

Tratamiento de la Meningitis Por Hemophilus Influenzae

Estado Actual de la Cuestión. — Nuevas Perspectivas de Pronóstico. — Asociación Sulfamida -Penicilina.

Prof. Dr. José Bonaba,

Director del Instituto de Clínica Pediátrica e Higiene Infantil "Dr. Luis Morquio". Montevideo, Uruguay

{De la Revista Pediatría de las Américas}

(Continúa)

La sulfadiazina se da durante estas primeras 24 horas por vía intravenosa a la dosis de 0 gr. 30 por kilo diluida en suero Ringer; luego se da por vía oral a la dosis de 10 centigramos por kilo, hasta 7 días después de la esterilización del líquido. Es interesante el porcentaje de curaciones según la edad:

9 casos de 3 a 7 meses.	—22 %	de curaciones.
11 casos de 7 a 12 meses.	—82 %	de curaciones.
19 casos de 1 a 2 años.	—89 %	de curaciones.
20 casos de 2 a 3 años.	—75 %	de curaciones.
6 casos de 3 a 4 años.	—83%	de curaciones.
7 casos de 4 a 5 años.	—100%	de curaciones.
3 casos de más de 5 años	— 66%	de curaciones.

TOTAL. — 75 casos con 57 curaciones. (76%). Promedio de los mayores de 7 meses: 82% de curaciones.

Para explicar esta notable influencia de la edad en el pronóstico, Alexander considera como factor principal las dificultades del diagnóstico' de meningitis en el lactante menor, lo que ocasiona el retardo en la intervención terapéutica, cuando las lesiones son ya irreparables. No cree que se trate de una vulnerabilidad mayor de los lactantes tiernos, ni de su incapacidad de utilizar los anticuerpos administrados con su suero.

Además presenta 18 enfermos que recibieron este tratamiento después de varias semanas de haber sido tratados con sulfamida exclusivamente o asociada con suero de caballo: de estos 18 enfermos curaron 12. La autora ha visto en varios casos una reaparición de la fiebre y un aumento de las células y albúmina en el líquido céfalo-raquídeo que permanece estéril y cuya

glucosa y cloruros persisten normales; estos episodios pasan en pocos días; los consideran como reacciones localizadas de las meninges producida por el suero.

La autora cree que en los niños el tratamiento óptimo es el tratamiento combinado con sulfadiazina y anticuerpos específicos en suero de conejo.

Experimentalmente el poder de protección del ratón contra el hemophilus influenzae por la sulfanilamida es inferior al de la sulfadiazina; la sulfadiazina y el suero Alexander no difieren apreciablemente en su acción; la asociación de los dos agentes, sulfadiazina y suero, es muy superior a la de cualquiera de ellos usado exclusivamente.

Alexander- insiste sobre el comportamiento semejante de los neumococos y hemophilus influenzae en cuanto a su mecanismo de acción patógena: los gérmenes están rodeados por una atmósfera de un polisacárido específico, que pasa a los líquidos orgánicos; el organismo forma contra él los anticuerpos específicos, necesarios para la neutralización y la curación. La neutralización del polisacárido del germen mediante el anticuerpo del suero da lugar al fenómeno de la tumefacción de la cápsula.

Los laboratorios de los hospitales de niños deberían estar provistos, según Alexander, de sueros específicos para el diagnóstico de los tipos de neumococo, meningococo y hemophilus influenzae.

Blumberg, Tannenbaum y Gleich publican la experiencia de 7% años de el Harlem Hospital de New York (1936 a 1940). Son 11 niños, cuya edad oscila entre 10 meses y 4V2 años; todos fueron tratados con sulfamidas; los 6 primeros enfermos fueron tratados además con suero anti-hemophilus por vía intra-raquídea, intravenosa o por ambas vías; todos fallecieron. Los 5 últimos fueron tratados por el método de rutina establecido en el Harlem Hospital: precozmente, inyección intravenosa continua de 5% de glucosa en suero fisiológico; una dosis total diaria de sulfadiazina sódica al 5% en agua destilada (20 centigramos de sulfadiazina sódica por kilo, fraccionados en dosis cada 4 horas, siendo la dosis inicial la mitad de la dosis diaria); la terapéutica intravenosa se continúa hasta mejoría, continuando luego la administración de sulfamida por vía oral; si no hay mejoría después de 48 horas, se agrega suero anti-hemophilus. De estos 5 enfermos, dos curaron mediante la sulfadiazina sódica exclusivamente: los otros tres curaron también con sulfadiazina y suero antihemophilus.

Mac Lemoire, Wadded y Whitehead presentaron una estadística de 8 enfermos con 7 curaciones mediante suero específico tipo y sulfadiazina (salvo uno que recibió sulfatiazol); atribuyen la curación al suero específico y la muerte de uno de los enfermos al empleo tardío del suero y a la otitis purulenta bilateral.

R. Valledor (Febrero 1944) presenta 7 observaciones de meningitis por hemophilus con 2 curaciones. En los 5 primeros casos fallecidos utilizó la sulfanilamida, la sulfapiridina en dosis heroicas, el suero Sharp & Dohme más complemento y transfusiones repetidas. Uno de los casos curados fue tratado exclusivamente con sulfadiazina (peso 11 kgrs. 400; dosis total de sulfadiazina 372 gramos en 31 días). El segundo caso (niña de 7 años y 18 kilos) recibió 923 gramos de sulfadiazina en 115 días, 18 gramos de sulfanilamida, 27 gramos de sulfapiridina, 505 ce. de sulfapiridina sódica el 5% endovenosa y además 50 miligramos de suero Alexander, transfusiones repetidas e intensa hidratación.

Resumiendo la experiencia conocida hasta el presente sobre el tratamiento de las meningitis por hemophilus influenzae puede afirmarse que en el momento actual el mejor tratamiento de esta afección consiste en la administración precoz de la sulfadiazina a dosis suficiente y mantenida por vías intravenosa y oral, asociada a la administración de suero de conejo anti-hemophilus, a dosis conveniente, por vía de preferencia intravenosa. Este tratamiento ha producido el viraje de las estadísticas, desde más del 90% de mortalidad hasta el 82% de curaciones en niños mayores de 7 meses; 76% sobre el total de los niños de cualquier edad y el 22% de curaciones en los menores de 7 meses. Tal, es el balance que puede presentarse hoy.

He aquí las indicaciones del Informe de la Comisión de Procedimientos Terapéuticos para las Enfermedades Infecciosas de la Academia de Pediatría (Noviembre de 1943).

"A.—Pruebas: tipo B. Se encuentra el germen de la Influenza en frotis y cultivos; usar para el diagnóstico y el suero específico como en el método de Neufeld para identificar los neumococos."

"B.—Inmunización activa: no hay."

"C.—Inmunización pasiva."

"Tratamiento.—Dosis inicial masiva de sulfanilamida (2 miembros de la Comisión prefieren la sulfadiazina), suficiente para elevar la concentración en la sangre a 10-20 mgrs. por 100."

"Usar suero (conejo) Alexander específico anti-hemophilus influenzae tipo B, dosificado a 25 miligramos de nitrógeno anticuerpo precipitable por dosis. Dar una dosis de suero intravenosa unas 4 horas después que la sulfanilamida ha sido iniciada. Aproximadamente una hora después, dar 2-3 dosis de suero de conejo en 300-500 ce. de solución Ringer en una inyección intravenosa continua y lenta. Practicar la reacción con el suero del enfermo unos 30 minutos más tarde para comprobar su capacidad de producir la tumefacción de la cápsula de cultivos de 4-6 horas en medio Levinthal. Si existen anticuerpos, no es necesario inyectar más suero. Si no, otra dosis por vía intravenosa debe ser emplea-

da 24-48 horas más tarde. Suspender la sulfamida ¡aproximadamente una semana después de que el líquido espinal se haya vuelto negativo."

"NOTA.—Se trata de un suero de conejo, el paciente debe ser examinado en cuanto a su sensibilidad. El suero de conejo tipo "B" para tumefacción capsular se envasa por separado en cajas de 3 tubos cada "una."

Empleo de la penicilina

No sabemos que la penicilina haya sido empleada para el tratamiento de la meningitis por *hemophilus influenzae*, antes de junio de 1944, fecha en que la utilizamos en un niño de 3 años, afectado de esta enfermedad. Desde el descubrimiento de la penicilina por Flemming en 1929, éste se sirvió de ella para separar fácilmente el bacilo de Pfeiffer, cuyo desarrollo permite, de otros gérmenes cuyo crecimiento impide; su primer trabajo se titula: "Sobre la acción antibacterérica de cultivos de *Penicillum*, con especial referencia a su empleo para el aislamiento del bacilo de la influenza." Brit. J. Exper. Path. 1929.

Todos los investigadores confirman luego esta insensibilidad del *hemophilus influenzae* para la penicilina; en los cuadros que clasifican los diversos gérmenes según su susceptibilidad a la penicilina, tales como los de Dawson, Hobby, Meyer y Chaffee; Herrell; Keefer, lo incluyen entre los gérmenes no sensibles a la penicilina. La penicilina no había sido utilizada todavía en esta afección y no parecía lógico ensayarla. Era, pues, una página en blanco.

Frente a un niño de 3 años, con una meningitis supurada, en cuyo líquido céfaloraquídeo existía el *hemophilus influenzae*, decidimos simplemente por vía de ensayo, utilizar, además de la sulfamida ora!, la penicilina intrarraquídea. El niño curó. Damos a continuación su observación, resumida:

J. O.. 3 años, blanco, varón, prematuro, con madre asmática, ingresa al Instituto de Pediatría el 26 de mayo de 1944, presentando un cuadro infeccioso datando de tres días, apareciendo luego convulsiones generalizadas. Examen: síndrome meníngeo discreto, sensorio poco afectado, estrabismo interno izquierdo.

Su estado se agrava rápidamente durante las primeras horas de su estadía en sala, apareciendo una hemiparesia izquierda y alternativas de sopor acentuado y crisis de excitación. Primera punción lumbar (mayo 26) líquido francamente turbio con 5.600 elementos; 86% de polinucleares: *hemophilus influenzae*. Se inicia el tratamiento por sulfatiazol por vía oral a la dosis de 20 centigramos por kilo, aumentada luego a 40 centigramos por kilo; esta terapéutica exclusiva fue mantenida durante 8 días, sin obtener ninguna mejoría clínica: el número de las células del líquido descendió, pero se mantuvo la polinucleosis y el aumento de la albúmina.

Al noveno día, se inicia el tratamiento con penicilina (20,000 unidades diarias por vía intrarraquídea), continuando la administración de sulfatiazol a la dosis de 20 centigramos. A las 48 horas de iniciada la administración de penicilina ya se observa más tarde mejoría clínica seguida 48 horas más tarde de mejoría humoral.

En junio 10, o sea seis días después de iniciado el tratamiento con penicilina, el líquido cefalorraquídeo sólo presenta 170 elementos con predominio de los linfocitos. Esta mejoría clínica y humoral del enfermo se mantiene durante cinco días después de cesado el tratamiento con penicilina. En junio 18 se observa recaída que aparece no obstante no haberse cesado el tratamiento con sulfatiazol. Esta recaída es rápidamente yugulada mediante la nueva administración de penicilina por vía raquídea, pero en dosis menores (10,000 unidades diarias) y sólo durante cuatro días, yendo después a la curación absoluta.

He aquí lo que decíamos con nuestros colaboradores Sur-raco, Portillo y Scolpini, al presentar esta observación en la Sociedad de -Pediatria:

"Es nuestra impresión la de haber logrado éxito fundamentalmente debido al uso de la penicilina. Hacemos esta afirmación teniendo en cuenta los siguientes hechos: 1º—La rápida mejoría observada inmediatamente de iniciado el tratamiento con penicilina."

"2º—El hecho de haber observado una recaída después de cesado el tratamiento con penicilina y a pesar de haber continuado mientras tanto con la administración de sulfatiazol."

"3º—La ausencia de acción manifiesta que tuvo la administración exclusiva de sulfatiazol no obstante haber utilizado dosis elevadas."

"4º—La inmediata mejoría que se observó en la recaída después de la nueva administración de penicilina."

"Consideramos de interés la presentación de esta observación por las "siguientes razones: a) Por el interés general que presenta en el momento actual que toda observación clínica referente al uso de la penicilina."

"b) Porque no conocemos ninguna observación clínica frente al uso de la penicilina en las meningitis a Pfeiffer."

"c) Porque esta observación obligará a revisar la afirmación de orden experimental que coloca al bacilo de Pfeiffer en primer término entre los microbios insensibles a la penicilina, así como las observaciones de Flemming, Alexander y Mac Lean que han llegado a utilizar la penicilina precisamente como medio de elección para el mejor aislamiento de los bacilos de la influenza."

"La presumible acción terapéutica de la penicilina frente a este micro-organismo podría explicarse con diversas hipótesis."

"En primer lugar son bien conocidas las grandes diferencias individuales de sensibilidad a la penicilina de bacterias pertenecientes al mismo género bacteriológico y así como existen es-

tafilococos resistentes podrían existir bacilos hemófilos *influenzae* sensibles."

"Por otra parte hoy se conocen seis tipos distintos de bacilos *hemophilus influenzae*: a, b, c, d, e, y f, que se caracterizan por la diferente constitución química del polisacárido de la cápsula. En la mayoría de las meningitis estudiadas en Estados Unidos se aisló *hemophilus influenzae* tipo B. y es posible que en nuestro medio existan en forma prevalente algunos de los otros tipos o un nuevo tipo de *hemophilus influenzae* sensibles a la acción de la penicilina."

"Por último debemos decir que según los trabajos recientemente publicados en el *Journal of Neurology*, por Rake, Me Kee, Habré y Kouck, las bacterias que se hacen penicilino-resistentes serían menos virulentas y esta menor sensibilidad a la acción bacteriostática iría acompañada de una variación bacteriana en el sentido Smooth-Rough."

"Según trabajos de Pittman el bacilo de Pfeiffer posee una gran inestabilidad antigénica y de 97 cepas aisladas del hombre sólo quince eran S. Eso quiere decir que la mayoría de los bacilos de Pfeiffer que se encuentran en la rino-faringe serían R (penicilino-resistentes) y que cuando estas bacterias tienen acción patógena adquirirían cápsula y virulencia, es decir, variarían a la forma "S" (presumiblemente sensible a la penicilina)."

"Lejos está de nuestro espíritu sin embargo, el convencimiento absoluto de que la observación que hemos relatado nos permite afirmar haber curado un caso de meningitis a Pfeiffer con el uso de la penicilina. Bien presente tenemos el hecho de haber sido un caso que recibió sulfatiazol durante toda la evolución de la enfermedad (81 grs. en total) y bien sabemos también que tratándose de un niño de 3 años el pronóstico de la meningitis a Pfeiffer es menos grave que en niños menores. Por otra parte no debe olvidarse que la apariencia clínica de nuestra observación fue la de tratarse de un proceso meníngeo sin gran malignidad."

"Sólo la observación clínica y experimental posterior nos permitirá afirmar o no la influencia favorable de la penicilina en las meningitis a Pfeiffer. En consecuencia invitamos a los colegas Pfeiffer en los cuales la terapéutica sulfanaminada, pura o asociada con el suero anti-hemófilo, no haya demostrado su acción favorable."

Durante la última semana de agosto de 1944 ingresaron al Instituto de Pediatría tres lactantes de 13, 16 y 17 meses de edad, afectados de meningitis por *hemophilus influenzae*, dos de ellos en forma primitiva y el tercero con *micrococcus eatarralis* y una sobreinfección por *hemophilus Pfeiffer*. Los tres curaron.

Sus observaciones fueron presentadas a la Sociedad de Pediatría en noviembre de 1944, en colaboración con Surraco, Caritat, Solovey y Fonseca. Decíamos entonces:

"Se trata de niños de 13, 16 y 17 meses de edad."

"Los tres comenzaron su proceso meníngeo en el curso de una rinofaringitis, con o sin complicaciones pulmonares, con o sin

otitis. El caso de José Julio R. tuvo la notable particularidad de injertarse el bacilo de Pfeiffer sobre una meningitis a micrococcus catarralis, coincidiendo este hecho con una importante agravación clínica y humoral; este niño ocupaba una cama en la vecindad inmediata de otro de los niños afectados de meningitis por hemophilus Pfeiffer."

"En los tres el síndrome meníngeo fue incompleto."

"En los tres la sulfamidoterapia inicial intensiva llevó a una franca mejoría y en especial a un enorme descenso de la citología del líquido cefalorraquídeo."

"En los tres casos hubo una falta de paralelismo entre las perturbaciones humorales (que llegaron a varios centenares de elementos por milímetro cúbico y a 0.20 gr. %° de glucosa en el líquido cefalorraquídeo)."

"A mediados del mes de septiembre de 1944 los tres niños se agravaron":

"José Julio R., por tener una sobreinfección a b. Pfeiffer."

"Carlos María P. y Amanda A. por recaídas."

"Estas recaídas fueron más humorales que clínicas. Llama la atención que en los dos niños, éstas tuvieron su comienzo unos diez días después de haber comenzado la mejoría humoral."

"En los primeros días de octubre José Julio R. también tuvo una agravación humoral, que también fue posterior en unos diez días a la mejoría."

"¿Qué relación hubo entre la terapéutica y la aparición de las recaídas? En el caso de Carlos María P. se había suspendido la penicilina durante 4% días, manteniendo la dosis elevada de sulfamidas."

"En el caso de Amanda A. hubo en ese tiempo una reducción de la dosis de sulfamidas (por sospechar fenómenos tóxicos) y luego un aumento gradual en la misma con suspensión de la penicilina durante 11% días. Por pensarse en una posible acción irritativa aséptica de la misma, dada la falta de paralelismo entre el estado clínico y el humoral)."

"José Julio R. recibió una dosis menor de sulfamidas, manteniéndose la penicilinoterapia."

Dos hechos nos llamaren la atención: a) La pobreza y la fugacidad de la sintomatología clínica durante el tratamiento, habiendo una franca disociación entre el estado clínico y el humoral, b) La aparición en los tres casos de una recaída (que también se produjo en el enfermo estudiado por Bonaba, Surraco, Portillo y Scolpiní a las 10 o 12 días de haber comenzado una franca mejoría humoral). Esta recaída ¿coincidió con ciertas modificaciones de la terapéutica o se debió a ellas?"

"En conjunto, la evolución de los tres enfermos nos impresionó como muy favorable. Dos de ellos están perfectamente bien desde el punto de vista clínico y sus líquidos cefalorraquídeos están próximos a la normalización. El tercero no ha normalizado todavía su recaída humoral pero tiene un excelente aspecto clínico."

"No podemos establecer conclusiones acerca del rol de cada uno de los dos medicamentos en la producción de este resultado final favorable. La mejoría inicial coincidió con la sulfamidoterapia exclusiva (A. A. y C. M. P.); las recaídas se produjeron cuando se había suspendido la penicilina en un caso, se había reducido la sulfadiazina en otro y se había hecho las dos modificaciones en el tercero."

"A pesar de no haber podido demostrar la influencia decisiva de la penicilina, nos inclinamos a favor de su empleo en las meningitis a Pfeiffer dado el altísimo porcentaje de mortalidad en estadísticas de casos tratados exclusivamente con sulfamidados en nuestro país. También llamamos la atención sobre la excelente tolerancia del lactante para dosis altísimas de sulfamidados (C. M. P. de 16 meses y de 9.800 kgs. de peso, ingirió 292 grs. (?) en el curso de 48 días)."

Sugerimos la posible conveniencia de intensificar la medicación al décimo día del comienzo de la mejoría humoral por haber sido éste el momento en que se produjeron las recaídas de nuestros enfermos."

Nuestros cuatro enfermos toleraron la penicilina en forma perfecta, habiendo recibido en total Júpiter, 206,000 unidades; Carlos María, 840,000 U.; Amanda, 495,000 U.; José Julio 1.100,000 U.

En la Sociedad Uruguaya de Pediatría, después de la presentación de nuestro primer caso, Pelfort presentó un caso de meningitis a Pfeiffer tratado con sulfamida-penicilina, que falleció: se trataba de un niño de tres meses, prematuro, distrófico, que después de una primera etapa favorable, empeoró progresivamente hasta la muerte. Carrau y Praderi presentaron a la misma Sociedad un caso de meningitis por *hemophilus influenzae* en un niño de 10 meses, con gran cantidad de pus conteniendo el mismo germen en la cavidad subdurameariana: la terapéutica asociada sulfamida-penicilina logró esterilizar el pus y producir una notable mejoría clínica; la muerte se produjo más de dos meses más tarde a causa de hidrocefalia progresiva, secuela de su meningitis,

Ultimamente hemos tratado dos nuevos casos mediante la asociación sulfamida-penicilina, falleciendo el primero de 3^o meses de edad y curando el segundo de 4^o años. Van a continuación los resúmenes de sus historias clínicas.

Obs. V.—Miguel Ángel R.

Niño de tres meses y medio, en buen estado de nutrición, alimentado a pecho, sin antecedentes importantes, que ingresa por fiebre y somnolencia desde un día antes, luego de varios días de resfrío y tos y de deposiciones líquidas. No. tuvo convulsiones.

En el examen: febril, deprimido, polipneico, hiperextensión de la cabeza sobre el tronco; fontanela tensa y saliente; cráneo-tabes; bazo palpable; hidrocele bilateral; rigidez de nuca. La

punción lumbar da líquido turbio con 4.80 gm. por mil de albúmina y 898 elementos a predominio polinuclear; bacteriológicamente negativo. Se hace tratamiento con sulfatiazol. En dos L. C. R. posteriores mejoraron las cifras siendo el examen bacteriológico directo negativo.

El L. C. R. de la segunda punción cultiva bacilos de Pfeiffer, por lo que se inicia tratamiento mixto con sulfadiazina oral y penicilina intrarraquídea. Pese al tratamiento el estado se agrava, persiste febril, desciende de peso, aparece un opistótonos que llega a ser marcadísimo e irreductible durante toda la evolución. El L. C. R. acusa cifras muy altas de albúmina y citológicas, observándose abundantes bacilos de Pfeiffer al examen directo. Se da sulfadiazina sódica intravenosa, (solución en agua destilada) a lo que sucede un estado convulsivo grave, por lo que no se repite. Las punciones lumbares se hacen muy difíciles por el opistótonos intensísimo, pareciendo haber tabicamiento.

Se hacen funciones fentelares subaracnoideas una de las que da pus puro, que más tarde no vuelve a extraerse. Luego punciones ventriculares. Estas dan líquido menos turbio y de cifras no tan altas, pero en el que se observan bacilos de Pfeiffer.

Sólo un líquido obtenido por punción lumbar y dos por punción ventricular no mostraron ni cultivaron el hemophilus. Las cifras de albúmina y citológica llegaron a ser altísimas (23 grs. por mil; 20,000 elementos con 97% de polinucleares en una punción subaracnoidea). No se acusa ninguna mejoría. Algunos días antes del exitus hace crisis de cianosis y disnea. Aparecen dos abscesos de cuero cabelludo en el sitio de las punciones ventriculares, que son incindidos y drenan; en el pus se encontró bacilos de Pfeiffer. Finalmente fallece, al mes y medio del ingreso, con un peso de la albúmina entre gm. 1.30 gm y 1.10%; 5,600 kgs. (inicial 6.130 kgs.), deshidratado, completamente obnubilado, con un opistótono, que llega a ser marcadísimo, irreductible; durante la evolución se hizo una ventriculografía que fue normal y una radiografía de columna que sólo muestra modificaciones en las curvaturas.

Las cantidades totales administradas fueron: Penicilina intrarraquídea: 605,000 U. Intramuscular: 395,000 U. Intravenosa: 200,000 U. Subaracnoidea: 170,000 U. Intraventricular: 340,000 U. Total: 1.710-000.

Sulfadiazina: 150 gms.

Obs. VI.— (Presentada a la Sociedad Uruguaya de Pediatría.—Profesor José Bonaba, Doctor Juan Giampietro, Pte. Interno Kempis Vidal Beretervide).

Mary Carmen O., 4 años, uruguaya. Ingresa el día 4 de diciembre de 1944 por un cuadro meníngeo de suma gravedad clínica y humoral (inconciencia intensa rigidez de nunca, Kernig y Brudzinski. vómitos, temperatura alta; albuminorraquia alta, pleiocitosis, glucorraquia baja, examen bacteriológico positivo). El resultado de la primera punción lumbar fue: reacción de Pandy ■+ + + ; reacción ele Nonne + + + ; albúmina gm. 590 por mil; cío-

ruros gm. 7 por mil; glucosa gm. 0.10 por mil; citología 5,230 elementos por milímetro cúbico; polinucleares 88%, linfocitos 12%; examen bacteriológico directo: no se observan microbios. Cultivos: desarrollan bacilos Gram negativos con los caracteres del bacilo de Pfeiffer.

Durante este empuje se administran 40,000 unidades diarias de penicilina intrarraquídea, 20,000 unidades intramusculares, junto con sulfatiazol primero y luego sulfadiazina, en cantidades que oscilan entre 4 y 6 gms. por día. Se inicia la mejoría clínica y humoral, entrando la niña en apirexia y llegándose al líquido cefalorraquídeo del día 20 de diciembre (albúmina gm. 0.82%, cloruros gm. 1%, glucosa gm %, 62 citología 19 elementos por mm^3 ; polinucleares 37%, linfocitos 63%, examen bacteriológico negativo).

En la evolución se marca luego un segundo empuje de alta temperatura, de reagravación clínica y humoral, con reaparición de hemophilus en el líquido. Este empuje se desarrolló desde el 22 de diciembre hasta el 31 de diciembre. Entre el primer y segundo empuje la penicilina fue suspendida durante cinco días por vía intrarraquídea, dándose 20,000 unidades por vía intramuscular durante esos días. La administración de sulfadiazina no había sido alterada. Se reinicia el día 26 de diciembre el tratamiento con penicilina intrarraquídea e intramuscular. El líquido cefalorraquídeo, bacteriológicamente positivo los días 26 y 28 de diciembre, se hace negativo; los elementos llegan a 50 por mm^3 ; la albúmina desciende desde gm. 1.20 a gm. 0.68%; la glucosa sube de gm. 0.25% a gm. 0.62%. El cuadro clínico mejora mucho. Pasan así varios días en pleno tratamiento con penicilina y sulfadiazina. Apirexia entre el 31 de diciembre y 9 de enero. Aparece luego un tercer empuje de agravación clínica y humoral. Este período comienza el día 9 de enero, en pleno tratamiento por penicilina. Los elementos del líquido cefalorraquídeo pasan de 50 a 9,500 por mm^3 . La glucorraquia desciende a la cifra de gm. 0.16 por ciento.

La albúmina llega a gm. 4.30%. El examen bacteriológico es negativo. Se rebaja la dosis de penicilina a la mitad. Hay luego un cuarto período de fiebre oscilante. La glucosa se mantiene entre gm. 0.35% y 0.50%; la albúmina entre gm. 1.30 gm. 1.10% los elementos suben de 100 a 1,380. Durante este período se hacía la misma dosis de sulfadiazina y 20,000 unidades de penicilina intrarraquídea. No se observan hemophilus. El día 20 de enero se suspende la **penicilina**. La temperatura cae al día siguiente de la supresión y no reasciende en lo sucesivo (apirexia definitiva). Los valores del líquido muestran una evolución favorable con tendencia a la normalización. Se llega al siguiente resultado: albúmina gm. 0.28%, cloruros gm. 6.90%, glucosa gm. 0.43%, citología 15 elementos por mm^3 , polinucleares 0%, linfocitos 100 por ciento.

Es finalmente dada de alta el 7 de febrero de 1945, con buen estado general, con 16 kilos de peso, apirética, sin trastornos neurológicos o psíquicos aparentemente.

El tratamiento fundamental fue: 1) Sulfadiazina, sustituida cuando no fue posible conseguirla por sulfatiazol, dándose dosis que oscilaron entre *gm.* 0.23 y *grn.* 0.35 por kilo de peso y por día, ininterrumpidamente durante más de dos meses. 2) Penicilina en dilución de 2,500 unidades por *cc.*, de 20 a 40,000 unidades dianas por vía intramuscular. En ocasiones se aumentó la dosis intramuscular por no poder administrarse intrarraquídea. En total se dio; penicilina: intrarraquídea 1,440,000; intramuscular 680,000; total 2,120,000. Sulfadiazina: total: *gm.* 190. Sulfatiazol: total *gm.* 100-

Se trata de un caso de precoz y considerable gravedad, en cuya evolución se distinguen, después de un período de marcada mejoría clínica y humoral, un empuje de reagravación clínica y humoral con reaparición del bacilo-en líquido cefalorraquídeo, en relación con la disminución de la dosis de penicilina intrarraquídea; luego, con la reanudación de las dosis anteriores, nuevo período de mejoría clínica y humoral; en pleno tratamiento sulfamido-penicilínico sobreviene una nueva reagravación clínica y humoral, sin reaparición de germen, con fiebre oscilante, que cede al día siguiente de la supresión de penicilina. Luego, mejoría hasta la curación completa, definitiva.

El último período de reagravación **¿fue** debido a una recrudescencia de la infección pre-existente, o denota una intolerancia a las inyecciones intrarraquídeas de penicilina a dosis elevadas y mantenidas durante largo tiempo?

La ausencia del germen en el líquido, la apirexia y mejoría definitiva, que siguen a la suspensión de la penicilina, nos inclinan hacia la segunda interpretación.

Obs. VII (Presentada a la Sociedad Uruguaya de Pediatría por J. Bonaba, L. M. Bosch y Z. Betancur).

Marta Nélide G....., de 14 meses, pesando 9.700 grs., presenta decaimiento, fiebre, vómitos; sin convulsiones, líquido cefalorraquídeo; albúmina 1.10 gr. c'oo, glucosa *bac.* de Pfeiffer. Se inicia el tratamiento a 0.40 *gm* o'oo; 660 elementos por *mm.*³; los 8 días, con 4 grs. diarios de sulfadiazina y penicilina, 60,000 U. por vía raquídea y 80,000 U. por la intramuscular, diariamente, durante doce días. Mejoría y luego **curación** completa.

Observ. VIII.—Luis Caries M....., de 14 meses; comienza con fiebre, otalgia, rigidez de la nuca observada por la madre. Al examen físico se comprueba **contracturas** generalizadas, signos de Kernig, vómitos. *Bac.* de Pfeiffer en el líquido cefalorraquídeo. Se inicia el tratamiento a los doce días: sulfonamidados, 4 grs. diariamente; penicilina: 20,000 U. intrarraquídea y 40.000-60.000 U. intramusculares, diariamente, durante 17 días. El opistótonos nunca mejoró. Aparecieron entrabismos, poliruria y disnea. Falleció.

Observ. IX.— (Presentada a la Sociedad Uruguaya de Pediatría, por J. Bonaba, R. C. Negro y M. Tolosa).—José P....., de 18 meses, pesando 7.500 grs., comienza con fiebre, irritabilidad, convulsiones; líquido cefalorraquídeo: albúmina, 3.10 gr. o'oo;

glucosa, 0.12 gr. o/oo; 6.000 elementos por mm.³. Bac. de Pfeiffer. Comienzo del tratamiento a los 12 días; penicilina: 30,000-60.000 U. diarias; sulfonamida: 3 grs. diarios. Curación.

Observ. X.—Ernesto S....., de 7 meses, enfermo con fiebre, decaimiento, anorexia, sin convulsiones; semionubilado, con quejidos, fontanela anterior distendida; Bac. de Pfeiffer en el líquido cefalorraquídeo. Como tratamiento, sólo se pudo hacer una inyección intrarraquídea de penicilina y otra intramuscular; de sulfonamida únicamente se pudo dar 1 gr. El niño falleció a las 4 horas de haber ingresado, a menos de 24 horas de la iniciación aparente de la enfermedad.

Observ. XI.—María Milka G....., de 2 años, pesando 12.300 grs.. Enferma con vómitos, fiebre y somnolencia. Ingreza con rigidez dolorosa de la nuca, Brudzinski de la nuca y Kerning; líquido cefalorraquídeo; albúmina, 1.05 gr. o/oo; glucosa, 0.35 gr. o/oo; 1.280 elementos por mm.³. Se inicia el tratamiento al 2º día; penicilina, 60,000 U. por vía raquídea y 80,000 U. intramusculares diariamente. Sulfonamidas: 4 grs. diarios. Evolución favorable. Curación.

Sucesivamente, tomaremos en consideración los puntos siguientes: acción favorable de la asociación medicamentosa; acción favorable de las sulfamidas; acción favorable de la penicilina; frecuencia de las reagravaciones clínicas y humorales; reglamentación de la conducta terapéutica con utilización de la medicación asociada sulfamida-penicilina.

Acción favorable de la asociación medicamentosa.—Nuestros once casos, con ocho curaciones y una muerte, deponen en el sentido de que esta asociación es ventajosa y debe ser ensayada en la meningitis por *hemophilus influenzae*, máxime en nuestro país donde todavía no disponemos de suero Alexander, cuyo valor terapéutico ha sido demostrado. Lejos de nuestro espíritu está el pretender que el tratamiento que preconizamos permitirá, curar todos los casos de meningitis por bacilo de Pfeiffer; sólo aportamos una pequeña serie feliz y solicitamos que se le ensaye para someter a confirmación nuestros resultados. Desde luego que es lógico esperar que, como ha sido demostrado por las estadísticas, las meningitis de los niños pequeños y en general, menores de 7 meses, presentarán siempre con cualquier tratamiento, una mortalidad elevada; es así que en las recientes estadísticas de Alexander con su método, los niños mayores de 7 meses ofrecen una mortalidad de 18%, mientras que para los menores de 7 meses, la mortalidad es de 78%. es decir, cuatro veces mayor. No será motivo de sorpresa el comprobar que los lactantes del primer semestre paguen un pesado tributo a esta afección, cualquiera que sea la conducta terapéutica empleada.

Acción favorable de la sulfamida.—Es difícil precisar dentro de esta medicación asociada, el rol respectivo de cada uno de sus integrantes. Un hecho parece evidente: el resultado obtenido es superior al obtenido con la medicación sulfamidada exclusiva, que, si bien puede proporcionar cierto número de curaciones, éste

no es en general superior a una cifra vecina al 20 o 30%. Tenemos la impresión de que el sulfamidado preferible es la sulfadiazina, a dosis suficiente y prolongada hasta después de obtenida la normalización clínica y humoral.

Acción favorable de la penicilina.—La acción favorable de la sulfamida y de la penicilina se superpone en tal forma que no es posible decir cuánto corresponde a la una y cuanto a la otra; en ocasiones se percibe indudablemente una acción favorable de la sulfamida, antes de la intervención de la penicilina; otras veces, vemos que una reagravación iniciada durante un período de medicación sulfamidata exclusiva es reducida por la reiniciación de la penicilina y la intensificación de la sulfamida; otras veces la reagravación humoral y luego clínica, se ha producido en pleno tratamiento asociado y ha cedido a la continuación e intensificación de ambas medicaciones. La única conclusión prudente por el momento, es que la asociación es evidentemente útil, que debe ser iniciada lo más precozmente posible y continuada largo tiempo a fin de ponerse a salvo de la posibilidad de las reagravaciones.

Podemos afirmar también que la penicilina es perfectamente tolerada y no produce accidentes ni reacciones desagradables.

Frecuencia de las reagravaciones clínicas y humorales. — Las hemos observado en cuatro casos; la modificación humoral precede y es más importante que la reagravación clínica, pero ésta no tarda en producirse también. Su explicación es difícil; nos inclinamos a creer que corresponde más bien al ciclo biológico de la infección meníngea, pues ha sido comprobada por distintos observadores y mencionada por Alexander. Se produce en general ■ de 10 a 12 días a partir de la iniciación de la mejoría franca y dura 4 a 6 días; luego con la reiniciación de la terapéutica asociada intensiva todo vuelve de nuevo a la normalidad (glucosa, albúmina, número de elementos). En estas reagravaciones se comprueba a veces la reaparición del germen.

Reglamentación de la conducta terapéutica.—De acuerdo con lo que hemos observado creemos que la terapéutica asociada sulfamido-penicilina debe regirse por las siguientes normas serprecoz, intensiva, reforzada en los momentos coincidentes con la reagravación frecuente y mantenida hasta pasada la completa normalización de estado humoral del líquido. Tan pronto como se establece el diagnóstico de meningitis supuradas, intervención de la sulfamidoterapia intensiva (0.20 gr. por kilo, por vía intravenosa de preferencia sulfadiazina sódica, u oral, 40 centigramos por kilo de preferencia sulfadiazina) y administración de penicilina (40 a 60,000 unidades diarias por vía intrarraquídea, en dos veces) ; esta terapéutica continuada durante 10 a 12 días, hasta franca mejoría; luego, disminución de la dosis de penicilina, a la mitad (20,000 unidades diarias), hasta los diez días de tratamiento, fecha en que volvemos, durante seis días, a la dosis primitiva de 40,000 unidades, manteniéndolas hasta la normalización completa del líquido. Con esta técnica no hemos observado recaídas.

Terapéutica complementaria.— Hidratación, plasmoterapia, vitaminas B y C-, etc.

Señalaremos después de los nuestros, los siguientes nueve casos de curación: Aleppo (3 casos); De los Santos (2 casos); Gardelle y otros (1 caso); Parke (1 caso); Scatamacchia y otros (2 casos).

CONCLUSIONES

1^o—La infección por *hemophilus influenzae*, con sus diversas modalidades y localizaciones (septicemias, riño-faringitis, neumo y pleuropatías, sinusitis, meningitis, etc.), ocupa un lugar de relativa importancia entre las infecciones de la infancia.

2^o—Las meningitis producida por este germen, sin ser tan frecuentes como para constituir una enfermedad social, lo son suficientemente como para ser una preocupación pediátrica importante, máxime teniendo en cuenta la gravedad extraordinaria de su pronóstico.

3^o—Se presentan en forma esporádica y de tiempo en tiempo constituyen empujes epidémicos.

4^o—La meningitis por *hemophilus influenzae* afecta predominantemente la edad infantil y dentro de ésta la primera infancia.

5^o—Antes de la terapéutica moderna (sulfamidas y sueroterapia) su mortalidad era sumamente grave (más del 90%).

6^o—La sulfamidoterapia ha permitido una reducción relativa de la mortalidad (hasta el 70 y el 80%), pero todavía su pronóstico es muy grave.

7^o—La asociación de la sulfamidoterapia y de la sueroterapia moderna (siero Alexander) ha brindado una considerable reducción de la mortalidad (hasta el 76% de curaciones).

8^o—Esta terapéutica, perfectamente codificada en el momento actual, para ser eficiente debe ser suficientemente precoz, intensiva y prolongada.

9^o—Sin embargo, la estadística demuestra que el factor edad es de gran importancia en el pronóstico, puesto que sometidos a la misma terapéutica anteriormente indicada, los niños menores de 7 meses fallecen en la proporción de 78%.

10^o—La asociación sulfamidada-penicilina, de acuerdo con los casos que hemos observado y analizando, puede ser curativa y debe ser ensayada (8 casos de curación sobre 11).

11^o—Consideramos que a pesar de la insensibilidad experimental del germen frente a la penicilina señalada por los investigadores, la penicilina, inyectada en las meníngeas, ejerce una acción favorable sobre la meningitis por *hemophilus influenzae*.

12^o—Esta acción parece manifestarse en forma más evidente sobre el niño mayor que sobre el menor de 6 a 7 meses.

13^o—En el momento actual, el tratamiento de elección de la meningitis, por *hemophilus influenzae* estaría constituido por la asociación sulfanamida-penicilina y suero Alexander, las tres medicaciones más activas.