

## tratamiento de la meningitis tuberculosa

El advenimiento de la isoniacida señaló una nueva era en el tratamiento de la meningitis bacilar. Su indiscutida eficacia transformó las estadísticas que, antes de su aparición, señalaban las más favorables solamente un 60% de buenos resultados (33). Este éxito relativo se había podido conseguir mediante años de trabajo, de perfeccionamiento de técnicas y de formación de equipos especializados, los cuales seguían principios muy bien establecidos, tanto teóricos como prácticos. Consistían éstos en la utilización de medicaciones antibacilares asociadas, en la administración de algunos de ellos por vía intrarraquídea y en la prolongación de la medicación hasta obtenerse la curación, tanto clínica como humoral y bacteriológica (18, 51, 59, 80, 125). Un punto muy importante lo constituía la precocidad del tratamiento (122).

Estas normas resultantes de lo señalado anteriormente, se mantuvieron inamovibles hasta que se comenzó a emplear la isoniacida. En ese instante, al lado de los que seguían las normas rígidas preestablecidas, se encontraban los que, alentados por los éxitos de la nueva medicación, hicieron tabla rasa con los conceptos clásicos, tratando de establecer principios sumamente simples para el tratamiento de las meningitis bacilares. La nueva terapéutica, no sólo tuvo importancia del punto de vista conceptual, sino también social y económico, dado que ponía al alcance de todo médico el tratamiento de las meningitis bacilar, al mismo tiempo que hacía innecesario el mantenimiento de equipos y personal especializado.

Sin embargo, nuevos problemas se plantearon al observarse con cuanta facilidad el bacilo de Koch se hace resistente a la isoniacida; simultáneamente la aparición de meningitis con gérmenes resistentes, desde un comienzo, llevó aún más lejos el problema, entrando en el terreno de la higiene y la profilaxis.

En el momento actual, sedimentados los conocimientos adquiridos en los últimos años, se puede decir que muchas de las normas establecidas previamente conservan todo su valor y nadie discute la necesidad de comenzar el tratamiento precozmente, la asociación de medicamentos y la prolongación del tratamiento.

Parece lógico estudiar previamente las armas con las cuales contamos para combatir la enfermedad, es decir, la medicación antibacilar seguida por un planteamiento del problema de la resistencia del bacilo de Koch frente a esa misma medicación.

Se plantea posteriormente la conveniencia de utilizar la vía intrarraquídea o de desecharla por peligrosa e innecesaria.

Seguidamente planteamos la necesidad de administrar medicación complementaria para, en último término, señalar los esquemas terapéuticos más eficaces.

Comenzaremos por especificar las medicaciones antibacilares.

### **ISONIACIDA**

Se trata de la droga más efectiva conocida hasta el momento actual. Su conocimiento databa de varios años antes de ser empleada como agente antibacteriano.

Tratando de sintetizar un compuesto con las tiosemicarbazonas y partiendo del metiléster del ácido isonicotínico, se descubrió el primer derivado: la isonicotilhidracida, el compuesto más activo de los ensayados. La isoniácida es la hidracida del ácido isonicotínico, tiene una doble acción sobre el bacilo de Koch, es bacteriostática y bacteriolítica. Su acción tuberculostática se ejerce con cantidades tan mínimas como 0,05 microgramos por mililitro.

76

Frente a la medicación el bacilo se reproduce por una o dos veces, es decir, que el efecto no es inmediato. Los microorganismos, cuando están en pleno crecimiento y son puestos en contacto con la isoniácida, posteriormente no pueden ser cultivados de nuevo, lo que hace pensar que han sido muertos por el fármaco. Un hecho saliente de la medicación es su capacidad para afectar los gérmenes intracelulares, como ha sido señalado en los macrófagos del conejo. Es así que la isoniácida es justamente activa contra los gérmenes intracelulares y los extracelulares, lo que la distingue francamente de la estreptomina.

La acción propia de la medicación no es bien conocida. Es muy posible que sea un antimetabolito. Esto explicaría que la inhibición no se realice en forma rápida, sino que tarde una o dos multiplicaciones del bacilo. Los bacilos sensibles parece que incorporan la medicación en el momento que se reproducen.

La acción tuberculostática es sumamente efectiva y, en los animales de experimentación, muy superior a la estreptomina y al PAS.

La acción tóxica de la hidracida del ácido isonicotínico, aparece cuando se administran grandes cantidades pudiendo producir convulsiones. El otro efecto que, en ocasiones, puede crear problemas es su acción euforizante, estado de inquietud, psicosis [Okumura (104)].

La isoniácida es rápidamente absorbida por el tracto gastrointestinal. Los niveles se obtienen muy pronto. Las concentraciones del producto se mantienen a niveles activos después de administrar dosis de solamente 3 mg. por kilo de peso.

El 90% de la droga es eliminado por la orina dentro de 24 horas.

El problema que nos interesó hace años fue el conocer la relación entre la concentración de la isoniácida en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo. Al respecto, en colaboración con Balea y Addiego (86), pudimos hacer experiencias utilizando la técnica de Kelly y Poet (73). Para ello se hizo la dosificación de la droga una hora y media después de la ingestión de 3 mg. de isoniácida por kilo de peso. Las concentraciones que se obtuvieron fueron de alrededor de 4,97 gammas por mililitro. El término medio de los valores que obtuvimos fue de 428 gammas por 100 c.c., o sea, 4,28 gammas por mililitro, llegando en una meningitis bacilar al valor de 6,57 gammas.

Todos estos valores -al igual que los obtenidos por Elmendorf y colaboradores (45) que han llegado hasta algo más de 4 gammas por mililitro- son mucho más altos que los necesarios para inhibir al bacilo de Koch que, según la exposición guía de la American Trudeau Society (5 de mayo de 1952), es de 0,02 gamma a 0.06 gamma por mililitro. Recordando los valores aconsejados por algunos autores, de 15-20 mg. por kilo de peso (8,83), se ve que las concentraciones pueden ser aún mucho mayores. Como observamos en nuestra experiencia, no existía ningún problema en las meninges sanas para que el medicamento pasara la barrera hematomeníngea y lo mismo fue visto por Elmendorf en la meningitis bacilar; inclusive parece no ser inactivada metabólicamente en el líquido cefalorraquídeo (75). En nuestra experiencia, en dos meningitis con canal libre, el líquido presentaba concentraciones satisfactorias.

En resumen, se puede afirmar que los valores obtenidos son del orden de un 87% de la concentración plasmática.

Las vías utilizadas para su administración, son varias; la más conocida es la vía oral que es la preferida; la vía rectal es empleada en forma de supositorios cuando la medicación no es soportada por boca. Cuando se quiera actuar en forma rápida, se pueden emplear las mismas dosis por vía intramuscular; la vía intravenosa, combinada con la oral, ha sido utilizada (100) empleando 250 mg. por vía intravenosa y 150 por vía oral. En nuestro medio, Tomalino ha empleado la vía raquídea para la administración de la isoniácida ( 13 1).

77

#### **TIOAMIDA DEL ACIDO $\alpha$ -ETIL-ISONICOTINICO**

Al conocerse la hidracida del ácido isonicotínico y su acción sobre el bacilo de Koch, los químicos comenzaron a ensayar derivados de los componentes de la isoniácida.

Pudieron encontrar, entre los derivados de la hidracida, hidrazonas que han sido estudiadas y sistematizadas. Ellos son de 2 a 4 veces menos activos que la isoniácida, a la vez que la toxicidad es mucho menor. Mas el hecho fundamental es que no actúan sobre los bacilos isoniácidorresistentes .

Tampoco dieron resultado los estudios efectuados con los derivados pirimídicos. Posteriormente se renovaron las experiencias teniendo como punto de partida el grupo pirimídico, al cual se le sustituía el carbono en el carbono gamma y se reemplazó la hidracida por diferentes grupos. Entre ellos, el que fue sustituido por la tioamida pareció ser el más importante (113). Este producto fue conocido, en realidad, pocas semanas después de la isoniácida y dos años más tarde fue reconocida su actividad al ser ensayado en el ratón tuberculoso. A la dosis de un miligramo diario es más activo que dos miligramos de estreptomycin. Llama la atención la débil acción "in vitro" (20 gammas por ml.) y su potencia "in vivo", llegándose a pensar que el producto se transforma en el organismo en un compuesto más potente.

Se experimentaron varios derivados, concluyendo que el más activo es el etílico, llamado 1314. En el ratón la dosis protectora es empleada por vía oral, siendo diez veces más activa que la estreptomycin. La dosis curativa se comenzó 14 días después de la inoculación. Este producto descende el número de bacilos de 10 a 1 en 30 días, lo que hace acercar su acción más a la isoniácida que a la estreptomycin (115).

En el cobayo, las lesiones cutáneas tratadas por esta medicación son detenidas, mejorando hasta llegar a la curación. Lo mismo sucede cuando se utiliza en lesiones internas.

La tioamida del ácido isonicotínico hace perder al bacilo de Koch su ácidorresistencia, transformándolo en un bastón fácilmente coloreable por los colorantes habituales. No posee resistencia cruzada con la izoniacida, ni con ningún otro antibiótico, salvo la tiosemicarbazona (13).

La toxicidad aguda del 1314 es mucho mayor que la de la isoniacida, al igual que la toxicidad crónica. El producto pasa rápidamente a la circulación-llegando a 20 gammas por ml. administrando 1 gr. del producto para una persona de 74 kilogramos de peso.

El mismo ha sido utilizado en la clínica por Veran y colaboradores (133) y por Sommer (124), en bacilares crónicos. Se administra por vía oral o rectal. Por la vía oral se da en forma de comprimidos de 250 mg., en dos tomas diarias, habitualmente después de una hora de las principales comidas, con agua gaseosa pero no alcalina.

La posología se aumenta hasta llegar al máximo en varios días, admitiéndose como dosis útil para un sujeto de 75 kg. la cantidad de 750 mg. a 1 gr. diario, para 50-60 kg. la dosis es de 750 mg. Los supositorios contienen de 500 a 750 mg. y se administran en dosis repartidas en dos veces de un supositorio en cada ocasión.

Debido a la tolerancia mayor y a una absorción efectiva, la dosificación de la droga nos da concentraciones sumamente activas. Las tasas que se obtienen son muy variables, estando comprendidas entre 1,5 gammas a 15 gammas. Esto se debe, principalmente, a la forma de efectuarse la absorción en el tracto digestivo. Por vía rectal la tasa máxima se obtiene, generalmente, a la sexta hora, llegando de 3,75 a 8 gammas.

**Tolerancia.** Actualmente ha mejorado gracias al uso de comprimidos gastrorresistentes y a la dosis de 1 gr. diario, que no debe sobrepasarse. Los trastornos digestivos han constituido una de las causas de intolerancia, con gastralgias y estado nauseoso, mejorando con la ingestión de aguas minerales.

En ocasiones produce anorexia, lo que puede incidir sobre el curso de la enfermedad.

En la esfera neurológica se han descrito polineuritis y convulsiones (14). También ha sido registrada pérdida de peso (31). Las hemoptisis han sido señaladas por Gernex Rieux (61).

La etionamida pasa fácilmente al líquido cefalorraquídeo. Esto ha sido comprobado en estudios en meningitis tuberculosa (71), administrando 250 mg. cada 12 horas por una semana; mediante el bromuro de potasio se establece que la meningitis tenía una exageración de la permeabilidad.

El contenido es variable en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo en los diferentes pacientes y en distintas muestras del mismo paciente. La concentración llega al máximo a las tres horas, alcanzando un pico de  $1,2 \pm$  gammas, más o menos similares en ambos medios.

### **ACIDO PARAAMINOSALICILICO**

Comienza su estudio en el año 1940, cuando se descubrió que aumenta el consumo de oxígeno por el bacilo de Koch al ser puesto en contacto con el ácido benzoico y el ácido salicílico. Surge de ello, que estos ácidos o alguno similar, pueden surtir efectos sobre el metabolismo del bacilo de Koch.

Lehmann, en 1946 (76), confirma el aumento de consumo de oxígeno por la bacteria, señalando, al mismo tiempo, que va acompañada de una inhibición en el crecimiento y la multiplicación bacteriana. Encuentra que el ácido paraaminosalicílico es el que presenta mayor actividad con respecto a la inhibición del bacilo de Koch.

**Propiedades químicas.** Es un compuesto ligeramente soluble, llegando sólo al 0,2 %. Sus soluciones son sumamente inestables produciéndose rápidamente decarboxilación con la formación de meta-aminofenol. Lo mismo sucede con la exposición a la luz, humedad o calor.

Esto hace impracticable utilizar el producto, por lo cual se reemplaza por la sal sódica que es mucho más estable y soluble en agua, sin presentar los inconvenientes del compuesto original.

Su preparación es bastante difícil, por lo cual se han presentado variaciones en cuanto a los resultados obtenidos con la droga.

**Su acción está** basada en su facultad de inhibir el crecimiento del bacilo tuberculoso "in vitro". Concentraciones de 1 microgramo por mililitro producen inhibición del crecimiento de las cepas más virulentas, siendo solamente bacteriostática; está francamente influenciada por la cantidad inoculada, llegando a ser ineficaz en grandes inoculaciones. El suero no produce inhibición de su acción.

Sólo actúa en las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* y prácticamente en ninguna otra especie.

El mecanismo de acción es discutido; únicamente se sabe que el ácido paraaminobenzoico, presente en la misma concentración en el medio utilizado, es capaz de ser antagonista del mismo. Esto señalaría un mecanismo competitivo con el metabolito antes citado. Sin embargo, llama la atención que, en ausencia de PAS, pequeña cantidad de paraaminobenzoico deprime el crecimiento del bacilo tuberculoso.

La resistencia también se desarrolla con este bacteriostático haciendo los repiques de las colonias microbianas en medios conteniendo PAS. Las cepas se hacen resistentes a varios cientos de veces la concentración primitiva, aunque nunca en una forma tan notoria como con la estreptomycinina.

"In vivo" en muchas especies ha demostrado ser capaz de detener la infección tuberculosa. En el hombre este efecto no parece tan marcado y la impresión general es que es menos efectivo; esto depende mucho de la vía utilizada, ya que es marcadamente efectivo utilizado por vía intravenosa.

El PAS es absorbido por vía gastrointestinal. Una dosis, por **ejemplo**, de 4 gr., produce una concentración de 3 a 12 mg. % que se registra a las dos horas de su ingestión. Cuando es utilizado su derivado sódico la absorción es aún mayor.

No aparece en el líquido cefalorraquídeo en condiciones normales.

Su eliminación se hace por vía renal, especialmente en forma acetilada. La utilización de la sal sódica tiene la ventaja de evitar la cristalluria, dada las altas concentraciones en las cuales es eliminada por la orina.

La acción tóxica principal del PAS son los trastornos gastrointestinales. Se pueden evitar, parcialmente, administrando aluminio en forma de hidróxido.

Por vía intravenosa, si no es administrado con precauciones puede originar una serie de accidentes, especialmente escalofríos y, en ocasiones, cuadros de colapso, ictericia y orinas con hemoglobina. Esto sucede

cuando el producto no reúne todas las condiciones de pureza requeridas o se ha alterado con el tiempo. De ahí la necesidad de utilizar productos recién preparados y desechar las soluciones que han tomado una coloración caramelo.

Paraf la ha utilizado por vía subcutánea; los 500 c.c. se administran con 2-3 c.c. de novocaína al 1 %, más 5 unidades de hialuronidasa (60-150 unidades clásicas) (104).

#### PIRAZINAMIDA

Su estudio comenzó en el año 1952 en el campo antituberculoso, ya sea experimentalmente, ya en la clínica. En estos últimos años ha sido estudiada en varios países. Se trata de la amida pirasincarbónica.

Partiendo de la observación de Chorine (30), quien descubrió la actividad antituberculosa de la amida nicotínica, se estudiaron algunos compuestos relacionados con ella, entre los cuales se destacó el compuesto citado anteriormente.

80

Tiene una actividad antituberculosa débil, necesitándose alrededor de 100 a 1.000 unidades gamma por mililitro para inhibir el micobacterio tuberculoso. Según los autores (65), serían las concentraciones entre 100 y 500 gammas por mililitro, las capaces de actuar.

Las experiencias con bacilos estreptomicinorresistentes, PAS resistentes e isoniacidorresistentes, han mostrado que las concentraciones necesarias para producir la inhibición de las cepas con la pirazinamida no varían con respecto a las proporcionadas anteriormente.

Acción antituberculosa "in vivo". En el ratón la actividad antituberculosa se ha mostrado intermedia entre la del PAS y la estreptomina. A conclusiones análogas se ha llegado en el cobayo.

Otros autores han encontrado, en asociaciones de medicamentos, que el mismo animal era altamente protegido por la isoniacida unida a la pirazinamida. También ejerce un efecto protector marcado en los animales tratados con cortisónicos, pero no parecen proteger al conejo infectado con cepas de bacilo bovino.

Se ha señalado la facilidad con la cual el bacilo se hace resistente a la medicación. Esto opondría una dificultad práctica contra la utilización de esta medicación.

Las cepas resistentes conservan la virulencia contra los animales de experimentación.

Con las cantidades habitualmente utilizadas del producto, las concentraciones que se obtienen son 20 a 40 gammas por mililitro, muy por debajo de las 500 "in vitro". Para explicar este hecho se han planteado diferentes hipótesis: potenciación de la pirazinamida que podría ser debida a influencias locales, a un tropismo y aumento local de concentración que, a veces, aumenta la acción del producto, o transformación en una sustancia más activa; un estado de sensibilidad especial de las bacterias en el organismo y que no es posible reproducir en la experimentación; también que actuara como mordiente, haciéndolos más sensibles a la acción antimicrobiana del organismo; por una acción farmacológica compleja, sin que el mecanismo bacilo-organismo intervenga directamente (23).

La dosis utilizada ha sido de 2,5 gr. repartida en 4-5 veces diarias. La tolerancia es buena. La duración media del tratamiento debe ser alrededor de dos meses. Se producen artralgias y se debe tener un especial cuidado con la funcionalidad hepática que puede estar alterada en estos

casos. Se han señalado edemas, urticaria y coloración bronceada del cutis en las partes expuestas, observado en las mujeres (103).

### SULFONAS

Son derivados de un grupo de drogas relacionados con la diaminodifenilsulfonas. En la tuberculosis han sido utilizados varios compuestos cuyas cualidades son bastante similares.

Su estudio comenzó en 1937, cuando se observó que eran más potentes que las sulfamidas en la infección contra los estreptococos, pero al mismo tiempo se encontró que eran también más tóxicas, por lo que se consideró inconveniente su utilización en el hombre.

Es recién en 1940 que Rist encuentra que la droga podía actuar contra la infección aviaria tuberculosa. Posteriormente, un derivado, el promin, se utilizó en la tuberculosis del cobayo infectado con bacilo tuberculoso humano, más tarde se usó en el hombre (50).

Estas drogas, aunque no han sido muy efectivas en la lucha contra el bacilo de Koch, tienen el mérito de haber redoblado el entusiasmo y las energías de los investigadores que veían, por primera vez, una sustancia que permitía obstaculizar el crecimiento del bacilo.

Se pudo observar que la actividad antibacilar de los compuestos dependía de la estructura madre; una sustitución del núcleo resulta en una reducción en la actividad tuberculostática; la sustitución en ambos grupos amino destruye la actividad, a menos que la sustancia que se emplea ponga en libertad, en el organismo, el medicamento primitivo.

La diaminodifenilsulfona es activa contra el bacilo de Koch en dosis de 10 gammas por mililitro. Su acción puede ser inhibida por el ácido paraaminobenzoico, lo que hace sospechar que actúa por el mismo mecanismo que las sulfonamidas. Y es simplemente bacteriostática. No se ha descrito desarrollo de resistencia "in vitro" contra las sulfonas.

"In vivo" su acción antibacteriana es mucho menor que la de otros antibióticos. Tiene, sin embargo, una franca sinergia con la estreptomicina. Su acción aislada, aunque puede tener efecto beneficioso en la tuberculosis crónica, no lo es en las formas hematógenas y meníngeas.

Las sulfonas son sumamente tóxicas, siendo la anemia, que puede ser hemolítica, una de las complicaciones que puede producir. A veces, debido a la producción de metahemoglobina se observa, además de anemia, cianosis, lo que lleva, en último grado, a una anoxia tisular.

Trastornos en las vías de absorción con náuseas, vómitos, diarreas y anorexia aparecen a menudo.

El sistema nervioso puede ser afectado describiéndose cefaleas, inquietud, trastornos visuales, parestesias. A veces hay manifestaciones de tipo cutáneo, como prurito y erupciones diversas. Todo esto, obliga a una cuidadosa atención de la medicación. En su administración se deben intercalar períodos de reposo.

La absorción del DDS es lenta, pero completa a través de las vías digestivas. Se alcanzan niveles máximos a las dos horas, conservándose por muchas horas. Los productos derivados del anterior se absorben parcialmente en el tubo digestivo, pero lo que se absorbe se hace en forma de DDS. Muy pequeña cantidad pasa al líquido cefalorraquídeo.

De los derivados utilizados está el Promizol que es el 4-aminofenil-2-aminotiazol-5-sulfona. Es escasamente soluble y se expende en tabletas de 500 mg. La dosis inicial es de 1,50 gr. y se aumenta hasta **llegar a** 6-8 gr. Se debe tratar de mantener alrededor de 3 mg. por 100 c.c. de concentración.

## TIOSEMICARBAZONA

Descubierta por Domagk en 1946; se eligió la 4-acetilaminobenzaldehidotiozemicarbazona como producto más efectivo.

Se efectuaron varios estudios sobre la actividad estructural relativa de estos compuestos.

Muchos de estos compuestos inhiben la acción del bacilo tuberculoso patógeno en la concentración de 1 mcgr. por mililitro. Su acción es bacteriostática. No se han encontrado resistencias "in vitro".

"In vivo" detiene, pero no hace desaparecer la infección tuberculosa. Parece menos activa que la estreptomycin. Tampoco tiene una acción apreciable en la meningitis bacilar y en la miliar.

Produce muchos trastornos secundarios con náuseas, vómitos e inclusive, depresión medular en todas sus formas; a veces aparecen lesiones de tipo hepático y toque renal.

82

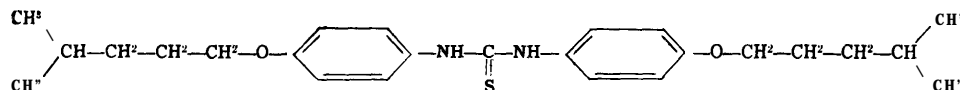
Se utiliza la aminotiazona (Tibione). Es un polvo amarillento que se expende en tabletas, siendo la dosis inicial 50 mg. al día. Posteriormente la dosis puede ser elevada, pudiendo llegar hasta 200 mg. al día.

Su uso en la tuberculosis es mínimo y se justifica sólo en aquellos casos donde la resistencia a otros productos lo requiera.

## ISOXYL

Se trata de un derivado de las tioureas que está desprovisto de actividad bociógena y corresponde a las diaryltioureas. Una de éstas es la llamada tiocarbanilida, especialmente el 4-4' llamado Dialide, activo en la lepra humana (128).

Después se utilizó el Su-1906 de Ciba 4-4'diisoamyloxytiocarbanilida.



No es tóxico y no afecta el parénquima hepático o tiroideo. Pertenece a la familia de los compuestos sulfurados como el etilmercaptán o etionamida.

Su mecanismo de acción es completamente ignorado.

Experimentalmente (56) se ve que 100 mg./kg. de Isoxyl son más eficaces que 500 mg./kg. de PAS y que la etionamida a la dosis de 50 mg./kg. La indicación de Isoxyl es la de un medicamento de asociación a otro antibiótico. El Isoxyl se absorbe lentamente en el intestino (141) por ser insoluble en el agua.

La posología habitual adoptada actualmente es de 6-9 gr. por día; es conveniente ingerirlo en el momento de las comidas por ser favorecida su absorción por los lípidos. Los comprimidos están dosados a 500 gr.

## ESTREPTOMICINA

Fue aislada de los cultivos del *Streptomyces griseus* en 1944, por Waksman y colaboradores.

Rápidamente se intentaron aislar derivados, de los cuales el único que tiene importancia es la dihidroestreptomycin obtenida por hidrogenación catalítica de la estreptomycin. Se diferencia de la estreptomycin por ser más estable, ataca menos el nervio vestibular y más el acústico, y puede dar con más facilidad reacciones alérgicas.



Del punto de vista químico es un derivado de los hidratos de carbono. Tiene una reacción básica por sus grupos guanídicos y un grupo metilamino (63).

Es sumamente importante la reacción del medio interno actuando con mayor eficacia en medios ligeramente alcalinos (pH 8). Presenta la propiedad general que cuanto más densa es la población bacteriana, mayor tiene que ser la concentración de estreptomina; esta concentración es capital, dado que la medida de la multiplicación de las bacterias susceptibles varía inversamente con la concentración de los antibióticos. Concentraciones subinhibitorias de la estreptomina estimulan el crecimiento de muchas bacterias "in vitro" y puede suceder lo mismo en el organismo.

La sangre y el líquido cefalorraquídeo tienden a disminuir el efecto de los antibióticos; posiblemente este efecto se deba a la existencia, en el suero, de sustancias que estimulan el crecimiento bacteriano. En cuanto al líquido cefalorraquídeo puede ser debida a las variaciones en el pH.

Ejerce su acción bacteriana principalmente sobre bacterias gramnegativas. Nos interesa la acción sobre el *Mycobacterium tuberculosis* que puede ser inhibido completamente con menos de 10 mcgr. por mililitro. La sensibilidad de cepas similares puede variar ampliamente según las técnicas, la fase de crecimiento de la bacteria, la composición del medio, pH, etc. La estreptomina actúa más fácilmente en aquellos casos donde la bacteria crece en forma acelerada.

**Mecanismo de acción.** No es totalmente conocido. Se sostiene que puede actuar en el mecanismo de oxidorreducción de las bacterias. Inhibiría la condensación del piruvato con el ácido oxalacético para la formación de un intermediario que, posteriormente, se oxidaría. Parecería que en las bacterias resistentes o dependientes sólo se encuentran trazas de este metabolito, como si la bacteria evitara su desarrollo; las células del huésped no serían alteradas por ser impermeable la superficie de la célula al igual que las mitocondrias.

Según otros, la estreptomina actuaría, especialmente, combinándose con los grupos sulfhidrilos y bloqueando los grupos funcionales de la cisteína.

Otras hipótesis han sido la acción bloqueante de metabolitos esenciales, siendo su naturaleza desconocida. En resumen, que la estreptomina bloquearía grupos esenciales para el desarrollo de las bacterias.

**Resistencia y dependencia a la estreptomina.** No se puede ofrecer una explicación final de este proceso, dado que no se conoce exactamente la forma de actuar de la estreptomina.

La mayor desventaja y causa del fracaso de la estreptominaoterapia es el desarrollo de la resistencia bacteriana de las drogas, especialmente cuando los fármacos son utilizados en forma prolongada.

La acción bacteriana es solamente supresiva en la tuberculosis experimental y retorna su curso cuando se suprime su administración, de tal manera que, en una infección tratada por un tiempo prolongado, la supresión de la droga provoca su reagudización.

Cuando un bacilo tuberculoso se multiplica en el organismo, tratado por la estreptomina da origen a cepas mutantes estreptominaresistentes. Cuando se comienza la medicación con estreptomina en un proceso bacilar, el número de bacterias rápidamente disminuye, pero los microorganismos resistentes sólo son susceptibles a las defensas del huésped. Al no ser eficientes estas defensas el microorganismo resistente sub-

siste y, al multiplicarse, termina por predominar en el conjunto bacteriano. Naturalmente que en este instante la bacteria ha dejado de ser sensible al antibiótico.

El tiempo que se utiliza la medicación está entre los factores **que dan** origen al desarrollo de la resistencia a la droga. Cuando se administra diariamente, durante un mes, es capaz de aparecer resistencia; cuando se administra alrededor de cuatro meses, puede aparecer la **cepa resistente** un 80% de los casos.

**Vías de administración.** La estreptomina es absorbida rápidamente en el lugar de las inyecciones intramusculares y subcutáneas, alcanzando altos niveles a la media hora de ser administrada.

La estreptomina se distribuye por el organismo, pero de tal manera como si sólo se encontrara en el **espacio intersticial**; un tercio se une a las proteínas, lo que le hace imposible el filtrado por el riñón.

84 No se encuentra estreptomina en el cerebro, pulmones, tejido linfático y bazo.

La estreptomina difunde a la cavidad peritoneal, especialmente cuando existe un proceso inflamatorio.

En el líquido cefalorraquídeo penetra lentamente y a concentración escasa (0,15 a 0,6 mcgr. por mililitro). Sin embargo, cuando existe una meningitis, los niveles son más fácilmente alcanzados y llegan desde un tercio a un medio de la concentración existente en el plasma.

**Un 70%** de la estreptomina es excretada inalterada, dentro de las 24 horas, **por la** orina (142). Cuando existe insuficiencia renal, la droga es retenida y puede dar concentraciones peligrosas. El resto de la droga **parece que** es retenido en forma incambiada por el organismo que lo almacenaría.

La dosis de 0,5 gr. intramuscular produce un pico de 12 a 25 mcgr. por mililitro, más o menos a las dos horas de su administración, nivel que cae lentamente.

Dosis de 0,5 gr. cada seis horas pueden mantener un nivel de estreptomina de 7-15 mcgr. por mililitro, que son, en general, efectivos contra los gérmenes.

Además es conocida como fármaco la **dihidroestreptomina, que se** obtiene por la hidrogenación catalítica de un grupo carbonilo de la estreptomina. Su efecto antibacteriano es similar al de la estreptomina. Su absorción, la distribución y la excreción de la estreptomina son similares, tanto en el animal como en el hombre. Dosis equivalentes intramusculares producen las mismas concentraciones en el nivel plasmático.

La vía de administración es la intramuscular, en forma repetida, en solución con solventes que pueden ser: suero glucosado isotónico, suero fisiológico o agua bidestilada, con una concentración de 200 mg. por centímetro para la estreptomina y de 500 mg. para la dihidroestreptomina.

Las inyecciones se repiten cada 6-12 horas. La sal utilizada es el sulfato. **Por vía intratecal no debe ser utilizada la dihidroestreptomina.**

Estas sustancias pueden producir lesiones tóxicas que se consideran en dos grupos: el primero que corresponde a los trastornos alérgicos (erupciones cutáneas, fiebre, edema, asma, eosinofilia, etc.); el segundo comprende las lesiones neurotóxicas, siendo la más importante el daño al octavo par.

Una lesión retardada es la que se manifiesta principalmente en la rama vestibular; aparece sobre todo cuando las cantidades que se han administrado son sumamente importantes y la droga se ha continuado durante mucho tiempo. Cefaleas moderadas, durando alrededor de uno a dos días, pueden abrir el cuadro de la lesión vestibular.

Rápidamente cede el cuadro agudo, pasando en ese instante a la cronicidad, donde el paciente no se da cuenta perfecta de su estado mientras no adopte la posición erecta apareciendo entonces el cuadro clásico de la ataxia laberíntica.

La rama coclear se toca con menos intensidad y se considera que alrededor del 10% de los pacientes que reciben estreptomycinina experimentan zumbidos de oído que pueden persistir durante varias semanas una vez detenida la medicación. No se produce alteración del oído, siempre que se detenga la medicación.

La dihidroestreptomycinina provoca alteraciones sumamente **importantes** y que persisten después de la detención de la medicación; por eso se prefiere administrar, como más segura, la estreptomycinina. **85**

### **VIOMICINA**

Se aisló de un actinomicetes denominado *Streptomyces puniceus* por un grupo de investigadores y por otro *Streptomyces floridiae*. Se comporta como una base fuerte dando sales neutras; sus soluciones son bastante estables

“In vitro” inhibe el bacilo tuberculoso en concentraciones de 1 a 10 mcgr. No presenta resistencia cruzada con la estreptomycinina, siendo su mecanismo de acción no bien conocido.

Su acción consiste, “in vivo”, en enlentecer el proceso tuberculoso en ratones y otros animales de experimentación.

Su absorción por vía digestiva es muy limitada. Se debe administrar **por** vía intramuscular utilizando la sal sulfato, o por vía intravenosa disuelta en 250 c.c. de suero fisiológico, en un lapso de dos horas y media.

La viomicina se prepara en frascos que contienen un gramo de la sal.

Su aplicación presenta algunos peligros, principalmente las lesiones nefrotóxicas, que pueden aparecer con su aplicación. Es habitual que aparezcan cilindros, glóbulos rojos y leucocitos en la orina. En ocasiones puede existir una repercusión sobre la funcionalidad renal que mejora una vez que la droga es suprimida. Puede producir, igual que la estreptomycinina, alteraciones en el octavo par, tanto en la rama coclear como la vestibular.

Su uso es limitado en tuberculosis. Sin embargo, teniendo en cuenta la ausencia de resistencia cruzada con la estreptomycinina, puede reemplazarla en los casos indicados.

Algunos autores italianos la han utilizado en casos de meningitis tuberculosa con resistencia de los bacilos a la estreptomycinina (89), pudiendo comprobar su eficacia comparable a la estreptomycinina, en niños a la dosis de 5-10 y 15 mg. por kilo de peso según la proporción de pasaje al plasma y al líquido cefalorraquídeo. Los autores citados insisten que dosis menores que las indicadas por los norteamericanos explicarían la ausencia de efectos colaterales. Solamente habían observado, en una ocasión, hipoacusia que obligó a suspender la medicación (90).

También la vía intrarraquídea dio excelente resultado y hubo tolerancia a 2,5 mg. por kilo de peso hasta un máximo de 50 mg. Los autores, en diez casos gravísimos y casi todos resistentes a la estreptomycinina, obtuvieron un 50% de éxitos.

## CICLOSERINA

Se trata de la D-4-amino-3-isoxazolidiona. Descubierta por Harnet (66) en los cultivos de *Streptomyces orchidaceus* y de otros.

Se trata de un producto soluble en agua, de reacción débilmente ácida. Su peso molecular es el más bajo de todos los antituberculosos conocidos. Esto le confiere a la cicloserina su propiedad de difusión. Se absorbe rápidamente, registrándose su presencia en la sangre 30 a 60 minutos después de su ingestión.

Dosis orales de 250 mg. producen niveles de 2,5 gammas por mililitro. Su administración regular mantiene niveles sanguíneos casi constantes. Se difunde fácilmente al líquido cefalorraquídeo. Administrada a 250 mg. cada cuatro horas la concentración es de 12 gammas por mililitro; al mismo tiempo que hay 21 gammas por mililitro en sangre (97, 108).

86 Pasa la barrera placentaria (97) y llega a la leche materna. Penetra en las células a concentraciones terapéuticas, lo que comparte con la isoniacida y la pirazinamida (35) y atraviesa las meninges, incluso inflamadas, igual que la isoniacida, PAS y etionamida.

Se elimina por el riñón sin acetilarse, al igual que la estreptomina.

Tiene un amplio espectro (58) y es activa contra gérmenes grampositivos y gramnegativos. Actúa contra el *Mycobacterium* en concentraciones de 5 a 20 gammas por mililitro. Su acción es inmediata (70, 68), tanto sobre los bacilos intracelulares como extracelulares, y eficaz aun contra cepas resistentes a otra droga antituberculosa.

Tiene en el hombre una potente acción antituberculosa, siendo de escasa eficacia en los animales de experimentación, posiblemente por la rápida eliminación de los antibióticos en estos últimos.

Parecería actuar por un efecto enzimático sobre los bacilos (138).

En el hombre se han tolerado dosis hasta de 1 a 3 gr. diarios de cicloserina.

Con 500 mg. sólo un 3% de los pacientes tienen alteraciones; administrando 1 gr. es afectado del 20 al 25%.

**Manifestaciones secundarias.** Se puede manifestar excitación y depresión, somnolencia, temblor, cefaleas, confusión (99). En nuestra experiencia hemos visto convulsiones.

Muy frecuentes son las crisis de excitación con logorrea, insomnio, inquietud, fenómenos delirantes.

A veces retroceden en pocos días al suspender la medicación y el tratamiento puede ser reanudado.

Aconsejamos que se debe tener muy en cuenta que el paciente no sea un alcoholista o un epiléptico.

## KANAMICINA

Fue descubierta en 1957, en el Japón, por Umezawa. Procede del *Streptomyces kanamyceticus*.

En los estudios originales pudo ser demostrado que la kanamicina era activa frente a cepas de estafilococos resistentes a otros antibióticos y también contra cepas del bacilo de Koch resistentes a la estreptomina y la isoniacida.

Cron y colaboradores (27) determinaron la composición química de la kanamicina, señalando que es de dos aminoazúcares unidos en forma glucosídica a la 2-dioxiestreptamida. Tiene una estructura similar a la neomicina, pero se diferencia en los aminoazúcares.

Es estable en un pH amplio, soluble en agua y puede ser perfectamente esterilizada a temperatura de ebullición.

**Toxicidad.** De bajo grado en los animales de experimentación. Su administración, más o menos prolongada, se refleja en las funciones vestibular y auditiva, a las que altera en forma similar a la estreptomycin y la dehidroestreptomycin. También se han descrito lesiones renales en el perro, pero en comparación con las que produce la neomicina son, a igualdad de circunstancias, de menor cuantía.

Tiene actividad antituberculosa "in vitro" y en los animales de experimentación.

La susceptibilidad del *Mycobacterium tuberculosis* a la kanamicina ha sido investigada utilizando la inócula de 0,1 mililitro de un cultivo en medio de Dubos líquido. Se pudo determinar que las cepas eran sensibles a la kanamicina a una concentración de 10 mcgr. por mililitro (137).

La kanamicina se absorbe rápidamente cuando es administrada por vía intramuscular (141). A la hora de administrada se produce un pico en la concentración, después de lo cual comienza a ser eliminada, de tal manera que, a las 24 horas, el 80% de la sustancia ha pasado a la orina.

Para mantener los niveles útiles es necesario administrar la droga a intervalos entre doce y seis horas. Las cantidades pueden ser de 0,25-0,50 gr. cuando las cepas son muy sensibles, necesitándose, a veces, cantidades mayores. Las cepas de bacilo de Koch tratadas solamente con kanamicina pueden hacerse resistentes dentro de tres a cuatro meses, por lo cual no debe ser administrado en forma aislada.

La difusión de la kanamicina es amplia, pasando rápidamente a la mayoría de los órganos. Sin embargo, al sistema nervioso central lo hace con dificultad, pasando a las meninges también con dificultad y sólo como trazas (10), por no atravesar la barrera hematoencefálica con facilidad. En casos de existir inflamación meníngea, hay un pasaje más rápido e importante.

**Vías de administración.** Se utiliza la vía intramuscular en dosis de 0,25 a 0,50 gr. repetidas dos o tres veces en el día.

Para la vía endovenosa se preparan soluciones al 0,25% en suero fisiológico o al 5% en suero glucosado. En esta forma ha sido utilizado en el tratamiento de la meningitis tuberculosa.

La vía intrarraquídea exige una concentración de 0,25% en suero fisiológico, administrando como máximo 5 c.c.

La vía oral sólo se utiliza como medicación digestiva, por no ser absorbido el fármaco por esa vía.

**Modo de acción.** Su forma de actuar sugiere que la kanamicina esté relacionada con el ciclo de respiración aeróbica. Es posible que el ciclo de Krebs esté implicado en su acción. Podría actuar como una sustancia competitiva o si no, tener acción sobre las mitocondrias de las células sobre las cuales actúa. También se ha encontrado una alteración en la resistencia osmótica de las células tratadas con kanamicina, pudiendo esta acción acompañar a la anterior (64).

**Intolerancia.** En el hombre puede producir eosinofilia, formación de nódulos, proteinuria, cilindruria y la clásica alteración de la audición.

Se aconseja no combinar la medicación con la estreptomycin, pues parece que los fenómenos de intolerancia pueden ser acrecentados. Algunos autores sostienen que para tratamientos prolongados conviene asociarla con sulfisoxazol (Gantrisin) en dosis de 0,50 gr. cuatro veces en el día (137), pues creen que retarda la aparición de la resistencia del bacilo de Koch hacia la kanamicina.

## **PROBLEMAS PLANTEADOS POR LA MEDICACION EN LA TUBERCULOSIS MENINGEA**

Ya se han citado al hablar de la estreptomycinina y otros antibióticos; fue con la primera que pudo observarse la facilidad con que los bacilos se volvían resistentes.

Esta modificación de su acción farmacológica con respecto al bacilo de Koch depende, especialmente, de la lesión anatómica frente a la cual actuará la medicación. En el momento actual debe considerarse el problema de la resistencia desde el inicio de la afección, lo cual plantea problemas sumamente importantes y todavía en discusión.

La clínica comprobó que la medicación sigue siendo efectiva, por tiempo prolongado, al tratar pacientes que presentan lesiones de tipo miliar, al igual que las meningitis. Inversamente las lesiones úlcero-caseosas se hacen rápidamente insensibles a la medicación; lo mismo sucede con las lesiones ganglionares caseificadas que se han convertido en una preocupación permanente.

Este comportamiento se observa en aquellos pacientes que presentan lesiones mixtas en las cuales la evolución es diferente en las lesiones de tipo miliar y en las que presentan aspecto úlcero-caseoso, con mejoría rápida de las primeras y detención o agravación de las segundas, sin llegar a una curación definitiva.

En las adenopatías es frecuente encontrar las mismas situaciones, sean éstas mediastinales o externas. En algunos casos las adenopatías siguen un curso completamente independiente de la evolución del resto de la enfermedad en otros parénquimas.

Cuando se aplica estreptomycinina parecería que la presencia del caseum aislaría en forma parcial al germen de la estreptomycinina, no permitiendo a la misma alcanzar concentraciones efectivas; aparecerían entonces las mutaciones o las cepas resistentes de entrada se reproducirían con facilidad.

Con el PAS se plantean problemas sobre su utilización en forma aislada, lo cual es desechado por todos los autores. Por otro lado está su empleo como medicación coadyuvante para impedir la aparición de la resistencia, problema sumamente discutido y con respecto al cual se han dado, últimamente, algunas normas en la 6ª Reunión de la Sociedad Antituberculosa de Austria (119).

Algunos de los presentes, como Freerksen (56), sostuvieron que el PAS aumenta escasamente la acción de la isoniácida; esto se efectuaría por la inhibición de la acetilación de la isoniácida por el PAS, lo que llevaría a un aumento de un 30% de la concentración de la isoniácida, prolongando su persistencia en la sangre.

Según este autor, aumentando la dosis de isoniácida de 5 a 10 mg. por kilo de peso, no existe ninguna ventaja esencial en la experimentación para la utilización del PAS y sostiene que, en la actualidad, no vale la pena utilizar el PAS. En la misma sesión, Löffler dice que la meningitis bacilar es un test para juzgar la acción del PAS, dado que, sin tratamiento, es mortal en un 100%.

Este porcentaje fue disminuido, según el autor citado, cuando se pudo utilizar la estreptomycinina, pero en esa primera etapa se morían cuatro enfermos de cada cinco. Cuando se comenzó a utilizar el PAS combinado con la estreptomycinina, la proporción de mejorías fue muy superior, invirtiéndose los porcentajes anteriores, es decir, que en forma global de cada cinco pacientes, cuatro se salvaban y uno moría. Löffler deduce

que, aunque el motivo no es bien conocido, lo cierto es que la medicación es efectiva.

El resto de los concurrentes, en su gran mayoría, se inclinaron por la necesidad de seguir utilizando el PAS como medicación asociada.

Se planteó el problema de la vía de administración y casi todos estuvieron de acuerdo que la más efectiva es la vía intravenosa, con una o dos aplicaciones diarias.

Con respecto a la tolerancia por vía intravenosa Steinbrüch, citado por Sattler (119), dice que en 150.000 inyecciones de PAS no vio accidentes, habiéndose administrado a cada uno de los pacientes alrededor de 80 a 100 dosis de PAS intravenoso.

## **RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS Y ANTITUBERCULOSOS**

Un problema sumamente importante y vital es conocer la resistencia a los antibióticos. El peligro de las medicaciones antibacterianas, en el momento actual, emana de no poder cumplir con los postulados señalados anteriormente, sobre todo lo que atañe a la precocidad en establecer el tratamiento. Al manifestar esta premisa se sostiene que la medicación debe ser apropiada y adecuada (95), dado que de ello depende el futuro de la enfermedad.

Con ello se persiguen dos fines: en primer término, controlar la enfermedad en el individuo, esterilizando sus lesiones y, en segundo término, evitando las recaídas, las que dependen, en gran parte, del comportamiento de los pacientes.

Es imprescindible, actualmente, determinar el tipo de bacilo tuberculoso causante de la enfermedad, para lo cual debemos recurrir al laboratorio. En la meningitis bacilar los gérmenes habituales, como ya se ha dicho, corresponden al *Mycobacterium tuberculoso humano* y, en menor número, a la variedad bovina.

Ultimamente se ha determinado que las cepas bacterianas humanas tienen diferente poder patógeno hacia los animales de experiencia en sus requerimientos y en la aparición de mutantes relativamente resistentes. Es importante conocer todas estas posibilidades y el clínico debe estar informado.

Actualmente el laboratorio toma alrededor de seis a ocho semanas en responder a un pedido de resistencia, respuesta que frecuentemente tiene solamente un interés académico cuando se emite. Los tiempos deben ser acortados para evitar las variaciones que conducen a la aparición de cepas resistentes debido a que, al utilizar una medicación combinada, las bacterias eran ya resistentes a una de las drogas.

Se insiste (95) en que los métodos rápidos, utilizados por los laboratorios de experimentación, deben ser de dominio del clínico general, haciendo más eficaz su actuación.

De las técnicas últimamente más en boga es de señalar la de Rist, donde se tiene en cuenta el número de bacilos, sembrando tres diferentes inóculas de la misma cepa en concentraciones gradualmente menores. Se hace una evaluación microscópica previa y de acuerdo al número hallado, se diluye tratando con agua destilada; ésta es la inócula más concentrada. Se diluye tres veces; la más diluida le va a dar un número de colonias contables que multiplicado por el grado de dilución proporciona el número correspondiente a las anteriores.

La finalidad del método consiste en la valoración cuantitativa, obteniéndose el porcentaje de bacilos resistentes con respecto a los sensibles.

Los microorganismos que se obtienen pueden ser susceptibles a 2 mcgr. de estreptomina y a 0.2 mcgr. de isoniacida por mililitro, exigiendo 3 mg. de ácido paraminosalicílico por mililitro.

En último término se debe investigar si el bacilo es catalasapositivo o negativo. Las cepas de bacilos obtenidos de los pacientes y no tratados por la isoniacida en general son catalasa +++. Cuando existe una resistencia moderada el test de la catalasa es de ++ o +. Cuando se convierten en resistentes en alto grado, el test de la catalasa es negativo. Recordaremos que las bacterias fotocromógenas son catalasa +++++ y que los resistentes a la estreptomina quedan susceptibles a la isoniacida y son catalasa +++ pareciendo ser cepas mutantes.

Las bacterias catalasanegativas y resistentes a la isoniacida solamente, fuera de otras drogas, son bacilos tuberculosos humanos típicos.

Como dice Delaude (39), es importante señalar el papel que desempeña el metabolismo de los tejidos parenquimatosos donde anida la enfermedad.

Los tejidos se defienden de las agresiones bacterianas por una liberación de  $H^2O^2$  y, a su vez, los gérmenes eluden el ataque por medio de sus catalasas.

De ahí que los gérmenes catalasanegativos no pueden multiplicarse; más cuando los tejidos son dañados produciéndose su lesión o hay primero una puesta en libertad de catalasas y segundo, no se produce más  $H^2O^2$ . De esto se deduce que los gérmenes resistentes pueden multiplicarse manteniéndose localmente.

Sin embargo, conviene recordar la dificultad que existe en afirmar que el conjunto de bacilos obtenidos de una sola fuente son homogéneos.

Este problema es importante, dado que existe un número cada vez mayor de cepas resistentes; así Canetti (19) ha encontrado el 9 %, en Africa Oriental el 16% ; las cifras han ido ascendiendo lentamente en algunos países, por ejemplo Francia.

En cuanto a lo que nos interesa, el problema de las meningitis tuberculosas, se han encontrado una serie de casos mostrando la frecuencia con la cual se producen. Degli-Esposti (38) encontró por inoculaciones minuciosas, que no hubo selección de bacilos, como sucede en el cobayo inoculado con resistentes y sensibles. Los bacilos recogidos en el líquido cefalorraquídeo eran resistentes, lo que demuestra que, por lo menos en el niño, pueden ser altamente patógenos; algunos autores habían señalado la rareza con que se producen bacilos resistentes en las meninges (81). Es obvio que la resistencia del germen en una enfermedad, donde la medicación electiva no puede ser utilizada, crea problemas sumamente difíciles.

Cuando se administran las drogas correspondientes, el médico aún no puede estar tranquilo de que la medicación actúa en forma correcta, porque los individuos responden en forma diferente a las drogas.

Para evitar los inconvenientes debidos al huésped, existen dos recursos. Uno de ellos es la administración de la medicación a dosis máximas, pero existe la posibilidad de que la medicación sea tóxica en esas cantidades para un paciente e insuficiente para otro.

Como en la tuberculosis no es conveniente comenzar con dosis insuficientes de la medicación, es necesario conocer precozmente la sensibilidad a la droga a emplear.

Los métodos utilizados actualmente son los conocidos para distintos anti-bióticos, al igual que para la isoniacida y el ácido paraaminosalicílico.



Para la estreptomina, utilizando las mismas técnicas y dosificándola en el suero, se encuentra, después de administrar 20 mg. por kilo, una concentración de 5 a 50 mcgr. por mililitro.

Correlacionando el nivel de estreptominaresistencia obtenida por otros medios, se llega a la conclusión que se necesita un nivel de por lo menos 15 a 25 mcgr. por mililitro. Con esos datos podemos deducir la necesidad de aumentar o no la cantidad de estreptomina para obtener la concentración adecuada.

La isoniacida plantea un problema diferente debido a su destrucción y transformación en cuerpos inactivos (94). Esto es debido a que las reacciones bioquímicas son diferentes en distintos sujetos, aunque para cada individuo es relativamente constante.

Puede suceder que en un sujeto las determinaciones sucesivas de la isoniacida demuestren que las concentraciones obtenidas son sólo una cuarta parte de la de otro individuo. Por lo tanto, al primero se le debe administrar cantidades cuatro veces mayores, las cuales serán toleradas dada la rapidez con que se destruye el medicamento.

91

Sabemos que la mutación de los bacilos hacia la resistencia se produce con rapidez con la isoniacida y es el principal inconveniente que presenta esta droga.

Experimentalmente se ha comprobado que la medicación lleva al bacilo resistente a convertirse en poco o nada virulento, especialmente para el cobayo.

Este problema está aún sin resolver, pues existen meningitis, a bacilos resistentes, graves (35, 54, 92, 134) y que, inclusive, llevan a la muerte del paciente; se han creado problemas que tienen en cuenta, especialmente, el rol de propagación y difusión de la enfermedad.

Parecería que, en nuestro medio, son pocos los casos de bacilos tuberculosos resistentes que producen primoinfecciones. No sucede así en otros lugares, habiendo llegado, en algunos países, a constituir un gran porcentaje.

Se podría deducir entonces, que la pretendida benignidad del proceso como tal no es así, debiendo actualmente recordar este hecho y recurrir, en el momento oportuno, a nuevos medicamentos a los cuales el bacilo no haya creado resistencia.

Esta es una razón más para utilizar medicación combinada, mientras esperamos los resultados de los estudios de resistencia, para instalar, en caso necesario, la medicación adecuada.

## **LA MEDICACION INTRARRAQUIDEA**

Constituyó, en determinado momento, una conquista terapéutica, que permitió la sobrevivencia de pacientes de otra manera irremediadamente perdidos; su utilización fue la consecuencia del fracaso de la medicación general en boga.

Fouquet (55) cita la estadística del National Research Council, sumamente demostrativa, señalando 42% de curaciones en los pacientes sometidos a tratamiento por vía general y vía intrarraquídea y 22% en los tratados sólo por vía general; esta estadística corresponde a la época anterior a la INH.

Siempre ha repugnado la utilización de medicación por vía intrarraquídea y se comienzan a oír opiniones contrarias a ella que, teniendo en cuenta su peligrosidad en algunas circunstancias, consideran que la medicación es innecesaria por esta vía. Sin embargo, algunas estadísticas

mostraban la necesidad de esta medicación por varios motivos: porque las concentraciones por vía general y por vía intrarraquídea no son comparables, y porque el número de curaciones con esta técnica es mucho mayor.

Fouquet (55) dice que el problema de la intolerancia aducido por muchos autores, carece de validez, pues era debida a un manejo incorrecto de la medicación.

En el adulto, la mejoría de la meningitis con la medicación, antes del empleo de la isoniacida, no fue ni cercana a la obtenida en el niño pequeño; solamente en el momento que se inicia el uso de la isoniacida cambia el panorama.

92 Para fijar este cambio en la evolución de la meningitis tuberculosa, citaremos las palabras de Fouquet (53), quien dice que al comenzarse el empleo de la isoniacida, muchos pacientes, que se encontraban en condiciones deplorables, sin poder salir del estado de marasmo, poco tiempo después de su aplicación se transformaban, utilizando la medicación por vía oral.

Han sido Ravina y Pestel quienes han abogado por el abandono de la vía intrarraquídea a punto de partida de una comunicación en 1954 (107), basados en trabajos extranjeros y franceses donde se demostraba la rapidez de difusión en el líquido cefalorraquídeo de la hidracida del ácido isonicotínico. Incluso efectuaron experiencias al respecto y pudieron señalar que cantidades de 4 mg. por kilo de peso producían una tasa de 4 gammas en el líquido cefalorraquídeo y que sobrepasaba el nivel bacteriostático (45).

Uno de los temores que inducía a emplear la vía intrarraquídea era la aparición de tabicamientos pero, como sostienen Ravina y Pestel (107), es precisamente después de la utilización de la isoniacida que se pudo observar la desaparición de esta complicación que conducía a desequilibrios tensionales en el líquido cefalorraquídeo con sus consecuencias nefastas. Inclusive se describen curaciones más rápidas sin utilizar la vía intrarraquídea (127).

Esta opinión nos ha parecido sumamente criteriosa habiendo, incluso sus adversarios, reconocido que la vía intrarraquídea era un recurso al cual se acudía por necesidad, pero que debería ser abandonada cuando las circunstancias lo permitieran.

Hace años hicimos experiencias en el Instituto de Patología [con la Química Farm. Elisa Balea y la Dra. Alba Addiego (86)], con respecto a la difusión de la hidracida del ácido nicotínico y pudimos comprobar la exactitud de esas experiencias poniendo en evidencia la fácil difusibilidad de la isoniacida hacia el líquido cefalorraquídeo.

Gran cantidad de autores en esta época se mantienen, sin embargo, aferrados a las viejas técnicas y aún algunos, como Fouquet, en su último libro (53), dicen que la vía intrarraquídea debe ser abandonada, por lo menos para el niño, dejando la posibilidad de utilizarla en el adulto.

El criterio que hemos seguido es el de no utilizar la vía intrarraquídea y en los enfermos tratados bajo nuestra dirección nunca la hemos empleado. Algunos de los enfermos que presentamos, examinados por nosotros, pero en los cuales se siguieron otras directrices, la medicación fue intrarraquídea.

No se niega la importancia que tuvo la vía intratecal, ni la que puede tener en momentos de gran gravedad o de intolerancia parcial por vía

general; pero evidentemente es una vía que, como medio de administración de drogas, ha perdido actualidad.

**Duración del tratamiento.** Se debe insistir sobre este punto y subrayarle perfectamente. En el momento actual no existe, salvo contadas excepciones, ningún problema en continuar la medicación todo lo que el médico considere prudente. Personalmente nunca detenemos la medicación antes de transcurridos dos años, e inclusive, la prolongamos por lapsos mayores.

En los pacientes que han seguido estrictamente estas reglas no se han visto recaídas llamativas. Estas coinciden con el abandono de la medicación y, felizmente, la reiniciación de la misma ha llevado a la curación de la enfermedad, aunque a veces con incertidumbre con respecto al porvenir.

## **MEDICACION COMPLEMENTARIA EN LA MENINGITIS TUBERCULOSA**

Ciertas complicaciones, que no obedecían al tratamiento antiinfeccioso, fueron la causa de la iniciación de un tipo de medicación complementaria, dirigida especialmente al tratamiento de las mismas.

Nos referimos especialmente a las complicaciones derivadas de la evolución esclerosa de las lesiones de la región basal del encéfalo, que condicionan especialmente bloqueos, y las compresiones de elementos nobles como son los nervios ópticos.

Se imaginó así utilizar medicaciones que tuvieran acción sobre los tejidos patológicos, utilizando elementos que tuvieran capacidad para reactivar el proceso inflamatorio, con el fin de provocar una lisis o si no medicaciones que tuvieran el poder o capacidad de disminuir, en gran parte, la proliferación de tipo conjuntivo.

Dentro de las medicaciones del primer tipo tenemos la tuberculina, administrada por vía intrarraquídea, utilizándola aún algunas escuelas, por ejemplo, la inglesa.

Tuvo este método una cierta boga por obra, sobre todo de Smith y Volllum (123). Estos autores, aún en 1956, siguen fieles a esta técnica utilizando la PPD diluída en solución salina normal estéril de 1/200 para hacer una solución que contenga 7,5 mcgr. por mililitro. A esto se le llama **solución standard** que se diluye después a 1/10, 1/100 y 1/1.000. Se necesita una asepsia perfecta.

En los casos que el Mantoux es fuertemente positivo a OT 1/1.000 (reacción de 20-30 mm. de diámetro) la dosis inicial debe ser de 0,5 ml. de la dilución 1/1.000. Si la respuesta no se produce, la dosis debe ser duplicada o triplicada cada día hasta que se obtiene una reacción, luego se espera cierto tiempo para que la reacción se extinga y se repite cada siete a diez días.

En muchos casos la inyección repetida no produce reacción pero, si se aumenta en mínima cantidad, es suficiente para provocar una reacción brusca. A veces, la sensibilidad aumenta durante el tratamiento, debiéndose disminuir para no provocar una nueva reacción.

¿Cuánto se debe continuar la medicación? Según Smith (123), hasta que la suspensión de la medicación no provoque peligro; para ello se tiene en cuenta el criterio de mantener al paciente apirético, con aumento del peso. Las proteínas del líquido cefalorraquídeo deben descender, no produciéndose del punto de vista celular, ninguna fluctuación en su número y deben haber pasado ocho semanas desde que se encontró por última vez el

bacilo de Koch. Cuando se decide suspender el PPD, se administra estreptomycin por diez días más. El líquido cefalorraquídeo se examina al comienzo cada tres días, después cada semana y, por último, a intervalos mayores.

La tuberculina intratecal provocaría una respuesta específica en forma de reacción antígenoanticuerpo; como en la reacción cutánea su intensidad depende de la cantidad inyectada. El signo principal de estar cerca de la dosis efectiva es la inversión temporaria de la relación polinucleares-linfocitos. Un exceso relativamente pequeño provoca aumento de las proteínas, de las células (con predominio de los polinucleares), pudiendo presentarse glóbulos rojos y aun bacilos de Koch. La reacción se desarrolla entre 24 y 48 horas después de la inyección, aunque excepcionalmente puede ser sólo aparente. Los trastornos del líquido mejoran con rapidez. Cuando existe bloqueo espinal se debe elegir la ruta ventricular para la aplicación del PPD.

94

El componente clínico consiste en empeoramiento temporario con la aparición de vómitos y palidez. Se produce hipertermia e hipertensión intracraneana. De ahí que los autores (23) hayan aconsejado, como medida previa, efectuar dos agujeros de trépano para evitar la hipertensión intracraneana mediante punciones intraventriculares.

El efecto de la tuberculina está condicionado por la provocación de la reacción, no encontrándose, en esos casos, el conglomerado de adherencias que rodea el tronco encefálico las cuales desaparecen, pudiendo restar como secuela un hidrocéfalo; cuando no existe reacción a la terapéutica tuberculínica, el proceso anatómico queda incambiado.

Se ha utilizado, con idéntico fin, la estreptoquinasa intrarraquídea para eliminar los conglomerados de fibrina que constituyen el punto de origen del tejido escleroso, de aparición posterior; los resultados prácticos no han estado de acuerdo con las previsiones teóricas. Fouquet (53) cita un caso de paraplejía brusca a las pocas horas de hacer una inyección intrarraquídea de 600 unidades de estreptoquinasa-estreptodornasa. Actualmente, se ha abandonado esta medicación.

**El otro tipo de medicación, que impide la respuesta reaccional del organismo frente a la agresión, está constituido por la medicación de corticosteroides y los estimulantes de la corteza suprarrenal.**

Habiendo comenzado su utilización en Francia con el fin de tratar los bloqueos raquídeos de la meningitis tuberculosa, su acción se extendió posteriormente como medicación general, existiendo en ese momento, ciertas dudas con respecto a ella.

Se debe recordar como trabajos principales los de Even y Sors (46) y de Bulkeley (15), que insisten en su acción importante sobre los síntomas generales. Reiteran que actuarían especialmente sobre las lesiones precoces, induciendo a la regresión total sin permitir la evolución hacia la necrosis y sin dejar secuelas.

Sobre esto han insistido también otros autores (72, 87, 88), señalando su efecto detensivo por la acción antifibroblástica de la hormona; igualmente destacan la importancia de no utilizar dosis excesivas de ACTH por el peligro de producir un efecto contraproducente (87).

Nuestra experiencia al respecto es sumamente favorable; varios de nuestros pacientes fueron tratados con combinación asociada, en distintos periodos de la enfermedad, por diferentes problemas y con distintas técnicas a las cuales nos referiremos posteriormente.

La acción de estos medicamentos se ejerce por la supresión de la etapa exudativa de la inflamación. Al suprimir las barreras que se oponen a la llegada del medicamento, al igual que al no permitir la exudación, ejerce una acción importante e irremplazable. No tiene efecto sobre la vascularitis (5).

Sin embargo, la mejoría no siempre es definitiva, sino que, al detenerse la misma, muchas veces se reinstalan los síntomas. De ahí la necesidad de conservarla por un tiempo prudencial.

Se aduce en estos casos la existencia de un funcionamiento precario de la suprarrenal, la cual, una vez que se detiene la medicación sustitutiva, reemprende su acción lentamente. Es este efecto lo que obliga, en ocasiones, a mantener la medicación por un lapso más prolongado que el habitual.

Finalmente hablaremos de la medicación intrarraquídea, que utilizamos cada vez que existe el riesgo de aparición de un bloqueo. Al suprimir la acción esclerosante del organismo, ella suprime o disminuye los riesgos del bloqueo (22, 74).

Feldman (49) y colaboradores sugieren que la respuesta hipersensitiva de las leptomeninges a las tuberculoproteínas es sumamente importante, como ya dijimos en la evolución de la meningitis. Recuerdan que la inyección intratecal de tuberculina, en los sujetos no sensibilizados, no provoca reacción meníngea importante mientras que, en los sensibilizados, produce una marcada pleocitosis, con las características de una meningitis aguda inespecífica causada por la hipersensibilidad de las leptomeninges a las tuberculoproteínas. La misma reacción se observa por inyección de bacilos en la cisterna, siempre que exista una sensibilización previa.

Según Feldman (48), en patología humana, esta reacción inespecífica, de tipo alérgico, sería la causante de la gravedad de la sintomatología en los períodos previos de la meningitis tuberculosa.

Feldman estudió la acción antialérgica de los esteroides en los animales que fueron sensibilizados y a los cuales se le inyectaron bacilos muertos en las cisternas. En los sensibilizados no tratados se pudo observar una reacción en zonas de la leptomeninge y, especialmente, en la región del tronco encefálico. Esta reacción va aumentando progresivamente entre las 24 y 96 horas siguientes a la inyección, siendo la reacción meníngea a expensas de grandes células, alargadas o redondas, a tipo mononuclear. Gran parte de las mismas estaban enlazadas formando un sincicio protoplasmático y un retículo, originando un engrosamiento leptomeníngeo y, secundariamente, una obliteración de los mismos espacios.

Después de la inyección cisternal en dos animales, pasadas las 48 horas, se encontraron granulomas tuberculosos con zonas de caseificación central.

Cuando se utiliza la medicación por hidrocortisona, las meninges aparecen perfectamente normales mientras otras lesiones se observan dentro de la sustancia cerebral.

Según Feldman (49), los casos de comienzo agudo, con gran contenido celular en el líquido cefalorraquídeo, serían causados por una brusca y espontánea entrada de un gran número de bacilos en las meninges, lo que podría causar la muerte temprana en las meningitis humanas.

La acción de los derivados cortisónicos, en las etapas postiniciales de la meningitis tuberculosa experimental, fueron recientemente demostrados en conejos. Cuando se administra solamente isoniacida, frente a un blo-

queo subaracnoideo de tipo exudativo, el exudado se transforma en adherencias fibrosas pioaracnoideas. Si se une a esta cortisona, la transformación fibrosa es evitada y se produce la curación completa de la enfermedad, similar a lo observado en lesiones oculares (106).

De ello se sugiere que las hormonas adrenocorticales, además de los beneficios citados, tienen un gran valor terapéutico en los estadios precoces de la meningitis tuberculosa, particularmente en evoluciones agudas. Su rol podría ser doble; por un lado, disminuir la progresión inicial de hipersensibilidad y, por otro, evitar la exacerbación secundaria a la muerte del bacilo de Koch, por la medicación apropiada y puesta en libertad de sus proteínas. Debemos, también, citar la acción indirecta sobre el bacilo que, al encontrarse en un terreno en el cual las defensas del individuo están frenadas, se reproduce con más facilidad, lo que hace que éstos sean más fácilmente atacados por los antibióticos (19). Además, su tolerancia perfecta, sin provocar ningún trastorno radicular, la constituye en medicación ideal (12).

96

El aumento de la glicorraquia, observado en los pacientes tratados con ACTH, sólo refleja las alteraciones en el metabolismo de los glúcidos provocadas por dicha hormona y no debidas a modificaciones de la permeabilidad meníngea (82).