

MENINGITIS TBC EN EL NIÑO

Estudio sobre 88 casos tratados con HIN.

Drs. ROBERTO INFANTE, MARIO GONZALEZ y ALFONSO COSTA

Cátedra de Pediatría del Prof. Arturo Scroggie.

Hospital "Roberto del Río". Santiago.

INTRODUCCIÓN

En Febrero de 1954 publicamos en la Revista Chilena de Pediatría nuestra primera experiencia sobre el empleo de la Hidrazida del ácido isonicotínico en el tratamiento de la meningitis tbc en el niño. En los preliminares de dicho trabajo dimos a conocer la frecuencia de esta enfermedad en nuestro medio, la que alcanzó en la década 1943-1952 al 7% (285 casos) de los 4.080 niños atendidos por diversas formas de Tuberculosis en el Hospital "Roberto del Río". La revisión bibliográfica extranjera y nacional efectuada en esa época nos demostró que la mortalidad por Meningitis tbc tratada con Estreptomina general y teical fluctuaba alrededor del 50% (Cocchi, Debre, High, Brit. Med. Council, Dubois, Alemán, Clark, Saldun, Howard y Alliende). Hecho corroborado posteriormente por Weinstein y Meade quienes en una nueva revisión sobre 205 enfermos encontraron una mortalidad de 54,5%.

En seguida revisamos las experiencias de los diversos autores extranjeros en el terreno experimental y clínico, con el empleo de la Hidrazida del ác. isonicotínico en las más variadas formas de Tuberculosis, demostrando la acción tuberculostática y tuberculicida de la droga. (Steenken, Wollinsky, Berstein, Robitsek, Selikof, King-Knox, De Toni, Poli, Grob, Izzo, citados en trabajo anterior).

Finalmente expusimos nuestro material que comprendió 30 casos cuyas edades fluctuaron entre 0 y 12 años, 24 casos tratados con Estreptomina general y teical + HIN por vía oral y 6 casos tratados con HIN exclusiva por vía oral. Los resultados obtenidos en ese entonces nos demostraron que la Hidrazida suministrada a la dosis de 7 a 10 mg. por Kg. de peso por vía oral no tenía acción tóxica y que era de gran eficacia en el tratamiento de la Meningitis Tbc en el niño. El 70% de estos niños curaron sin secuelas, el 20% con secuelas de mayor o menor gravedad

y el 10% fallecieron. El periodo de observación máxima fué de 420 días.

En el presente trabajo nos proponemos dar a conocer los resultados de la evolución y control de los 27 niños mejorados en ese entonces, agregando 58 casos más tratados con posterioridad en el Hospital "Roberto del Río" y cuyo plazo mínimo de observación es de 2 años.

Con el propósito de llegar a conclusiones más definitivas hemos analizado en conjunto los 2 grupos de niños. Ello nos ha proporcionado un amplio margen de observación, especialmente en lo que se refiere a la aparición de secuelas tardías, tales como convulsiones, alteraciones psicóticas, etc., y en la posibilidad de recaídas. Además este mayor número de niños tratados, nos ha permitido llegar a cifras más exactas en lo referente a mortalidad.

MATERIAL

El presente trabajo comprende 88 niños tratados desde Abril de 1952 hasta Abril de 1956 y cuyo periodo de observación fluctúa entre 2 y 4 años.

Nuestro propósito fué tratar un grupo con Hidrazida exclusiva por vía oral y otro con Hidrazida asociada a Estreptomina general y teical. En el primer grupo incluimos algunos niños mayores sometidos a estricto control clínico y de laboratorio y en el segundo a todos los restantes, en especial a los menores de 3 años por considerarlos de pronóstico más grave.

Entre los fundamentos del diagnóstico de Meningitis Tbc de suma importancia nos ha parecido considerar los siguientes puntos:

- a) Anamnesis y fuente de contagio.
- b) Cuadro de Infección general.
- c) Reacción a la tuberculina positiva.
- d) Lesión pulmonar Tbc concomitante.
- e) Presencia de otro foco tuberculoso extrapulmonar.
- f) Síndrome meníngeo.
- g) Alteración del L. C. R.: Albuminorraquia sobre 0.30 gr.%. Hipoglucoorra-

Cuadro Nº 1

Distribución por edad, sexo y estado nutritivo

Edad	Nº de casos	Sexo		Estado nutritivo		
		H.	M.	B.	M.	C.
0 — 2 años	26	13	13	10	8	3
3 — 8 años	35	21	14	15	11	9
7 — 12 años	27	19	8	11	15	1
Total	88	53	35	36	34	18

Menores de 2 años = 26

0 — 5 meses	= 2
6 — 11 meses	= 5
12 — 23 meses	= 8
24 — 32 meses	= 11

quia inferior a 0.35 gr.%. Leucocitosis con linfocitosis y presencia de Báculos de Koch.

- h) Alteración del fondo de ojo.
- i) Eliminación de cualquier foco infeccioso susceptible de provocar una Meningitis sero-linfocitaria.
- j) Alteraciones hematológicas.
- k) Evolución clínica.

Respecto a la evolución de la enfermedad, fué seguida en forma sistemática con los siguientes exámenes:

- 1º Control clínico diario;
- 2º Examen de L. C. R. semanal o con mayor frecuencia, según el caso;
- 3º Radiografía de tórax cada 2-3 meses;
- 4º Examen de fondo de ojo cada 15-30 días;
- 5º Radiografía de cráneo cada 3 meses;
- 6º Control previo y regular por el Neuropsiquiatra infantil;
- 7º Hemograma y sedimentación globular mensual;
- 8º Pruebas vestibulares, dando mayor importancia a la de sensibilidad calórica por ser más fácil de efectuar en el niño; y
- 9º Electro-encefalograma.

Como puede apreciarse en el Cuadro Nº 1, el 59% de los niños tratados tenían

Cuadro Nº 2

Días de evolución de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento con Hidrazida.

Días	Casos
0 — 7	20
8 — 15	30
16 — 23	14
24 — 31	18
32 — 40	6

Cuadro Nº 3

Tratamiento anterior a HIN.

Con tratamiento	13
Sin tratamiento	75
Tratamiento efectuado.	
Estrepto. general exclusiva	6
Estrepto. general, teical, Pas.	7

un estado nutritivo deficiente y 18 de ellos tenían signos de pluricarencia alimenticia. Además, el 29% eran menores de 2 años y 7 de ellos con menos de 11 meses de edad.

Destacamos estos hechos por ser estimados por la mayoría de los autores como un factor desfavorable en la evolución de esta enfermedad. (Debré, Fanconi, Weinstein, Lorber).

Hacemos resaltar que 38 del total de casos, llevaban más de 15 días de evolución de su enfermedad lo que también constituye un factor agravante del pronóstico.

Cuadro clínico al iniciar el tratamiento.

Nos referimos únicamente a los signos neurológicos fundamentales, dejando a un lado el cuadro infeccioso general que lo presentaban todos los niños tratados.

De especial interés nos parece señalar el hecho que 60 casos presentaban obnubilación sensorial (68.5%), síntoma que es considerado como un factor agravante en el resultado del tratamiento.

Referente al cuadro radiológico llama la atención que el 79% de los casos presentaban algún tipo de lesión pulmonar tuberculosa y que el 38% del total eran diseminaciones hematógenas, complicación estimada por algunos autores (Blunn, Smith) como altamente desfavorable en la evolución de la Meningitis Tbc.

Cuadro Nº 4.

Cuadro Neurológico

Signos meníngeos	88 casos
Obnubilación sensorial	60 casos
Hemiplejía	23 casos
Parálisis diversas	14 casos

Cuadro Nº 5

Radiología pulmonar

Diseminaciones hematógenas	34
Complejo Primario evolutivo	27
Complejo en regresión o calcificado	9
Tórax normal	18

En el Cuadro Nº 6 se demuestra que el 72% de los casos examinados por el oftalmólogo presentaban alteraciones, lo que constituye un signo de valor en el diagnóstico del síndrome meníngeo.

La presencia de tubérculos coroides (22%) es una manifestación del alto porcentaje de diseminaciones hematógenas de nuestro material.

Alteraciones del Líquido céfalo-raquídeo.

Las cifras promedio de Albúmina, Glucosa, Cloruros y Células de los 70 enfermos tratados, excluyendo los fallecidos, eran las siguientes:

Albúmina	1,85	grs.‰
Glucosa	0,27	grs. "
Cloruros	6,4	grs. "
Células	210	x mm ³

Tratamiento efectuado.

En lo referente a la terapia de nuestro material presentamos 2 grupos de niños: 17 tratados con Hidrazida exclusiva por vía oral y 71 tratados con Hidrazida asociada a Estreptomina general o tecal.

En el primer grupo de niños se ha dado preferencia a los mayores de 3 años reservando la forma asociada para los menores o para aquellos niños que por su mal estado general, intensidad de los síntomas clínicos o tiempo de evolución prolongada nos hacía formular un mal pronóstico.

En el Cuadro Nº 7 llama la atención que 6 de los niños fueron tratados con dosis de HIN de 3 milgr. x Klg. de peso, estimadas hoy día como insuficientes, pero advertimos que esos casos corresponden

Cuadro Nº 6

Examen del fondo de ojo

Edema papilar	36
Edema + Tubérculos coroides	19
Atrofia papilar o papilas pálidas	6
Normal	23
No se hizo	4

Cuadro Nº 7

Tratamiento empleado y dosis.

		HIN exclusiva por vía oral				TOTAL
3 milgr. Klg.	5 milgr.	7 milgr.	10 milgr.			
—	1	2	14	17		
		HIN + Estrepto. gen. c/s tecal				
6	8	12	45	71		

Tratamiento asociado.

HIN + Estrepto general	18
HIN + Estrepto. general y tecal	52
HIN + Estrepto. tecal	1
	71

a las primeras etapas del empleo de la droga, en que no se tenían conceptos bien claros sobre dosificación, ni tolerancia de ella. Posteriormente las dosis fueron elevadas, llegándose a 10 miligramos por Kg. mantenidas durante 6 meses, bajando en este lapso a 5 miligramos por Klg. (dosis de mantención) hasta completar 1 año de tratamiento.

Respecto a la Estreptomina general se usó en dosis de 25-30 mlgr. por Klg. cada 24 horas, llegándose a un total de 20 a 40 gramos para el niño de 2ª infancia y alrededor de 15 gramos para el menor de 2 años (1-2 gramos por Klg. de peso). A fin de evitar la acumulación de droga y el daño sobre el 8º par, se usó la forma discontinua a partir del 1.er mes de tratamiento. En esta forma la duración del tratamiento con Estreptomina general fluctuó entre 3 y 6 meses, continuándose posteriormente con Hidrazida exclusiva.

En el Cuadro Nº 8 se destaca que el 66,6% (35 casos) del total de niños con tratamiento tecal, recibieron menos de 60 punciones, y un 36,4% menos de 30, cifra sugestiva si se compara con nuestra anterior comunicación de 1954, en la que sólo un 18% recibieron menos de 30 punciones. Este hecho es explicable por la mayor confianza con que manejamos hoy día la Hidrazida lo que nos ha permitido no sólo disminuir el número de punciones,

Cuadro Nº 8

Tratamiento con Estreptomina tecal. (53 casos)

Nº de punciones	Casos	Dosis diaria	
		12,5 milgr.	25 milgr.
0 — 30	19	4	15
31 — 60	16	4	12
61 — 90	17	6	11
91 — 100	1	—	1

sino eliminar en lo posible la vía tecal, reservándola sólo para los casos extremadamente graves o de evolución anterior muy prolongada y para los niños menores de 3 años. En nuestra primera comunicación, ya señalada, el 66,6% de los niños recibieron tratamiento tecal en forma prolongada y en esta segunda comunicación sólo el 56,6% recibieron tratamiento por esta vía con un número de punciones muy inferior.

Actualmente cuando empleamos el tratamiento tecal el ritmo de las punciones es el siguiente: punción diaria los primeros 30 días y al continuarse el tratamiento, lo que es excepcional, la inyección tecal se hace día por medio en el 2º mes y cada 3 días en el 3º. De fundamental importancia nos parece señalar que las dosis empleadas por vía tecal fueron de 25 mlgr. para el niño mayor de 2 años y 12,5 mlgr. para el menor (Cochi). No fué necesario utilizar en ningún caso la vía sub-occipital, ni ventricular.

En resumen, el esquema actual de tratamiento empleado por nosotros es el siguiente:

1º Tratamiento asociado de Estreptomina por vía general e Hidrazida por vía oral.

a) Estreptomina a la dosis de 25-30 miligramos por Klg. de peso cada 24 horas, durante 30 días. Después en forma discontinua cada 48-72 horas hasta completar 20-40 gramos para el niño de 2ª infancia y alrededor de 15 gramos para el menor de 2 años. (1-2 gramos por Klg. de peso).

b) Hidrazida por vía oral 10 miligramos por Klg. de peso durante 6 meses y 5 miligramos por Klg. de peso hasta completar un año (dosis de mantención).

c) Asociar PAS. a la dosis de 0,25 gr. por Klg. de peso según el caso.

2º Eliminar en lo posible la vía tecal, recurriendo a ella en el menor de 3 años o en el niño mayor cuando no hay regresión clínica en el plazo de 10-15 días de tratamiento general. En la apreciación de la gravedad se le dará más importancia a la alteración sensorial, alteración del fondo de ojo y a los signos paralíticos. Las dosis tecales son las ya señaladas anteriormente.

3º Si el síntoma vómito no permite el suministro de HIN por vía oral, puede co-

locarse por vía tecal (1 miligramo por Klg. de peso) o por vía intramuscular junto con la Estreptomina.

4º Combatir los vómitos con Luminal inyectable 0,05 grs.-0,10 grs. cada 12 horas. Emplear como sedantes el Cloral o los derivados de la Rauwolfia.

5º Alimentación bien equilibrada del enfermo por vía bucal y si esto no es posible, por sonda nasal en caso de alteración muy profunda del sensorio.

6º Suministro de Vitamina A-B-C-D, especialmente las del Complejo B inyectable o por vía oral en el tratamiento de las alteraciones tróficas.

7º Hidratación con Suero glucosalino. Plasmoterapia o transfusiones cuando estén indicadas.

8º Colocar en buena posición los miembros paralizados (plantillas, argüenas de arena, etc.).

9º Kinesiterapia cuando el cuadro meningo-encefálico haya regresado dejando secuelas paralíticas.

10º Posibilidad de usar Cortisona o Acth en las formas graves con gran compromiso encefálico o cuando hay signos de bloqueo.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

No nos referiremos a los síntomas generales: peso, fiebre, y apetito, los que fueron analizados en nuestro trabajo anterior. En él señalábamos en forma detallada que el suministro de HIN tiene una acción manifiesta sobre ellos.

Con el objeto de estudiar en detalle la regresión de los signos neurológicos fundamentales bajo la acción del tratamiento, hemos confeccionado el Cuadro N° 9, excluyendo los fallecidos.

Ya señalamos en el trabajo anterior (Gráfico N° 1 y 2) que el síntoma que regresa más rápidamente es la obnubilación sensorial; es así como el 80% de los niños tratados tenían lucidez del sensorio en la 4ª semana. El síndrome meníngeo lo hace en forma más lenta, siendo sólo del 44% en el primer mes.

En el presente trabajo hemos analizado en conjunto el síndrome meningo-encefálico dando a conocer su evolución a través de un año de tratamiento. Además, hemos analizado la regresión o persistencia

Cuadro N° 9

Regresión de los signos neurológicos fundamentales

	SEMANAS								MESES								RESIDUAL
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	11ª	12ª					
70 Casos. Signos meningo-encefálicos		9	4	10		19	8	4	2	—	2	—	—	1	—	1	1
12 Casos. Hemiplejías		1	2	2		1	3	3	1	—	1	—	—	1	—	—	6
14 Casos. Parálisis diversas				4		5		1									4

de la Hemiplejía o parálisis diversas en un periodo de observación entre 2 y 4 años. Respecto a los signos meningo-encefálicos llama la atención en el Cuadro N° 9 que el 45% de ellos regresaron entre la 2ª y la 4ª semana, porcentaje acumulativo que asciende en el 2º mes a 73%. Sólo en 1 caso no se observó regresión completa de los síntomas después de 1 año de tratamiento quedando definitivamente descerebrado. En cuanto a la Hemiplejía el 23,8% regresaron entre la 2ª y 4ª semana y el 71% antes del 10º mes. Hasta los 12 meses de observación estimamos residuales 6 de ellos, pero en un caso se observó curación definitiva en el 2º año de control, mejoría parcial en 2, quedando establecida en forma definitiva en 3.

Consideramos que las parálisis que regresan en forma precoz podrían deberse a edema cerebral, sin llegar a producirse un daño encefálico más intenso y aquellas que persisten o regresan en forma más tardía serían secundarias a lesiones vasculares con el consiguiente proceso destructivo neurológico. En lo que se refiere a parálisis diversas, las que se observaron con más frecuencia fueron las del motor ocular, siguiendo las del facial. Regresaron más o menos en la misma proporción que las Hemiplejías, quedando 4 residuales.

Cuadro N° 10

Modificación del fondo de ojo.

	Ingreso	Después de 1 año
Edema papilar	27	—
Edema + Tubérculos coroideos	14	—
Papilas pálidas o atrofia	8	9
Normal	22	60
No se hizo	1	1

En el cuadro adjunto (N° 10) se dan a conocer en forma global las modificaciones del fondo de ojo en el curso de 1 año de tratamiento y su control posterior, se excluyen, por lo tanto, los fallecidos. Para la apreciación de dichas modificaciones en todos nuestros enfermos se hicieron exámenes mensuales durante el primer año y semestrales en el 2º.

En el 1.er semestre, el 69% de los niños que presentaban Edema papilar experimentaron regresión completa del síntoma. El 92% lo habían hecho en el 3.er semestre, 2 de estos niños quedaron con papilas pálidas, pero sin alteración de la visión. Los que presentaban Edema + Tubérculos coroideos, el 71% curaron en el curso del 1.er semestre y la totalidad se normalizó en el 3.er semestre, quedando procesos cicatriciales en 8 de ellos. Referente a la Atrofia papilar o papilas pálidas fué definitiva en 2 con amaurosis y parcial en 2 con conservación de la visión, y 2 se

CUADRO N° 11

Regresión de las lesiones pulmonares

(Se excluyen los 18 fallecidos. Material 71 casos)

CURACION

	1.er AÑO		2º AÑO	
	1.er Semestre	2º Semestre	1.er Semestre	2º Semestre
20. Diseminaciones miliares hematog.	17	3		
25. Compl. Primario evolutivo.	5	3	15 *	
3. Compl. Prim. en regresión o calcif.	1	1	6	
16. Tórax normal			10	6

* 2 Regresaron sin llegar a la curación.

normalizaron en el curso del 2º y 3.er semestre. Los niños que tenían fondo de ojo normal al ingreso, 3 de ellos hicieron alteraciones en la evolución de la Meningitis, quedando con papilas pálidas hasta el 4º semestre de control.

Un hecho que merece destacarse es que las alteraciones del fondo de ojo, en muchos casos, siguen regresando después de suspendido el tratamiento específico. Hemos observado dichas regresiones aún después de 1 año de la suspensión de la terapia.

Regresión de las lesiones pulmonares

En el Cuadro Nº 11 se destaca que el 85% de los casos de Diseminaciones hematógenas curaron en el curso del 1.er semestre de tratamiento, señalando además que 12 de estos niños (60%), lo habían hecho en el 1.er trimestre y la totalidad en el 2º semestre.

En lo referente a Complejo Primario evolutivo, la regresión de las lesiones fué más arrastrada, persistiendo las alteraciones hasta en el 3.er semestre.

De estos hechos analizados se desprende que las lesiones más influenciadas por el tratamiento son las Diseminaciones miliares, las que curan muchas veces sin dejar rastros. Hecho muy similar a lo observado en la evolución de los tubérculos coroideos y tuberculides cutáneos, que curan precozmente con la terapia indicada. (Debré, y en nuestro trabajo anterior).

En el material expuesto asistimos a la aparición tardía de 3 Bronquiectasias residuales, secundarias a Diseminaciones miliares y a Complejos Primarios después de 1 año de control, lo que nos demuestra que la terapia empleada en algunos casos no tiene ninguna acción preventiva sobre estas alteraciones bronquiales.

Evoluciones de las alteraciones del Líquido céfalo-raquídeo.

En nuestro trabajo anterior señalamos la regresión de las alteraciones del Líquido céfalo-raquídeo en el curso del tratamiento efectuado, demostrando que la Glucosa ya en el 3.er mes está dentro de límites normales, manteniéndose aumentada la leucocitosis. En el 6º mes persisten las alteraciones de la Albúmina y células y que en el 9º mes todos los valores se

aproximan a lo normal. Se demostró también que en los niños que recibieron Estreptomina tecal se producía una alza más acentuada y prolongada de la cantidad de Albúmina, en comparación con los que recibieron Hidrazida sola o asociada a Estreptomina general. En cambio los valores de Glucosa y Leucocitos presenta una marcha paralela en ambos grupos.

En el presente trabajo hemos estudiado las alteraciones del Líquido céfalo-raquídeo, al comienzo, al año de tratamiento, a los 6 meses de suspendido y al año de la suspensión de la terapia, dividiéndolos en 3 grupos según la terapéutica empleada: I) Estreptomina general, tecal e Hidrazida. II) Estreptomina general e Hidrazida. III) Hidrazida sola.

En los enfermos fallecidos se estudió el Líquido de ingreso y el inmediatamente anterior al fallecimiento. Los datos que se estudiaron fueron los siguientes: Albúmina, Glucosa, Cloruros y Leucocitos.

En las tablas siguientes, expresadas en el Cuadro Nº 12, se pueden demostrar la evolución de los valores ya indicados.

Del análisis de la tabla señalada, se desprende que la cantidad de albúmina y cé-

CUADRO Nº 12
EVOLUCION DEL L. C. R.
ALBUMINA

Ingreso	1 año trat.	6 ms. susp.	12 ms. susp.
2.54	I) Estrepto. gen. tecal + HIN 0.37	0.23	0.21
1.20	II) Estrepto. gen. + HIN 0.17	0.27	
0.82	III) HIN exclusiva 0.18	0.21	0.12

GLUCOSA

Ingreso	1 año trat.	6 ms. susp.	12 ms. susp.
0.29	I) Estrepto gen. tecal - HIN 0.52	0.54	0.58
0.29	II) Estrepto. gen. + HIN 0.54	0.45	
0.24	III) HIN exclusiva 0.53	0.59	0.56

CLORUROS

Ingreso	1 año trat.	6 ms. susp.	12 ms. susp.
6.3	I) Estrepto gen. tecal + HIN 7.0	7.2	7.3
6.7	II) Estrepto. gen. + HIN 7.2	7.2	
6.2	III) HIN exclusiva 7.2	7.3	7.4

CELULAS

Ingreso	1 año trat.	6 ms. susp.	12 ms. susp.
195	I) Estrepto gen. tecal + HIN 83	4	4
237	II) Estrepto. gen. - HIN 3	3	
200	III) HIN exclusiva 5	5	4

CUADRO N° 13

18 Fallecidos con Estreptomocina general, tecal + HIN.

	Ingreso	Antes de fallecer
ALBUMINA	0.96	2.24
GLUCOSA	0.27	0.29
CLORUROS	6. 2	8. 2
CÉLULAS	136	58

lulas, tardan mucho más en normalizarse en aquellos niños que recibieron estreptomocina tecal, posiblemente debido a la acción irritativa de la droga. En cambio la normalización de la Glucosa y Cloruros es rápida en los 3 grupos de tratamiento.

A continuación exponemos la tabla correspondiente a los 18 fallecidos en los cuales se empleó tratamiento de Estreptomocina general, tecal e Hidrazida.

Radiografía simple del cráneo

Este examen se pudo realizar en forma sistemática sólo en 33 niños, haciéndose control de Radiografía frontal y lateral al ingreso, a los 6 y 12 meses de suspendido el tratamiento. Al iniciar la terapia 28 tenían radiografía de cráneo normal y solo 5 tenían signos de hipertensión intracraneana. A los 6 meses de suspensión terapéutica el número de hipertensos había subido a 6 y a los 12 meses aún persistían 2 hipertensiones y en 3 habían aparecido calcificaciones localizadas en la tosa posterior, parietal izquierda y supracelar.

Llama la atención en esta cirra que un alto porcentaje de niños tratados no presentaron signos radiográficos de hipertensión intracraneana, ni al comienzo, ni en la evolución de la meningitis y que en un escaso número (3) apareciendo calcificaciones después de 1 año de suspendido el tratamiento.

Análisis de los 17 casos tratados con Hidrazida exclusiva por vía oral.

En nuestro trabajo anterior expusimos los resultados obtenidos con el tratamiento de Hidrazida exclusiva por vía oral en 6 casos de Meningitis Tbc. Nos movieron a utilizar esta forma de tratamiento las comunicaciones de Elmendorf y cols. al señalar la alta concentración de la droga en el L. C. R. después de suministradas por vía oral y los trabajos de Clark y cols. al dar a conocer los buenos resultados ob-

tenidos en enfermos tratados en esa forma.

Estos 6 primeros casos tienen un tiempo mínimo de control de 4 años, los que nos ha permitido juzgar la eficacia de esta terapia.

En esta comunicación agregamos 11 casos más tratados en esta forma y que tienen un plazo mínimo de control de 2 años y medio. En conjunto son 17 niños seleccionados por su edad, su estado nutricional, corto período de evolución de la enfermedad, ausencia de tratamiento anterior y caracteres no muy graves de su afección.

Material. La distribución por edad de estos 17 niños era la siguiente:

3 a 6 años	9 niños
7 a 12 años	8 niños

Todos con buen estado nutritivo, salvo 1. El tiempo de evolución anterior de la enfermedad fluctuaba entre 2 y 20 días, considerando como iniciación del cuadro los signos clínicos más sutiles. 1 solo de ellos había recibido tratamiento anterior con dosis mínimas de Estreptomocina. Referente a las lesiones pulmonares concomitantes, 6 tenían diseminación miliar, 5 complejo primario evolutivo o en regresión y 6 tórax normal, pero con tubérculos coroídeos en el examen del fondo de ojo.

La dosis de Hidrazida fué de 10 milgr. x Klg. de peso en 13 niños y de los 4 restantes, 2 recibieron 7 milgr. x Klg., 1 recibió 5 milgr. x Klg. y el otro sólo 3 milgr. x Klg., dosis que se elevó posteriormente. El tiempo de mantención del tratamiento fué de 1 año en 16 niños y el otro se trató sólo 6 meses por falta de colaboración familiar. Los resultados del tratamiento fueron muy satisfactorios, 16 mejoraron sin secuelas y 1 quedó con una Paresia facial definitiva. La regresión de las alteraciones del L. C. R. se encuentran señaladas en las tablas anteriores.

En las primeras etapas del empleo de la Hidrazida no se tenía un concepto claro sobre la dosis a emplear, ni del tiempo de mantención del tratamiento, de ahí que 2 de nuestros niños fueran tratados con dosis de 3 y 5 miligramos por Klg. mantenida durante 3 meses. Ambos recayeron a los 57 y 67 días de suspendida la terapia, siendo tratados esta vez con dosis de 5 y

10 miligramos x Klg. mantenida durante 1 año. La respuesta al tratamiento fué satisfactoria, demostrando con ésto no sólo la eficacia de la droga, sino la falta de resistencia del Bacilo a ella.

A esto debemos agregar que la niña que fué tratada solo 6 meses, por falta de colaboración de la familia, ha venido a recaer a los 2 años 8 meses de suspendida la terapia, con un cuadro meningo-encefálico grave e intensas alteraciones del Líquido céfalo-raquídeo; actualmente está hospitalizada en el Servicio y ha reaccionado con tratamiento asociado de Hidrazida y Estreptomicina general. Este caso como los anteriores nos demuestra la importancia de mantener el tratamiento un tiempo no inferior a 1 año y la necesidad absoluta del control periódico del enfermo después de suspendida la terapia aún durante un plazo mayor de 3 años, aunque el niño esté en condiciones aparentes de salud.

Por otra parte, en nuestro material de enfermos, observamos otro caso de recaída tratada desde el comienzo con asociación de Estreptomicina tecal, general e Hidrazida por vía oral, pero mantenida durante un período de 193 días, produciéndose el accidente a los 72 días de suspendida la terapia. Lo que nos demuestra que aún utilizando un régimen de doble droga no hay seguridad del éxito cuando el tiempo de tratamiento es inferior a 1 año.

En resumen podemos decir que el tratamiento de la Meningitis Tbc. con Hidrazida exclusiva por vía oral se ha mostrado eficaz en las condiciones ya señaladas y bajo un control estricto del enfermo, hecho corroborado por Clark, Wesselmann, Fanconi, Weinstein y Choremis.

RESULTADOS GENERALES

Antes de exponer los resultados generales del tratamiento empleado, cuyos detalles se pueden apreciar en el cuadro N° 14, queremos insistir en el tiempo de control de estos niños. Llevan 3 años de suspendido el tratamiento 25 niños, 2 años 37 y 1 año 8, es decir, el plazo de observación fluctúa entre 2 y 4 años, lo que nos ha permitido valorizar con exactitud, tanto la aparición de secuelas tardías, como la regresión de las ya existentes. Entre las primeras señalamos el retardo mental, la

CUADRO N° 14

RESULTADOS GENERALES

1º Mejorías sin secuelas	49 (55,6%)	78,3%
2º Mejorías con secuelas	20 (22,7%)	
a) Secuelas leves	5	
Monoplegias	4	
Estrabismos	1	
b) Secuelas graves	15	
Retardo mental	8	
Epilepsia	3	
Hidrocefalia	3	
Hemiplejía	3	
Sorderas	3	
Ceguera total	3	
Ceguera unilat.	2	
Trastornos cond.	2	
3º Recaidas	4 (4,5%)	
Mejorados sin secuelas	3	
En tratamiento	1	
4º Fallecidos	18	
Mortalidad global	20,4%	
Mortalidad depurada	10,6%	

epilepsia y los trastornos conductuales y entre las segundas están las diversas formas paralíticas.

En nuestro material 49 niños mejoraron sin secuelas (55,6%) haciendo actualmente vida normal en el tiempo de control indicado. Un porcentaje elevado de niños en período escolar, tienen un coeficiente intelectual que estimamos sobre el normal. Mejoría con secuelas tuvimos 20 (22,7%), las que hemos dividido en leves y graves. Entre las primeras estimamos las que no han significado un impedimento apreciable en su vida diaria, tales como Monoplejía y estrabismos (5 casos) y entre las segundas las que significan un daño grave irreparable incompatible con una vida psico-somática normal, (15 casos) cuyos detalles se pueden ver en el Cuadro N° 14. Algunas de ellas pertenecen a la esfera psíquica, otras a la zona motora y otras comprenden los órganos de los sentidos; hemos querido destacar cada una de ellas, aunque en muchos casos existe asociación de algunas, de ahí que su número total sea superior al número efectivo de casos. La observación prolongada de nuestros enfermos nos ha permitido asistir a la aparición de secuelas, como alteraciones conductuales, epilepsia, y retardo mental, en niños que al suspender el tratamiento estaban en condiciones

psíquicas aparentemente normales, lo que nos obliga a ser rigurosos en cuanto a la apreciación pronóstica del porvenir del niño que ha tenido una Meningitis Tbc.

Entre las secuelas graves merece destacarse por su importancia la ceguera o Amaurosis, complicación que es de temer al recordar que puede producir la hipertensión intracraneana o el grueso exudado basal que compromete especialmente la región optoquiasmática, dejando en muchos casos al regresar, una Aracnoiditis fibrosa que envuelve el quiasma llegando hasta la atrofia de los nervios ópticos. La persistencia del síntoma Amaurosis en la evolución de una Meningitis Tbc. ha llevado a algunos autores como Debré y Brissaud a proponer la limpieza optoquiasmática cuando no hay regresión dentro de los 3 primeros meses. Generalmente hay paralelismo entre las alteraciones del fondo de ojo y la amaurosis de mayor o menor intensidad, pero en nuestro material encontramos 4 niños con papilas pálidas y que no se han acompañado de alteraciones de la visión, esto indica que basta la indemnidad en algunas fibras para que se mantenga la función. En algunos casos hemos asistido a la revascularización de las papilas a través de un tiempo prolongado de observación. En 3 de nuestros niños la amaurosis fué total y definitiva y en 2 de ellos se observó pérdida de la visión sólo en un lado. En otro párrafo de este trabajo nos referimos a las Recaidas, las que se presentaron en 4 casos (4,5%), 3 con tratamiento de Hidrazida exclusiva y 1 con tratamiento de Hidrazida asociada a Estreptomocina general y tecal. Como ya lo expresamos anteriormente, todas se debieron a tratamiento insuficiente en un plazo no superior a 6 meses, 3 de ellas mejoraron sin secuelas y la 4ª que recayó a los 2 a 8 meses, está actualmente en tratamiento en el Servicio y su evolución hasta el momento ha sido muy satisfactoria.

Por el interés especial que reviste la mortalidad, la trataremos en forma detallada en un párrafo aparte.

ANÁLISIS DE LOS FALLECIDOS

De los 88 niños tratados en la forma ya indicada fallecieron 18 lo que nos da una mortalidad global de 20,4%.

La edad de estos niños se distribuyó como sigue:

0— 2 años	7 casos
3— 6 años	9 casos
7—12 años	2 casos

En el 1.er grupo había 3 niños fallecidos de 0 a 11 meses, siendo el total de niños tratados de esa edad 7, lo que demuestra la alta mortalidad en niños menores de 1 año (42%).

En cambio en edades comprendidas entre 12 y 30 meses se trataron 19 niños y fallecieron 4 (21%), y entre los 3 y 12 años fueron tratados 62 y fallecieron 11 (17%). Cifras muy demostrativas de la importancia de la edad en el pronóstico de esta enfermedad. El estado nutritivo era satisfactorio solo en 4 niños.

Respecto a la evolución de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento, 6 niños llevaban menos de 15 días y en 12 el plazo fluctuaba entre 16 y 40 días. La forma clínica de la enfermedad fué Meningo-encefálica en todos, destacándose 3 de ellos que desde el comienzo presentaban descerebración y 2 con Hidrocefalia precoz. 5 de ellos tenían Hemiplegias y parálisis diversas y en otro el cuadro neurológico se acompañaba de una Tabes mesaraica, que constituía un factor negativo para la absorción de la droga. El examen del fondo de ojo reveló edema papilar en 7, edema + tubérculos coroideos en 4, normal en 6 y en 1 no se hizo por la evolución fatal rápida.

En cuanto a las lesiones pulmonares concomitantes, había Diseminación miliar en 12, Complejo Primario evolutivo en 2 y normal en 4, 2 de los cuales presentaban granuloma en la autopsia, habiendo sido imposible diagnosticarla en la placa radiográfica.

En todos los niños se empleó el tratamiento asociado de Estreptomocina general, tecal e Hidrazida. Esta última utilizada a la dosis de 3 miligramos por Klg. en 3 niños y en los restantes 10 miligramos, llegándose en 2 hasta 15 miligramos x Klg.

El tiempo de mantención del tratamiento hasta su fallecimiento se desglosa en la siguiente forma:

0— 7 días	5 niños
8— 15 "	4 "
16— 30 "	3 "
30— 60 "	3 "
90—180 "	3 "

Entre los niños tratados de 0 a 7 días, hay 2 que fallecieron antes de las 48 horas de tratamiento. Destacamos que la mayor mortalidad se produce entre los primeros 30 días de tratamiento (66,6%).

En nuestro trabajo no hemos querido hacer ninguna selección de casos y ha sido nuestro propósito analizar el total de niños tratados con Hidrazida, aunque esta droga la hayan recibido sólo por algunas horas. De ahí que nuestra mortalidad global sea elevada (20,4%) pero para juzgar en forma serena la acción de la droga por un período superior a 7 días, hemos restado los 5 niños que recibieron tratamiento durante un plazo menor que ese, llegando a una mortalidad depurada de 15,6%, cifra semejante a la publicada por Lorber, Waddell, Autels, Anderson y Torres-Goss.

El estudio anatómo-patológico se efectuó en 13, no realizándose en 5 por pedido de alta de la familia, cuando el niño ya estaba en estado agónico. En 11 se comprobó Diseminación granulíca, 3 de ellos tenían además una Tisis primaria con excavación del foco pulmonar. En 2 había un complejo Primario en regresión, no comprobándose lesiones diseminadas. Respecto a las lesiones meningo-encefálicas, 9 presentaban una Lepto-Meningitis fresca y antigua o en regresión en 4. Hidrocefalia se comprobó en 11, siendo obstructiva en 2, las cuales presentaban un exudado fibroso ya organizado que obstruía los agujeros de Luschka y Magendie. Zonas de malacia se encontró en todos. No se demostró tuberculoma en ninguno de los casos estudiados en cortes seriados, lo que viene a negar la patogenia de la Meningitis Tbc. a partir de ellos.

En resumen, del análisis de los fallecidos se puede concluir que los factores que más influyeron en la evolución fatal fueron la edad de los niños, el estado nutricional, el tiempo de evolución de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento y las lesiones específicas concomitantes.

RESUMEN Y COMENTARIO

Se dan a conocer los resultados del tratamiento con Hidrazida del Ac. isonicotínico sola o asociada a Estreptomina en 88 niños con Meningitis Tbc. 26 niños eran menores de 3 años y 62 hasta 12 años. Entre los primeros 7 eran menores

de 12 meses. El 59% de los niños tenían estado nutricional deficiente. En el cuadro clínico, el 68,5% de los niños presentaban contaminación sensorial. 70 niños presentaban algún tipo de lesión pulmonar tuberculosa, entre estos 34 (58%) con Diseminación miliar y 36 Complejo Primario evolutivo o en regresión.

Referente a las alteraciones del fondo de Ojo el 72% de los casos examinados tenían edema papilar, presencia de tuberculos coroidales o papilas palidas. El examen de L. C. R. inicial de los casos tratados excluyendo los fallecidos nos dió las siguientes cifras promedio: Albúmina 1,85 grs. Glucosa 0,27 grs. Cloruros 6,4grs. y Celulas 210 x m³.

El material se dividió en 3 grupos: 53 niños tratados con Estreptomina general, tecal y Hin por vía oral, 18 niños tratados con Estreptomina general e Hin por vía oral, y 17 tratados con Hin exclusiva por vía oral.

Las dosis de Estreptomina general fueron de 25 a 30 miligramos por Klg. de peso cada 24 horas durante 30 días, siguiendo después en forma discontinua cada 48-72 horas hasta completar 20-40 gramos para el niño de 2ª infancia y alrededor de 15 gramos para el menor de 3 años. (3 a 6 meses). La acción tóxica sobre el 8º par fue controlada por pruebas vestibulares seriadas (Hallpike) cuyos detalles pueden verse en el trabajo anterior. La dosis de Estreptomina tecal fue de 12,5 miligramos por punción para el niño menor y de 25 miligramos para el mayor de 3 años. Se hizo punción diaria durante 30 días, para continuarla cada 2 días en el 2º mes y cada 3 días en el 3º, en caso necesario.

Las dosis de Hidrazida del ác. isonicotínico estimadas útiles fueron de 10 miligramos x Klg. y por vía oral. No fue necesario emplearla por otra vía. El tratamiento con esta dosis fue mantenido durante 6 meses, bajando en seguida a 5 miligramos x Klg. hasta completar un año. La notable actividad antituberculosa de esta droga nos permitió reducir las dosis de Estreptomina general en tiempo y en cantidad, como así mismo el número de punciones en los casos que la necesitaron.

Se seleccionaron 17 niños mayores de 3 años, con regular estado nutricional, cor-

to período de evolución de la enfermedad y caracteres no muy graves de su afección, para ser tratados con Hidrazida exclusiva por vía oral. La dosis empleada fué de 5 miligramos x Klg. de peso en 2 niños y de 10 miligramos x Klg. en los restantes. 6 tenían Diseminación miliar, 5 Complejo Primario evolutivo o regresivo y 6 tórax normal, pero con tubérculos coroides en el examen del fondo de ojo. El tiempo de mantención del tratamiento fué de 1 año en 16 niños y el otro se trató sólo 6 meses por falta de colaboración familiar.

Los resultados generales en los 3 grupos de niños nos dió lo siguiente:

1º Mejoría sin secuelas — 49 (55,6%).

2º Mejoría con secuelas — 20 (22,7%), de las cuales 5 estimamos leves por no significar un impedimento apreciable en su vida diaria tales como Monoplegias y Estrabismos, y 15 las estimamos graves por constituir un daño grave, irreparable, incompatible con una vida psico-somática normal. Algunas de éstas comprometían la esfera psíquica, otras la zona motora y otra la función sensorial.

El tiempo de control de estos niños fluctúa entre 2½ y 4 años, lo que nos ha permitido asistir a la aparición tardía de secuelas, como alteraciones conductuales, epilepsia y retardo mental, los cuales al suspender el tratamiento, estaban en condiciones aparentemente normal.

3º Recaidas, 4 (4,5%), 2 de ellos fueron tratados con Hidrazida exclusiva a la dosis de 3 y 5 miligramos x Klg. durante 3 meses, recayendo a los 57 y 67 días de suspendida la terapia, mejorando sin secuelas una vez elevada la dosis, pero mantenida durante 1 año. El 3º fue tratado en forma exclusiva con Hidrazida a la dosis de 10 miligramos x Klg. mantenida 6 meses. Recayó a los 2 a 8 meses y está actualmente en tratamiento en el Servicio y el 4º fué tratado en forma asociada con Estreptomicina tecal, general y Hin también en plazo similar, mejoró sin secuelas.

De nuestro material fallecieron 18 niños, lo que nos da una mortalidad global de 20,4%, incluyendo aún los que recibieron tratamiento menos de 7 días y aún escasas horas. Pero colocándonos en un tiempo prudencial de tratamiento superior a 7 días llegamos a una mortalidad depurada de 15,6%.

CONCLUSIONES

1º La Hidrazida del ác. isonicotínico ha demostrado ser la droga anti-tuberculosa más eficaz en el tratamiento de la Meningitis Tbc.

2º Su uso por vía oral a la dosis de 10 miligramos x Klg. de peso no ha mostrado acción tóxica y su tolerancia ha sido muy buena.

3º Su uso por vía oral a la dosis de 10 miligramos x Klg. en forma exclusiva en el tratamiento de la Meningitis Tbc. ha demostrado gran eficacia en niños mayores de 3 años, con afección no muy grave y sometidos a estricto control clínico en el Hospital.

4º El uso de la Hidrazida como droga asociada ha permitido reducir las dosis de Estreptomicina en cantidad y tiempo de mantención del tratamiento, estimándose como tiempo mínimo de la terapia un año.

5º El tratamiento de elección en la Meningitis Tbc. hoy día, es la asociación de Hidrazida por vía oral y Estreptomicina por vía general.

6º En niños menores de tres años o en casos graves en que no hay regresión de los síntomas en un plazo de 15 días debe agregarse la vía tecal.

7º El tratamiento planteado en nuestro material de 88 niños ha permitido bajar la mortalidad por meningitis tuberculosa en el Hospital Clínico de Niños Roberto del Río, del 69,2 al 15,6%.

SUMMARY

TUBERCULOUS MENINGITIS IN CHILDREN

The report concerns the results of treatment with isonicotinic acid hydrazide alone or in association with streptomycin of 88 children with tuberculous meningitis. 26 children were under 3 years of age, and 62 children were 3 to 12 years old. Among the former, 7 were under 12 months of age. 50% of the children were in an undernourished condition. In the clinical examination 68,5% of the children showed involvement of state of consciousness in different degrees. 70 children showed some type of tuberculous pulmonary lesion; of these, 34 (38%) had miliary tuberculosis and 36 had progressive or regressive Primary Complex.

Regarding the fundus disturbances of the eye, 72% of the cases examined had chocked disc, presence of choroidal tubercles, or paor of the discs. Initial spinal fluid examination of the cases treated, excluding those deceased, showed the following averages: Albumen, 1.85 g.; glucose, 0.27 g.; chlorides, 6.4 g. and cells, 210 per cubic millimeter.

The report was divided into three sections: 53 children treated with streptomycin by intracascular route, intrathecal route, and isonicotinic acid hydrazide (INH) administered orally; 18 children treated with streptomycin by intramuscular route and INH administered orally; and 17 children treated exclusively with INH administered orally.

The doses of streptomycin administered by intramuscular route were from 25 to 30 mg. per kilogram of weight every 24 hours for 30 days, followed subsequently in discontinuous form every 48-72 hours until completion of 20-40 g. for the child over 3 years of age and about 15 g. for the child under 3 years of age (3-6 months of treatment). The toxic injury to the eighth nerve was controlled by vestibular tests in series (Hallpike). The dose of intrathecal streptomycin was 12.5 mg. each time for children under 3 years of age and 25 mg. for those over 3 years. Puncture was made daily for 30 days, then every 2 days during the second month, and every 3 days in the third month, where necessary.

The doses of isonicotinic acid hydrazide deemed of value were 10 mg. per kilogram administered orally. No other means of administration was necessary. Treatment with this dose was continued for 6 months, then lowered to 5 mg. per kilogram until completion of one year. The striking anti-tuberculous activity of this drug permitted us to reduce the doses of streptomycin administered intramuscularly both in length of time and in quantity, as well as the number of spinal punctures in those cases where necessary.

17 children older than 3 years of age, in average condition of nourishment, with a short period of development of the disease, and not very seriously affected were chosen to be treated with the hydrazide alone administered orally. The dose used was 5 mg. per kilogram of weight for 2

children and 10 mg. per kilogram for the rest. 6 had miliary tuberculosis; 5 progressive or regressive Primary Complex; and 6, normal chest, but with choroid tubercles in the eye disc examination. The length of continuous treatment was one year for 16 children and one was treated for only 6 months due to lack of collaboration by the family concerned.

The general results for the three groups of children were as follows:

1^o) — Recovery without sequelae, 49 (55.6%).

2^o) — Recovery with sequelae, 20 (22.7%), of which 5 were deemed slight inasmuch as they did not appreciably interfere with daily life, such as monoplegia and strabismus; and 15 were deemed serious since they constituted a serious and irreparable damage incompatible with a normal psycho-somatic life. Some of these involved the psychic sphere, others the motor zone, and others the functioning of the senses.

The control time of these children ranges from 2½ to 4 years, which has made it possible to attend to the later appearance of sequelae, such as behaviour alterations, epilepsy, and mental retardment, in cases which were apparently normal when treatment was ended.

3^o) — Relapses, 4 (4.5%), 2 of which were treated with hydrazide alone in doses of 3 and 5 mg. per kilogram for 3 months, suffering relapses after 57 and 67 days from the suspension of the therapy, improving without sequelae once the dose was raised, but maintained for one year. The third child was treated exclusively with hydrazide, 10 mg. per kilogram continued for 6 months. He suffered relapse after 2 years and 8 months of release from the hospital, and is at present undergoing treatment in our Service. The fourth child was treated with intrathecal streptomycin, intramuscular streptomycin, and INH also during a similar period of time; he improved without sequelae.

Of the entire number, 18 children died, which presents an overall mortality rate of 20.4%, even including those who received treatment less than 7 days and even for a few hours. However, upon considering a sufficient period of time, over 7 days, we come to a net mortality rate of 15.6%.

CONCLUSIONES

1) Isonicotinic acid hydrazide proved to be the most effective anti-tuberculous drug in the treatment of tuberculous meningitis.

2) Its oral administrations in doses of 10 mg. per kilogram of weight did not show any toxic action and its tolerance was very good.

3) Its oral administration in exclusive doses of 10 mg. per kilogram of weight in the treatment of tuberculous meningitis showed great effectiveness in children over 3 years of age, not seriously affected and subjected to strict clinical control in the hospital.

4) The use of the hydrazide as an associated drug permitted the reduction of the doses of streptomycin both in quantity and in length of time of continued treatment (one year being deemed most appropriate).

5) The preferred treatment of tuberculous meningitis today is the association of hydrazide administered orally and streptomycin administered by the intramuscular route.

6) In children under 3 years of age or in severe cases in which there is no regression of the symptoms in a period of 15 days, intrathecal administration should be added.

7) This treatment of a total number of 88 children resulted in the lowering of the mortality rate due to tuberculous meningitis in the "Roberto del Río" Children's Hospital from 69.2% to 15.6%.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—ALEMAN, E., FERNANDEZ, F., GUERNICA, A. — *Rev. Cubana Tuberc.* 16:93, 1952.
- 2.—ALLIENDE, C., ROSEMBLUTT E., BAUZA, J. — *Arch. Hosp. "R. del Río"*, 19:14, 1952.
- 3.—BURN, P. A. — *Am. J. M. Sc.* 219:127, 1950.
- 4.—CLARK, CH., ELMENDORF, D. F., CLAWTON, W., MUSCHENHEIM, C., Mc. DERMOTT, W. — *Am. Rev. Tuberc.* 66:391, 1952.
- 5.—COCCHI, C., PASQUINUCCI, G. — *The World Health Organization*, 3:215, 1950.
- 6.—CHOREMIS, C., CONSTANTINIDES, V., ZERVOS, N., PANTASIS, S. — *Lancet* 2:595, 1948.
- 7.—CHOREMIS C., PANTASIS, S., SARONALOU, S. — *Helvetica Paed. Acta*, 8:561, 1953.
- 8.—DUBOIS, R., LINZ, R., LESHANOWOSKY, H., SCHLESSEK, R., WATTIEZ, R. — *Acta Ped. Belgica*, 1:195, 1947.
- 9.—DUELOS, R. J. — *Am. Rev. Tuberc.* 65:637, 1952.
- 10.—DEBRE, R., BRISAUD, H. E. — *Meningitis tuberculose et tuberculose millaire de l'enfant et leur traitement*. Edit. Masson Cia. 1953.
- 11.—DEBRE, R. — *Am. Rev. Tuberc.* 65:163, 1952.
- 12.—ELMENDORF, D. F., CLAWTON W., MUSCHENHEIM, C., Mc. DERMONTT, W. — *Am. Rev. Tuberc.* 65:429, 1952.
- 13.—FANCONI, G. — *Helvetica. Paed. Acta*, 7:540, 1952.
- 14.—HIGH, R. — *Med. Clin. of N. A.* 38:1619, 1952.
- 15.—HOWARD, J., MATTE, R., LATORRE M., VARGAS, A. — *Rev. Chilena Ped.* 22:200, 1953.
- 16.—INFANTE, R., GONZALEZ, M., COSTA, A. — *Rev. Chilena Ped.* 25:55, 1954.
- 17.—LINCOLN, E., SOFONTES, J. — *Med. Clin. North. Am.* 37:345, 1953.
- 18.—LINCOLN, E., KIRNISE, T. W. — *Lancet* 1:767, 1949.
- 19.—LORBER, J. — *Lancet* 1:1104, 1954; 1:1149, 1954. *Am. Rev. Tuberc.* 69:13, 1954.
- 20.—*Medical Research Council Report Lancet* 1:582, 1948.
- 21.—MUSCHENHEIM, C. — *Am. Rev. Tuberc.* 72:1, 1955.
- 22.—ROBERTSON, F., GAIRDNER, D. — *Lancet* 1:1176, 1952.
- 23.—SMITH, K. M. — *A. M. J. M. Sc.* 255:657, 1953.
- 24.—SPIES N. W., SEPER, M. H., BLATT, N. H., DOWLING, H. F. — *Am. Rev. Tuberc.* 69:192, 1952.
- 25.—SALDON, M. L., CORLERO, R. — *El Tórax* 1: 363, 1952.
- 26.—TORRES-COST, J. — *Lancet* 2:593, 1953.
- 27.—WADDELL, W. N. Jr., BOOKEN, A. P., GREGORY, W. C., RABBITT, O. B. — *Am. Disc. Child.* 87:273, 1954.
- 28.—WEINTEIN, R., MEADE, R. — *M. Clin. North American.* 39:1331, 1955.
- 29.—WESSELMANN, E. — *Ewerbeck. Mont. für Kinderheilkunde.* 102:193, 1954.