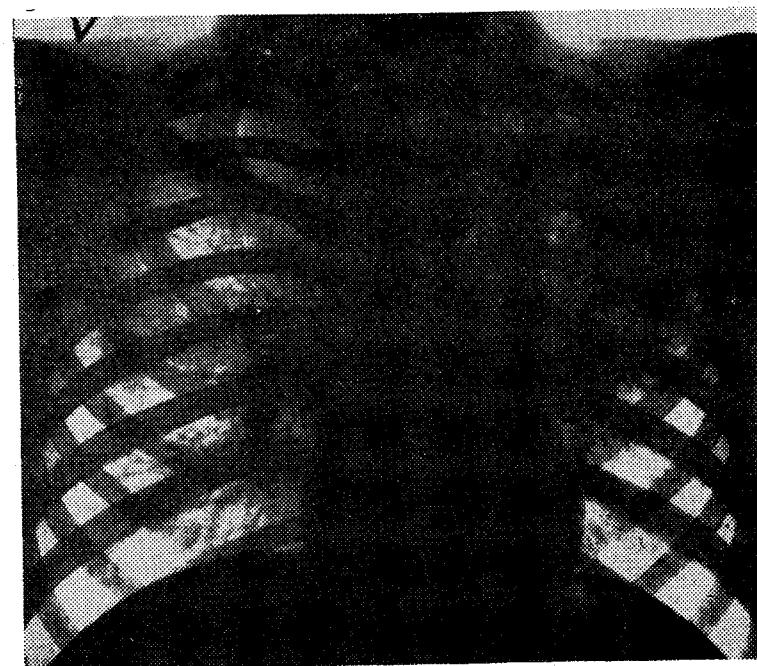


Fig. N° 5.

Evolución:

El precario estado general del niño no mejoró en lo absoluto, a pesar de las transfusiones de sangre y de amigén practicadas. El cuadro clínico del paciente fué siempre oscuro, poco preciso y desorientador; durante su estancia en el Hospital el niño se mostró triste, angustiado y con sensación de muerte próxima; alteraciones del psiquismo que hicieron sospechar la posible localización meníngea de la enfermedad. Nunca se logró ver mejoría en el niño, quien falleció después de 28 días de tratamiento, a consecuencia de las lesiones TBC pulmonares, tabes mesaraica y TBC Meníngea.

Detalles de la autopsia:

Coroiditis tuberculosa de los plexos coroides; pulmones: nódulos caseosos en ambos pulmones y numerosas cavernas en el pulmón izquierdo. En el abdomen: caseificación de los ganglios mesentéricos.

Comentario: este caso puede clasificarse como de evolución crónica cuyo pronóstico está supeditado a las lesiones pulmonares y tabes mesaraica concomitantes.

CASO N° 5.

Niño de 3 años 5 meses de edad, con foco de contagio y lavado gástrico positivos, tratado con Estreptomicina a la dosis de 500,000 U. diarias por tuberculosis pulmonar de forma micronodular, durante casi dos meses, aparece con convulsiones crónicas en ambos miembros izquierdos, por lo que se sospecha la localización meníngea de la afección.

Durante el tiempo de tratamiento el estado general del niño había permanecido precario, pero se tenía la impresión de cierta tendencia al mejoramiento.

Después de la aparición de las convulsiones de los miembros, el cuadro meníngeo fué instalándose poco a poco y apareció anisocoria, hiperreflexia, clonus, rigidez de la nuca y Kernig positivo. El examen del líquido céfalorraquídeo mostró leucocitosis franca y reacciones biológicas positivas, que confirmó el diagnóstico de Meningitis Tuberculosa.

Tratamiento:

El tratamiento se esquematiza en el Cuadro N° 3.

CUADRO N° 3

Tiempo:	Intrarraquídeo:	Intramuscular:
Del 8-VIII al 6-X-49	Tratamiento de Tuberculosis Pulmonar	2 Iny. de 500,000 U. cada día.
Del 7-X al 2-XI-49	2 Iny. de 40,000 U. cada día	2 Iny. de 500,000 U. cada día
TOTALES:	52 Inyecciones 2 grs. 80 mgrs.	28 grs. 500 mgrs. antes de aparecimiento TB Meningea. 52 Inyecciones 26 grs. durante la Meningitis TB.

Evolución:

El cuadro pulmonar tuvo tendencia a extenderse a pesar del tratamiento con Estreptomicina intramuscular; desde el aparecimiento de la complicación meníngea el niño decayó poco a poco, sin mostrar nunca tendencia a la mejoría y falleció el 3 de noviembre después de tratamiento intrarraquídeo e intramuscular combinado de 26 días.

El Cuadro N° 4 muestra los resultados de los exámenes del líquido céfalorraquídeo.

CUADRO N° 4

Citología mm ³	F. Lecocit. %	Albúmina %	Clor. %	Glucosa %	Bacteriológ.	Pandy	N. Apelt	G. Mastic.
115	Linf.:86 Poli.:10 C. Endot.:4	—	5.94	14	—	+	+	+
1200	Linf.:59 Poli.:34 C. Endot.:7	—	—	—	—	+	+	+

Detalles de la autopsia:

Encéfalo: en el lóbulo occipital derecho hay un tuberculoma y existe un proceso de paquimeningitis generalizada. Pulmones: proceso bilateral micronodular con ca-

vernas. Abdomen: ganglios mesentéricos caseificados y diseminación miliar en el bazo.

El examen microscópico confirma los datos anteriores. La figura N° 6 es un corte de los plexos coroides con reacción linfocitaria intensa.

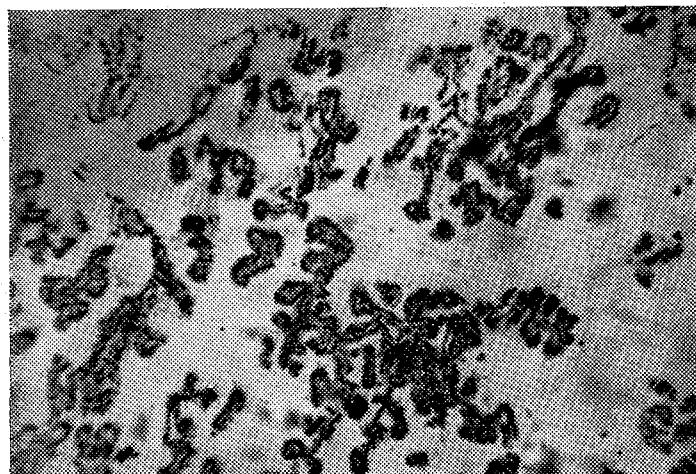


Fig. N° 6.

Causa de la muerte: Meningitis Tuberculosa.

Comentario: este es un caso muy importante, nos muestra la localización meníngea del bacilo tuberculoso en un niño con tuberculosis pulmonar micronodular y tabes mésaraica, a pesar del tratamiento de medio gramo diario de Estreptomicina seguido durante un tiempo de dos meses. El presente caso nos demuestra claramente la ineeficacia profiláctica del tratamiento con Estreptomicina intramuscular, para evitar la localización meníngea en los tuberculosos pulmonares y ganglionares graves.

Las figuras Nos. 7, 8 y 9 pertenecen a este caso y enseñan el empeoramiento franco de las lesiones tuberculosas, a pesar del intenso tratamiento instituído.

Desde el punto de vista pronóstico y evolutivo, este paciente debe ser clasificado bajo la forma de evolución crónica cuyo resultado depende de las lesiones concomitantes.

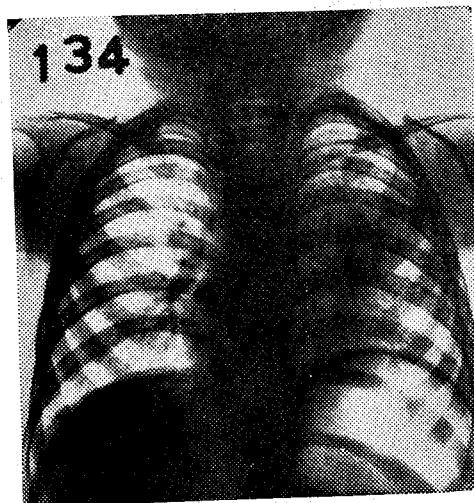


Fig. N° 7.

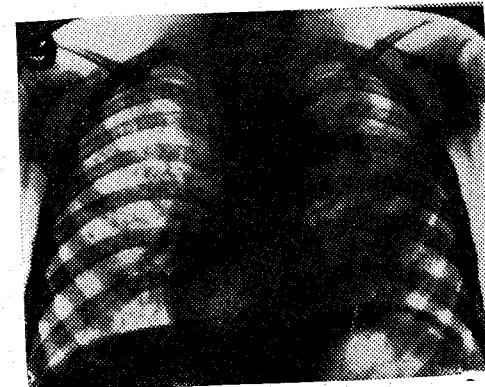


Fig. N° 8.

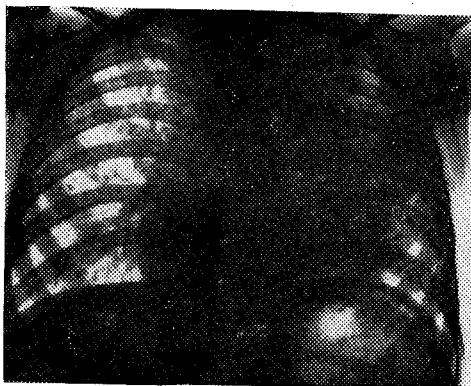


Fig. N° 9.

CASO N° 6.

Niño de 3 meses de edad, con salud aparente satisfactoria, consulta por el antecedente de que su padre padece de tuberculosis pulmonar abierta. El Mantoux es fuertemente positivo. La exploración clínica es negativa, pero la radiografía del tórax muestra un proceso de tuberculosis inicial en el campo superior izquierdo. Se aisla del foco de contaminación enviándolo a la Colonia San Juan, donde un mes veinte días después, aparece bruscamente con vómitos, desviación de la mirada hacia arriba, anisocoria, reacción perezosa de la pupila a la luz y convulsiones tónico-clónicas de los miembros superior e inferior derechos. Se hace el diagnóstico de Tuberculosis Meníngea y se recomienda el tratamiento con Estreptomicina.

En los días sucesivos el niño se pone somnoliento, estupuroso, estreñido, aparecen signos piramidales y raya meníngea. Se encuentra Bacilo de Koch en el lavado gástrico, el líquido céfalorraquídeo da 200 linfocitos por milímetro cúbico, 1.26 grs. por mil de albúmina y reacciones biológicas positivas.

A pesar del tratamiento intensivo con Estreptomicina, vía intrarráquídea (80,000 U. diarias) e intramuscular

(1. gr. diario), la somnolencia y síntomas meníngeos se agravan, aparecen alteraciones de los esfínteres y 17 días después, fallece en postración intensa y estado general precario.

Tratamiento:

Tiempo:	Intrarráquídeo:	Intramuscular:
Del 26-XI al 13-XII-49	2 Iny. de 40,000 U.	2 Iny de 500,000 U.
	cada día.	cada día.
TOTALES:	34 Inyecciones 1 gr.	34 Inyecciones 17 grs.
	360 mgrs.	

Detalles de la autopsia:

Encéfalo: granulaciones en los plexos coroides con dilatación de los ventrículos. Pulmón derecho abundantes micronódulos caseificados y ganglios bronquiales caseificados. La Fig. N° 10 es un corte de la protuberancia donde se ve engrosamiento de la aracnoïdes y pía madre por infiltración granulomatosa.



Fig. N° 10.

Causa de la Muerte: Meningitis T.B.C.

La radiografía. Fig. N° 11 muestra el proceso pulmonar de éste caso.

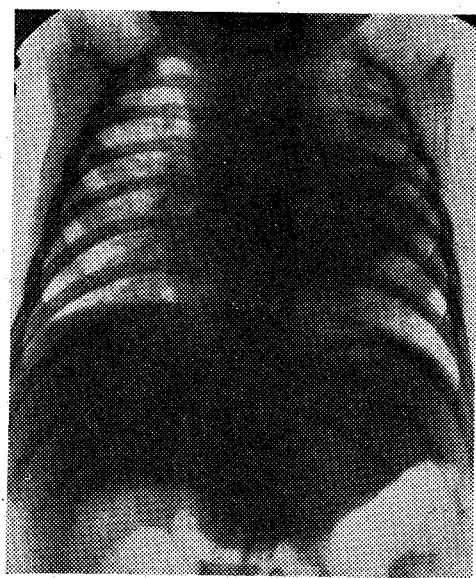


Fig. N° 11.

Comentario:

Observación de un niño de 3 meses de edad, en el que se hace el diagnóstico de tuberculosis pulmonar por la existencia de foco de contagio, Mantoux fuertemente positivo y examen radiológico. La Meningitis Tuberculosa, fué diagnosticada en su principio y el tratamiento intenso de Estreptomicina instituido rápidamente. Sin embargo, la evolución de la enfermedad fué progresiva y fatal. Podemos colocar este caso en el grupo de casos fatales sin respuesta.

CASO N° 7:

Niña de 9 años de edad, que ingresa por cefalea constante e intensa desde hace 10 días; y últimamente (2 días) vómitos, temperatura elevada, fotofobia y convulsiones.

Paciente con estado general satisfactorio, aniscoria e hiperreflexia de los miembros inferiores, reacción de Mantoux positiva, foco de contagio existente, lavado gástrico positivo para el Bacilo de Koch y la radiografía muestra una condensación en el campo superior derecho.

Diagnóstico: *Tuberculosis Pulmonar de forma Neuromacrosesia del campo superior derecho, y Tuberculosis Meningea CONFIRMADA con los resultados del líquido céfalorraquídeo.*

Tratamiento:

	Intrarráquideo:	Intramuscular:
Tiempo:	2 Iny. de 40,000 U.	2 Iny. de 500,000 U.
Del 9 al 18-I-50	cada día.	cada día.
TOTALES:	20 Inyecciones 800 mgrs.	20 Inyecciones 10 grs.

Evolución:

El presente caso estuvo 10 días con tratamiento intenso de Estreptomicina, tanto el cuadro clínico como el estado general de la enferma mostraron una marcha al empeoramiento.

Los exámenes de líquido céfalorraquídeo se encuentran en el Cuadro N° 5.

CUADRO N° 5

Citología mm ³ .	F. Leucocitaria %	Albúmina %	Clor. %	Glucosa %	Bacter.	Pandy	N. Apelt	G. Mast.
200	Linf.:85 Poli.:15	1.26	5.87	—	—	+	+	+
300	Linf.:70 Poli.:30	1.30	5.55	—	—	+	+	+

La radiografía, Fig. N° 12, enseña el proceso tuberculoso de esta paciente.

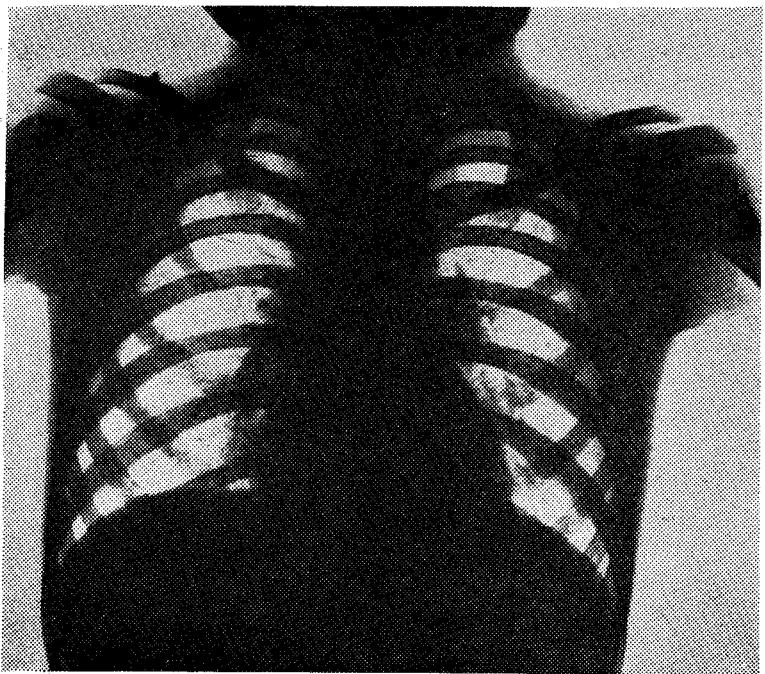


Fig. N° 12.

Detalles de la Autopsia:

Encéfalo: granulaciones de la coroides y proceso de paquimeningitis en la base. Pulmón derecho: proceso caseoso del lóbulo superior.

Comentario: niña tratada con Estreptomicina intensamente durante 10 días, por vías intramuscular e introrraquídea simultáneamente, sin modificación aparente sobre la evolución de la enfermedad meníngea. Caso fatal sin respuesta.

CASO N° 8.

Niño de 5 años de edad, que ingresa al Servicio por alteraciones del carácter, fiebre vespertina, tos, vómitos fáciles, anorexia, estreñimiento, cefalea pertinaz y fotofobia.

Al examen se observa solamente rigidez de la nuca, hiperreflexia de los miembros inferiores y signos de Kernig y Brudzinsky positivos. Datos complementarios, Mantoux fuertemente positivo; linfocitosis, hiperalbuminosis y reacciones biológicas positivas en el líquido céfalorraquídeo, infiltración bilateral de los pulmones a la radiografía y Bacilo de Koch en el lavado gástrico.

Diagnóstico: Tuberculosis Pulmonar de forma Broncopulmónica y Meningitis Tuberculosa.

Tratamiento:

El tratamiento se da en el Cuadro N° 6.

CUADRO N° 6

Tiempo:	Intrarraquídeo:	Intramuscular:
Del 14-I al 13-II-50	2 Iny. de 40,000 U. cada 2 días.	2 Iny. de 500,000 U. cada día.
Del 14-II al 6-III-50	1 Iny. de 40,000 U. cada 2 días.	2 Iny. de 500,000 U. cada día.
TOTALES:	82 Inyecciones 3 grs. 360 mgrs.	104 Inyecciones 52 grs.

Evolución:

El enfermo estuvo en el servicio, casi dos meses, bajo tratamiento intenso de Estreptomicina. Nuestra impresión fué unánime en el sentido de agravación continua, sin mostrar períodos de remisión, los síntomas meníngeos poco a

poco se fueron instalando, la rigidez de la nuca se hizo intensa y se extendió a toda la columna vertebral, los vómitos se exageraron y fué necesario la alimentación por sonda nasal. A pesar de todas las medidas tomadas para levantar el estado general, la desnutrición progresó siempre, hasta el fallecimiento del niño en caquexia completa.

El Cuadro N° 7 muestra los exámenes del líquido céfalo-rraquideo efectuados.

La radiografía de la figura N° 13 muestra la condición del proceso pulmonar:

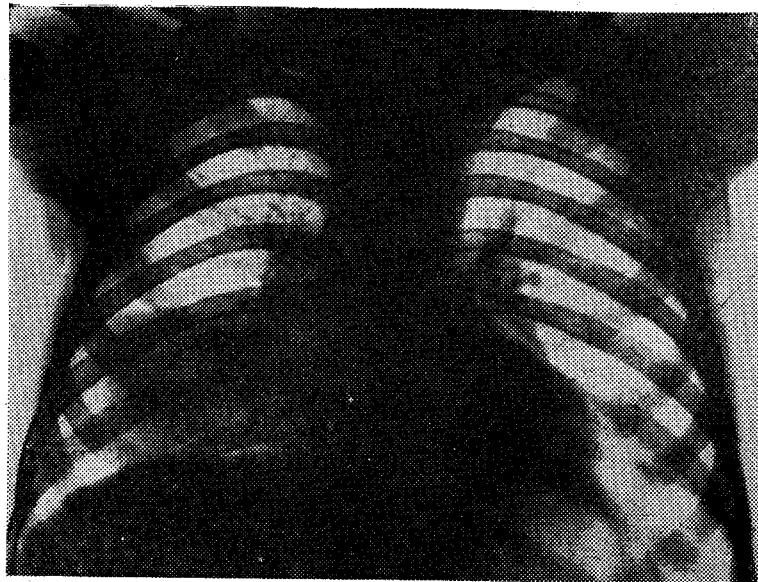


Fig. N° 13.

Detalles de la autopsia:

Encéfalo: paquimeningitis y adherencias de la base y los lóbulos fronto-parietales, dilatación de los ventrículos y granulaciones de los plexos coroides. Pulmones: bron-

CUADRO N° 7

Fecha	Citolog. mm3	F. Leucocit. %	Álbum. %	Glucosa %	Clor. %	Bacteriolog.	Pandy N.	Apeit G.	Mast.	Presión en Mg. Hg.
14- I-50	—	Linf.:75	0.90	—	—	Neg.	+	+	+	18
21- I-50	—	Linf.:40	1.00	—	—	Neg.	+	+	+	20
14- II-50	120	Linf.:85	1.20	—	—	Neg.	+	+	+	20
21- II-50	—	Linf.:80	—	—	—	Neg.	+	+	+	20
25- II-50	177	Linf.:98	—	—	94	Neg.	+	+	+	22
3-III-50	—	Linf.50	0.55	—	—	Neg.	+	+	+	20
5-III-50	—	Linf.70	1.26	—	—	Neg.	+	+	+	22
8-III-50	—	Linf.12	0.45	—	—	Neg.	+	+	+	20
14-III-50	250	Linf.70	1.15	—	—	Neumo- coco	+	+	+	48
		Poli.30	—	—	—	Neumo- coco	+	+	+	22
21-III-50	—	Linf.60	0.30	—	6.25	Neg.	+	+	+	22
23-III-50	220	Linf.80	1.00	—	5.00	Neumo- coco	+	+	+	22
		Poli.20	—	—	—					

coneumonía de ambas bases. El examen microscópico confirma los datos anteriores; la Fig. N° 14 muestra un corte de los plexos coroides, donde se puede apreciar una célula gigante tipo Langhans:

La causa de la muerte fué la Meningitis Tuberculosa.

Comentario:

Caso que estuvo dos meses en tratamiento con Estreptomicina y que mostró una evolución crónica sin tendencia a mejorar.

Podemos clasificarlo como: forma crónica de Debré.



Fig. N° 14.

CASO N° 9.

Niño de 7 años, que ingresa el 25 de enero de 1950, porque desde hace 15 días se muestra irritable, somnoliento, con fiebre y cefalea frontal y desde hace 3 días tiene vómitos fáciles de mediana frecuencia.

Al examen 38 grados cinco décimos de temperatura, con profunda postración, estuporoso, en actitud de gatillo de fusil, Kernig, Brudzinsky y raya meníngea positivos.

El foco de contaminación tuberculosa evidente, Mantoux fuertemente positivo al 1 por mil, el hallazgo del Bacilo de Koch en el lavado gástrico, los resultados de la radiología torácica y el examen del líquido céfalorraquídeo con hiperalbuminosis, disminución de los cloruros, linfocitosis y reacciones biológicas positivas, hacen el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar de forma Miliar y Tuberculosis Meníngea.

Se instituye el tratamiento con Estreptomicina, conforme al Cuadro N° 8:

CUADRO N° 8

Tiempo:	Intrarráquideo:	Intramuscular:
Del 27-I al 31-III-50	2 Iny. de 500,000 U. cada día.	2 Iny. de 50,000 U. cada día.
Del 1º- al 30-IV-50	2 Iny. de 30,000 U. cada día.	2 Iny. de 500,000 U. cada día.
Del 1º al 31-V-50	2 Iny. de 20,000 U. cada día.	2 Iny. de 500,000 U. cada día.
Del 1º al 15-VI-50	1 Iny. de 20,000 U. cada día.	2 Iny. de 250,000 U. cada día.
TOTALES:	265 Inyecciones grs. 460 mgrs.	280 Inyecciones 132 grs. 500 mgrs.

Evolución:

El niño a su ingreso se encontraba postrado, estuporoso y no podía alimentarse, presentaba síntomas meníngeos; bajo la acción del medicamento utilizado a dosis altas y por ambas vías, al principio se tuvo la impresión de empeoramiento, ya que el estupor aumentó, apareció rigidez

de la nuca, vómitos más profusos y estreñimiento pertinaz. Estuvo así durante todo el mes de febrero, pero después comenzó a notarse la mejoría de los síntomas nerviosos generales (estupor y cefalea), los vómitos disminuyeron y el niño principió a alimentarse; sin embargo los síntomas meníngeos persistían y la rigidez del raquis se mostraba más marcada.

A mediados de marzo hizo un sarampión de forma grave, que requirió agregar al tratamiento Penicilina y Sulfas. El estado del niño se agravó notablemente, aún tuvimos la impresión de desenlace fatal, sin embargo el cuadro agudo fué mejorándose poco a poco. Coincidiendo con la convalecencia del Sarampión observamos el aparecimiento de trastornos paréticos del miembro superior izquierdo, y al examen comprobamos su extensión al miembro inferior del mismo lado, acompañado de hipertonia. Estos

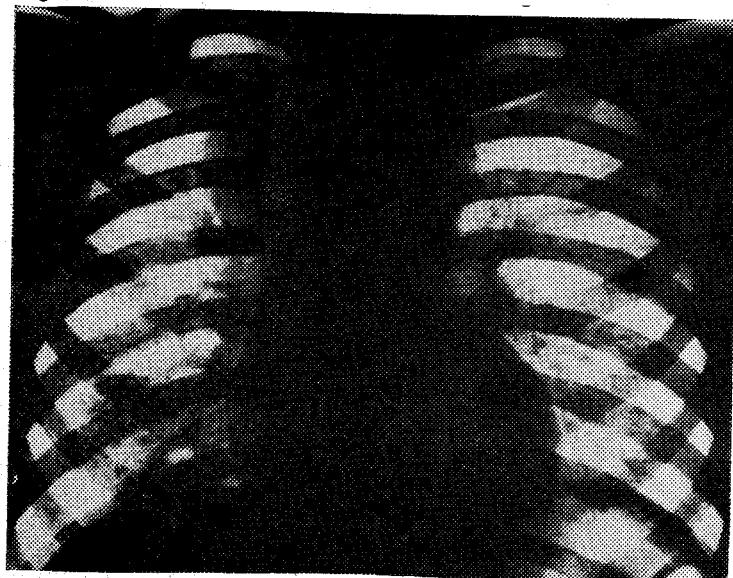


Fig. N° 15.

trastornos se acentuaron con el tiempo hasta constituir casi una hemiplejia con contractura.

Desde el mes de abril se ha observado mejoría paulatina en el estado general, el peso (ascenso lento pero continuado), el estado anímico del niño, temperatura y condiciones del líquido céfalorraquídeo. Los trastornos meníngeos han retrocedido gradualmente, la hemiplejia ha regresado poco a poco y en la actualidad el niño da aspecto de buena salud.

La lesión pulmonar puede ser observada en la radiografía, Fig. N° 15.

Curva de peso:

Marzo	Abril												Mayo				
	Sarampión																
Fecha	6	13	20	27	3	11	21	28	10.	8	15	22	29	5	13		
Peso	32	32.4	32.8	32.12	33.4	34	34	33	34	34.12	35.8	36.4	36.12	37	37.8		

Los exámenes y la evolución del líquido céfalorraquídeo, son dados en el Cuadro N° 9.

Actualmente el niño se encuentra apirético, con buen estado general, se alimenta perfectamente por sí mismo, no se queja de ninguna molestia, no presenta ninguna secuela mental y su hemiplejia ha regresado notablemente en el miembro superior y en el inferior únicamente ha dejado claudicación ligera al caminar. El tratamiento con Estreptomicina es continuado a la dosis de 20,000 U. diarias por vía intrarráquidea y 500,000 U. diarias en dos inyecciones intramusculares. Se mantiene en reposo debido a su proceso pulmonar.

CASO N° 10.

Niño de 1 año 2 meses de edad, con mal estado general, que ingresa el 10 de marzo de 1950 por haber principiado después de un sarampión con decaimiento general, tos

CUADRO N° 9

Fecha	Citolog mm ³	F. Leucocit. %	Albúm. %	Glucosa %	Clor. %	Bacteriolog.	Pandy N.	Apelt G.	Mast.	Presión en Mgr. Hg.
27- I-50	75	Linf.:90 Poli.:10	0.80	—	6.25	Neg.	+	+	+	35
31- I-50	80	Linf.:92 Poli.:8	6.41	—	6.35	Neg.	+	+	+	30
9- II-50	80	Linf.:92 Poli.:8	0.45	—	6.25	Neg.	+	+	+	30
21- II-50	70	Linf.:90 Poli.:10	0.50	—	6.25	Neg.	+	+	+	30
3- III-50	60	Linf.:90 Poli.:10	—	0.40	6.25	—	+	+	+	20
17- III-50	50	Linf.:75 Poli.:25	0.35	—	6.31	Neg.	+	+	+	20
1- IV-50	40	Linf.:85 Poli.:15	0.30	—	6.25	Neg.	+	+	+	20
18- IV-50	30	Linf.:88 Poli.:12	0.58	—	6.66	Neg.	+	+	+	20
25- IV-50	20	Linf.:88 Poli.:12	0.90	—	6.66	Neg.	+	+	+	20
2-V -50	10	Linf.:88 Poli.:12	0.90	—	6.70	Neg.	+	+	+	20
10- V-50	15	Linf.:88 Poli.:12	0.80	—	6.80	Neg.	+	+	+	20
18- V-50	12	Linf.:88 Poli.:12	0.90	—	6.80	Neg.	+	+	+	20
30- V-50	10	Linf.:85 Poli.:15	1.26	—	6.80	Neg.	+	+	+	20
5-VI -50	0	—	0.84	—	5.26	Neg.	+	+	+	20

productiva, fiebre vespertina y trastornos digestivos consistentes en vómitos de tipo expulsivo.

A pesar de no encontrarse foco de contaminación, la existencia de Mantoux fuertemente positivo, orienta el diagnóstico hacia tuberculosis pulmonar inicial, que se confirma radiológicamente.

Se hace tratamiento con Estreptomicina intramuscular a la dosis diaria de 500,000 U. en dos inyecciones y a pesar de ello, a principios de abril (después de 20 días de tratamiento) el estado general se agrava, el niño se encuentra estuporoso, obnubilado, actitud en gatillo de fusil; los vómitos empeoraron, se nota anisocoria y reacción perezosa de la pupila a la luz, existe raya meníngea y síntomas piramidales. Se diagnostica Meningitis Tuberculosa, que se comprueba plenamente por los exámenes de líquido cefalorraquídeo. Se sube la dosis de Estreptomicina intramuscular a 1 gr. diario y se principia el tratamiento intra-raquídeo a la dosis de 80,000 U. diarias. La evolución del tratamiento se indica en el Cuadro N° 10.

CUADRO N° 10

Tiempo:	Intrarráquideo:	Intramuscular:
Del 14 al 31-III-50	Antes Meningitis.	2 Iny. de 250,000 U. cada día.
Del 1º al 30-IV-50	2 Iny. de 40.000 U. cada día.	2 Iny. de 500,000 U. cada día.
Del 1º al 31-V-50	2 Iny. de 30,000 U. cada día.	2 Iny. de 500,000 U. cada día.
Del 1º al 15-VI-50	1 Iny. de 40,000 U. cada día.	2 Iny. de 250,000 U. cada día.
TOTALES:	137 Inyecciones 4 grs. 860 mgrs.	188 Inyecciones 77 grs. 500 mgrs.

Las inyecciones intramusculares han dejado induración local que ha necesitado la aplicación de calor; la rigidez de la columna ha dificultado las punciones.

Evolución:

El niño llegó al servicio con estado general precario, pesando dos tercios del peso normal; durante el primer mes de tratamiento el niño mostró agravación franca e hizo la invasión meníngea de la enfermedad. Al principio del tratamiento combinado intrarráquídeo e intramuscular, el estado general empeoró en tal forma que fué necesario alimentarlo por sonda nasal por algún tiempo, y aún así vomita los alimentos. Después de dos semanas principió la mejoría, los vómitos cedieron y la alimentación se hizo posible. El líquido céfalorraquídeo todavía muestra ligera linfocitosis e hiperalbuminosis, que puede ser debida al tratamiento intrarráquídeo prolongado. Los siguientes cuadros muestran la evolución del peso y del líquido céfalorraquídeo.

Marzo			Abril			Mayo			Junio		
10	20	27	3	12	26	6	14	23	29	6	15
13.4	13.12	13.8	14	14	14.2	14.8	14.12	15.4	15.12	16	16.2

Los resultados y la evolución de los exámenes de líquidos céfalorraquídeo se encuentran en el Cuadro N° 11.

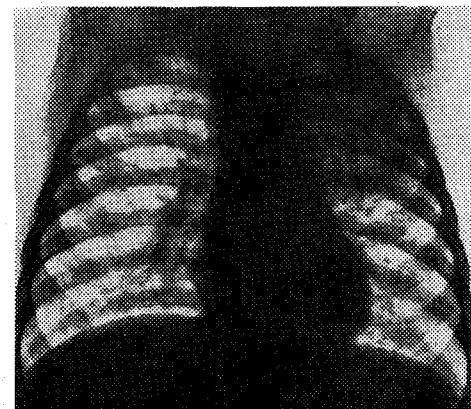


Fig. N° 16.

CUADRO N° 11

Fecha	Citolog. mm ³	F. Leucocit. %	Albúm. %	Clor. %	Glucosa %	Bacteriolog.	Pandy	N. Apelt	G. Mast
10-III-50	90	Linf.:80	1.00	—	5.60	Neg.	+	+	+
		Poli.:20					+	+	+
20-III-50	120	Linf.:90	1.25	—	5.60	Neg.	+	+	+
		Poli.:10					+	+	+
30-III-50	130	Linf.:90	1.30	—	6.60	Neg.	+	+	+
		Poli.:10					+	+	+
10-IV-50	250	Linf.:88	1.20	—	6.42	Neg.	+	+	+
		Poli.:12					+	+	+
20-IV-50	100	Linf.:80	1.00	—	6.00	Neg.	+	+	+
		Poli.:20					+	+	+
30-IV-50	60	Linf.:60	0.80	—	6.00	Neg.	+	+	+
10-V -50	45	Linf.:60	0.40	—	6.70	Neg.	+	+	+
20-V -50	30	Linf.:55	0.50	—	6.15	Neg.	+	+	+
30-V -50	20	Linf.:60	0.44	—	7.00	Neg.	+	+	+
10-VI-50	20	Linf.:60	0.50	—	7.00	Neg.	+	+	+

En las radiografías, figuras Nos. 16, 17 y 18, podemos apreciar los cambios efectuados durante el tratamiento de Estreptomicina:

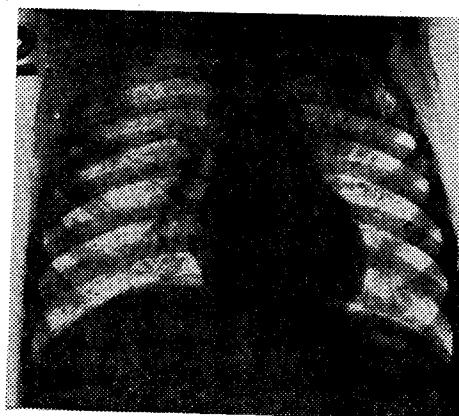


Fig. N° 17.

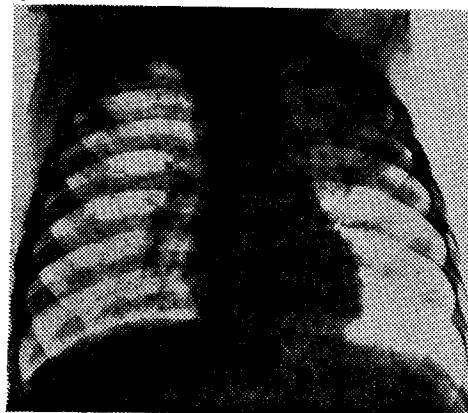


Fig. N° 18.

Comentario:

Niño que ingresa en malas condiciones generales por Tuberculosis Pulmonar inicial y que bajo tratamiento de Estreptomicina intramuscular de 500,000 U. diarias, (dos

veces al día 250,000 unidades), aproximadamente 18 días después, es decir, después de una dosis total de 9 grs. hace una localización meníngea del Bacilo de Koch. Sin embargo existe la posibilidad que la contaminación meníngea existiese con anterioridad a nuestro diagnóstico.

Se le prescribe tratamiento combinado de Estreptomicina, intrarraquídea 80,000 U. diarias y se sube la dosis intramuscular a un gramo diario en lugar de los 500,000 U. que se había estado poniendo.

Las condiciones del enfermo se agravaron francamente al principio, pero después de dos semanas aproximadamente de tratamiento combinado, principió la mejoría de los signos, hasta llegar casi al estado normal.

Este niño ha sido tratado y vigilado durante un período de tres meses, ha recibido una dosis total de Estreptomicina, como sigue: intrarraquídeo 4 grs. 860 mgrs. e intramuscular 77 grs. 500 mgrs. y ha presentado solo accidentes locales de poca importancia. Es notoria la ausencia de accidentes de intolerancia o tóxicos, ya que se le ha inyectado una dosis diaria de 150,000 U. por kilo de peso durante tres meses consecutivos.

Este enfermo puede ser considerado como un caso evolucionando hacia la curación, ya que el estado general es satisfactorio, la temperatura y líquido céfalorraquídeo subnormales, la curva de peso ha ascendido lentamente aunque en los últimos tiempos se observa tendencia a estacionarse, lo que hace un pronóstico dudoso.

Actualmente el niño es mantenido en reposo absoluto, debido a su proceso pulmonar; el aspecto es satisfactorio, su condición tranquila y su carácter alegre, se alimenta por sí mismo y desde el punto de vista psíquico parece normal en relación a su edad.

CONCLUSIONES

- 1^a—La Meningitis Tuberculosa que ha sido una enfermedad inexorablemente mortal, ha experimentado con el tratamiento de la Estreptomicina un cambio notable.
- 2^a—Las estadísticas sobre los resultados del tratamiento de la Tuberculosis Meníngea con la Estreptomicina son muy difíciles de interpretar ya que los trabajos han sido efectuados en formas diferentes:
 - a) condiciones del enfermo al iniciarse el tratamiento;
 - b) técnica seguida en la administración del mismo, dosis, vías de administración y duración total; y
 - c) falta de trabajo en grupo.
- 3^a—El método que nos ha parecido mejor para el tratamiento es aquel que combina las vías introrraquídea e intramuscular, usadas por largos períodos sin interrupción.
- 4^a—Debido a la aparición de posibles recaídas tardías, no puede considerarse un caso como curado, sino hasta haber transcurrido un año bajo vigilancia estrecha, de finalizado el tratamiento.
- 5^a—Para el mejor éxito del tratamiento es indispensable la existencia de un centro especializado en la materia, en cuyo personal figure un Pediatra, un Neurólogo, un Neurocirujano, un Oftalmólogo, un Otólogo, un Radiólogo y además que posea una laboratorio bien equipado.
- 6^a—La Punción Lumbar es indispensable para descubrir precozmente la Meningitis Tuberculosa, y debe practicársela en todos aquellos casos de tuberculosis cuya evolución no sea franca, y en las formas micronodulares y granúlicas.

- Cocchi Cesare.*—Terapia della tuberculosi con streptomicina sulfone E. Vitamina A. Estratto da "Rivista di clinica Pediatrica" fasc. IV, Aprile 1949. Vol. XLVI.
- Calandi C. Dott.*—Valore clinico della sintomatologia liquorale in corso di minigit tbc. curate con streptomicina. Estratto da "Rivista di clínica pediatrica", fasc. IV, Aprile 1949. Vol. XLVII.
- Carstensen, B.*—Kliniska erfarenheter franc: a 300 tuberkulosfall behandlade med PAS och kombinationen PAS-Streptomycin XV Nord. Tuberkulosekongr., Helsingfors, 27/29 Aug. 1949.
- Cocchi, C.*—Les voies d'introduction des antibiotiques dans les méningites tuberculeuses. Compt. rend. de la Reunión d'experts convoqués par le fond International de Secours a l'Enfance (F.I.S.E.) Paris, 9-12 Fevrier 1950.
- Cofiño, Ernesto Dr.*—La Estreptomicina en la Tuberculosis Pulmonar y Meníngea. (Trabajo presentado en 1949 al Congreso Guatemalteco de Tisiología y Sociedad de Pediatría).
- Dempsey, T. G. and M. H. Logg.*—Para aminosalicylic acid in tuberculosis; early results of clinical trials. Lancet 1947 II. 871.
- Debré.*—Tratamiento de la Meningitis Tuberculosa con Streptomicina, 1947.
- De la Torre.*—Revista de Pediatría Mexicana, 1950.
- Debré, R. Mozziconacci, H. E. Brissaud.*—A. S. Kaplan et (Mille).
- Garrahan, J.*—“Medicina Infantil”, Buenos Aires, 1947.
- Glanzmann, E.*—Streptomycin in der Kinderheilkunde. Med. Bezirksver D. Stadt Bern, 18 November 1949. Ref.: Praxis 37, 954 (1948).
- Hanssen, P., og J. H. Vogt.*—Erfaringer med behandlingen av den tuberkulose meningitt. XV. Nord. Tuberkulosekongr., Helsingfors, 27/29 Aug. 1949.

- Holt, R. L.*—Observation on 300 cases of acute meningitis in enfants and young children. Am. Jour. Dis. Child. 1:26, 1911.
- Holtermüller, K.*—Ueber die Chemotherapie der kindlichen Tuberkulose. Saarland. Aerztebl. 3, 40 (1950).
- Jiménez Díaz.*—Lecciones de Patología Médica, T. I., 1940.
- Keefer and Hweit.*—La Estreptomicina, en el tratamiento de las meningitis, 1948.
- Lasch, F.*—Meningitis Tuberculosa y su tratamiento con Streptomicina, 28 de octubre de 1949.
- Lowys Pierre.*—Ptisiología Infantil, 1947.
- Levin, Lois.*—La Estreptomicina en los fluidos.
- Mondod, O.*—Determinación de la Estreptomicina y su resistencia, 1950.
- Minkenhof, J. E.*—La Estreptomicina en la Tuberculosis Meníngea, 1949.
- Newsholme, A.*—La tuberculosis en el niño.
- Padilla, T. y Cossio.*—Biblioteca de semiología, 1945.
- Rake, Geofrey, Pansy.*—Estudios con Estreptomicina, 1948.
- Sociedad del Socorro de la Infancia.*—Estreptomicina en la Meningitis Tuberculosa. 1950.
- The Journal Medical Association.*—Streptomicina en la Tuberculosis, 1945.
- The Journal Medical Association.*—Streptomicina y su resistencia, 1946.
- The Journal Medical Association.*—Tratamiento de la Meningitis Tuberculosa 1950.
- The Journal Medical Association.*—Resultados de la Streptomicina Intratecal, 1950.
- Vizcaíno Gámez.*—Meningitis Tuberculosa, 1946.
- Wilhelmi, E.*—Die Lokalbehandlung Tuberkuloser affektionen mit p-aminosalicylsäure. (Aminacyl “Wander”). 1950.

- 7^a—El diagnóstico precoz es esencial para la eficacia del tratamiento.
 8^a—Los casos estudiados por nosotros pueden clasificarse atendiendo a su evolución clínica, así:

a) Casos en vía de curación	2
b) Casos de mejoría aparente pero de evolución fatal	1
c) Casos con evolución crónica	3
d) Casos sin respuesta, tratamiento tardío	4

- 9^a—La producción de accidentes tóxicos y la intolerancia al medicamento, parece haber disminuido con la utilización de dosis moderadas.

JUAN PAIZ RODRIGUEZ

Vº Bº,

Dr. Ernesto Cofiño.

Imprimase:

C. Mauricio Guzmán,
Decano.

BIBLIOGRAFIA

- Amsier, Varlet et Habert.*—Association du P.A.S. et de la Streptomycine guérissant une maladie d'Isambert avec début de méningite, chez une fillette de 9 ans résistante à la Streptomycine.
 Soc. Franc. de la Tuber., 12 Juin 1949.
 Ref.: Presse méd. 57, 666 (1949); rev. de la tuberc. 13, 650 (1949).
- Acuña y Bazán.*—Arch. Latin. Americ. De Ped. Marzo 1922.
- Ambersson, J. B.*—La Estreptomicina en el tratamiento de la Meningitis. 1949.
- American Practitioner.*—El valor de la Estreptomicina en la Meningitis Tuberculosa. 1950.
- Bisi H. Ricardo.*—Patología Médica. T. 1. 1949.
- Bourguignon, A.*—El Bacilo de Koch y la Estreptomicina. 1950.
- Boubeau.*—Premiers résultats du traitement par l'acide para-amino-salicylique de la Tuberculose pulmonaire de l'enfant. (1949). IV Journée de Pneumo-Phtisiol. Infant., Lyon, 1er Octobre 1949.
 Ref.: Presse méd. 58, 23 (1950).
- Brennemann's.*—Practice of Pediatrics. Edited by Irvine Mc'Quarrie. Vol. IV. W. F. Prior Company, Inc. 1945.
- Cesare Cocchi.*—Attualità in tema di terapia streptomicina. Estratto da "Rivista di clinica pediatrica". Fasc. I, Gennaio 1949, Vol. XLVII.
- Comparetti Milani A.*—Ulteriore osservazioni sulle variazioni dell' indice di diffusione della streptomicina durante il decorso della Meningit tbc. Estrato da "Rivista di clinica pediatrica", fasc. I, Gennaio 1949. Vol. XLVII.