

Intervención: Doctor SAN SEBASTIÁN (6-XI-54).—Úlcera en incisura angularis (fig. 5). Indurada. Edema que se extiende por antro. Resección tipo Polya. Se aprecia aspecto cirrótico en el hígado, tomándose una cuña de 2 cm. por 2 cm. para biopsia.

Examen histológico: Doctor GONZÁLEZ DEL TANAGO (8-XI-54).—La estructura histológica del hígado está completamente modificada, observándose un intenso predominio del tejido conjuntivo (muy vascular y con los vasos dilatados) que engloba entre sus trabéculas islotes de células hepáticas, que a su vez no presentan la disposición normal del lobulillo hepático, sino que forman masas arbitrariamente parceladas con elementos celulares de tamaños y apetencias colorantes algo diferentes y a veces binucleados.

En estos pseudolobulillos hay puntos donde se produce una regeneración celular maciza con aspectos nodulares. Algunos células hepáticas presentan degeneración grasa.

En el espesor del conjuntivo, que está muy infiltrado por células redondas, se ven numerosos esbozos de conductillos biliares neoformados.

Diagnóstico histológico: Cirrosis atrofica (figuras 6, 7 y 8).

RESUMEN.

El autor presenta un caso de coincidencia de úlcera gástrica y cirrosis hepática.

Hace una revisión sobre la materia, sacando la conclusión de que hay una relación entre cirrosis hepática y úlcera gastroduodenal que no depende de la elevada morbilidad de las dos enfermedades.

Destaca las normas a seguir en las hematemesis y melenas de los cirróticos ulcerosos, recalando la necesidad de la intervención quirúrgica en las hemorragias severas por su extraordinaria gravedad, mientras que las leves deben seguir el tratamiento médico.

En todo cirrótico que aqueje molestias gá-

tricas, sean o no típicamente ulcerosas, debe practicarse un detenido estudio radiológico. Las pruebas de función hepática y la punción biopsia de hígado sólo deberán ser realizadas en los ulcerosos cuando se sospeche la existencia de otra enfermedad no diagnosticada.

Termina insistiendo en el interés que tiene recordar la coexistencia de los dos procesos para evitar que muchos casos pasen inadvertidos.

BIBLIOGRAFIA

1. ARZÚA, E. DE MIGUEL y OBREGÓN, J. L.—Rev. Clín. Esp., 48, 311, 1953.
2. BOCKUS, H. L.—Gastroenterology, 1, 346, 1946.
3. BUDD, G.—On the Organic Disease and Functional Disease of the Stomach, London, 1855. Cit. GOLDBLOOM.
4. CARAJANNOPoulos, J.—Bull. Mem. Soc. Med. Hop., París, 64, 151, 1948.
5. GEOFFROY.—Ouest Medical, 1, 471, 1954.
6. GÓMEZ FERNÁNDEZ DE LA CRUZ.—Rev. Clín. Esp., 37, 268, 1950.
7. GOLDBLOOM, A. A., LIEBERSON, A. y SILVER, A.—Am. Jour. Dig. Dis., nov., 330, 1951.
8. GOLDBLOOM, A. A., LIEBERSON, A. y SILVER, A.—Jour. Am. Med. Ass., 146, 1.593, 1951.
9. HAUSER, G.—Anatomía Patológica de HENKE y LUDWIG, 339, 1936. Cit. GOLDBLOOM.
10. IVY, A. C., GROSSMAN, M. I. y BACHRACH, W. H.—Peptic Ulcer, Baltimore, 1950.
11. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Patología Médica, Hígado, t. VI, 623, 1948.
12. LIPP, W. F. y LIPSITZ, M. H.—Gastroenterology, 22, 151, 1952.
13. LENOIR, P., RICHET, C. y JACQUELIN, A.—Ann. de Méd., 6, 225, 1921. Cit. SANZ ACÍN.
14. MAC CARTY, W. C.—Ann. Surg., 51, 651, 1910. Cit. GOLDBLOOM.
15. MATTER, J. G., HARTMAN, F. N., BALZ, J. I., FALLIS, L. D., MAC GRAW, A. B. y STEELE, H. G.—Gastroenterology, 11, 284, 1948.
16. OLIVER PASCUAL, E.—IV Congr. Esp. Pat. Dig. Nut. Sevilla, 1944.
17. SANDWEIS, D. J.—Peptic Ulcer, Filadelfia, 1951.
18. SANZ ACÍN, C. y GONZÁLEZ PALENCIA, J. A.—Ser., 10, 29, 1954.
19. SCHNITKER y HAAS.—Am. J. Dig. Dis., 1, 537, 1934.
20. VILLARDEL, J. y CORACHÁN, M.—Rev. Med. Barcelona, 17, 140, 225, 1932. Cit. SANZ ACÍN y G. PALENCIA.
21. FAJNER, D. C. y HALSTED, J. S.—Journ. Am. Med. Ass., 413, 29 enero, 1955.

REVISIONES TERAPEUTICAS

NUEVOS ASPECTOS TERAPEUTICOS DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA (*)

R. BÁGUENA CANDELA.

Ayudante de Clases Prácticas por oposición.

Cátedra de Patología y Clínica Médicas B de la Facultad de Medicina de Valencia.

Director: Profesor M. BELTRÁN BÁGUENA.

En diversas publicaciones nos hemos ocupado del tratamiento de la M. T., remitiendo a las mismas para la exposición detallada de nuestros puntos de vista, que aquí expondremos en lo esencial dada la limitación de espacio que se nos ha asignado.

El primer gran paso en la terapéutica de la M. T. fué el descubrimiento de la estreptomycin, ya que

con ella, en esta enfermedad de evolución prácticamente fatal siempre, comenzaron a obtenerse curaciones en una proporción que oscilaba entre el 18 por 100 (LÖFFLER y PIOTTI) y el 63 por 100 de los casos (COCCHI). Las cifras más optimistas coincidían con el menor tiempo de observación, ya que a la larga iban surgiendo recidivas, lo que indujo luego a la asociación de los nuevos quimioterápicos antituberculosos. LÖFFLER y MOESCHLIN, asociando a la estreptomycin i. m. e i. r., el PAS intravenoso, lograron un porcentaje de curaciones duraderas tan alto, ¡90 por 100 de los casos!, que durante nuestra estancia de un año a su lado en la Medizinische Klinik, de Zurich, tuvimos ocasión de ver cómo afluían allí enfermos de M. T., procedentes de diversos países europeos, atraídos por un éxito tan espectacular. La introducción de la INH ha hecho posible que al combinarla con la estreptomycin se haya rebasado el porcentaje anterior por TORRES GOST, quien al-

(*) Ponencia solicitada presentada a las II Jornadas Médicas Valencianas (segunda parte), octubre de 1954.

canza la asombrosa cifra del 96 por 100 de curaciones. Estos resultados hacían exclamar a nuestro maestro, el profesor LÖFFLER, que la eficacia del tratamiento combinado es tan sorprendente que de buenas a primeras el clínico viejo está casi tentado de hablar de milagro.

Cuando se disponía solamente de estreptomycin, el acuerdo de los autores con mayor experiencia sobre el problema fué unánime sobre la necesidad de asociar la vía intrarraquídea a la intramuscular en el tratamiento de la M. T., acuerdo sancionado por los expertos reunidos en París con este fin en 1950; pero, a pesar de ello, el número de curaciones no alcanzaba el porcentaje que era de desear.

EL TRATAMIENTO COMBINADO ESTREPTOMICINA INTRAMUSCULAR E INTRARRAQUÍDEA Y PAS INTRAVENOSO.

Introducido el PAS en la terapéutica tisiológica, LÖFFLER y MOESCHLIN, con el fin de superar los resultados logrados en la M. T. con la estreptomycin, propusieron la adición de PAS, basados en los siguientes hechos: 1. Diferente punto de ataque de ambas sustancias al bacilo de Koch. 2. Disminución, por la asociación, de la resistencia que progresivamente van presentando los gérmenes al antibiótico cuando éste se emplea solo. 3. Resultados clínicos y experimentales que mostraron la superioridad de esta asociación en relación a otras: Tbl y sulfonas. Seleccionado el PAS entre los dos otros antituberculóticos, y dada la necesidad de alcanzar una concentración de 0,003 a 0,005 gr. por 100 en LCR para que resultase eficaz, lo que no se lograba con las dosis habituales de 12-14 gr. por vía oral, no rebasables por la intolerancia digestiva, se planteó el problema de su administración, escogiéndose tras varios ensayos la aplicación ininterrumpida por vía intravenosa de 30-40 gr. de PAS en solución al 2 por 100. Con su esquema de tratamiento combinado estreptomycin i. m. e i. r. y PAS i. v., que recogemos y comentamos en una publicación nuestra dedicada a esta cuestión, lograron estos autores el porcentaje de curaciones antes mencionado. Mediante la aplicación de este método por primera vez en Valencia, logramos la curación de un caso gravísimo desahuciado por dos ilustres colegas. (La historia detallada de este caso, junto con nuestra estadística con este método y la técnica del mismo, las exponemos detalladamente en la publicación citada.) Del método se han ocupado también en nuestra Patria ALVAREZ SALA y cols., BOSCH y BACARDÍ y PEDRO PONS y BACARDÍ, quienes asimismo han obtenido muy buenos resultados y lo recomiendan calurosamente. Como simplificación de lo engorroso del método, señalemos que ulteriormente MOESCHLIN ha observado resultados igualmente buenos con la administración endovenosa del PAS en la cantidad citada tan sólo durante las horas de la mañana, método que al acelerar la velocidad de infusión evita las obstrucciones de la cánula, aparte de la comodidad mucho mayor para el enfermo y el personal subalterno.

Cuando por unas u otras razones no hemos podido recurrir a la vía venosa, la administración rectal gota a gota de las dosis citadas nos ha dado buenos resultados (casos publicados y experiencia ulterior).

Con este método, la cantidad total de estreptomycin i. m. que se requiere para lograr la curación

completa oscila entre los 130 y los 200 gr. (155 gramos en uno de nuestros casos, sin secuela tóxica alguna). Excepcionalmente se han necesitado 250 gramos (caso de LÖFFLER y MOESCHLIN). Para evitar la lesión del nervio acústico hay autores que no usan dihidroestreptomycin, sino estreptomycin, ya que las posibles lesiones vestibulares, sobre todo en los niños, se compensan más fácilmente (FANCONI y DEBRÉ). Con el fin de disminuir los riesgos tóxicos se aconseja en la actualidad ora dar un preparado que contenga el 50 por 100 de estreptomycin y el 50 por 100 de su derivado dihidrogenado (Ambystin de Squibb), ora alternarlas. Constituye asimismo una simplificación el consejo ulterior de MOESCHLIN de administrar el gramo diario de antibiótico de una sola vez. Desde hace más de un año venimos haciéndolo así en todos nuestros casos, estando totalmente satisfechos de los resultados obtenidos.

Por vía intrarraquídea las dosis necesarias oscilan entre los 3,5 gr. en los casos sin complicaciones y los 8-9 gr. en los de larga duración.

Ya comentamos la toxicidad de la estreptomycin sobre el VIII par. De otros fenómenos de intolerancia no nos ocupamos por ser tema de otra subpunción.

La cantidad total de PAS requerida es grande y se tolera francamente bien, a pesar de ser las dosis por vía venosa triples que las dosis por vía oral. Un caso de LÖFFLER y MOESCHLIN necesitó 6 kilos de PAS para su curación: 3.540 gr. por vía venosa y el resto, oral. Nuestro gravísimo caso antes citado hubo necesidad de 2.779 gr. de PAS, recibiendo de ellos casi un kilogramo por vía venosa.

Con la administración i. v. de PAS y casi siempre debido a no seguir escrupulosamente la técnica, a veces aparecen náuseas, vómitos, hematurias microscópicas, aumento del nitrógeno residual, que se vigilará periódicamente en caso de coexistencia de tuberculosis renal; methemoglobinemia—si la solución está hecha mucho tiempo con lo que el PAS se oxida a metaaminofenol—, hipoprotrombinemia y síntomas de sensibilización: urticaria, exantemas, etcétera, que obligan a disminuir las dosis o a desensibilizar al enfermo.

LA HIDRAZIDA DEL ÁCIDO ISONICOTÍNICO.

La piedra de toque de toda terapéutica antituberculosa son la tuberculosis miliar y la meningitis tuberculosa, ya que nunca curan espontáneamente. La demostración incontrovertible de la eficacia de la INH en la M. T. la dan los casos curados con la administración exclusiva del quimioterápico. Nosotros, por primera vez en España, señalamos los buenos resultados de la INH oral a dosis altas (20 mg./kg./día) en el tratamiento de la M. T., en la I Reunión Médica de Levante, celebrada en Alicante en junio de 1952. En el mismo mes, RAMOS exponía sus resultados en Suiza, y poco después SORIANO y su grupo publicaban los suyos. Nosotros comenzamos a seguir este método al tener noticia inmediata de los resultados presentados por los autores alemanes al Congreso de Wiesbaden, ignorando que los profesores españoles antes citados venían utilizando el mismo método—RAMOS, con dosis más altas (40 mg./kg.) en niños; SORIANO, con dosis más bajas en adultos—sin conocimiento de los trabajos extranjeros.

INH ORAL.

Nosotros tratamos exclusivamente con INH oral, a dosis de 20 mg./kg./día, seis casos de M. T. (expuestos detalladamente en otra publicación, siendo uno de ellos el de la gráfica), de los cuales curaron cuatro y murieron dos. Uno de los casos curados

sufrió además un mal de Pott, del que mejoró extraordinariamente, quedando luego totalmente resblecido mediante una operación de Albee. Otro caso padecía además una tuberculosis pulmonar ulcerada, que curó luego mediante colapsoterapia. A continuación resumimos los

RESULTADOS OBTENIDOS EN EL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA MEDIANTE EL EMPLEO EXCLUSIVO DE INH ORAL A DOSIS ALTAS

A U T O R	Fecha	Casos tratados	C U R A D O S		Fallecidos	Tiempo de observación
			Sin secuelas	Con secuelas		
SORIANO y cols.	VI-1953	13	10	2	1	Un año.
RAMOS	VI-1953	30	21	5	4	Un año.
CID PALACIOS	II-1953	5	4	0	1	Meses.
SALA GINABREDA	IV-1953	4	1	0	3	Meses.
SPYROPOULOS	III-1953	5	5	0	0	Meses.
BÁGUENA CANDELA	IX-1954	6	4	0	2	Meses.

PEDRO PONS y BACARDÍ, al citar los resultados obtenidos por los otros autores españoles y por nosotros, comentaban el gran número de recaídas que surgen cuando se utiliza como único tratamiento la INH oral y señalaban acertadamente que ninguno de los casos publicados había pasado por la prueba decisiva del tiempo, que en la M. T. debe considerarse de dos años como límite reconstitutivo seguro. Esto ya no reza hoy para nuestros casos, ya que ninguno ha sufrido recaída ni recidiva alguna y han transcurrido más de dos años desde su curación. Así, pues, hemos probado incontrovertiblemente que la INH a dosis altas por vía oral exclusivamente puede curar la M. T.

Las dosis de INH por vía oral difieren según los autores, siendo algo mayores, con relación al peso, las aconsejadas en los niños (40 mg./kg.). Nosotros administramos 20 mg./kg./día, dosificación que mantenemos mientras el paciente no presente síntomas de intolerancia, hasta lograr una mejoría evidente clínica y liquoral (cinco meses y medio en uno de nuestros casos). En éstos, la duración del tratamiento osciló entre los seis meses y el año.

La tolerancia a las dosis altas de INH es francamente buena, según nuestra experiencia, que comprende además de los casos de M. T. una cincuentena de tuberculosos pulmonares tratados con dichas dosis. Uno de nuestros casos hasta curar recibió un total de 258 gr. de INH, ¡más de 5.000 comprimidos!, no presentando más que esporádicamente prurito y visión turbia, que cedían al disminuir la dosis durante unos días. Aparte de estas manifestaciones de intolerancia, más frecuentemente hemos visto vómitos y mareos en ortostatismo, quizá debidos a la inhibición de la tiraminoxidasa por la INH, admitiendo que la oxidación de la misma represente un escalón intermedio en la síntesis de la adrenalina (STAUB). Hemos tenido también un caso de exantema morbiliforme generalizado. RAMOS y cols. señalan albuminurias discretas, salvo en dos casos en que fueron intensas y cursaron con hematuria y cilindruuria, por lo que aconsejan la vigilancia periódica de la orina; avitaminosis, que ya no ven desde que sistemáticamente administran vitaminas a sus casos tratados; mayor frecuencia y gravedad de las infecciones a virus, y dos reacciones gravísimas, una de ellas mortal, a las transfusiones de

sangre y plasma, por lo que aconsejan abstenerse de las mismas en los enfermos tratados con INH. Dicen poder dar pronto una explicación de tan curioso hecho.

INH INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSA.

En los casos en que los vómitos hacían ineficaz la administración oral de INH, nos dió buen resultado la vía intramuscular. DE TONI la emplea sistemáticamente (cuatro inyecciones al día), pues las investigaciones de sus discípulos BUFFONI y SARDINI han demostrado que así se logran niveles más altos en LCR que con la administración oral. También se logran buenos resultados, según CHIOSSI, por vía intravenosa (dos inyecciones al día).

INH INTRARRAQUÍDEA.

Este es uno de los puntos más discutidos hoy en la terapéutica de la M. T.

La administración intrarraquídea de medicamentos en la M. T. surgió de la necesidad de alcanzar un nivel eficaz de los mismos en LCR, el cual no se lograba dándolos por otras vías. Apenas descubierta la acción antituberculosa de la INH, ELMENDORF y colaboradores demostraron que este quimioterápico, administrado por vía oral, llega en cantidades apreciables a LCR. Trabajos ulteriores de KLEE, GEHRT, BÜNGER y cols., STAUB y MOESCHLIN, utilizando tanto el método colorimétrico de KELLY y POET como el biológico de DOMAGK y cols., confirman que el nivel eficaz mínimo de INH exigible en LCR (0,1/cm³) es rebasado tras la administración oral de INH (hasta treinta veces después de dar 200 mg.). Por último, BARCLAY y sus cols., inyectando por vía intramuscular INH marcada con C¹⁴, que luego detectan en LCR, evidencian elegantemente su paso a través de la barrera hematoencefálica. La prueba clínica irrefutable de que la cantidad de INH que pasa es suficiente, la da la curación completa y sostenida durante más de dos años de nuestros casos tratados exclusivamente por vía oral.

Con el tratamiento combinado INH oral e intrarraquídea obtienen buenos resultados en la M. T.

GEHRT, HEILMEYER y cols., RAVINA y cols., cuyos resultados, así como los de TORRES GOST, analizamos en nuestro trabajo ya citado. Este último autor, con sus 100 casos, presenta la estadística de M. T. tratadas con INH más alta del mundo. Por haber influido mucho sus opiniones en un amplio sector de nuestro país y discrepar nosotros de las mismas, vamos a comentarlas. Nos mostramos acordes con su afirmación de que ni la estreptomycin sola soluciona el problema terapéutico de la M. T., ni tampoco lo hace la INH aislada, por vía oral o raquídea o por ambas, ya que, aunque salven muchos casos, fracasan en bastantes, no constituyendo por sí solas el tratamiento ideal que, según DUBOIS, "ha de ser aquel que desde el principio ofrezca el mayor número de posibilidades de curación". Ahora bien, los argumentos de TORRES GOST en favor del empleo de la INH por vía intrarraquídea no son convincentes. Aduce en apoyo de su tesis varios casos en los que la estreptomycin i. m. y la INH oral fracasaron, mejorando tras la INH intrarraquídea; pero la lectura detenida de sus historias clínicas muestra que no se rebasaban las dosis de 10 mg. de INH/kg./día, por lo que, si la estreptomycin i. m. no llega a las dosis habituales en cantidad suficiente a LCR y las dosis de INH no eran altas, se explican los fracasos por falta de un nivel eficaz de una u otra sustancia en LCR. Hubiera sido necesario dar dosis más altas de INH por vía oral para aseverar el fracaso de esta vía.

¿Hay que dar, pues, o no hay que dar INH por vía intrarraquídea? Los estudios antes citados demuestran que, tras la administración oral de INH a dosis altas, el nivel en LCR es eficaz. Nuestra estadística muestra la curación a largo plazo de cuatro casos de M. T. tan sólo con INH oral, mas también la existencia de dos fracasos irreparables. El dilema, como ya dijimos en otra ocasión, es éste: ¿Resuelve la administración intrarraquídea de INH los casos en que fracasan las dosis altas por vía oral, en cuyo caso habría que inyectarla sistemáticamente por aquella vía ante la posibilidad del fracaso, o cuando no se tiene éxito con las dosis altas por vía oral se debe no a falta de paso a LCR, sino a otras causas, y entonces se impone el tratamiento combinado? La eficacia de la INH intrarraquídea no admite duda; díganlo si no los casos de GEHRT, HEILMEYER y cols., RAVINA y cols., y, sobre todo, la numerosa estadística de TORRES GOST; más eficaz no es sinónimo de indispensable. Lo prueban, entre otros, nuestros casos curados por vía oral. Si en ellos hubiésemos administrado INH intrarraquídea, se habría atribuido el éxito al tratamiento combinado, cuando en realidad tan sólo el oral fué suficiente. ¿No lo hubiera sido, a lo mejor, en los casos de éxito de los autores que acabamos de citar? La condición de indispensable se hubiera evidenciado si, tras fracasar la INH oral a dosis altas, su administración intrarraquídea hubiese resuelto el problema, o bien en estadísticas comparativas. Y ello, que sepamos, no lo ha hecho nadie. Ante esto, nuestra postura sigue siendo la de hace un año, ya que todo lo que se haga para evitar lógicamente la vía raquídea nos parece poco: "Respecto a la administración intrarraquídea de INH en la meningitis tuberculosa opinamos que ha quedado probada su eficacia, pero resta por demostrar que sea indispensable para lograr la curación".

La buena tolerancia de las meninges a la INH es evidenciada por las 12.000 inyecciones intrarraquí-

deas efectuadas por TORRES GOST sin ver ninguna reacción desagradable.

En nuestros casos, el tratamiento se prolongó hasta 2-3 meses después de la curación clínica, líquoral y electroencefalográfica totales, con lo que su duración fué de seis a doce meses; por lo tanto, la misma que con la combinación estreptomycin + PAS.

INH EN LA MENINGITIS TUBERCULOSA EXPERIMENTAL.

Sobre este punto remitimos a nuestro anterior trabajo para no prolongar éste excesivamente.

SULFONAS.

Utilizadas en combinación con la estreptomycin por COCCHI, FANCONI y DEBRÉ, se demostró que son ciertamente útiles en la M. T., mas inferiores al PAS intravenoso y a la INH, siendo, además, mucho más tóxicas, por lo que apenas se usan hoy.

Tb1 y TbVI.

Preconizados por los autores alemanes, fueron los trabajos de HEEPE y SANTELMANN los que más contribuyeron a la difusión del empleo del TbVI por vía intrarraquídea, unido a la estreptomycin y el PAS, además de utilizar estos dos últimos productos por vía intramuscular y oral, respectivamente. Con este método lograron curar 15 de 20 niños con M. T. Salvo en Alemania y algunos casos en nuestra patria, esta técnica no se extendió, y no conocemos ninguna nueva publicación sobre la misma después de utilizarse la INH. A nuestro juicio, tenía el inconveniente de que, al aumentar el número de sustancias a introducir en raquis, aumentaba paralelamente el peligro de infecciones sobreañadidas a causa de las manipulaciones técnicas.

NEOMICINA.

Este antibiótico es sumamente tóxico. Tiene una cierta eficacia en la M. T., y su uso, que se reservaba para las formas muy graves, desde que disponemos del método del PAS i. v. y de la INH, ha quedado relegado al tratamiento de las infecciones meníngeas sobreañadidas por gérmenes resistentes a otros antibióticos en el curso de la M. T. DEBRÉ, con ella, ha logrado curar algunos de estos casos.

TERAPÉUTICA COMBINADA ESTREPTOMICINA + INH + EVENTUALMENTE PAS

Los fracasos obtenidos con la INH a dosis altas exclusivamente por vía oral (dos casos nuestros) o por vía oral y lumbar (FANCONI y TORRES GOST) son una demostración evidente, dada su elevada proporción en relación con el número de casos tratados, de que *nunca se debe dar la INH como único tratamiento en la M. T., sino asociada a otros medicamentos*, siendo más argumentos a favor los expuestos al hablar de la asociación estreptomycin + PAS.

Teóricamente, la mejor terapéutica sería la "triple combinación estreptomycin + INH + PAS", teniendo nosotros siete casos curados de este modo. FANCONI, en 1952, propuso un esquema de tratamiento basado en esta triple asociación. Con ella

han obtenido también buenos resultados DEBRÉ y colaboradores, FOUQUET y cols., STAUB, WERNER y colaboradores, VALDÉS RUIZ y CLARIANA, etc. Es decir, se cumple la predicción teórica, y el problema podría parecer resuelto; pero inmediatamente surgen otras incógnitas: ¿No podrían obtenerse los mismos buenos resultados con estreptomycinina e INH solamente? ¿Permite la gran difusión de la INH y su paso a LCR la supresión de la estreptomycinina intrarraquídea sin disminuir las posibilidades de curación?

Con estreptomycinina i. m. (1 gr. diario, luego alternando y luego bisemanal) e INH oral (20 mg./kg./día, después 15, 10 y 5 mg./kg.), hemos curado cinco casos de seis tratados. El caso que falleció tiene gran interés. He aquí el resumen de su historia clínica:

L. L., de dieciocho años. Ingresó el 15-III-54 en estado comatoso, con Kernig, rigidez de nuca y una tuberculosis pulmonar úlcero-fibrosa bilateral. LCR: Proteínas, 1,43 gr. por 1.000. Células, 1.912/3. Glucosa, 0,30 gramos por 1.000. Cloruros, 6,3 gr. por 1.000. Inoculación al cobaya, +. Se inicia el tratamiento citado, desapareciendo progresiva y totalmente en dos semanas los síntomas meníngeos expuestos. A los once días de tratamiento, exantema morbiliforme, que obliga a suspender la INH durante tres días. A los veinte días de su ingreso, neumotórax espontáneo con empiema por estallido de una caverna. El enfermo comienza a empeorar y muere a los 38 días de tratamiento, presentando horas antes de su muerte el siguiente LCR: Proteínas, 0,40 gr. por 1.000. Células, 488/3. Glucosa, 0,80 gramos por 1.000. Cloruros, 6,6 por 1.000. La autopsia, practicada por la Cátedra de Anatomía Patológica (profesor, LLOMBART), confirma las lesiones pleuropulmonares y muestra la ausencia total de lesiones macroscópicas de las meninges.

Este caso demuestra, de un lado, que el tratamiento también había sido eficaz en esta meningitis, y de otro, la importancia de los factores locales en la terapéutica antituberculosa, capaces de hacer que en un mismo sujeto la tuberculosis vaya mejorando en un sector, a la par que empeora en otro.

Han obtenido asimismo buenos resultados con la estreptomycinina i. m. y la INH oral SUÁREZ PERDIGUERO, que fué el primero en recomendar este esquema terapéutico; CARMENA, BRAVO y cols. y CHOREMIS y cols. los obtienen también, añadiendo, además, estreptomycinina i. r., y TORRES GOST, INH intrarraquídea, y DE TONI, que añade ambas sustancias.

Nosotros, que ya hace un año defendíamos la justificación de continuar el ensayo de esta *doble combinación*, hoy, a la vista de los resultados ajenos y propios, creemos debe seguirse empleando. Aducíamos entonces otro argumento en favor de ella, y era el de que, si aparece resistencia a una de las drogas o si posteriormente hay que tratar otra localización tuberculosa, conviene tener un medicamento eficaz en reserva, pues si empleamos la *triple combinación*, nos jugamos todo a una carta. Mas, como no cabe opción ante un peligro cierto y otro contingente, empleamos estreptomycinina + INH + PAS, desde el principio en los casos inicialmente graves, o añadimos PAS en los que no mejoran con el ritmo habitual (gráfica 1) o empeoran en el curso de un tratamiento, por lo general, insuficiente (caso ya citado de bloqueo espinal, que ha curado al aumentar la dosis de INH oral y añadir PAS por vía rectal). Esta tesis nuestra la hemos visto lue-

go sustentada en un trabajo de MOESCHLIN, quien no sólo es partidario de la *doble combinación*, por las mismas razones que nosotros, sino que considera contraindicada la *triple combinación*.

El problema más importante y discutido hoy en la M. T. es si debe o no administrarse estreptomycinina por vía intrarraquídea. Antes de la INH era inexcusable, pues con la dosis de estreptomycinina que se podía administrar por vía i. m. la difusión a LCR no se hacía en cantidad eficaz; pero con la INH por vía oral a dosis altas si se logran niveles eficaces en LCR. Es más: cada día aumenta el número de casos curados sin inyectar estreptomycinina por vía lumbar, y en muchos, ni siquiera INH (sólo nuestra estadística recoge 15 casos curados sin ninguna terapéutica intrarraquídea). Todo ello hace que autores como SUÁREZ PERDIGUERO y CARMENA se muestren partidarios de suprimir la administración intrarraquídea de estreptomycinina, mientras que otros la siguen defendiendo (FANCONI, ROSSI, MOESCHLIN, DEBRÉ, FOUQUET y cols., BRAVO ORTEGA y cols., PEDRO PONS y BACARDÍ). TORRES GOST prescinde de dicha vía para la estreptomycinina, pero la emplea para la INH, con lo que desaparecen las ventajas de respetarla. DE TONI llega a decir: "Una técnica de cura de la M. T., que prescindiera de la introducción intrarraquídea, ya de la estreptomycinina, ya de la hidrazida, no podrá nunca, a mi parecer, llegar al porcentaje elevadísimo del 86 por 100 de curaciones en una amplia asistencia de enfermos, cual lo hemos obtenido en la Clínica Pediátrica de Génova."

Lo rotundo de esta afirmación se ve paliado —¡prudencia de maestro!— por la aclaración a mi parecer. Decimos esto porque, casi simultáneamente a la publicación de esta afirmación y su proporción de 86 por 100 de curados entre 36 tratados, RAMOS y colaboradores daban a la luz sus resultados de 87 por 100 de curaciones entre 30 casos tratados sin recurrir a la vía raquídea, SORIANO y sus cols. adoptan una posición ecléctica, negando que la estreptomycinina por vía intramuscular tenga influencia alguna sobre la meningitis en sí—posición que creemos extremada—y recomendando el tratamiento con INH oral a dosis altas, añadiendo o no, según lo aconseje el caso, estreptomycinina i. r. durante los 8-15 primeros días.

Nuestra opinión es la siguiente: La INH oral a dosis altas, sola, basta para curar ciertos casos de M. T.; en otros, fracasa. Teóricamente la adición de estreptomycinina i. m. en estos casos tampoco solucionaría el problema al no difundir en suficiente cantidad al LCR. Ahora bien, se puede replicar que cabe la posibilidad de que estas cantidades, que son insuficientes si no se da INH, al administrar ésta se potencien u obren sinérgicamente, alcanzando una eficacia que no tienen aisladamente. Esta argumentación, que sosteníamos hace un año, encontraría un apoyo [solamente experimental] en el reciente trabajo de MOESCHLIN y AUSTRIAN, en el que demuestran la acción sinérgica de dosis subterapéuticas de estreptomycinina e INH en la tuberculosis del cobayo, recogiendo y comentando, además, la literatura sobre la acción de esta asociación medicamentosa en la tuberculosis. Por otra parte, teniendo en cuenta que si en nuestros casos curados sólo con INH oral se hubiese dado estreptomycinina i. m., el éxito se habría atribuido a la "doble combinación"; únicamente una experiencia numerosa—la nuestra todavía no lo es—nos permitirá definirnos sobre si

la asociación estreptomycinina i. m. + INH oral es superior a la INH oral exclusivamente en el tratamiento de la M. T., como parecen probarlo los hechos mencionados en nuestra exposición, y sobre si la supresión sistemática de la administración intrarraquídea de estreptomycinina disminuye las posibilidades de curación. Por todo ello, basados en la experiencia ajena y propia, creemos es prematuro el aconsejar suprimir como sistema la administración i. r. de estreptomycinina, y únicamente se puede intentar desde el principio en las formas meningí-

con 0,5 gr. (en los niños, 15/25 mg./kg.) hasta la desaparición de los signos clínicos de meningitis y la normalización del LCR y del electroencefalograma.

Intrarraquídea (posiblemente superflua). (¡Emplear solamente estreptomycinina y no dihidroestreptomycinina, que irrita las meninges!)

Primera semana: 100 mg. diarios (niños, 2 mg./kg./día).

Segunda, tercera y cuarta semanas: 50 mg. diarios (niños, 1 mg./kg./día).

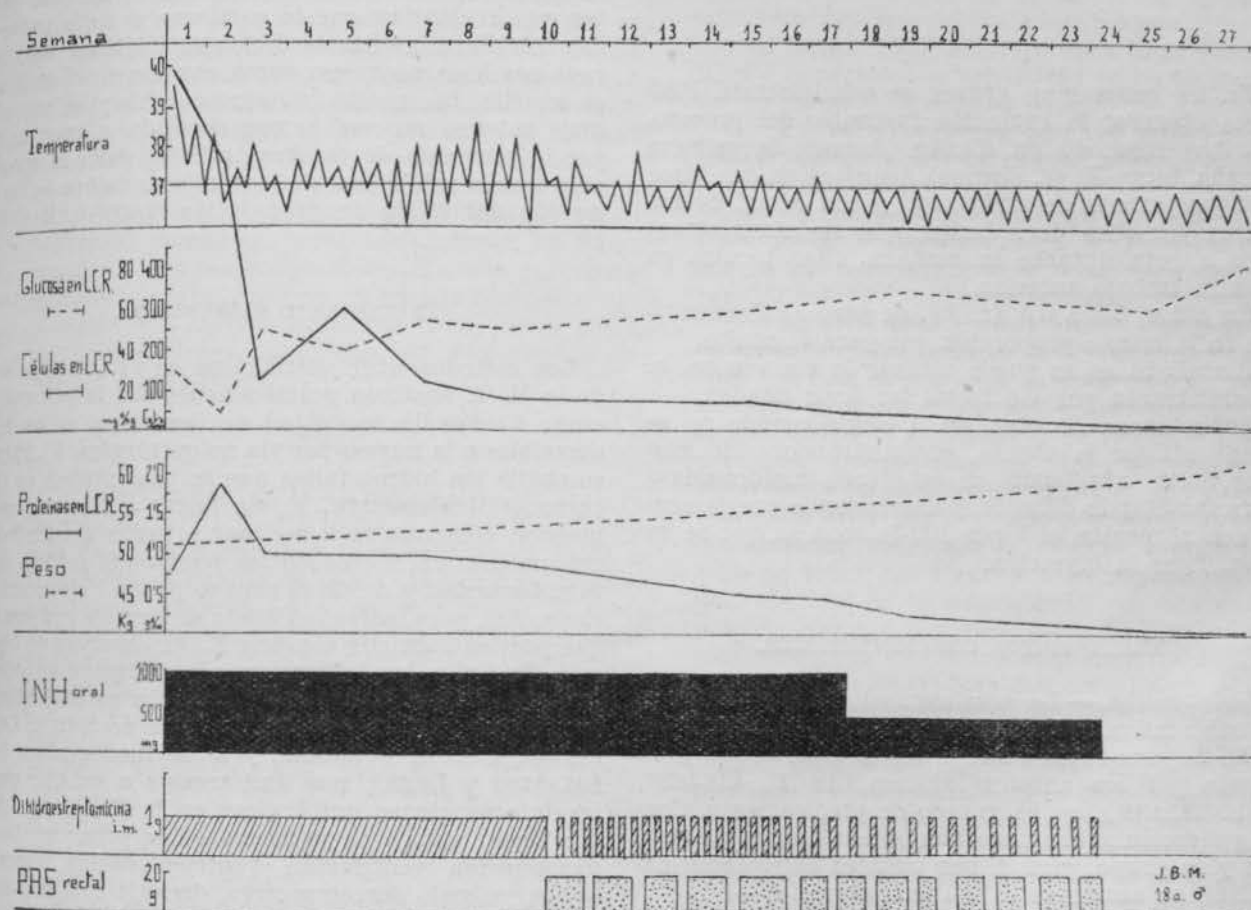


Fig. 1.—J. B., de dieciocho años, varón. Meningitis tuberculosa. Tratamiento con 1 g. diario de dihidroestreptomycinina por vía intramuscular y dosis altas (20 mg./kg.) de INH por vía oral (1.050 mg.) al día. El estacionamiento del caso tras la mejoría inicial cedió ante la adición terapéutica de PAS por vía rectal a la dosis de 20 g. diarios, cinco días de cada semana. Total de medicación administrada: INH = 148 g. Dihidroestreptomycinina = 105 g. PAS = 1.440 g.

ticas puras, pero no se debiera prescindir de ella en las meningoneuraxitis, en las que opinamos que su empleo intralumbar sigue siendo imperativo. Lo que sí acontece es que, al tomar la enfermedad un giro favorable se pueden espaciar las inyecciones más que en las pautas terapéuticas anteriores e incluso suprimirlas antes. El PAS, desde el principio, lo aconsejamos en las formas muy graves o aquellas otras que siguen un estancamiento o empeoramiento en su evolución (fig. 1). Teniendo en cuenta todo lo expuesto proponemos el siguiente

Segundo mes: 50 mg. (niños, 1 mg./kg.) tres veces por semana.

Tercer mes: 50 mg. (niños, 1 mg./kg.) dos veces por semana.

Cuarto mes y sucesivos: 50 mg. (niños, 1 mg./kg.) una vez por semana.

La administración intrarraquídea se suspenderá finalizado el primer mes, si el caso ha tomado un giro favorable, reanudándola inmediatamente en la forma expuesta ante el estancamiento o agravamiento del cuadro clínico, del LCR o del EEG.

ESQUEMA PARA EL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA.

1. Estreptomycinina.

Intramuscular: 1 gr. diario de dihidroestreptomycinina (en los niños 30/50 mg./kg. de peso/día) de una sola vez, durante dos meses; luego continuar

2. Hidrazida del ácido isonicotínico.

Oral: 20 mg./kg. de peso (en niños se puede comenzar con dosis hasta de 40 mg./kg., siendo tanto más elevada la dosis relativa cuanto menor sea su edad), repartidos en seis tomas. Esta dosis se mantendrá hasta tanto la mejoría sea muy acusada o

hasta que se presenten síntomas de intolerancia, reduciéndola entonces a 10-15 mg./kg., hasta la curación clínica y la normalización del LCR y del electroencefalograma. Esta última dosis, en casos de intolerancia, se irá reduciendo hasta dar 5 mg./kg., dosis que se mantendrá como cura de consolidación y único tratamiento hasta dos meses después de la curación y normalización citadas.

Intramuscular: 10 mg./kg. de peso, repartidos en cuatro inyecciones al día, en casos de vómitos que desaconsejen la administración oral.

3. PAS.

En los casos muy graves se administrará PAS hasta observar la evolución favorable del proceso.

Intravenoso: 40 gr. diarios (durante la primera semana, luego 30 gr. diarios) disueltos en dos litros de agua isotonica de pirógenos! y con 5 mg. de heparina por litro de solución, que se administrará gota a gota durante la mañana. (Ver técnica en nuestro trabajo anterior.)

En niños, 0,3 a 0,5 gr./kg. de peso al día disueltos en la misma proporción que para el adulto.

Rectal: Si no se puede utilizar la vía venosa, se administrarán por vía rectal las dosis citadas.

Subcutánea: Es otra vía a elegir cuando no se puede utilizar la venosa, administrándose las mismas dosis, añadiendo en este caso hialuronidasa para facilitar la difusión y anestesiando previamente con novocaína al 1 por 100 la zona en que se va a verificar la inyección.

TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS.

Tuberculina. — La administración intrarraquídea de tuberculina como tratamiento complementario de la M. T. para obrar sobre el tejido tuberculoso, propuesta por los autores ingleses (SMITH, VOLLUM, SWITHINBANK), no ha gozado de predicamento. Con su aplicación subcutánea han obtenido éxito CHOREMIS y su grupo, pero al dar también estreptomycin y su acción es difícil de valorar.

Estreptokinasa-estreptodornasa. — Con la aplicación de estos fermentos por vía lumbar, propuesta por CATHIE y MACFARLANE para disolver exudados organizados, hemos visto reacciones hemorrágicas que nos han hecho abandonarla.

Cortisona. — La combinación de esta hormona con los distintos fármacos antituberculosos ha dado buen resultado en cinco casos de SHANE y RILEY, resolviendo un bloqueo subaracnoideo en uno de los enfermos. Aparte de su acción frenadora sobre el tejido cicatrizal, en nuestro sentir, parte de la acción favorable de la cortisona podría explicarse así: La M. T. entra dentro de las denominadas *salt losing conditions* por los autores anglosajones, habiendo en ello una hipoclororrraquia como consecuencia de la hipocloremia, que forma parte a su vez de la hiposmolaridad e hipoelectrolitemia de los líquidos del cuerpo (MERRITT y FREMONT-SMITH). Estas alteraciones serían debidas, en ocasiones, a los vómitos repetidos, pero se originan sobre todo a causa de la sal que se pierde por el riñón como consecuencia de la alteración existente en la parte proximal de los túbulos en la M. T. (RAPOPORT y colaboradores), alteración condicionada a su vez por un trastorno de la interacción iónica, muy posiblemente de punto de partida hipotalámico, ya que la

intensidad de la clororrraquia suele cursar paralelamente a la de los trastornos vegetativos (TAPIE y colaboradores). Esta pérdida de sal sería contrarrestada por la acción retenedora de la misma que ejerce la cortisona. Ahora bien, nosotros, con MOESCHLIN y J. BÁGUENA, hemos demostrado que esta hormona disminuye la producción de anticuerpos; MACH y JANBON y BERTRAND han visto la aparición de diseminaciones tuberculosas con afectación de las meninges, y FREEMAN y cols., empeoramientos de tuberculosis pulmonares por el empleo de ACTH, y, por fin, JAWETZ acaba de publicar datos que evidencian que la cortisona a dosis pequeñas interfiere la eficacia de los antibióticos, todo lo cual nos hace aconsejar suma cautela en el empleo de aquélla. En un caso nuestro con bloqueo espinal muy extenso no nos hemos decidido a ensayarla por la presencia de escaras tróficas, dada la conocida acción inhibitoria de la cortisona sobre la formación del tejido de granulación (LEVINE, BAKER, MEIER y cols.).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

Los métodos neuroquirúrgicos en el tratamiento de la M. T. nacieron prácticamente con la estreptomycin: a) Por la necesidad de llevarla a sitios no accesibles a la misma por vía quirúrgica, b) Para combatir las hidrocefalias que se presentaban en el curso del tratamiento. Y, sin llegar a alcanzar esplendor, comenzaron a declinar a partir del perfeccionamiento en la terapéutica puramente médica de la enfermedad y desde el empleo de los quimioterápicos. Así, pues, salvedad hecha de los tuberculomas que puedan coexistir con una M. T., cada vez se ven más limitadas las indicaciones quirúrgicas en este proceso. No pudiéndonos extender en su discusión, por lo que remitimos a los trabajos de SMITH, LE PINTRE, COCCHI y CAIRNS, y a las monografías de SALVAING y DEBRÉ, nos limitaremos a señalar que las intervenciones quirúrgicas en la M. T. son de dos tipos: paliativas y directas. Las primeras (trapanopunción ventricular, ventriculostomía supra-óptica, colgajo descompresivo, drenaje continuo de los ventrículos, intubación del espacio subdural) tienen un fin descompresivo en casos de acentuada hipertensión craneal. De todas las citadas, la primera es la más sencilla, y su eficacia, aunque indudable, es muy transitoria. CAIRNS, por la intensa hidrocefalia reactiva que suele acompañar a la inyección intrarraquídea de tuberculina, consideraba preceptivo, si se empleaba ésta, el practicar orificios de trépano en el cráneo. Esta recomendación, que data menos de tres años ha, iba a tener la misma supervivencia que su autor, ya que el gran cirujano inglés nos dejaba para siempre en julio de 1952.

Las intervenciones directas tienen por finalidad: unas, destruir los plexos coroideos en caso de lesión masiva de los mismos, mas han sido abandonadas; otras, llevar la estreptomycin a zonas donde no llega inyectada por otras vías, en caso de hidrocefalia por bloqueo de la base, ya sea de la cisterna optoquiasmática (abordada por un colgajo frontal derecho), ya sea de las cisternas pontocerebelosas (abordadas por la fosa posterior), todo ello con mucho traumatismo para el escaso éxito que se obtiene; otras, en fin, tienden a liberar el nervio óptico del magma fibrocaseoso, que le envuelve y lesiona, conduciendo a la ceguera. Es aquí donde la neurocirugía de la M. T. obtiene sus resultados más bri-

llantes, siendo la ceguera una de las pocas indicaciones quirúrgicas que hoy subsisten, junto con los casos de hipertensión craneal acentuada.

A propósito de estas cegueras de la M. T., queremos hacer una sugerencia final. En presencia de toda baja acentuada de la agudeza visual, acompañada de palidez papilar en una M. T., se impone la liberación quirúrgica del nervio óptico. Mas creemos que vale la pena intentar un ensayo. Hace unos meses, una persona muy allegada a nosotros sufrió una neuritis óptica bilateral a virus, con dramática disminución progresiva de la visión. Fracasadas la aureomicina y las soluciones hipertónicas por vía intravenosa, antes de realizar la operación propusimos el tratamiento con cortisona, dadas sus propiedades antiflogísticas. Su administración oral y retrobulbar hizo que ya a las cuarenta y ocho horas se registrase una evidente mejoría, llegándose en unos días a la curación total. Puesto que el componente vasomotor y el edematoso (BONNET y cols. y SALVAING) juegan un papel destacado en las meningoneuritis ópticas tuberculosas, estaría justificado, en nuestro sentir, ensayar en ellas la cortisona, pues la ceguera es motivo suficiente para que se corran los riesgos, antes apuntados, de administrar esta potente hormona.

EPÍLOGO.

La introducción de la estreptomycin en la terapéutica de la M. T. dió lugar a que esta enfermedad, de curso subagudo e inexorablemente fatal, se transformase en una de curso crónico que, además, curaba en una proporción mayor o menor de casos. A lo largo de nuestra exposición nos hemos esforzado en resaltar estos aspectos nuevos de la enfermedad, debidos a la estreptomycin, pero originados por el proceso tuberculoso; es decir, que la estreptomycin no ha producido directamente los nuevos cuadros clínicos que hoy vemos en la M. T. (excepción hecha de las lesiones del VIII par), sino que, al combatir etiológicamente el proceso—muchas veces sin aniquilarlo—, ha permitido que siga evolucionando hasta estadios en otra época no observables por acaecer antes la muerte. En sentido nosológico estricto, pues no estamos ante una entidad nueva, sino frente a aspectos nuevos—inéditos, si se me perdonara la impropiedad del vocablo—de la enfermedad. Mas los nuevos quimioterápicos eficazmente antituberculosos, en especial la INH, han impuesto todavía un nuevo giro a la M. T. *La enfermedad que de subaguda pasó a ser crónica y curable en ocasiones, se está convirtiendo ahora en subaguda de evolución favorable, todo ello gracias a los avances terapéuticos.* ¡Realmente somos más afortunados que WHYTT, quien confesaba “nunca haberlo sido tanto como para curar un paciente que hubiese tenido con certeza los síntomas que denotan la hidrocefalia aguda de los ventrículos cerebrales”!

CONCLUSIONES.

- 1.º El tratamiento de la M. T. por la estreptomycin, al convertir un proceso subagudo mortal en crónico, curable en ocasiones, no ha dado lugar a una enfermedad nueva en sentido nosológico estricto, sino que, al prolongar su curso, ha permitido la aparición en la escena clínica de aspectos nuevos.
- 2.º La introducción de la INH en la terapéutica

de la M. T. está haciendo que esta enfermedad se transforme en subaguda favorable.

3.º Con la asociación estreptomycin + INH, aplicada durante suficiente tiempo, ha disminuido grandemente el número de recaídas, recidivas y secuelas, las cuales son aspectos nuevos de la enfermedad.

4.º Las complicaciones, salvo las infecciones secundarias del LCR por el tratamiento intrarraquídeo, no constituyen, en general, aspectos nuevos de la enfermedad.

5.º El pronóstico de la M. T. ha variado por completo con las nuevas medicaciones. Una enfermedad inexorablemente fatal hace unos pocos años, llega a curarse en la actualidad en un 90-96 por 100 de los casos.

6.º La estreptomycin por vía intramuscular e intrarraquídea puede curar totalmente la M. T., pero lo logra en pocos casos.

7.º La terapéutica combinada estreptomycin intramuscular e intrarraquídea + PAS intravenoso era la que arrojaba mayor proporción de curaciones (90 por 100) antes de la INH.

8.º La INH oral a dosis altas ha logrado curar totalmente varios casos de M. T. (cuatro casos nuestros, con más de dos años de observación), pero por fracasar en otros en elevada proporción, además de la posibilidad de aparición de resistencias por parte del bacilo, sustentamos que nunca se debe dar INH como única terapéutica de la M. T.

9.º La INH por vía oral a dosis altas difunde en cantidad suficiente a líquido cefalorraquídeo para no tener que recurrir a su administración intrarraquídea. Se ha demostrado que ésta es eficaz, pero no que sea indispensable para lograr mejores resultados que con la vía oral exclusivamente.

10.º El mejor tratamiento actual de la M. T. parece ser la asociación de la estreptomycin y la INH a dosis altas.

11.º La administración intrarraquídea de estreptomycin era inexcusable antes de la INH. En la actualidad todavía no hay suficiente número de casos tratados sin utilizar la vía intrarraquídea que demuestren se puede prescindir de la misma sin disminuir las posibilidades de curación. Entre tanto se llegue a una conclusión, creemos aconsejable su empleo, si bien durante menos tiempo que en los métodos anteriores. (Ver nuestro esquema terapéutico.)

12.º No juzgamos aconsejable la adición de PAS a la doble combinación estreptomycin + INH más que en los casos muy graves o en los que no mejoran o se agravan con la terapéutica aconsejada.

13.º El tratamiento quirúrgico de la M. T. ve disminuir rápidamente, debido a los nuevos antituberculosos, sus indicaciones, las cuales han quedado reducidas a las operaciones descompresivas en casos de acentuada hipertensión craneal con hidrocefalia y a las cegueras por meningoneuritis óptica. En este último caso proponemos el ensayo previo de la cortisona.

BIBLIOGRAFIA

- ALVAREZ-SALA MORIS, J. L., VALLADOLID DEL VAL, A., ARRIBAS-JIMENO, T., ALVAREZ ALVAREZ, C., DIAZ FLÓREZ, J. M. y GONZÁLEZ ALVAREZ, J.—Rev. Enf. Tórax, 1, 351, 1952.
BÁGUENA CANDELA, J., MOESCHLIN, S. y BÁGUENA CANDELA, R.—Acta Endocrinol. (Dinamarca), 15, 379, 1954.
BÁGUENA CANDELA, R.—Med. Esp., 27, 285, 1952.
BÁGUENA CANDELA, R.—Comunicación a la I Reunión de Médicos de Levante, Alicante, junio de 1952.
BÁGUENA CANDELA, R.—Sesiones Clínicas del Cuerpo Municipal de Beneficencia y Sanidad de Valencia, Sesión del 22-XI-52.

- BÁGUENA CANDELA, R.—Med. Esp., 29, 412, 1953.
 BÁGUENA CANDELA, R.—Med. Esp., 30, 95, 1953.
 BAKER, B. L.—Symposium (loc. cit.).
 BARCLAY, W., ERBET, K. H., LE ROY, G. V., MANTHEL, R. W. y KOTH, L. J.—J. Amer. Med. Ass., 151, 1,334, 1953.
 BERNARD, E., KREIS, B., LOTTE, A., CHICHE, P. y PALEY, P.—Sem. Hôp. Paris, 25, 2,053, 1949.
 BERTRAND, I. y MEDAKOWITZ, G.—Ann. Med., 15, 419, 1924.
 BONNET, P., BONAMOUR, G., CHAUVIRE, E. y BONNET, J. L.—J. Méd. Lyon, 29, 423, 1948.
 BOSCH, PÉREZ, A. V. y BACARDÍ NOGUERA, R.—Rev. Esp. Oto-Neur. Oftalm., 12, 333, 1953.
 BRAVO ORTEGA, A., PUEYO GARCÍA, A. y MARTÍNEZ MARTÍNEZ, A.—Rev. Clin. Esp., 51, 397, 1953.
 BRISSAUD, H. E.—"Dosage de la streptomycine dans les humeurs". En el libro del C. I. E. (loc. cit.).
 BUFFONI, L.—Il Lattante, 11, 1952.
 BUFFONI, L. y SARDINI, G.—Il Lattante, 11, 1952.
 BUMM, P. A.—Amer. J. Med. Sci., 216, 286, 1948.
 BÜNGER, P.—Cit. SCHMIDT-ROHR (loc. cit.).
 BÜNGER, P., LASS, A. y MÜLLER, G.—Dtsch. Med. Wschr., 77, 1,162, 1952.
 CAIRNS, H., SMITH, H. V. y VOLLUM, R. L.—J. Amer. Med. Ass., 144, 92, 1950.
 CAIRNS, H. y TAYLOR, M.—Proc. Roy. Soc. Med., 42, 155, 1949.
 CARMENA VILLARTA, M.—Medicamenta, 11, 309, 1953.
 CATHALA, J. y BASTIN, R.—Presse Méd., 56, 118, 1948.
 CATHIE, J. A. B. y MACFARLANE, J. O. W.—Lancet, 2, 784, 1950.
 CAUSSE, R.—Cit. DEBRÉ (loc. cit.).
 CID PALACIOS, J.—Med. Esp., 29, 150, 1953.
 C. I. E. (Centro International de l'Enfance).—"Le traitement par la streptomycine des tuberculoses aiguës de l'enfant". Paris, 1950.
 COCCHI, C.—"Mode d'introduction des antibiotiques dans la méningite tuberculeuse". En el libro del C. I. E. (loc. cit.).
 COOKE, DUMPHY y BLAKE.—Cit. por B. LORENZO VELÁZQUEZ en "Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología Experimental". Edit. Científico-Médica. Barcelona, 1950.
 CORNILL, L., MATTEI, L., GASTAUT, H. y PAYAN, H.—Arch. Méd. Gén. et Trop., 27, 29, 1950.
 CRISTAU y POUMEAU-DEUILLE.—Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 42, 1,494, 1926.
 CROS CAMPILLO, T.—Acta Endocrinol. Ibérica, 1, 298, 1951.
 CHANTEMESSE, A.—"Étude sur la méningite tuberculeuse de l'adulte (des formes anormales en particulier)". Tesis de París, 1894.
 CHAPAT, J., PASSOUANT, P., BRUNEL, D., LATOUR, H. JEAN, R., CADILHAC, J. y CARLI, G.—Arch. Franç. Pédiat., 10, 4, 1953.
 CHIOSSI.—Cit. BUFFONI y SARDINI (loc. cit.).
 CHOREMIS, K.—"Éléments du pronostic de la méningite tuberculeuse". En el libro del C. I. E. (loc. cit.).
 CHOREMIS, C., PADIATELLIS, K., PRIFPIS, N., ALAMANIS, J. y DANILATOU, C.—Acta Paed. Helv., 7, 55, 1952.
 CHOREMIS, C., PADIATELLIS, K., PRIFPIS, N. y ALAMANIS, J.—Rev. Esp. Ped., 9, 723, 1953.
 DADDI, G.—"Dosage de la streptomycine dans les humeurs". En el libro del C. I. E. (loc. cit.).
 DEBRÉ, R. y BRISSAUD, H. E.—"Meningite tuberculeuse & Tuberculose miliaire de l'enfant. Leur traitement". Ed. Masson. Paris, 1953.
 DEBRÉ, R., BRISSAUD, H. E., NOUAILLARD, H. y NAVEUA, M.—Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 68, 1,072, 1952.
 DECOURT, J., GUILLEMIN, J., CANIVET, J., SIBERTIN-BLANC, J., JUPEAU, M., VILLIAUMEY, J. y CLEAVANCE, L. G.—Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 56, 128, 1948.
 DOMAGK, G., OFFE, H. A. y SIEFKEN, W.—Dtsch. Med. Wschr., 77, 573, 1952.
 DUBOIS, R.—"Posologie générale et traitement de la méningite tuberculeuse". En el libro del C. I. E. (loc. cit.).
 ELMENDORF, D. F., CAWTHON, W. U., MUSCHENHEIM, C. y McDERMOTT, W.—Am. Rev. Tuberc., 65, 429, 1952.
 EUZIERE, J., VIDAL, J., VIALLEFONT, H. y GUIBERT, H.—Ann. Médico-psychol., 2, 198, 1943.
 FANCONI, G.—Helv. Paed. Acta, 7, 540, 1952.
 FANCONI, G. y LÖFFLER, W.—"Streptomycin und Tuberculose". Benno Schwabe, Verlag. Basilea, 1948.
 FOUQUET, J., HEIMAN, V. y CORNU, P.—Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 68, 1,288, 1952.
 FREEMAN, S., FERSHING, J., WAANG, C. C. y SMITH, L. C.—Proc. I Clinical ACTH Conference. Blakinston C.° Filadelfia, 1950.
 GEHRT, J.—Dtsch. Med. Wschr., 77, 901, 1952.
 GLUCK, G. y GARAU, B.—Rev. Neurol., 11, 219, 1933.
 HEEPE, F. y SANTELMANN, T.—Dtsch. Med. Wschr., 76, 1,015, 1951.
 JANBON, M. y BERTRAND, L.—Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 68, 712, 1952.
 JANBON, M., BERTRAND, L. y SALVAING, J.—Presse Méd., 50, 720, 1951.
 JAWETZ, E.—A. M. A. Arch. Int. Med., 93, 850, 1954.
 JOUSSET, TH.—"Étude et traitement de la méningite tuberculeuse". Tesis de París, 1933.
 KELLY, J. M. y PORT, R. B.—Am. Rev. Tuberc., 65, 484, 1952.
 KLEE, P.—Dtsch. Med. Wschr., 77, 578, 1952.
 KOCH, O.—Beitr. Klin. Tuberk., 94, 113, 1940.
 LEVINE, R.—Symposium (loc. cit.).
 LOEWE, M.—"Tuberculose des plexus choroïdes et forme comateuse de la méningite tuberculeuse". "Cliniques Médicales de l'Hôtel-Dieu de Paris". Edit. Masson. Paris, 1906.
 LÖFFLER, W.—Rev. Méd. Suisse Rom., 72, 7, 1952.
 LÖFFLER, W. y MOESCHLIN, S.—Schweiz. Med. Wschr., 80, 365, 1950.
 LÖFFLER, W., MOESCHLIN, S. y ZOLLIKOFER, H.—Dtsch. Med. Wschr., 77, 542, 1952.
 LÖFFLER, W. y PIOTTI, A.—"En Streptomycin und Tuberculose" (loc. cit.).
 MACH, R. S.—Schweiz. Med. Wschr., 81, 155, 1951.
 MARINESCO.—Cit. SALVAING (loc. cit.).
 MATTEI, CH., GASTAUT, H., PAYAN, H., BALOZET, P. y CHOUX, J.—Presse Méd., 59, 1,056, 1951.
 MEIER, R., GROSS, F., DESAULLES, P. y SCHÄR, B.—Symposium (loc. cit.).
 MERRIT, H. H. y FREMONT-SMITH, F.—"The Cerebrospinal Fluid". W. B. Saunders C.° Philadelphia, 1951.
 MEYER, E.—Sem. Hôp. Paris, 26, 850, 1950.
 MOESCHLIN, S.—Schweiz. Z. Tuberk., 10, 346, 1953.
 MOESCHLIN, S. y AUSTRIAN, H.—Schweiz. Z. Tuberk., 11, 56, 1954.
 MOESCHLIN, S., BÁGUENA CANDELA, R. y BÁGUENA CANDELA, J.—Symposium (loc. cit.).
 MOESCHLIN, S., BÁGUENA CANDELA, R., BÁGUENA CANDELA, J. y FORELL, M.—Verh. Dtsch. Gess. Inn. Med., 58. Kongress, 1952.
 MOESCHLIN, S., PELÁEZ REDONDO, J., HUGENTHOLER, F., BÁGUENA CANDELA, R., BÁGUENA CANDELA, J. y DEMIRAL, E.—First International Kongress for Allergy. Zürich, 1951.
 MOESCHLIN, S. y LÖFFLER, W.—Helv. Med. Acta, 18, 441, 1951.
 PEDRO PONS, A. y BACARDÍ NOGUERA, R.—Prog. Terap. Clin., 7, 253, 1954.
 PERON, A.—Arch. Gen. Méd., 412, 1898.
 RAMOND, L.—"La méningite tuberculeuse de l'adulte". Conférences de Clinique Médicale Pratique, segunda serie, 1926.
 RAMOS, R. y BALLABRIGA, R.—Comunicación a la Reunión Anual de la Sociedad Suiza de Pediatría, junio 1952.
 RAMOS, R., BALLABRIGA, A. y CONCEJÓN, J. L.—Arch. Pediatría, 2, 803, 1952.
 RAMOS, R., BALLABRIGA, A., TORRES MARTY, L., IRIONDO SERRA, M. y CONCEJÓN, J. L.—Arch. Pediatría, 2, 687, 1952.
 RAMOS, R., TORRES MARTY, L., CLARIANA, DE LA IGLESIA, VIGUETE, CONCEJÓN, IRIONDO y ROCA.—Arch. Pediatría, 3, 687, 1953.
 RAPOPORT, S., WEST, C. D. y BRODSKY, W. A.—J. Lab. Clin. Med., 37, 550, 1951.
 RAVINA, A., PESTEL, M. y LE JOUBIQUX, E.—Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 68, 1,082, 1952.
 RICH, A. R. y MAC CORDOCK, H. A.—Bull. Johns Hopk. Hosp., 42, 5, 1933.
 RISER, M., GLEIZES, H. y SALLES, M.—Rev. Oto-Neuro-Ophthalm., 21, 438, 1949.
 ROSSI, E. y STÖCKLI, A.—Helv. Paed. Acta, 8, 451, 1953.
 SALA GINABREDA, J. M.—Medicina Clin., 20, 223, 1953.
 SALVAING, J.—"La tuberculose méningée traitée par streptomycine". Edit. L'Expansion Scientifique Française, s. l., 1952.
 SARNO, A., PIAGGIO BLANCO, R. A. y ARTAGAVITYIA, A.—"Las meningitis tuberculosas del adulto". Edit. El Siglo Ilustrado. Montevideo, 1940.
 SCHMIDT-ROHR, H.—Tuberk. Artz, 8, 353, 1952.
 SEDALLIAN, P., MARAL, R. y EXBRAYAT, CH.—J. Méd. Lyon, 643, 1950.
 SHANE, S. J. y RILEY, C.—New Engl. J. Med., 249, 829, 1953. (Cit. Bol. Int. Atib., 2, 3, 1954.)
 SMITH, H. V. y DANIEL, P.—Tubercle, 28, 64, 1947.
 SMITH, H. V. y VOLLUM, R. L.—Lancet, 2, 275, 1950.
 SMITH, H. V., VOLLUM, R. L. y CAIRNS, H.—Lancet, 2, 627, 1948.
 SORIANO, M., GONZÁLEZ RIBAS, M., CASANOVAS, P., TRUJOLS, A. y VINTRÓ, P.—An. Med. y Cir., 28, 79, 1952.
 SORIANO, M., GONZÁLEZ RIBAS, M., CASANOVAS, P., TRUJOLS, A. y VINTRÓ, P.—An. Med. y Cir., 28, 81, 1952.
 SORIANO, M., GONZÁLEZ RIBAS, M., CASANOVAS, P., TRUJOLS, A. y VINTRÓ, P.—Med. Clin., 20, 354, 1953.
 SPYROPOULOS, N. I., MAROUDAS, I. D. y BECHRAKIS, G.—Presse Méd., 61, 464, 1953.
 STAUB, H.—"Chemotherapie der Tuberkulose". Schweiz. Med. Wschr., 83, 531 y 551, 1953.
 STROESCO y LLOVERAS, A.—Arch. Argent. Neurol., 18, 98, 1938.
 SUÁREZ PERDIGUERO, M.—Rev. Esp. Pediatría, 8, 869, 1952.
 SWITHINBANK, J., HONOR, H. V. y SMITH, R. L.—J. Path. Bact., 65, 565, 1953.
 SYMPOSIUM über die Beeinflussung des reaktiven Geschehens durch Hypophyse und Nebennierenrinde. Celebrado por la Schweiz. Akad. Med. Wissensch. Zürich, 1951.
 TAPIE, J., MONNIER, J., DELAULDE, A. y GONTIER, M.—Presse Méd., 58, 809, 1950.
 TONI, G. DE.—Rev. Esp. Pediatría, 9, 723, 1953.
 TORRES GOST, J.—Rev. Ibys, 11, 6, 1953.
 TORRES GOST, J.—Rev. Esp. Tuberc., 22, 171, 1953.
 VALDÉS RUIZ, M. y CLARIANA PASCUAL, S.—Rev. Clin. Esp., 51, 48, 1953.
 WALTER, A. M., SCHMID, F. y HEILMEYER, L.—Dtsch. Med. Wschr., 77, 1,257, 1952.
 WHYTT, R.—"Observations on the dropsy in the brain". Edimburgo, 1768.
 ZOLLINGER, H. U.—"Die pathologische Anatomie der Meningitis tuberculosa und der Miliartuberculose nach Streptomycinbehandlung". En "Streptomycin und Tuberkulose", dirigido por FANCONI y LÖFFLER (loc. cit.).