Meningitis tuberculosa

Resultados del tratamiento

Por los Dres.:

GUSTAVO CARDELLE,(*) REINALDO MARTÍN JIMÉNEZ,(**) Y ESTHER DE VARONA.(***)

Antes del descubrimiento de la intensa acción *in vitro* de la estreptomicina sobre el Mycobacterium tuberculosis por Waksman[1] y su efecto supresivo sobre las lesiones de la tuberculosis experimental por Feldman,[2] la meningitis tuberculosa era considerada una enfermedad fatalmente mortal. Los primeros resultados del tratamiento de la tuberculosis miliar en varios casos acompañada de meningitis, fueron reportados por Hinshaw y Feldman[3] y por Mc Dermott,[4] habiéndose publicado el primer caso curado en un niño por Cooke y colaboradores[5] en Enero de 1946. Nosotros comenzamos el tratamiento de la meningitis tuberculosa con la Estreptomicina, los primeros en Cuba, en Enero de 1947, habiendo reportado nuestros dos primeros casos tratados, en 1948[6] uno de los cuales fue dado de alta curado y falleció posteriormente por un accidente aspirativo y el otro fallecido en el curso del tratamiento.

Desde 1938 hasta 1947, fueron admitidos en nuestro Servicio de Lactantes del Hospital (Sala B) 39 casos, que oscilaban entre las edades de dos meses y dos y medio años, todos fallecidos o dados de alta en condiciones preagónicas. La mortalidad fue pues, de un 100%.

Desde 1947 hasta 1962, se trataron con estreptomicina u otras drogas tuberculostáticas introducidas ulteriormente, 62 niños a los cuales se referirá el presente reporte. Desde 1947 al 49, los pacientes fueron tratados solamente, con estreptomicina o dihidroestreptomicina, sumando un total de 15. Después, conocedores de los trabajos experimentales de Feldman[7] sobre las sulfonas y de la comunicación de Cocchi y Pasquinucci[8] sobre la asociación de estreptomicina y sulfona en la meningitis tuberculosa, asociamos ambos tipos de drogas (2 casos); al aparecer el ácido para-aminosalicílico[9] y la thiosemicarbazona,[10] utilizamos asociados estos fármacos a la estreptomicina (8 y 5 casos respectivamente) y en 2 pacientes, los tres conjuntamente. Finalmente, cuando aparecieron los primeros y entusiásticos reportes sobre la Isoniacida,[11, 12] empleamos ya esta droga sola o bien asociada a la estreptomicina o ambas y el PAS.

De los 62 niños tratados, uno se perdió de vista; otros 16, sólo recibieron

(*) Pediatra de la Quinta Covadonga.
(**) Médico Jefe del Servicio del Hospital "Pedro Borrás".
(***) Médico Auxiliar del Servicio del Hospital "Pedro Borrás".

los beneficios del tratamiento menos de un mes, falleciendo, por lo que han sido excluidos de la valoración del mismo. Otros 45, fueron tratados y seguidos durante un lapso de tiempo suficiente para poder justipreciar la eficacia de las drogas utilizadas y los resultados finales.

La valoración global de estos distintos tratamientos y sus resultados sobre la mortalidad de la afección, pueden verse en la siguiente Tabla Nº 1.

CURABILIDAD DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA

DROGA	Nº de Casos	Curados	Fallecidos	Por ciento Curados
Estreptomicina	15	8	7	53.2%
Estrepto y Diasona	2	2	0	100.0%
Estrepto y P.A.S.	8	5	3	62.5%
Estrepto y Mivizone	5	2	3	40.0%
Estrepto, P.A.S. y Miv. . . .	2	0	2	0.0%
Isoniacida	2	2	0	100.0%
Estrepto e Isoniac.	10	8	2	80.0%
Estrepto, P.A.S e IN.	1	1	0	100.0%
Total	45	28	17	62.2%

Tabla Nº 1

Debemos señalar que la mayoría de los niños aquí referidos, tenían menos de 2 años de edad, como puede verse en la Tabla Nº 2, en que resumimos los datos sobre sexo, edad, etc., y fueron por consiguiente, casos de gran severidad, pues es bien conocido que en los lactantes la meningitis tuberculosa evoluciona más rápidamente y muchos se acompañan, como en el primer caso curado y anteriormente reportado[6], de granulia generalizada de Empis, siendo la posibilidad de su curación mucho más remota que en las series que incluyen solamente adultos o niños de más edad en mayor cantidad.

EDAD	Nº de Casos	Sexo M	Sexo F	Primo-infección	Tub. Miliar	Curados	Fallecidos
Menos de 1 año	14	6	8	5	9	8	6
De 1 a 2 años	26	14	12	18	8	16	10
De 2 hasta 5 años	3	1	2	2	1	2	1
Más de 5 años	2	0	2	1	1	2	0
Total	45	21	24	26	19	28	17

Tabla Nº 2

Al tratamiento básico por estos distintos fármacos asociamos, como es natural, el régimen dietético y las medicaciones sintomáticas o coadyuvantes necesarias (medicación ferruginosa, transfusión, esteroides, etc.), a las cuales no vamos a hacer particular referencia. Tampoco cae dentro de los límites de la presente comunicación, la valoración de los distintos síntomas de la enfermedad y su frecuencia, lo que ha sido hecho en innumerables publicaciones, contrayéndose nuestro estudio a los siguientes aspectos:

1.—Criterio diagnóstico y valoración de la intensidad de la meningitis según las sugestiones del Medical Research Council[15].

2.—Plan de tratamiento general seguido en cada uno de los 8 grupos de enfermos y resultados generales obtenidos.

3.—Observación a través del tiempo, de las secuelas que deja la enfermedad o las drogas utilizadas:

a) Estudio clínico y neurológico final.

b) Estudio radiológico.

c) Estudio de la inteligencia y test mentales.

d) Estudio de la conducta y adaptabilidad social.

4.—Resultados finales y análisis comparativo de los distintos medios terapéuticos.

1: *Criterio diagnóstico y valoración de la intensidad de la meningitis.*

Para aceptar el diagnóstico de meningitis tuberculosa exigimos que estuvieran presentes los siguientes datos en el enfermo:

1.—Historia clínica sugestiva de meningitis tuberculosa.

2.—Reacción tuberculínica (Mantoux) positiva.

3.—Hallazgos radiológicos compatibles con un Complejo Primario y/o formas post-primarias de tuberculosis (granulia pulmonar, formas cavitadas, etc.).

4.—Alteraciones típicas o compatibles con la meningitis tuberculosa del líquido céfalorraquídeo.

5.—Hallazgo del bacilo de Koch al examen directo o por cultivo y/o inoculación al cobayo en el L.C.R. y/o en el contenido gástrico en ayunas.

Sólo formulábamos el diagnóstico de meningitis tuberculosa, cuando se encontraban reunidas, por lo menos, 4 de estas 5 condiciones, dándole, naturalmente, importancia fundamental al hallazgo del bacilo de Koch en el líquido céfalorraquídeo.

La intensidad de los síntomas se ha marcado convencionalmente con cruces (+):

(+): Ligera rigidez del cuello y síntomas de irritabilidad.

(++): Síndrome meníngeo evidente sin pérdida de la conciencia.

(+++): Síndrome meníngeo con obnubilación mental.

(++++): Pacientes estuporosos o comatosos con parálisis, contracturas, etc.

De acuerdo con el Medical Research Council, los pacientes con meningitis tuberculosa pueden clasificarse como:

Precoces (early), sin síntomas específicos de meningitis, sin parálisis, en buena condición general y conscientes. El diagnóstico se establece por el análisis del L.C.R. (+).

Avanzados (advanced): pacientes obviamente muy graves, en coma o estuporosos y con parálisis marcadas (++++).

Medios (medium), los que se encuentran en una condición intermedia (++ y +++).

Las anormalidades del L.C.R. que nosotros consideramos diagnósticas de acuerdo con el criterio más generalizado son:

a) Aumento de las células, generalmente, aunque no siempre a predominio linfocitario.(*)
b) Aumento de las proteínas y en particular de las globulinas (Pandy positivo).
c) Disminución de la glucosa.
d) Hallazgo del bacilo de Koch al examen directo y/o por cultivo en medio de Lowenstein o Petragnani y por inoculación al cobayo.

Otros procederes de laboratorio, como la determinación de los cloruros, del ácido láctico, las pruebas coloidales tan usadas en otra época (Lange, Mastic, etc.) y la reacción de Levinson, aunque se han realizado a menudo, no han sido consideradas para el diagnóstico.

II: *Resultados generales del tratamiento.*

Reportaremos aquí los resultados generales obtenidos en el tratamiento de la afección con los distintos fármacos o combinación de los mismos utilizados en el curso de este estudio. Digamos en seguida que las dosis no fueron uniformes y que fueron cambiadas de acuerdo con nuestra experiencia y los resultados de la vasta literatura que se acumulaba rápidamente y que no citaremos en honor a la brevedad.

Comenzamos utilizando la estreptomicina a dosis demasiado alta, en los primeros casos hasta de 100 a 166 mg. por Kg. de peso, intramuscular, repartida cada 4 ó 6 horas, e intratecal, una vez al día de 50 a 100 mg. Al aparecer los primeros reportes de sordera irreversibles, y coincidir nuestra observación con los mismos, rebajamos las dosis prácticamente a la mitad, es decir, de 50 mg. por Kg. de peso a 100 mg. por Kg. de peso, intramuscular; esta última dosis en pocos casos muy graves, y sólo de 25 a 50 mg. 1 vez al día por la vía intratecal. Al final de este estudio reducimos la duración de la vía intratecal y en algunos casos la suprimimos.

El ácido para-aminosalicílico (P.A.S.), se utilizó siempre a dosis que oscilaron entre 0.250 y 0.333 gramos por Kg. de peso, en algunos casos, continuadamente, en los más —para evitar la acción irritativa sobre la mucosa gástrica— con un régimen de 5 días de tratamiento y 2 días de descanso.

El Myvizone (thiosemicarbazona) se empleó a la dosis recomendada de 2 mg. por Kg. de peso (en el adulto las dosis utilizadas solían variar de 12.5 mg. hasta 300 mg. por día), siempre por vía oral.

La Isoniacida (Nydrazid), fue utilizada a las dosis máximas tolerables de 7 a 10 mg./Kg. y por día en la mayoría de los pacientes, habiéndose excedido esta dosis en algunos casos, utilizando hasta 15 ó 20 mg. por Kg., pero sin caer nunca en las dosis extremas utilizadas en algunos Centros de Investigación europeos hasta de 40 mg. por Kg., por temor a producir los síntomas tóxicos de estimulación sobre el sistema nervioso que se habían señalado en su estudio farmacológico experimental.

Siempre se utilizó la vía oral, distribuyendo la dosis en dos tomas cada 12 horas.

En todos los casos se realizaron exámenes periódicos de orina, hemograma, química sanguínea, pruebas funcionales hepáticas, líquido céfalorraquídeo, etc.

Estreptomicina. De los 15 casos tratados con estreptomicina o dihidroes-

(*) No compartimos la opinión del Profesor Valledor en su libro sobre la Tuberculosis del Lactante, de que el aumento de los polimorfonucleares en el líquido céfalorraquídeo, representa una infección secundaria por gérmenes banales; en muchos casos de meningitis tuberculosa existe al principio un predominio de los polimorfonucleares que no obedece a infección secundaria alguna.

treptomicina solamente (ver Tabla 3), 8 eran avanzados, 5 precoces, aunque 2 de ellos se acompañaban de una granulia generalizada, sin síntomas clínicos de meningitis, habiéndose establecido el diagnóstico por la punción lumbar; y 2, podían clasificarse como intermedios. De los marcadamente avanzados fallecieron 6 y curaron 2, con severas secuelas *(meningitis tuberculosa crónica)*. Uno de ellos falleció ulteriormente, haciéndose necropsia que probó la completa desaparición de una granulia generalizada de Empis, siendo objeto de una publicación anterior[6] y el otro, vive todavía, profundamente deteriorado.

De los 5 considerados precoces, uno diagnosticado a los 5 meses de edad en el curso de una granulia, falleció a los 40 días de tratamiento; dos, acompañados de granulia, curaron: uno, completamente, aunque falleció después, a los 4 años de edad, de un linfosarcoma del mesenterio, encontrándose en la necropsia, la ausencia de lesiones tuberculosas, excepto una adenopatía calcificada del mediastino; el otro, clínicamente sin síntomas, pero con signos anormales electroencefalográficos; un tercero, de 2 años de edad, con una primoinfección cavitada y granulia pulmonar, se recuperó enteramente, física y psíquicamente y el último, que hizo su meningitis en el curso de una primoinfección, curó, dejando en el electroencefalograma una lesión focal derecha.

De los dos considerados como intermedio, uno falleció a los 114 días de tratamiento y el otro quedó con graves secuelas, falleciendo después, al año y medio de ser dado de alta, de una bronconeumonía.

Uno de los hechos que llamaron nuestra atención y de otros investigadores desde el comienzo de los tratamientos estreptomicínicos, fue la frecuencia con que, ya en el curso de los mismos o después de dado de alta el enfermo, recaían, mostrándose entonces enteramente refractarios aún a dosis mucho más altas de estreptomicina. Estas recaídas podían presentarse a veces hasta meses después de interrumpida la medicación. El primer signo de la misma, como con razón señalaron Robert Debré y col.[14] era la fiebre, sin ningún otro síntoma, debiendo realizarse la punción lumbar para poder establecer un diagnóstico correcto.

No es de extrañar que muy pronto se comenzara a investigar el fenómeno de la resistencia adquirida a la estreptomicina, pues este hecho había sido ya señalado con otros antibióticos, como dicen Miller y Bohnhoff[15] y, ya Findland y col.[16] asociaron el fracaso del tratamiento en 8 de sus pacientes, a la estreptomicino-resistencia. En la tuberculosis pulmonar Riggins y Hinshaw[17] demostraron que las recaídas estaban generalmente asociadas a la resistencia del bacilo a la droga. Nosotros no pudimos hacer en los primeros meses de nuestro estudio, por causas ajenas a nuestra voluntad, pruebas de resistencia, pero resultó sin embargo evidente, que éste resultaba el factor limitante de mayor importancia en el empleo de la estreptomicina, similarmente a lo observado en muchos casos publicados en la literatura mundial.

Con el uso progresivo de esta droga resaltó rápidamente otro hecho interesante: su toxicidad relativamente alta y sobre todo, su acción tóxica sobre el VIII par craneal. Ya desde los primeros ensayos en enfermos de otros males y en algunos de nuestros primeros casos de meningitis tuberculosa, se nos presentaron sorderas irreversibles. Por ello muy pronto se trató de encontrar otras drogas de acción tuberculostáticas que permitieran asociadas tal vez a la estreptomicina, disminuir las dosis de és-

ta, para rebajar su toxicidad y retardar o impedir el fenómeno de la estreptomicino-resistencia. Uno de los primeros pasos en este sentido, fue tratar de modificar la fórmula de la estreptomicina, obteniendo otros compuestos derivados de la misma y así surgió la dihidroestreptomicina, que, experimentalmente utilizada en el gato, como animal testigo, mostró mucha menos toxicidad sobre el nervio acústico, cuando se juzgaba sobre la base del daño a la equilibración.[18] Desgraciadamente, la experiencia ulterior clínica, ha demostrado que la toxicidad general de la dihidroestreptomicina y su acción sobre la equilibración son menores, pero, tiende a producir mucho más a menudo sorderas irreversibles, lo que a la postre es un inconveniente mucho mayor.

Estreptomicina y Diasona. El primer agente químico que ejerció un efecto tuberculostático evidente, como demostrara Feldman, fue el Promin, una sulfona que resultó demasiado tóxica en el ser humano para poder utilizarse con suficiente seguridad. El descubrimiento de que la Diasona, otra sulfona menos tóxica, ejercía un marcado efecto terapéutico en la tuberculosis experimental del cobayo[19] y alguna sobre la evolución de la tuberculosis humana,[20] nos movió a asociarla a la estreptomicina en busca de un mejor efecto terapéutico, tratando al propio tiempo de disminuir la estreptomicino-resistencia con esta asociación medicamentosa.

Dos pacientes (Tabla No. 4), fueron tratados con esta combinación terapéutica, presentando ambos una granulia pulmonar. De ellos, uno curó con secuelas irreversibles, falleciendo luego de bronconeumonía en 1962; el otro, curado completamente, está cursando actualmente el sexto grado escolar, a los 14 años de edad; cuando enfermó, tenía 15 meses de edad.

Muy pronto se nos hizo evidente en el tratamiento de otros enfermos tuberculosos, que la Diasona tenía una toxicidad bastante elevada, pudiendo, como el Promín, producir severas anemias.

De todos modos el número de casos es muy pequeño, para poder sacar conclusiones definitivas, aunque nos dejó bajo la impresión que la adición de la Diasona ejerce un efecto protector contra la aparición de la estreptomicino-resistencia y es superior, como demostrara Callomon, a la estreptomicina sola, teniendo ambas drogas una acción sinérgica.

Estrepto o Dihidroestreptomicina y P.A.S. La utilización del ácido para-aminosalicílico en el tratamiento de la tuberculosis arranca de la observación de Lehmann,[21] de que el crecimiento del bacilo tuberculoso era inhibido por dicho ácido. Los estudios clínicos ulteriores de Vallentin, Dempsey y Logg y de Alin y Difs (citados por Steinlin y Wilhelmi), iniciaron su utilización clínica. Ragaz,[22] contribuyó con un interesante estudio al conocimiento de su farmacología y los citados Steilin y Wilhelmi[23] y Gilliard,[24] reportaron sus resultados clínicos. Los estudios experimentales de Karlson y Feldman[25] y de Bloch y col.,[26] demostraron que el uso combinado de ambas drogas producía efectos superiores, actuando como sinérgicas y disminuía la posibilidad o retrasaba la aparición de la estreptomicino-resistencia, por lo que, nosotros comenzamos su utilización desde 1949. (Ver Tabla No. 5).

De los 8 casos tratados con esta combinación terapéutica, 3 eran avanzados, falleciendo uno en el curso del tratamiento; otro, fue dado de alta a petición, con severa espasticidad generalizada; y, el tercero, curado con secuelas: oligofrénico y con un E.E.G. patológico. Tres de los pacientes fueron diagnosti-

TABLA Nº 3

ESTREPTOMICINA O DIHIDROESTREPTOMICINA

Caso	Edad	Días Enf.	R x	Sint. Meníngeos	Resultado	Ex Físico	Mental	Oídos	E. E. G.	OBSERVACIONES
1	8 ms.	45 ds.	Granulia	++++	Curado	Espástico	Deteriorado	?	—	Falleció después de curado por Acc. Aspirativo
2	11 ms.	15 ds.	Primo Inf.	++++	Curado	Espástico	Deteriorada	—	Lento Difuso	Aún vive
3	15 ms.	15 ds.	Primo Inf.	++++	Falleció	—	—	—	—	A los 68 días de tratamiento
4	9 ms.	15 ds.	Primo Inf.	++++	Falleció	—	—	—	—	Dado de Alta. Reingresó y falleció
6	16 ms.	30 ds.	Primo Inf.	++++	Curado	Normal	Normal	Normal	Normal	C.1.90
8	18 ms.	15 ds.	Granulia	++	Falleció	—	—	—	—	A los 114 días de tratamiento
9	2 a.	8 ds.	Primo Inf. Granulia	++++	Falleció					A los 90 días de tratamiento
10	2 a.	21 ds.	Primo Inf.	++	Curada	Espástico	Deteriorada	?	—	Falleció al 1½ año de Bronconeumonía
11	2 a.	2 ds.	Primo Inf. Granulia	+	Curada	Normal	Normal	Normal	Normal	Hasta los 5 años Normal
12	18 ms.	30 ds.	Granulia	O	Curada	Normal	Normal	Normal	Ondas lentas Difusas	No Convulsiones
13	12 ms.	10 ds.	Granulia	++++	Falleció	—	—	—	—	Tratada por 140 días. Reingresó y falleció a los 40 días de otro tratamiento
14	1 año	7 ds.	Primo Inf.	O	Curado	Normal	Normal	Normal	Normal	Falleció a los 4 años de Linfosarcoma
15	18 ms.	15 ds.	Primo Inf.	++++	Falleció	—	—	—	—	A los 175 días de tratamiento
16	14 ms.	2 ds.	Primo Inf.	+	Curado	Normal	Normal	Normal	Focal Par. Der.	A los 7 años comenzó a asistir al Colegio
21	5 ms.	7 ds.	Granulia	+	Falleció	—	—	—	—	A los 40 días de tratamiento

R. C. P. Oct. 31. 1964

TABLA Nº 4

ESTREPTOMICINA - SULFONA

Caso	Edad	Días Enf.	R x	Sint. Mening	Resultado	Ex Físico	Mental	Oídos	E. E. G.	OBSERVACIONES
5	9 ms.	30 ds.	Granulia	++++	Curado	Espástica	Deteriorada	?	Alterado Encep. Crónica	Falleció a los 16 años: Bronconeumonia
7	15 ms.	2 ds.	Granulia	+	Curado	Normal	Normal	Normal	Normal	C. I. 90

TABLA Nº 5

ESTREPTO O DIHIDRO — P. A. S.

Caso	Edad	Días Enf.	R x	Sint. Mening	Resultado	Ex Físico	Mental	Oídos	E. E. G.	OBSERVACIONES
17	3 a.	20 ds.	Granulia	++++	Falleció	—	—	—	—	A los 63 días de tratamiento
18	3 a.	30 ds.	Primo Inf.	++	Curado	Sorda	Normal	Sorda	Normal	Rehabilitada Escuela Sordomudos
19	2 a.	18 ds.	Primo Inf.	+	A Petición	Malo	Malo	?	—	A petición a los 93 días Trat. Falleció
20	8 ms.	1 d.	Primo Inf.	+	Curado	Normal	Normal	Normal	—	Abandonado en la Sala por un año
22	2 a.	45 ds.	Granulia	++++	A Petición	Espástico	—	—	—	A los 45 días Tratamiento (?)
23	14 ms.	7 ds.	Primo Inf. Pott Lumb.	O	Curada	Normal	Normal	Normal	Normal	Falleció de Gastroenteritis a 0/3 años
25	7 ms.	30 ds.	Granulia	++++	Curado	Distrófico	Oligofrenia	Normal	Ondas lentas Difusas	Conflictivo - Inestable
32	13 ms.	7 ds.	Granulia	++	Curado	Espástico	Deteriorado	?	—	De Alta a los 110 días. Reingresó y se trató otros 140 días.

TABLA Nº 6

DIHIDROESTREPTOMICINA MIVISONE

Caso	Edad	Días Enf.	R x	Sint. Mening	Resultado	Ex Físico	Mental	Oídos	E. E. G.	OBSERVACIONES
26	13 ms.	7 ds.	Primo Inf.	+	Curado	Normal	Epiléptico	Normal	Normal	Crisis Convulsivas E. E. G. Normal
27	2 a.	20 ds.	Primo Inf.	++++	Falleció	—	—	—	—	Alta a petición a los 90 días Falleció 0/2 días
28	2 a.	35 ds.	Primo Inf.	++++	Falleció	—	—	—	—	Falleció a los 68 días de tratamiento
29	2 a.	30 ds.	Primo Inf.	++++	Falleció					Falleció a los 147 días de tratamiento
30	15 ms.	37 ds.	Primo Inf.	++++	Curado	Malo	Deteriorado	?	Muy alterado	Desarrollo sexual precoz (a los 7 años)

TABLA Nº 7

N Y D R A Z I D

Caso	Edad	Días Enf.	R x	Sint. Mening	Resultado	Ex Físico	Mental	Oídos	E. E. G.	OBSERVACIONES
33	7 ms.	30 ds.	Granulia	0	Curado	Normal	Normal	Normal	Normal	C. I. - 92
42	7 ms.	30 ds.	Granulia Broncon. Gaseosa Cavitada	0	Curada	Normal	Oligofrenia	Normal	Normal	C. I. - 50

TABLA Nº 8

DIHIDRO — NYDRAZID

Caso	Edad	Días Enf.	R x	Sint. Mening	Resultado	Ex Físico	Mental	Oídos	E. E. G.	OBSERVACIONES
34	1 año	7 ds.	Primo Inf.	++	Curado	Hemiparesia Izq.	Normal	Normal	Focal Hemisferio Der.	C. I. - 97
35	8 años	6 ms.	Granulia	++	Curado	Normal	Débil M.	Disminuida	Descargas Difusas	C. I. - 70 Perd. Audición 33% O. - Izq.
36	2 años	25 ds.	Primo Inf.	++++	Curado	Normal	Débil M.	Normal	Normal	C. I. - 70
37	7 ms.	30 ds.	Granulia	++++	Curado	Espástico	Deteriorado	?	Altamente Patológico	...
38	5 ms.	7 ds.	Granulia	++++	Falleció	...	...	...	...	A los 120 días Tratamiento
39	20 ms.	30 ds.	Primo Inf.	++	Curada	Normal	Normal	Normal	Normal	
41	5 a.	15 ds.	Primo Inf.	+++	Curado	Normal	Normal	Normal	Normal	C. I. - 90
43	11 ms.	30 ds.	Bronc. Caseosa	++++	Falleció	...	...	...	...	Evolucionó hacia Mening. Crónica. 3 ingresos
44	8 ms.	30 ds.	Primo Inf.	++	Curado	Normal	Epiléptico Oligofrenia	Hipoacusia	Descargas Paroxísticas Parietales	C. I. - 50
45	15 ms.	7 ds.	Primo Inf.	+++	Curado	Normal	Normal	Normal	Normal	C. I. - 90

TABLA Nº 9

DIHIDRO — P. A. S. — MIVISONE

Caso	Edad	Días Enf.	R x	Sint. Mening	Resultado	Ex Físico	Mental	Oídos	E. E. G.	OBSERVACIONES
24	4 ms.	30 ds.	Primo Inf. Granulia Neumonía Caseosa Pneumotórax	+++	Falleció					A los 130 días de tratamiento
31	2a.	5 ds.	Primo Inf.	++++	Falleció					A los 90 días de tratamiento

TABLA Nº 10

DIHIDRO — P. A. S. — NYDRAZID

Caso	Edad	Días Enf.	R x	Sint. Mening	Resultado	Ex Físico	Mental	Oídos	E. E. G.	OBSERVACIONES
40	10 a.	20 ds.	Primo Inf. Osteoart. Húmero Izq.	++++	Curado	Normal	Normal	Normal	Normal	C. I. - 96

cados precozmente: uno, de 14 meses a su ingreso, fue dado de alta curado, sin secuelas, falleciendo a los 3 años de edad, de gastroenteritis aguda: el segundo, también curado, sin secuelas; y el tercero, falleció en el curso del tratamiento. De los dos pacientes "intermedios", una niña de 3 años, curó, quedando completamente sorda y está actualmente en una Escuela de sordomudos. El otro, que presentaba también una granulia, curó, pero quedando profundamente deteriorado.

Se hizo evidente, que la asociación del P.A.S. a la estreptomicina permitía prolongar el tratamiento sin la aparición de la estreptomicina resistencia; y, aunque el bacilo de Koch se puede también hacer resistente al P.A.S., ello se presenta con menor frecuencia, especialmente cuando se asocian ambas drogas. En conjunto se produjo un aumento de la supervivencia de la meningitis tuberculosa del 53 al 62% de los casos observados.

Estreptomicina o Dihidro y Thiosemicarbazonas (Myvizone). La demostración de la actividad tuberculostática de las thiosemicarbazonas y compuestos afines, se deben al notable investigador Domagk, cuyos estudios experimentales sobre las sulfas abrieron un nuevo e importante capítulo en la quimioterapia moderna. Domagk y col.,[28] en Alemania y Jouin y Bau-Hoi[29] en Francia, demostraron esta acción, dando origen en Europa, a numerosísimos estudios clínicos sobre dichos compuestos. En Cuba, nosotros investigamos especialmente el Myvisone (Squibb), en asociación con la estreptomicina; buscando un efecto sinérgico de ambas drogas (Tabla No. 6).

Escogimos para el ensayo 5 pacientes: 4 eran avanzados; 2, fallecieron en el curso del tratamiento; 1 recayó, después de dado de alta, falleciendo en la recaída; y, el otro curó, pero profundamente deteriorado. El único paciente diagnosticado precozmente curó con secuelas: epilepsia.

Debido a que los casos avanzados son muy numerosos en este grupo, no podemos sacar conclusiones definitivas, pero estamos bajo la impresión que el poder tuberculostático de la asociación estrepto-thiosemicarbasona es inferior al de la asociación estrepto-P.A.S.; y por añadidura en nuestras biopsias sistemáticas de hígado, pudimos comprobar la tendencia a la infiltración grasosa del hígado; y, algunas veces a ligeros síntomas de insuficiencia hepática. En definitiva, por otra parte, ninguno de los pacientes pareció mejorar con la rapidez que lo hicieron los del grupo anterior.

Isoniacida. El interés por la Isoniacida como agente quimioterápico antituberculoso, arrancó de la investigación de Chorine que demostró que la nicotinamida tenía propiedades tuberculostáticas. Dos laboratorios de investigación de la industria químico-farmacéutica se envolvieron en un "screening test" de numerosas sustancias químicas emparentadas con la nicotinamida y las thiosemicarbasonas, teniendo la mayor actividad antituberculosa la isonicotinil hidrazida. Los trabajos ulteriores de Bernstein y col.[30] de Squibb y de Steenken y Wolinsky, de Hoffman-La Roche,[31] condujeron finalmente al empleo de este preparado.

Los estudios experimentales y clínicos han demostrado que la actividad terapéutica de la isoniacida es superior a la de la estreptomicina, ejerciéndose tanto sobre el bacilo *in vitro* como *in vivo* y aún sobre los bacilos englobados en los monocitos, lo que le confiere, naturalmente una gran superioridad; sin embargo, pronto se encontró que los bacilos de Koch pueden también hacerse resistentes a la Isoniacida y si bien es cierto que el uso combinado de la

estrepto y la Isoniacida no es realmente sinérgico sino aditivo, se retarda además notablemente la aparición de la resistencia a ambas drogas cuando se utilizan conjuntamente.[31]

Cuando comenzamos a emplear el Nydrazid ya teníamos la seguridad de la marcada acción terapéutica de la estreptomicina y más aún de la asociación de ésta con el P.A.S.; por lo que elegimos para el test inicial dos enfermos que se encontraban en el estadio precoz de la meningitis: ambos de siete meses de edad; uno de ellos con una granulia, sin síntomas meníngeos, pero sí con alteraciones en el líquido céfalorraquídeo; el otro, portador de una bronconeumonía tuberculosa cavitada. Ambos curaron: el primero sin secuelas evidentes, el segundo quedó con un retraso mental (oligofrenia). (Ver Tabla No. 7).

Estreptomicina y Nydrazid. Aunque no existe resistencia cruzada entre éste y el P.A.S. o la estreptomicina, la resistencia del bacilo tuberculoso a la Isoniacida se produce también, habiéndose demostrado, por otra parte, que la asociación de estas drogas impide o retarda la aparición de la resistencia a cada una de ellas. Además, su efecto terapéutico se suma. Por estas razones sometimos al tratamiento combinado de estreptomicina e Isoniacida a un número suficiente de enfermos, para valorar su eficacia.

Según se ve en la Tabla No. 8, 10 pacientes fueron tratados de este modo. De ellos, 5 avanzados, falleciendo uno en el curso del tratamiento, a los 120 días; 3, curados, completamente normales o con una ligera alteración uno de ellos en el electroencefalograma y otro curado, con graves secuelas de su sistema nervioso. Otros 5, podían considerarse moderadamente avanzados: 2, enteramente normalizados y 3, con secuelas neurológicas.

Es de notar que en el grupo de pacientes tratados con Isoniacida sola, que fueron precoces, o con Isoniacida y estreptomicina, todos de moderados a muy avanzados sintomáticamente, la mortalidad ha sido la más baja, alcanzando, en conjunto, un 82.5% de curaciones; aunque el número de enfermos crónicos, con secuelas graves, pone una nota penosa en este cuadro y nos mueve a llamar la atención acerca de la necesidad de un diagnóstico precoz, para obtener los mejores resultados.

Tratamiento multimedicamentoso. Finalmente, en 3 casos avanzados, recurrimos a la asociación de tres de estos medicamentos, tratando de obtener un resultado mejor, si era posible, en bien de los enfermos. Dos de ellos fueron tratados con Dihidro-estreptomicina, P.A.S. y Myvizone (Tabla No. 9) habiendo fallecido los dos en el curso del tratamiento; no pudiendo observarse un incremento en la actividad terapéutica con esta asociación. El otro paciente, se trató con Ambistrin (mezcla de estreptomicina y Dihidroestreptomicina a partes iguales ideada para reducir el peligro de oto-toxicidad), P.A.S. e Isoniacida: este enfermo curó sin secuelas (Tabla No. 10).

III: *Observación ulterior de los pacientes.*

Hemos visto que la mortalidad de la afección se ha reducido considerablemente a medida que han ido apareciendo drogas de mayor actividad antituberculosa, pudiendo considerarse la meningitis tuberculosa como la prueba más segura de la eficacia anti-tuberculosa de una droga, ya que se trataba, anteriormente, de una afección necesariamente mortal. Recientemente han aparecido varios estudios generales sobre los resultados globales del tratamiento de la meningitis tuberculosa[32, 33, 34]

con estas diversas drogas, pero no vamos, por falta de espacio, a hacer un estudio comparativo con el nuestro.

De los 45 casos tratados por más de un mes, una parte de los enfermos ha curado, sin secuelas evidentes, permaneciendo normales a través del tiempo.

Otros han presentado secuelas, ya debidas a las lesiones producidas en el sistema nervioso por el bacilo de Koch y sus productos metabólicos, ya a la acción de los medicamentos utilizados, especialmente las estreptomicinas: sordera, trastornos del equilibrio. Estas secuelas han sido analizadas en todos los enfermos durante un período de 15 años en que hemos continuado su observación clínica, desde cuatro puntos de vista esenciales:

a) Valoración clínica y neuropediátrica repetida de los enfermos.
b) Estudio electroencefalográfico seriado.
c) Estudio radiológico seriado de las lesiones pulmonares y extrapulmonares.
d) Estudio psicológico y psiquiátrico con test mentales seriados y de la adaptación final del paciente al medio social.

La valoración clínica y neurológica se basó en el estado nutricional, regresión de las lesiones tuberculosas, pulmonares y extrapulmonares, estudio de las alteraciones sobre otros órganos de la economía (hígado, etc.) que pudieran haber causado la enfermedad o los agentes terapéuticos empleados y la presencia y evolución de los trastornos nerviosos como convulsiones, temblores, parálisis, trastornos de la acomodación y de la visión y muy específicamente del fondo de ojo. Los trastornos de la audición y vestibulares, con estudio audiométrico seriado en los casos en que fue posible hacerlo, se realizó gracias a la estrecha cooperación de los doctores Roberto Machado y Sergio Fuentes, del Servicio de Otorrinolaringología de nuestro Hospital.

Los trastornos electroencéfalográficos fueron estudiados seriadamente en forma periódica en todos los casos, por el Dr. S. Pérez Cobo, también del Departamento de Neurología de nuestro Hospital; primeramente, con un equipo Grass de 4 canales y después de 8 canales, manteniéndose todos los enfermos bajo control electroencéfalográfico.

Los estudios radiológicos seriados de las lesiones pulmonares y extrapulmonares en el curso y después del tratamiento, nos permitieron observar la evolución de las lesiones y el despistaje de las secuelas fibrosas y de calcificaciones intratorácicas o intracraneanas; por último, el estudio psiquiátrico de la conducta y adaptabilidad social así como de la capacidad de aprendizaje y cociente de inteligencia fue seriadamente seguido en el Departamento de Neuropediatría por su Jefe el doctor R. Fraga y la Psicóloga del mismo, doctora María Josefa Esquina, utilizándose los tests mentales usados corrientemente: Gessel, para los lactantes; Binet-Terman-Merrill (forma L revisada), Raven, Goodenough, Weschler infantil y el Pintner-Patterson para los casos de sordera.

Basados en estos criterios hemos dividido los casos curados en tres grupos: un primer grupo de curados sin secuelas; un segundo grupo de curados con secuelas devastadoras, tan destructoras que imposibilitan a los enfermos el valerse por sí mismos, estando confinados a un sillón de ruedas o a la cama (casos de asilo); y finalmente, un tercer grupo con déficits parciales variables usando los distintos criterios de valoración señalados anteriormente y cuyo nivel intelectual y capacidad de adaptación social, etc., varía desde enfermos en los

límites de la imbecilidad hasta enfermos de inteligencia normal, pero con secuelas motoras o inferioridades funcionales.

Para incluir los enfermos en el primer grupo, curados sin secuelas, hemos sido rígidos en nuestra apreciación. Son enfermos que se han comportado luego, totalmente restablecidos, sin lesión orgánica, neurológica, normales radiológica y electroencéfalográficamente y con tests mentales que arrojan cocientes de inteligencia propios para su edad y una adaptación social adecuada cuando lo hemos podido observar, por lo menos por un período de tiempo de 1 año o más, después de haber sido dados de alta. Este grupo comprende 11 casos, de los cuales 1 falleció a los cuatro años de un linfosarcoma abdominal, comprobándose en la necropsia la cicatrización de la lesión primaria y la desaparición de las demás lesiones (caso No. 14); otro, falleció a los 3 años de edad de una gastroenteritis; de los 9 restantes, 3, los hemos dejado de ver desde hace cuatro años, pero se encontraban entonces en perfectas condiciones y los otros 6, los hemos mantenido bajo nuestra observación directa hasta el momento actual, incluyendo a uno de ellos (caso No. 40), que contrajo ya matrimonio y cuyo hijo normal asiste uno de nosotros (Dr. R. M. J.). Estos casos no han tenido dificultades en el aprendizaje escolar, habiendo llegado el paciente anteriormente mencionado a graduarse de Maestra Normalista y mantienen todos una adaptación y conducta social normales.

El segundo grupo, de curados con secuelas devastadoras, comprende 7 casos: es la llamada hoy meningitis tuberculosa crónica. De ellos tres, han fallecido: uno (caso No. 1), de un accidente aspirativo; otro (caso No. 10) muerto al año y medio de bronconeumonía postsarampionosa y el tercero (caso No. 5), a los 16 años de edad, de insuficiencia cardíaca en el curso de una bronconeumonía. De los 4 restantes, 2 han sido perdidos de observación desde hace cuatro años y los otros dos, que aún asistimos uno de ellos (caso No. 30) ha desarrollado una pubertad precoz a los 7 años. Ambos muestran deformidades óseas posturales y ósteoporosis por desuso.

El tercer grupo, comprende 10 casos. Desde el punto de vista nutricional, sólo uno (caso No. 25), presenta al cabo de 14 años de curado, una hipotrofia pondoestatural y una hidrocefalía compensada; los demás tienen peso y talla correspondientes a sus respectivas edades actuales.

Otro, caso No. 34, ha quedado con una hemiparesia izquierda, aunque tiene, en cambio, una inteligencia normal y muestra un electroencefalograma patológico (ondas lentas en hemisferio derecho).

Ninguno de los otros ha presentado secuelas motoras apreciables, aunque tres de ellos sufren de convulsiones a repetición, mostrándose en dos de ellos un electroencefalograma patológico (descargas Gran Mal) y el otro, curiosamente un E.E.G. normal.

Desde el punto de vista oftalmológico todos nuestros pacientes fueron seguidos con exámenes sistemáticos de fondo de ojo por nosotros y por el Departamento de Oftalmología; siendo interesante señalar, que las lesiones de tipo miliar y los tubérculos de la coroides han sido en nuestra serie muchísimo menos frecuentes que los señalados por otros autores, especialmente Robert Debré (vide supra). De los 9 casos que estamos ahora analizando, sólo en 3 se observaron lesiones del fondo de ojo: uno con tubérculos bilaterales de la coroides (caso No. 7), en los otros dos, granulaciones miliares; todas estas lesiones han

regresado completamente sin dejar defectos visuales ostensibles (escotomas, etcétera).

El examen sistemático de la audición de todos nuestros pacientes y la comprobación de los déficits parciales por medio de la audiometría, ha dado por resultado el hallazgo de una sordera total irreversible en el caso No. 10, actualmente en una Escuela para sordomudos; y otro, con una disminución de un 33% en el oído izquierdo. Un tercer caso, tiene una disminución para la audición de los tonos agudos, que ha tenido repercusión en la adquisición del habla; el resto, no han presentado trastornos auditivos hasta el momento actual.

Desde el punto de vista radiológico, en todos los casos ha habido una regresión completa de las lesiones pulmonares, quedando en algunos, campos fibrosos postprimarios pulmonares o nódulos primarios y ganglios hiliares calcificados. En ninguno de estos casos hemos observado calcificaciones intracraneales. La niña G.G. (caso No. 42) que presentaba inicialmente un complejo primario cavitado, con diseminación broncógena secundaria, curó con desaparición de todas las lesiones exudativas, permaneciendo, sin embargo, en las placas, la cavidad esclerosada y vacía en el lóbulo superior del pulmón derecho, hasta el momento en que escribimos estas páginas.

En cuanto a los estudios electroencefalográficos, de los 10 pacientes aquí analizados, sólo 3, presentan un electroencefalograma normal, mostrando los otros 7, diversos grados de alteración desde ondas lentas a descargas focales y Gran Mal. Es curioso que uno de los enfermos convulsivantes tiene dos electroencefalogramas normales y que algunos de los que tienen E.E.G. patológico, no hayan desarrollado aún, clínicamente, un síndrome epiléptico, aunque naturalmente pueden hacerlo cuando se reunan todas las condiciones favorables a la convulsión.

En cuanto al estudio psicológico de nuestros 10 niños, G. H. (No. 18), por haber quedado completamente sorda muy pequeña, ha desarrollado naturalmente, una sordomudez, con las naturales limitaciones que ello tiene para el aprendizaje, pero, el tests de Pitner-Patterson, practicado a los 18 años y 9 meses, presenta un C.I. de 73; y un test de inteligencia de aprendizaje práctico de 93; pudiendo considerarse bastante recuperada, para desempeñar funciones de habilidad manual y debiéndose mucho de su retraso a la imposibilidad que tuvo la madre de haberla puesto precozmente en una Escuela de Sordomudos, habiendo podido realizarlo, solamente, a la edad de 12 años.

El caso No. 25, que tiene una hidrocefalía compensada, presenta un retraso intelectual bastante grande, con un C.I. de 60; aunque asiste a la Escuela y ha logrado alcanzar el 4to. grado, a los 14 años de edad.

El caso No. 34, hemiparésica, presenta en cambio una conservación grande de su inteligencia con C.I. de 97 y se encuentra actualmente en el 7mo. grado escolar (normal).

En conjunto, 4 de los pacientes de este grupo tienen un cociente intelectual inferior a 80, es decir, de torpes a débiles mentales, mientras que 6 de ellos, se pueden considerar con una inteligencia aceptable.

Desde el punto de vista social, 2 de los enfermos de este grupo, son inadaptados: 1 de ellos, con caracteres del habla y gestos feminoides e inestable de carácter; el otro, profundamente inestable; los demás han desarrollado un grado aceptable de adaptación al medio ambiente familiar y social.

IV: *Resultados finales y comparación de las distintas terapéuticas.*

La meningitis tuberculosa es una de las enfermedades en que los avances de la ciencia moderna han logrado mejores resultados, pues desde una incurabilidad casi absoluta (mortalidad de 100%), se ha visto aumentar los resultados positivos a un 53.2% de curaciones, con la estreptomicina, 62.5 con la estrepto asociada al P.A.S. y casi un 100% con la aparición de la Isoniacida y la asociación de esta droga a la estreptomicina y al P.A.S. La capacidad de curación está relacionada con la edad del paciente —tanto menor cuanto más pequeño es el niño— y con la precocidad del diagnóstico, pues como hemos visto en el curso de este trabajo, cuando los síntomas son floridos y existen trastornos profundos en el sistema nervioso, aunque la curación es posible en muchos casos, las secuelas irreversibles que deja el proceso, constituyen una limitación considerable al tratamiento.

De todas las drogas sucesivamente empleadas, se deduce de nuestro estudio y del consensus de la literatura universal, que la más eficaz es la Isoniacida, siguiéndole en orden de efectividad la estreptomicina, el ácido para-aminosalicílico y la thiosemicarbasona en el orden precitado. La aparición de resistencia en las cepas bacterianas, tanto contra la estreptomicina como contra el P.A.S., la thiosemicarbasona y la Isoniacida, constituye un obstáculo al tratamiento que ha sido posible obviar con la asociación de dos o tres de estos fármacos, que, al propio tiempo que aumentan la eficacia farmacéutica, demora o suprime la aparición de dicha resistencia, dando lugar a la total curación de las lesiones, con la esterilización de las mismas y la desaparición del bacilo de Koch de los humores orgánicos correspondientes.

Un grave inconveniente del tratamiento lo constituye en la estreptomicina, la toxicidad sobre el nervio acústico, capaz de producir trastornos del equilibrio y sorderas irreversibles que causan secuelas penosas de la enfermedad. La disminución de las dosis diaria a no más de 40 mg. por Kg. de peso, el acortamiento o la supresión de la vía intratecal y la adición de las otras drogas mencionadas que permiten un tratamiento más breve, han permitido controlar, considerablemente, este inconveniente.

Debemos recalcar como de la mayor importancia, la necesidad del diagnóstico precoz y del tratamiento inmediato, continuado y enérgico de la enfermedad, a fin de prevenir la aparición de la meningitis tuberculosa crónica o de las formas menos graves de secuelas, que sin llevar a los enfermos a la triste condición de asilados, les crea limitaciones en la vida. Del grupo aquí estudiado de 28 enfermos curados, 11 se pueden considerar restituidos ad-integrum; el resto, 17, han presentado secuelas de mayor o menor importancia, 10 casos tienen secuelas pero, según nuestro esquema de apreciación, sus secuelas no le impiden desarrollar alguna función útil y valerse por sí solos, mientras que 7 presentan unas secuelas tan devastadoras de su sistema nervioso, que pueden considerarse como casos de asilo permanente, confinados a un sillón o a una cama.

Si se desea mejorar el pronóstico de la afección y obtener la curación con restitutio ad-integrum o con pocas alteraciones, se impone necesariamente el diagnóstico y tratamiento precoz de la misma.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

1.—Se realiza la revisión de 101 historias clínicas de meningitis tuberculosa tratadas en el Hospital de Infancia (hoy Pedro Borrás Astorga) desde 1938 hasta 1962, en nuestro servicio de lactantes. Los 39 casos anteriores a 1947 tuvieron una mortalidad de 100%.

2.—Se estudian los resultados del tratamiento desde 1947 hasta 1962, en 62 niños con diversos métodos terapéuticos, desde la aparición de la Estreptomicina. De estos 62 enfermos 17 fallecieron demasiado pronto para valorar el resultado del tratamiento y 45 fueron seguidos por más de un mes.

Con el uso de la Estreptomicina solamente sobrevivieron el 53.4% de los casos, (mortalidad 46.6%); con Estreptomicina y P.A.S. el 62.5% (mortalidad 37.5%) y con Isoniacida y Estreptomicina o Isoniacida, P.A.S. y Estreptomicina, el 82.5% en conjunto (mortalidad 17.5%). En dos enfermos tratados precozmente con Isoniacida exclusivamente la mortalidad fue de 0%. Es de recalcar el notable descenso de la mortalidad con los modernos regímenes de Isoniacida y Estreptomicina o P.A.S.

3.—De los enfermos curados sólo un 39.3% presentaron la restitución completa de todas sus funciones; quedando el 35.7% con secuelas variables, pero que les permiten ser sujetos útiles más o menos bien adaptados al medio social y un 25% de los casos con grave deterioro que necesitan la ayuda social (enfermos de asilos).

4.—Con cualquiera de los tratamientos preconizados, es de la mayor importancia el diagnóstico precoz, antes de que se hayan producido lesiones de encefalitis profundamente destructivas para el sistema nervioso central, aún cuando la capacidad de restauración del mismo en el niño, parece ser, a veces, considerable.

5.—De todas las drogas utilizadas por nosotros, la Isoniacida se mostró con la mayor efectividad, siguiéndole en orden de eficacia la estreptomicina, el ácido para-aminosalicílico y la thiosemicarbasona. La Diasona no pudo ser evaluada en suficiente número de casos.

6.—El esquema terapéutico que nos ha dado mejores resultado, es el uso de la Isoniacida en dosis de 7 a 10 mg. por Kg. de peso diario por vía oral; y la estreptomicina en dosis de 40 mg. por Kg. de peso diario por vía intramuscular durante 6 meses (180 días) y en ocasiones la estreptomicina intratecal en dosis no mayores de 25 a 50 mg. 1 vez al día. Esta última debe ser interrumpida tan pronto se inicie la mejoría, para evitar la acción irritativa sobre las meninges y muy particularmente sobre el VIII Par.

Si este esquema terapéutico fracasa deberán introducirse en las dosis arriba recomendadas, los otros medicamentos, el Mivizone o el P.A.S. o algunas de las nuevas medicaciones antibióticas o quimioterápicas aparecidas últimamente.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

1.—Revision is effected of 101 Clinical Records of tuberculous meningitis treated during the period from the year 1938 to 1962, in our nursing service at the Municipal Infancy Hospital (now named "Pedro Borrás Astorga"), which included 39 cases previous to the year 1947 with a 100% death rate.

2.—Studies are made of results of treatment to 62 children from 1947 to 1962, using different therapeutical methods, subsequent to appearance of streptomicine. Out of these 62 patients, 17 died too suddenly, leaving no time of appraisal of results of treatment, while 45 cases were followed for over a month.

With the use of streptomicine alone, 53.4% of the cases survived (46.6% death rate); with streptomicine and P.A.S., 62.5% (37.5% death rate), and with Isoniacide and streptomicine or Isoniacide, P.A.S., and strepto 82.5% in total (17.5% death rate). In two cases treated precociously with Isoniacide exclusively, death rate was 0%. It is to be emphasized the remarkable drop of mortality when using the modern treatments of Isoniacide and Streptomicine or P.A.S.

3.—Only 39.3% of the cured patients presented complete restorement of all their functions; 35.7% remained with variable sequels although allowing them to be useful persons, more or less adapted to social environment, and the remaining 25% are chronic tuberculous meningitis cases deeply impaired and requiring social support (asylum patients).

4.—With any of the preconized treatments, the precocious diagnostic is of the utmost importance before any injuries of encefalitis, deeply destructive to the central nervous system, are produced, even though restoring capacity in the child appears to be, at times, considerable.

5.—Of all the drugs used by us, Isoniacide showed more effectiveness, followed in strict order by Streptomicine, Para-aminosalicilic acid and Thiosemicarbazone. Diasone could not be appraised in a sufficient number of cases.

6.—The therapeutical plan which has given us best results is the oral use of Isoniacide in dose of from 7 to 10 milligrams per kilogram of daily weight; intramuscular use of streptomicine in dose of 40 milligrams per kilogram of daily weight during a period of 6 months (180 days) and, on occasions, intratecal streptomicine in dose not higher than from 25 to 50 milligrams, once a day. This last dose is to be interrupted as soon as recovery starts, in order to avoid irritant action on the meninges and, particularly, on the VIII Par.

If this therapeutical plan should fail, it will be necessary to introduce in the above recommended dosages other medicaments like Nivizone or P.A.S., or any of the new antibiotic medicaments or chemiotherapics which have lately developed.

RESUME ET CONCLUSIONS

1.—On y fait la révision de 101 histoires cliniques de cas de meningite tuberculeuse traités à l'Hospital de Infancia (aujourd 'hui "Pedro Borrás Astorga") de 1938 à 1962 dans le Service de Nourrissons. Chez les 39 cas antérieures à 1947 il y a eu une mortalité de 100%.

2.—On y étudie les résultats du traitement par des différentes méthodes chez 62 enfants réalisé de 1947 à 1962 depuis l'apparition de la streptomycine. Parmi ces 62 malades 17 ont été morts trop tôt pour en avoir pu évaluer les résultats du traitement et 45 ont été suivis pendant une période de plus d'unmois.

Avec l'emploi de la streptomycine seule ont survécu le 53.4% des cas,

(mortalité de 46.6%); avec de la streptomycine et du P.A.S. associés le 62.5% (mortalité de 37.5%) et avec l'association de l'isoniacide avec de la streptomycine ou de l'isoniacide, du P.A.S. et de la streptomycine ont survécu au total le 82.5% (mortalité de 17.5%). Chez deux malades traités précocement avec de l'isoniacide exclusivement, la mortalité a été de 0%. On doit souligner l'abaissement notable de la mortalité avec les méthodes employant de l'isoniacide et de la streptomycine ou du P.A.S.

3.—Parmi les malades guéris, le 39.3% seulement présentaient une restitution complète de toutes les fonctions; le 35.7% restant avec des séquelles variables mais qui leur permettent d'être des membres utiles pour la societé et plus ou moins bien adaptés au milieu social et un 25% des cas avec une grave détérioration de la santé ayant besoin de l'assistance sociale (malades qu'il faut maintenir dans des adiles).

4.—Pour quelconque des traitements préconisés, le diagnostic précoce avant qu'il se soit produit des lésions d'encéphalite qui sont profondément destructives pour le système nerveux central, malgré la faculté de régéneration qui parfois paraît considerable.

5.—L'isoniacide a été la drogue la plus effective des éprouvées par les auteurs, la suivant en ordre d'efficacité la streptomycine l'acyode paraaminosalicylique et la thiosemicarbozone. La Diasone n'a pu être evaluée chez un nombre suffisant de cas.

6.—Le plan thérapeutique qui a donné les meilleurs résultats aux auteurs est celui qui consiste en l'administration de l'isoniacide en doses de 7 à 10 mg. pour kg. de poids par jour pour la voie orale; la streptomycine en doses de 40 mg. pour kg. de poids corporel par jour, par la voie intramuscularire pendant 6 mois (180 jours) et dans des occasions la streptomycine intrathécale en doses non supérieures à 25-50 mg. une fois par jour. Cette drogue -ci doit être suspendue aussitôt que commence l'amélioration pour éviter l'action irritative sur les méninges et particulièrement sur le VIII paire.

Si le dit plan thérapeutique échoue on doit additioner avec aux doses ci-dessus mentionnées, les autres médicines: le Mivizone o le P.A.S. ou quelques des nouvelles drogues antibiotiques ou chimiothérapiques qui ont apparues récemment.

ADDENDUM

RESUMEN DE CASOS

Ante la imposibilidad de hacer un resumen de los 45 casos aquí estudiados, nos pareció gráfico reproducir un resumen de nueve de los casos más interesantes de diferentes formas evolutivas y tratamientos.

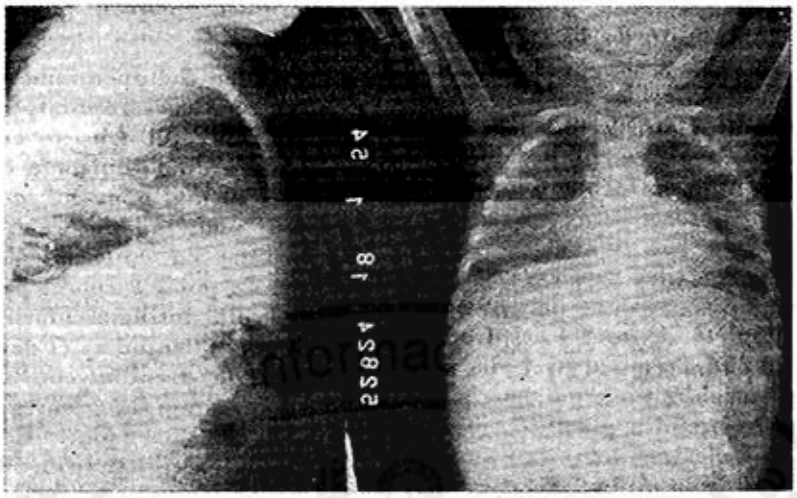


FIG. 1: *Radiografía de pulmones mostrando imagen de granulia.*

María C. P. (Caso 38). 5 ms. Bl. F. Ingresó: Feb. 23 de 1954. Alta: Junio 21 de 1954. (Fallecida).

Contrajo su enfermedad una semana antes.

Fuente de contagio: Ignorada.

Síntomas meníngeos: ++++.

Rx.: Granulia. Calcificación en corteza cerebral.

L. C. R.: 155 cels. Poli 30%. Linf. 64%. Mon. 6%. Pandy +++. Alb. 0.90. Gl. 32. Cl. 660. B. K. +.

J. Gástrico: neg.

Mantoux ++.

Tratamiento: Ambystrin ½ gm. diario por 110 días. (Se empleó la vía intratecal 20 iny. de 50 mgs.).

Evolución: Mal, hacia la espasticidad y descerebración hasta fallecer.

Necropsia: Hidrocefalía. Adheren-

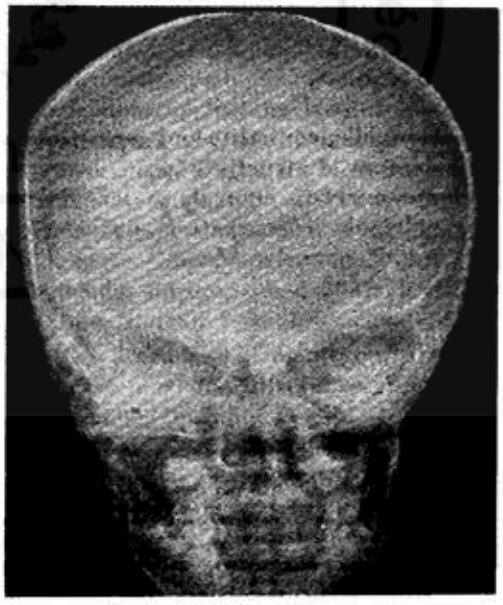


FIG. 2. *Radiografía de cráneo, vista frontal, mostrando calcificación intracerebral.*

FIG. 3. *Vista lateral, mostrando las calcificaciones.*

Hidrázida 200 mgs. diarios por 120 días.

Evolución: Mal, hacia la espasticidad y descerebración hasta fallecer.

Necropsia: Hidrocefalia. Adherencias meníngeas y calcificación zona parietal der. Granulia cerebral.

Granulia pulmonar.

Esteatosis hepática.

Gruesas adenopatías mesentéricas.

Dora L. L. (Caso 5). 9 ms. Bl. F.

Ingresó: Mayo 15 de 1947. Alta: Noviembre 9 de 1947.

Contrajo su enfermedad un mes antes.

Fuente de contagio: un tío T. B.

Síntomas meníngeos: ++++.

Rx. granulia.

L.C.R.: Cels. 150. Poli 10%. Linf. 90%. Pandy +++. Alb. 0.72. Gl. 36. Cl. 720. B. K. +.

J. Gástrico: +.

Mantoux: +++.

Tratamiento: Estreptomicina ½ gm. por 160 días. (Se empleó la vía intratecal 50 mg. en días alternos por 45 días).

FIG. 4. *Estado de la niña al ser dada de alta.*

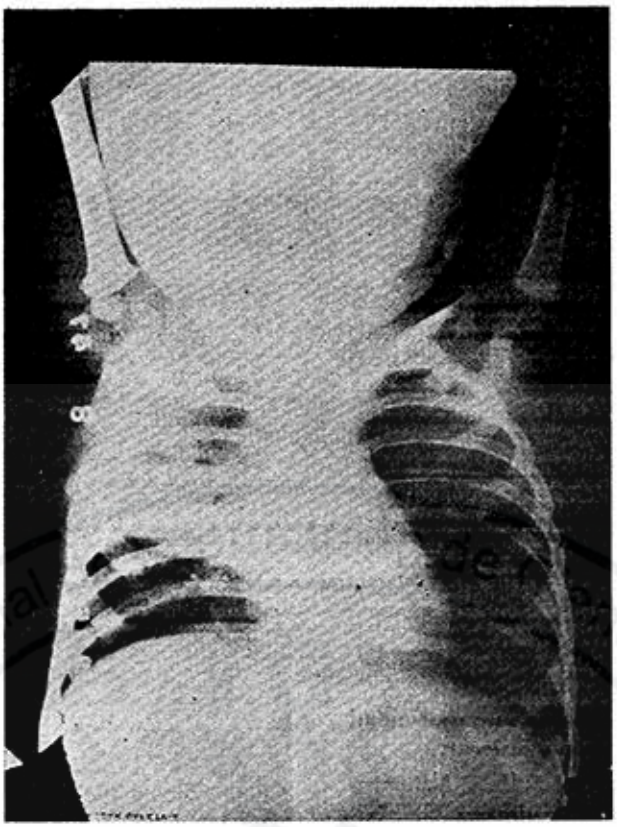


FIG. 5. *Radiografía de pulmones, mostrando las lesiones de primoinfección (derecho).*

Diasone: 300 mgms. por 53 días. Se le suspendió por intolerancia. (Rash y oliguria).

Evolución: Dada de alta con secuelas graves. Encefalopatía crónica con grave daño psicomotor.

E.E.G. descargas difusas continuas, no sistematizadas.

Falleció a los 16 años de insuficiencia cardíaca en el curso de una bronconeumonía.

Joaquín G. G. (Caso 6). (Curado sin secuelas). 16 ms. bl. m.

Ingresó: Agosto 20 de 1947. Alta: Enero 29 de 1948.

Contrajo su enfermedad un mes y medio antes.

Fuente de contagio: Abuelo T. B.

Síntomas meníngeos: ++++.

Rx. primo infección derecha. Zona de atelectasia región infraclavicular.

L.C.R.: Xantocrómico. Cels. 250. Poli. 20%. Linf. 80%. Pandy ++++. Alb. 1.20. Gl. 35. Cl. 670.

B.K. +.

J. Gástrico: +.

Mantoux: ++++.

Tratamiento: Estreptomicina 1 gm. diario por 86 días. ½ gm. diario por 62 días. (Se empleó la vía I.T. 50 mgs.

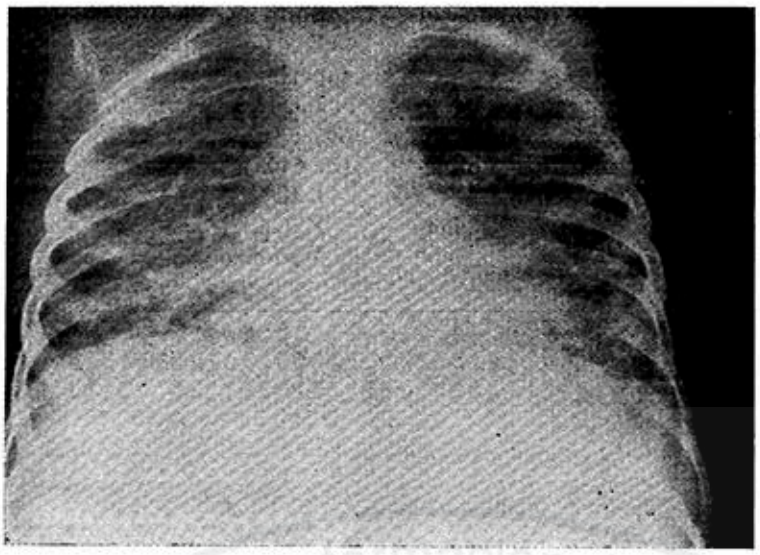


FIG. 6-A

diarios por 15 días, después en días alternos por un mes).

Evolución: Dado de alta curado sin secuelas.

Enero de 1950:

Clínicamente normal.

Estudio ocular: normal.

E.E.G.: normal.

Enero de 1956: (10 años).

Ex. clínico: normal.

Ex. ocular: normal.

Audiograma: dentro de límites normales.

E.E.G.: normal.

Test. mental C. I. 90.

Actualmente ha cursado sus estudios hasta 6to. grado. Trabaja en el campo con su padre. No ha mostrado en ningún momento manifestaciones convulsivas, ni trastornos de la conducta.

FIG. 6-B

FIGS. 6-A y 6-B. *Primoinfección, lóbulo superior derecho. Granulia.*

Nieves Q. D. (Caso 7). (Curado sin secuelas). 15 ms. m. F.

Ingresó: Nov. 15 de 1947. Alta: Junio 3 de 1948.

Había estado ingresada en la Sala dándosele de alta por una primo-infección T.B. dos meses antes.

Fuente de contagio: padre y madre T.B.

Síntomas meníngeos: +.

Rx. Granulia. Primoinfección lóbulo superior derecho.

L.C.R.: Cels. 120. Poli. 16%. Linf. 80%. Mon. 4. Alb. 0.88. Gluc. 42. Cl. 640.

B.K. +.

J. Gástrico: +.

Mantoux: +++.

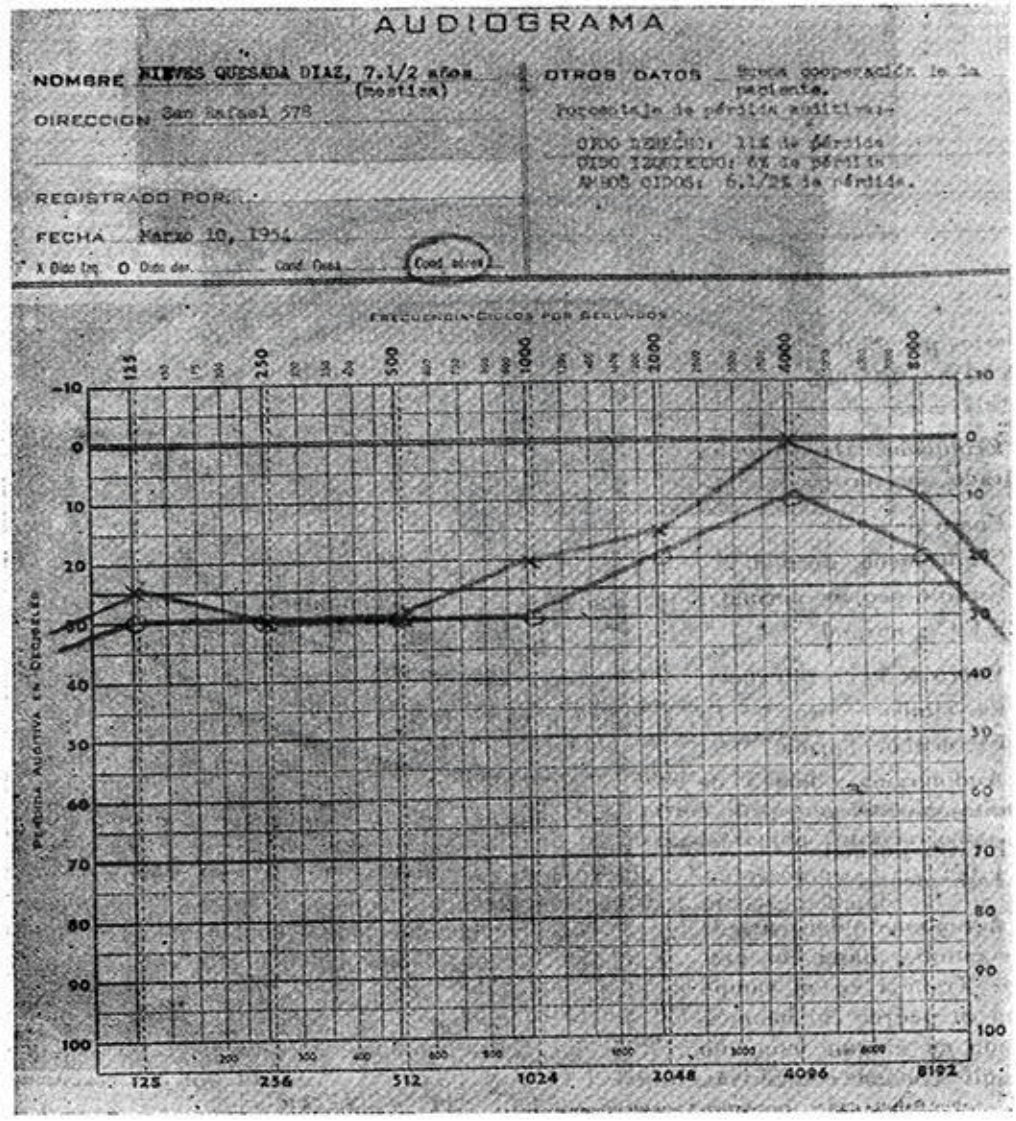
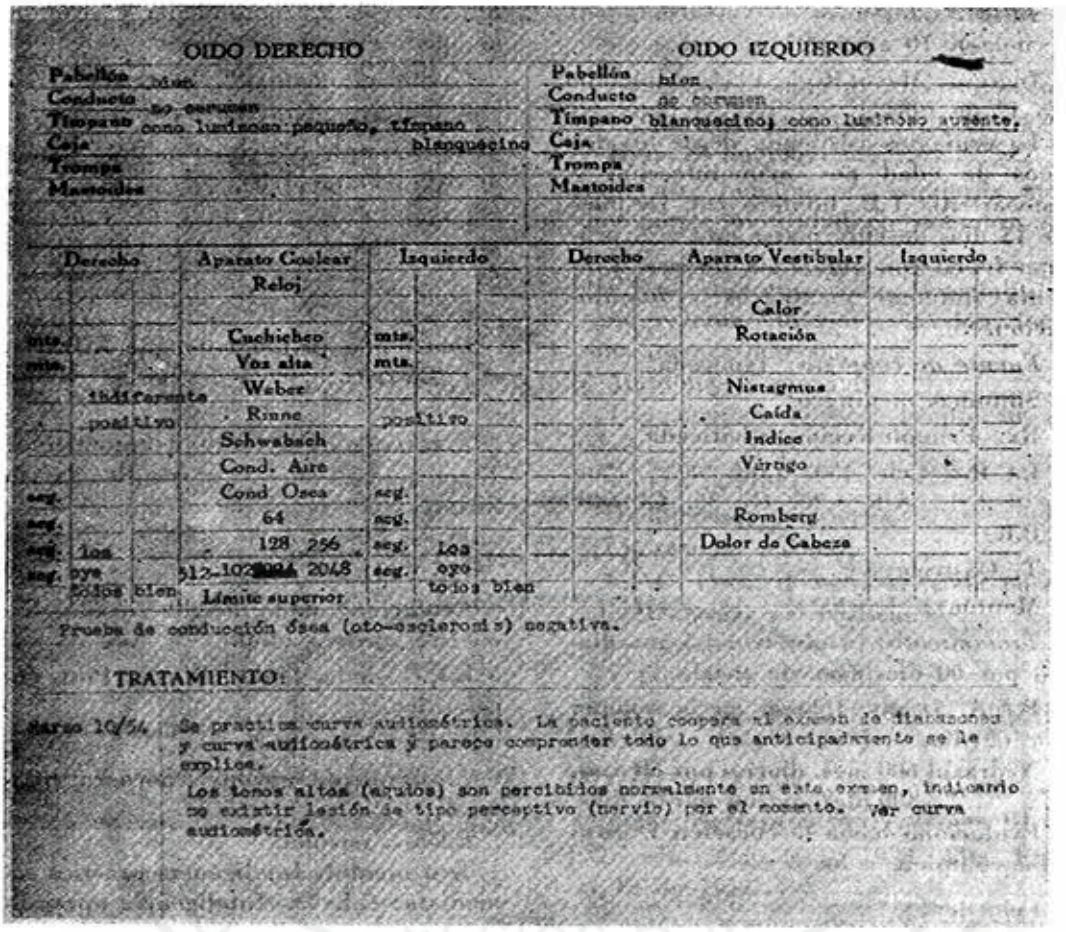


FIG. 7



OIDO DERECHO

Pabellón ...
Conducto ... no cerumen
Timpano ... cono luminoso pequeño, timpano ... blanquecino
Caja ...
Trompa ...
Mastoides ...

OIDO IZQUIERDO

Pabellón bien
Conducto no cerumen
Timpano blanquecino, cono luminoso ausente.
Caja ...
Trompa ...
Mastoides ...

Derecho	Aparato Coclear	Izquierdo	Derecho	Aparato Vestibular	Izquierdo
	Reloj				
				Calor	
mts.	Cuchicheo	mts.		Rotación	
mts.	Voz alta	mts.			
	Weber			Nistagmus	
indiferente	Rinne			Caída	
positivo	Schwabach	positivo		Indice	
	Cond. Aire			Vértigo	
seg.	Cond. Osea	seg.			
seg.	64	seg.		Romberg	
seg. los	128 256	seg. los		Dolor de Cabeza	
seg. oye	512-1024 2048	seg. oye			
todos bien.	Límite superior	todos bien			

Prueba de conducción ósea (oto-esclerosis) negativa.

TRATAMIENTO:

Marzo 10/54 Se practica curva audiométrica. La paciente coopera al examen de diapasones y curva audiométrica y parece comprender todo lo que anticipadamente se le explica.

Los tonos altos (agudos) son percibidos normalmente en este examen, indicando no existir lesión de tipo perceptivo (nervio) por el momento. Ver curva audiométrica.

FIG. 8

FIGS. 7 y 8. Gráfica del Audiograma realizado.

Tratamiento: Estreptomicina: ½ gm. diario por 160 días. (Se empleó la vía intratecal 50 mcgs. por 45 días).

Diasone: 330 mgs. diarios por un mes. (Rash.)

Evolución: Dada de alta sin secuelas.

Al año: E.E.G. ondas lentas difusas. Secuelas de encefalitis.

Al ex. clínico: normal. No han referido convulsiones.

Nov. 9 de 1950: E.E.G. persisten ondas lentas, pero el trazado luce mejorado en relación con el anterior.

Test. inteligencia: sujeto de inteligencia defectuosa. Débil mental.

Marzo de 1954: E.E.G. normal.

Audiometría normal. (Observación del Dr. Machado: a pesar de su edad, la paciente coopera al examen de diapasones y curvas audiométricas y parece comprender bien todo lo que se le explica.)

Test. inteligencia: C.I. 90. No existen signos importantes de retraso intelectual.

A los 14 años cursa el 6to. grado sin dificultades escolares.

Julia R. J. (Caso 40). (Curado sin secuelas). 10 años. Bl. F.

Ingresó: Mayo 10 de 1954. Alta: Julio 12 de 1954.

La veníamos asistiendo desde los dos años de edad por primoinfección y ósteoartritis T.B. hombro izq. Después de 15 días de enfermarse esta vez, proceso febril con cefalalgia intensa. Presenta síntomas meníngeos y obnubilación.

Fuente de contagio: Ignorada.

Síntomas meníngeos: ++++.

Rx. Primoinfección calcificada.

L.C.R.: Cels. 450. Linf. 98%. Pandy +++. Alb. 1.20. Gl. 30. Cl. 640.

B.K. +.

T. Gástrico: +.

Mantoux: +++.

Tratamiento: Ambystrin 1.5 gm. diario por 60 días (no vía tecal).

P.A.A. 5 gms. 4 veces en la semana por 60 días.

Nydrazid 600 mgs. diarios por 60 días.
400 mgs. diarios por 60 días.

Evolucionó hacia la curación restitución completa a los 3 meses.

Feb. de 1957:

Clínicamente normal.

Estudio ocular normal.

Audiometría normal.

E.E.G.: normal.

Mayo 29 de 1964:

Clínicamente normal.

E.E.G.: normal.

Test mental: C.I. 96.

Se ha casado, tiene un hijo. No ha tenido dificultades en el aprendizaje.

Gladys H. B. (Caso 18). (Curado con secuelas: sordera). 3 años. n. F.

Ingresó: Abril 13 de 1949. Alta: Octubre 7 de 1949.

Venía siendo asistida en el Dep. de Ortopedia por ósteoartritis T.B. pie izquierdo con Estreptomicina y prótesis ortopédica desde hacía un mes.

Fuente de contagio: Ignorada.

Síntomas meníngeos: ++.

Rx. Complejo primario der. Osteoartritis metatarso izq.

L.C.R.: Cels. 270. Poli. 61. Linf. 35. Mon. 4. Pandy +++. Alb. 1.20. Gl. 38. Cl. —.

B.K. +.

Pus lesión fistulosa del pie K.B. +.

J. Gástrico: +.

Mantoux: +++.

Tratamiento: Dihidroestreptomicina: 1 gm. por 100 días. (Se empleó la vía intratecal 50 mgs. diarios por 15 días; alternos por otros 15 días).

P.A.S. 2 gms. por 120 días.

Evolución: dada de alta curada. Secuelas: sordera total.

E.E.G. ondas lentas difusas. Post. encefalítico.

Abril 23 de 1964.

Clínicamente normal. Sordera bilateral.

E.E.G.: normal.

Test mental: Inteligencia práctica inmediata: C.I. 73. Inteligencia aprendizaje práctica: C.I. 93.

Test de atención de R.H. Crespo: aprehensión atentiva satisfactoria.

Test de Bender: ligeramente patológico.

Conclusiones: apta para desempeñar alguna función de habilidad manual mecánica.

Asiste a una escuela de sordomudos.

Roselia F. B. (Caso 34). (Curado con secuelas: Hemiparesia izq.). 1 año. Bl. F.

Ingresó: Julio 9 de 1952. Alta: Enero 22 de 1953.

Contrajo su enfermedad cuatro meses antes, las primeras manifestaciones meníngeas una semana antes.

FIG. 9. *La niña en el momento actual (13 años).*

Fuente de contagio: Padre bronquítico. Tío T.B. Abuelo con pleuresía.

Síntomas meníngeos: ++.

Rx. Primoinfección yuxtahiliar izq.

L.C.R.: Cels. 125. Poli. 20%. Linf. 73%. Mon. 7%. Pandy ++++. Alb. 3.78. Gl. 25. Cl. —.

B.K. +.

T. Gástrico: +.

Mantoux: +++.

Tratamiento: Dihidroestreptomicina ½ gm. diarios por 180 días. (Se empleó la vía I.T. 50 mgs. alternos por un mes).

Nydrazid: 100 mgs. por 100 días.

Nydrazid: 50 mgs. por 80 días.

Tryptar intratecal.

En el curso del tratamiento hizo una hemiparesia izquierda.

Evolución: Dada de alta con secuelas: hemiparesia izquierda.

Julio 18 de 1954:

Persiste hemiparesia izquierda aunque mejor motilidad en miembro superior.

E.E.G. discretos signos encefalíticos (ondas lentas difusas). Lesión focal zona motora derecha.

Audiometría normal.

Test mental: Gessel: propio de su edad.

Sept. 3 de 1964:

Hemiparesia izquierda.

Ex. ocular: normal.

E.E.G. Focal derecho en zona parietal. Descargas paroxísticas.

Test mental: C.I. 97.

Audiometría: normal.

Cursa 7mo. grado escolar. No dificultad en el aprendizaje.

Laura V. C. (Caso 36). (Curado con secuelas: Retraso mental). 2 años. Bl. F.

Ingresó: Sept. 30 de 1953. Alta: Enero 10 de 1954.

Contrajo su enfermedad 25 días antes.

Fuente de contagio: Madre T.B. ingresada en el Sanatorio.

Síntomas meníngeos: ++++.

Rx. Adenopatías paratraqueal derecha y mediastínicas.

L.C.R.: Cels. 190. Poli. 36%. Linf. 57%. Mon. 7%. Pandy +++. Alb. 0.84. Gl. 25. Cl. 710.

B.K. (se contaminó el medio).

Tubaje gástrico: +.

Mantoux: ++.

Tratamiento: Ambystrin 250 mgs. diarios por 90 días. (Se empleó la vía intratecal 50 mgs. dos veces en la semana un mes).

Nydrazid: 200 mgs. diarios por 140 días.

Evolución: Dada de alta curada sin secuelas.

Un año después:

Clínicamente normal.

Examen ocular normal.

Audiometría normal. No defectos auditivos.

E.E.G. normal.

Sept. 2 de 1964.

Clínicamente normal.

Examen ocular normal.

E.E.G. normal.

Test mental: C.I. 70 (Fronterizo).

Cursa 5to. grado escolar.

Gloria G. S. (Caso 42). (Curado con secuelas: Retraso mental). 7 ms. n. F.

Ingresó: Nov. 10 de 1954. Alta: Agosto 14 de 1955.

Ingresó por cuadro catarral de tres meses de evolución, disnea, fiebre y decaimiento.

FIG. 11. *Vista lateral, mostrando la gran cavitación.*

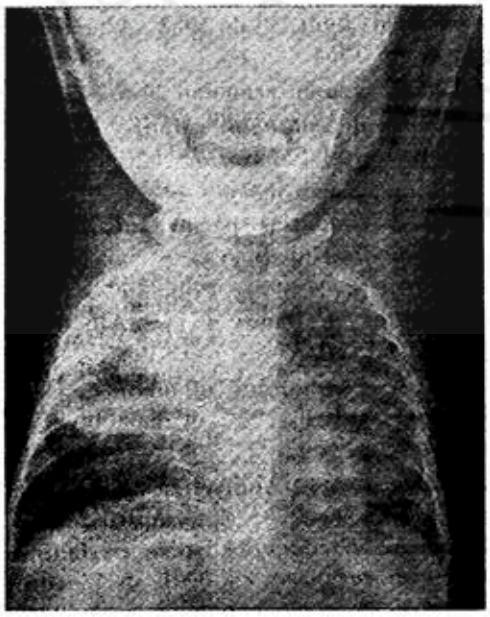


FIG. 10. *Granulia pulmonar. Neumonía caseosa.*

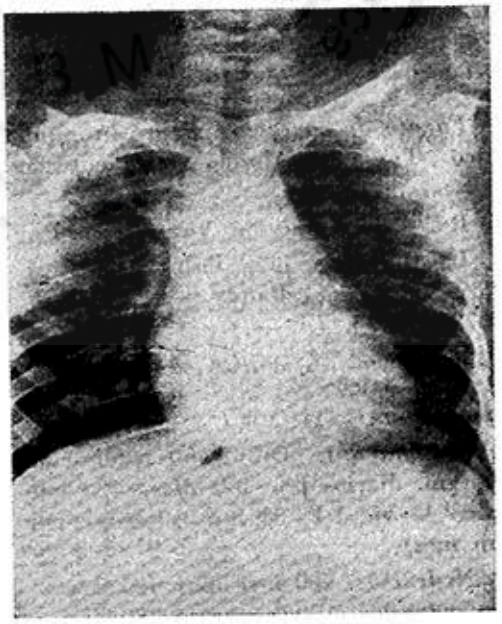


FIG. 12

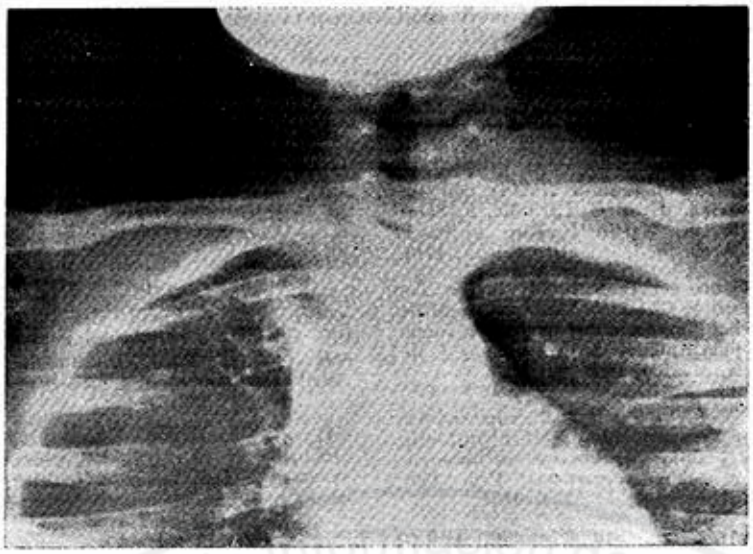


FIG. 13

FIGS. 12 y 13. *Cavitación en vértice derecho, solitaria sin actividad.*

Fuente de contagio: Ignorada.

Síntomas meníngeos: 0.

R. Primoinfección cavitada (gran cavidad) lób. sup. derecho. Diseminación broncógena y hematógena.

L.C.R.: Cels. 170. Poli. 38%. Linf. 59%. Mon. 3%. Pandy ++. Alb. 0.30. Gl. 52. Cl. 660.

B.K. +.

J. Gástrico: -.

Mantoux: ++.

Tratamiento: Nydrazid 200 mgs. por 68 días. (Rash, irritable). 150 mgs. por 127 días.

Aerosol con 20 mgs. de Hidrazón, dos veces en el día por 55 días.

Evolución: curada sin secuelas aparentes.

Marzo 23 de 1960.

Clínicamente normal.

Estudio ocular: normal.

Pruebas audiométricas: normales.

E.E.G.: normal.

Rx. restos fibrosos post primarios. vértice derecho.

Enero 13 de 1964.

Clínicamente normal.

Ex. ocular: normal.

E.E.G. normal.

Rx. restos fibrosos postprimarios. imagen anular en vértice derecho.

Test mental: C.I. 58.

En este caso hay que tener en cuenta el medio familiar, madre con varios hijos, campesinos, la niña asiste poco a la escuela. Tiene un hermano asmático, otro con nefrosis. Nivel cultural muy bajo.

Nuestro agradecimiento por la colaboración prestada a:

Dpto. de Psiquiatría:
Dr. R. Fraga Arroyo y María Josefa Esquina.
Dpto. de Electroencefalograma:
Dr. S. Pérez Cobo y A. Corvisón.
Dpto. de Otorrinolaringología:
Dr. R. Machado y Dr. S. Fuente.
Dpto. de Bacteriología:
Dr. Juan Martínez Cruz y Dr. Raúl Martínez Cruz.
Dpto. de Oftalmología:
Dr. P. Hechavarría y Dr. J. Chacón.
Dpto. de Fotografía del Hospital.

BIBLIOGRAFIA

Además de la presente publicación los autores han reportado los resultados de sus estudios en el Hospital Municipal de Infancia en los siguientes trabajos:

a) Meningitis Tuberculosa tratada con Estreptomicina. Dres. G. Cardelle, F. Salas Panisello, R. Martín Jiménez y Sr. J. Sáenz; Arch. Med. Infantil: 17; 99; 1948.

b) Tratamiento actual de la Meningitis Tuberculosa. II Congreso Pan-Americano de Pediatría, México, Oct.-Nov., 1949, sumarizado por los Dres. J. G. Pagola y J. de la Torre, México, 1950.

1.—*Schatz, Bugie, E., and Waksman, S. A.:* Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon Mycobacterium tuberculosis and related organisms. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., *57;* 244; 1944.

2.—*Feldman, W. H., and Hinshaw, H. C.:* Effects of streptomycin on experimental tuberculosis in guinea pigs. A preliminary report. Proc. Staff-Meet. Mayo Clin., *19;* 593; 1944.

3.—*Hinshaw, H. C. and Feldman, W. H.:* Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis. A preliminary report. Proc. Staff-Meet. Mayo Clin., *20;* 313; 1945.

4.—*McDermott, W., Muscgenhein, C., Hadley, S. J., Bunn, P. A. and German, R.:* Meningitis and Generalized Hematogenous Tuberculosis, Ann. of Int. Med., *27;* 769; 1947. Reproducido también en Streptomycin and Dihydroestreptomycin in Tuberculosis, editado por H. McLeod Higgins and H. Corwin Hinshaw, pag. 185 y sig.

5.—*Cooke, R. E., Dumphy, D. L., and Blake, F. G.:* Streptomycin in tuberculous meningitis. A report of its use in a one year old infant. Yele Journal Biol. & Med., *18;* 221; 1946.

6.—Citado anteriormente en a).

7.—*Feldman, W. H., Hinshaw, H. C. and Moses, H. F.:* Effect of Promin (Sodium salt of p'p-diamino-diphenyl-sulfone-n-n' dextrose sulfonate) en experimental tuberculosis: preliminary report. Proc. Staff-Meet. Mayo Clin., *15;* 695; 1940.

8.—*Cocchi, C. y Pasquinucci, G.:* Primi resultati nella terapia delle meningiti tubercolari con la streptomicina associata a sulfone e Vitamina A. Rivista Clin. Pediat., *45;* 193; 1947.

9.—*Lehman,* L.: Para-aminosalicilic acid in treatment of tuberculosis; a preliminary communication. Lancet., *1;* 15; 1946.

10.—*Domagk, G.:* Investigation of the antituberculous activity of thiosemicarbarzones *in vitro* and *in vivo.* Am. Rev. Tuberc., *61;* 8; 1950. Contiene la Bibliografía anterior del propio autor.

11.—*Bernstein, J., Lott, W. A., Steinberg, B. and Yale, G. L.:* Chemotherapy of experimental tuberculosis. Isonicotinic acid hydrazid and related compounds. Am. Rev. Tub., *65;* 357; 1952.

12.—*Steenken, W. and Wolinsky, E.:* Antituberculous properties of Hydrazines of Isonicotinic Acid. Am. Rev. Tub., *65;* 365; 1952.

13.—Medical Research Council. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. Lancet., *1;* 582; 1948.

14.—*Debré Robert; Thiefry, S. et Brissaud. H. E.:* La Streptomycine appliquée au traitement de la Meningite Tuberculouse et de la Tuberculose Miliare chez l'enfant. Masson et Cie., 1948.

15.—*Miller, C. P. and Bohnhoff, M.:* Development of Streptomycin-Resistant and Streptomycin-Dependent Bacteria, en Waksman's Streptomycin ist Nature and Practical Applications. The Williams & Wilkins Co., 1949. Section II, pag. 158 y sigs.

16.—*Findland, M., Murray, R., Harris, H. W., Kilham, L. and Meads, M.:* Development of streptomycin resistance during treatment. J.A.M.A., *132;* 1; 1946.

17.—*Steenken, W.:* Streptomycin and the Tubercle Bacillus, en Riggins, H. McL., and Hinshaw, H.: Streptomycin and Dihidroestreptomycin in Tuberculosis, National Tuberculosis Association, 1949.

18.—*Hobson, L. B., Tompsett, R., Musehnhein, C. and DcDermott, W.:* A Laboratory and Clinical Investigation of Dihydroestreptomycin. Am. Rev. Tuberc., *58;* 501; 1948.

19.—*Feldman, W. H., Hinshaw, H. C. and Moses, H. E.:* Therapeutic effects of Disodium formaldehyde sulfoxylate diaminodiphenylsulfone in experimental tuberculosis. Arch. Path., *36;* 64; 1943.

20.—*Peter, Ch., and Prenzlau, W.:* Treatment or Tuberculosis with Diasone. Am. Rev. Tuberc., *49;* 308; 1944.

21.—*Lehman, I:* Para-aminosalicilic acid in treatment of Tuberculosis. Lancet, *1;* 15; 1946.

22.—*Ragaz, L.:* Zur Pharmacologie der p-Aminosalicilylsaure. Schw. Med., Wochens., *78;* 1213; 1948.

23.—*Steilin, H. y Wilhelmi, E.:* Quimioterapia de la Tuberculosis con ácido p-aminosalicílico, Schw. Med. Wocheschr., *78;* 1219; 1948.

24.—*Guilliard, A.*: Resumen estadistico sobre el tratamiento del empiema tuberculoso con el ácido para-aminosalicilico. Ibid., *79*; 625; 1949.

25.—*Karlson, A. G., Pfuetze, K. H., Garr, D. T., Feldman, W. H. and Hinshaw, C. H.*: The effect of combined therapy with streptomycin, para-aminosalicilic acid and Promin on the emergence of Streptomycin-resistant strains of Tubercle bacillus. A Preliminary Report. Proc. Staff-Meet. Mayo Clinic, *24*; 85; 1949.

26.—*Bloch, R. G., Vennesland, K., Ebert, R. H., and Gomori, G.*: The effect of Streptomycin, para-aminosalicilic aci (PAS) and their combination on the tubercle bacillus *in vitro* and *in vivo*. Am. Rev. Tuberc., *59*; 554; 1949.

27.—*Graessle, O. E. and Pietrowski, J. J.*: The *in vitro* effect of para-aminosalicilic acid in preventing aquired resistance tostreptomycin b y Mycobacterium tuberculosis. J. of Bact., *57*; 1; 1949.

28.—*Domagk, G., Behnish, R. and Mietzsch, F.*: Uber eine neue, gegen Tuberkle bazillen in vitro wirksame Verbindungsklasse. Naturwissenschaffen, *33*; 315; 1946.

29.—*Jouin, J. P. et Boui-Hoi*: De l'activite inhibitrice des representants de quelque series chimiques sur la pousse du bacille de Koch. Ann. Inst. Pasteur; *72*; 581; 1946.

30.—Ver Ref. 11.

31.—Ver Ref. 12.

32.—*Lorber, J.*: Long term follow-up of 100 children who recovered from tuberculous meningitis. Pediatrics, *28*; 778; 1961.

33.—*Volkavec, B. F., Orton, S. P. and Gorpe, R. F.*: Tuberculous meningitis: prognosis and treatment: Am. Rev. Tuberc., *80*: 388; 1959.

34.—*Wasz-Hocert, O. and Donner, M.*: En Acta Pediátrica, Suppl. 141, pag. 7.

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección B M.N
CNICM INFOMED