PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS CEREBRAL EPIDÉMICA

Por el Prof. Dr. ANIBAL ARIZTIA

Ya fué ampliamente tratado y discutido el tema que nos ocupará, en la Sociedad Médica de Santiago y en el seno de esta Sociedad de Pediatría, en la primavera de 1941, cuando alcanzaba su apogeo la epidemia que se inició el año pasado.

Al hacerme cargo ahora, por petición del Directorio de nuestra Sociedad, de este asunto, procuraré evitar repetir lo ya dicho, para referirme a nuevas experiencias adquiridas respecto a tratamiento y sobre todo puntualizar sobre el valor de las medidas profilácticas colectivas o individuales. Esto último cobra hoy día mayor valor y actualidad, dado el estado de alarma pública que se ha creado y que no me parece del todo justificada ni necesario de mantener.

Nociones epidemiológicas: Desde luego conviene recordar que la meningitis es una de las manifestaciones de una infección general, la meningococia. Que esta manifestación de meningitis se puede presentar en forma esporádica y, en ciertas regiones del orbe y bajo ciertas condiciones especiales, adopta por períodos el carácter epidémico, como el que actualmente sufrimos. Y, por último, como ya lo había hecho notar Dopter hacen varios años, si bien el meningococo es el causante de la enfermedad, no constituye el germen toda la etiología de aquélla, pues deben asociarse, además, otras causas favorecedoras y predisponentes para que se produzca y adopte el carácter epidémico.

Entre esos factores predisponentes figuran, en primer término, la edad: se sabe que la mayor morbilidad y mortalidad van aumentando en sentido inverso a la edad, encontrándose la mayor morbilidad entre el primer y quinto año de la vida. Luego se observa que caen afectados principalmente los sujetos con alimentación deficiente o estados nutri-

tivo precario y sobre todo cuando se encuentran en condiciones deficientes de higiene y habitación. En nuestra epidemia, se ha podido observar este hecho muy claramente, ya que la epidemia ha hecho muy escasas víctimas en la clientela particular acomodada de los médicos que ejercen en la calle, siendo el mayor número de afectados provenientes de las clases modestas y de barrios populares. En los casos de adultos se observa cierta predilección por los individuos que soportan fatiga, surmenage o trabajos pesados, como ocurre especialmente en soldados, mineros, etc.

Infecciones a virus con poder anergizante, como la gripe, parecen jugar cierto rol predisponente. Quizás el sarampión tenga un rol semejante; en varios pacientes que he atendido en clientela particular, existía el antecedente de esta enfermedad una a tres semanas antes de la aparición de la meningitis.

Esta relación con enfermedades a virus que generalmente estallan en invierno, hace aumentar la importancia estacional en que aparecen las epidemias de meningitis. Quizás los factores de temperatura, condiciones atmosféricas, etc., que ha analizado otro de los relatores y que se presentan en invierno, sean los que asociados a las enfermedades anergizantes mencionadas, contribuyan a la exaltación de la virulencia del meningococo y a la baja de resistencia de la población para producir la enfermedad que se extiende en brotes epidémicos, especialmente en los meses de invierno, para declinar espontáneamente en la estación calurosa.

Es conocida también la modalidad epidemiológica de la meningitis cerebro espinal, que se manifiesta durante los períodos álgidos de las epidemias, por una morbilidad que no sobrepasa el 0.1 al 3 por mil de la población, en circunstancias que las personas portadoras del germen en esas mismas épocas llegan a cien veces más, o sea, el 20 al 30 por ciento, lo cual confirma el hecho de que no basta la presencia en el organismo humano del meningococo para producir la enfermedad, a semejanza de lo ocurrido en otras afecciones epidémicas, como la difteria, escarlatina, poliomiélitis. Es de observación corriente el que enferme un niño en una familia y no caigan otros, no obstante el contacto anterior que haya existido, al igual que la rareza del contagio de personal de hospital.

En tiempos normales no epidémicos, la cifra de portadores sanos no sobrepasa el 2-6 % de la población. Durante las epidemias se observa que, junto con la elevación de las ci-

fras al 20-30 % y a veces hasta 80 %, aparecen numerosos casos de rinofaringitis y manifestaciones gripales en sujetos que no hacen meningitis, pero a los cuales se les encuentra el meningococo en las secreciones rinofaríngeas. La vía de pasaje del meningococo desde este sitio a las meninges, en los sujetos que hacen la enfermedad, no está definitivamente establecida: si es directamente al través de la lámina del etmoides o si indirectamente por vía sanguínea.

Las cifras de mortalidad que antes de la quimioterapia se elevaban hasta el 70 % y no bajaban del 30 % con la suero-terapia, hoy día esas cifras no pasan del 20 % y algunos sostienen hasta valores del 5 a 7 %. En nuestro servicio, en 75 enfermos atendidos, se han producido sólo 5 muertes y 4 de ellas por formas fulminantes en las primeras 48 horas.

Se atribuía un rol capital a este aumento de portadores sanos en épocas epidémicas, desde los estudios de Glover en 1920, a la sobrepoblación y al hacinamiento de personas en locales cerrados, especialmente durante las horas del sueño (dormitorios de internados, cuadras de regimientos, etc.), llegándose a establecer cierta relación entre la mayor frecuencia de la transmisión del germen y la distancia entre las camas. Pero estudios posteriores en epidemias del año 1928-29 en Detroit, en 1934 en Chetham y otros, por Norton y Baisly, Rake, Topley, Dudley y Brennan, etc., no comprueban una estricta relación entre el hacinamiento y aumento de los portadores, ni entre este aumento y estallidos de epidemias.

En algunos estudios que sobre portadores se han realizado en nuestro medio durante la actual epidemia, se han encontrado hasta un 50 % de portadores sanos. Llama la atención en la epidemia que azota a la zona central del país, el que, hasta este momento, por lo menos, son más afectados los sujetos adultos que los niños, casi en proporción de 2 a 1, hecho epidemiológico que difiere totalmente a lo observado en otras partes y épocas. Pero ello no significa que esta proporción de la edad de afectados vaya a mantenerse, y es posible que a medida que la epidemia tome mayor desarrollo, comprometa más a los niños, como es lo habitual. En la ciudad de Santiago, durante el año en curso, ya se han registrado más o menos 250 casos de niños hospitalizados con meningitis meningocócica en los tres hospitales de niños.

De las nociones epidemiológicas arriba esbozadas, se aprecia que la epidemia de meningitis cerebro-espinal ofrece cierta semejanza con otra enfermedad infecciosa del sistema nervioso del niño: la poliomielitis, enfermedad también epidémica, con

baja morbilidad, no obstante los contactos, mayor número de sujetos que son portadores de virus y no enferman o hacen la enfermedad inaparente, escasa difusión de contagios directos dentro de las familias y hospitales, etc.

Estos antecedentes epidemiológicos son de interés y utilidad para orientar la profilaxis e ilustrar al público, sin provocar alarma injustificada como la que ahora experimenta, basada en el erróneo concepto de creer a la meningitis una enfermedad que se difunde o propaga poco más o menos como la peste.

Profilaxis: Si, como se ha visto, el estallido de la enfermedad y epidemia de meningitis meningocócica depende de dos grupos de factores: 1.º, el germen, parásito del rinofárix en 2 a 8 % en tiempos normales y hasta en 50 % o más en epidemias; y 2.º, las condiciones favorecedoras, la profilaxis que se realice deberá considerar ambos elementos.

Para combatir el primer elemento, el germen y su propagación, hay que dirigirse a los portadores sanos o convalecientes, quienes transmiten el material contagiante a otros que pueden continuar sanos o enfermar si se encuentran condiciones favorables de receptividad.

Las posibles medidas que se adopten contra los portadores han de dirigirse contra aquéllos que albergan el germen con mayor persistencia y duración. Se sabe que si los cultivos faríngeos dan colonias puras de meningococos, a diferencia de otros que producen cultivos pobres y de colonias mixtas, son los que albergan los gérmenes hasta por meses, siendo que los otros se esterilizan solos al cabo de pocos días (Gordon y Flack; Mathews y Harold). Mayor duración tiene también la persistencia del meningococo en la faringe de los que han estado en contacto con enfermos, pudiendo en éstos persistir el germen en la faringe hasta más de 10 semanas y aun por años. Pero, por lo general, casi el 70 % de los que se hacen portadores, se esterilizan espontáneamente a los 15 días, según estudios de Norton y Baisley en 1931 en la epidemia de Detroit.

Estos antecedentes son conocidos por estudios realizados antes de la era quimioterápica.

Las medidas profilácticas generales que pretendieran adoptarse en una población para defenderse del contagio de portadores, resultan ilusorias o imposibles, si se quisiera practicar el aislamiento de ellos. A lo sumo podría aconsejarse evitar de colocar adultos portadores a cargo de niños en escuelas, internados, hospitales, etc., e investigar esos porta-

dores si en esas agrupaciones aparecieran casos de enfermedad, para apartarlos.

Con la introducción de la quimioterapia ha variado fundamentalmente el aspecto del problema. Ya en el año 1926, Dopter declaraba que las dificultades para eliminar la extensión del contagio por portadores, desaparecerían si se encontrase la forma de destruir el meningococo.

Antes de la quimioterapia quedaban un 15-25 % de los convalecientes, portadores de meningococos, según estudios de Debré y Lister. Actualmente, todos sabemos que a las 48 horas de tratamiento de la meningitis meningocócica con sulfonamidos, el líquido céfalo raquídeo es estéril. En los enfermos dados de alta no se comprueba en la faringe la presencia de meningococo más allá del 1 al 3 %, según los estudios de Rooyer y Morris en 1940, en Francia.

En nuestro servicio de la Casa Nacional del Niño hemos estado practicando sistemáticamente el estudio bacteriológico de los convalecientes de meningitis meningocócica y del personal de enfermeras al cuidado de ellos. De los 75 enfermos atendidos (1) este año hasta esta fecha (octubre de 1942), resulta que 72 dieron cultivos negativos y 3 positivos, al ser dados de alta. En el personal de 20 enfermeras, 4 tuvieron en un principio cultivos positivos y sin tratamiento ni separación, en un nuevo control, 2 meses después, los cultivos fueron negativos en todos ellos.

De esto se deduce que el problema de los portadores convalecientes tiende a desaparecer con el tratamiento quimioterápico de la enfermedad.

Ahora se plantea el de la esterilización de los portadores sanos en la población mediante la quimioterapia, aunque sea por lo menos, en ciertos sectores donde ellos constituyan un pligro o amago de epidemia que se inicia. Existen ya experiencias reveladoras de su eficacia. Mehan y Merrilles logran esterilizar 69 de 75 portadores y con ello detener una epidemia. Rooyer y Morris obtienen la esterilización de 35 casos sobre 36. Gray y Gear, en un grupo con 22 % de portadores, obtienen la negatividad del cultivo en el 100 % (77 casos) y en 43 controles no tratados persiste un 10 % de portadores, entre los cuales se produjo un caso de meningitis.

La dosis recomendada como eficaz por Fairbrothers es de 4 gramos diarios para adultos, durante dos días, seguida

(1) La mayoría de ellos, después de la fecha de esta disertación en la Sociedad de Pediatría en julio de 1942.

de dosis de 3 gramos al día por otros 2 días, con lo cual obtienen la esterilidad de la faringe de portadores de meningococos tipo I y II.

Si bien estos resultados son alentadores en cuanto a posibilidades de reducir los portadores, la aplicación de la medida en una población numerosa resulta impracticable hoy día, tanto por la dificultad para descubrir los portadores mediante exámenes bacteriológicos, tomando en cuenta que a veces pueden llegar al 50 o más por ciento de la población, como por el costo que significaría el empleo de sulfonamidas aplicados a grandes masas de población. Queda el recurso para ser utilizado, como se decía antes, en pequeños grupos o casos calificados, tales como maestros de escuela, inspectores de internados, etc., que pueden constituir peligros de propagación o estallido de una epidemia.

Las otras medidas para exterminar el meningococo, tales como el aislamiento, cuarentena y desinfección, pasan hoy día muy a segundo término después de conocido los resultados de la quimioterapia.

En cuanto a las medidas profilácticas generales para contrarrestar los factores coadyuvantes o favorecedores de la epidemia, ellos son simples y reducidos a combatir el hacinamiento de la población en lugares cerrados, propender a difundir la higiene individual y vida al aire libre de los niños. En lo que respecta a recomendaciones que deben hacerse por vía oficial de prensa, propaganda de radio, circulares, etc., creo que ello debe limitarse a lo estrictamente útil y conocido respecto al valor de la higiene, evitar el surmenage, hacer ver el valor discutible y quizás perjudicial de los tratamientos locales por gárgaras o tocaciones faríngeas. Instruir al público sobre las verdaderas características epidemiológicas de la enfermedad, su morbilidad y mortalidad efectivas que no son superiores a las de otras enfermedades, como escarlatina, etc., evitando la alarma exagerada e inútil que entre nosotros adquiere actualmente los caracteres de pánico, de ningún modo favorable. Restringir la divulgación a estos términos y a las primeras medidas que deben tomarse en casos de enfermedad o sospecha.

Las medidas profilácticas directas que puede adoptar la autoridad sanitaria contra los factores coadyuvantes, se reducen a bien poca cosa, si se tienen en cuenta los caracteres epidemiológicos arriba esbozados. Podría limitarse a reducir el hacinamiento en colectividades o instituciones, cuarteles, internados, etc., especialmente donde aparezcan casos de la en-

fermedad. En cuanto a la conducta en las escuelas de externado, creo que no se justifica en absoluto el cierre de ellas, ya que no se observa la diseminación de la enfermedad en focos dentro de un local de escuela ni siquiera dentro de una clase donde aparezcan 1 ó más casos. A lo sumo, podría aceptarse el cierre de Kindergartens, por ser la edad preescolar una de las más amagadas.

Tratamiento: Puede decirse que éste se resume hoy día en la quimioterapia, tema que fué abordado in extenso el año pasado en las sesiones de la Sociedad Médica y de Pediatría y se ha divulgado al público médico por instrucciones circulares de la Dirección de Sanidad.

Recordando y resumiendo, sabemos que todos los sulfoamidos son activos, teniendo indudablemente una mayor acción la sulfapiridina, el sulfatiazol y la sulfadiazina. Los efectos favorables y brillantes de la sulfapiridina y sulfadiazina son unánimemente reconocidos y no se discuten. En cambio, para el sulfatiazol se han levantado dudas respecto a su eficacia, basadas en la consideración de la menor concentración que se obtiene con el producto en el líquido céfalo-raquídeo en comparación con los anteriormente mencionados. Sin embargo, al comenzar la epidemia, el año pasado, tuve oportunidad de observar el primer caso tratado con sulfatiazol, que me reveló efectos evidentes de su eficacia contra el meningococo. Se trataba de un lactante de 12 meses que inició violentamente fiebre de 40°, decaimiento general y, al examen, en los primeros momentos de iniciada su enfermedad, sólo se comprobaba, fuera de su alteración general, una intensa faringitis, sin que presentara aún los síntomas meníngeos. Dada la intensidad de su proceso infeccioso, prescribí sulfatiazol el primer día y a las 24 horas el niño ya revelaba síntomas meníngeos que me hicieron practicar la punción lumbar. En ella apareció líquido turbio, purulento al examen y con presencia de diplococos Gram negativos intracelulares. Sin embargo, ese líquido cultivado fué estéril, lo que revelaba que en 24 horas, el sulfatiazol ya había producido su efecto bacteriostático, que inhibió los cultivos. La evolución posterior fué la de una meningitis meningocócica, que curó produciendo sólo como complicación una artritis de la rodilla que desapareció después, sin quedar secuela alguna en ese lactante.

Posteriormente, alentados por este primer caso, iniciamos en el hospital de la Casa Nacional del Niño, el tratamiento vigilado y controlado de las meningitis meningocócicas con sulfatiazol en un grupo de niños, tratando a otros grupos con

sulfapiridina o sulfadiazina. En 15 casos tratados con sulfatiazol, se obtuvo la curación en iguales condiciones a los tratados con los otros dos productos, sin que pueda encontrarse diferencia en cuanto a tiempo de esterilización del líquido, duración de la enfermedad o frecuencia y gravedad de complicaciones meningocócicas.

Por lo demás, Banks publica su experiencia de 94 casos tratados con sulfatiazol, con 2 muertes y todos los demás curados y en todos ellos practica el estudio de la concentración del fármaco en el líquido céfalo raquídeo y en la sangre. Ello revela que efectivamente esa concentración en el líquido no llega más allá del 15-30 % de la del nivel sanguíneo, o sea, muchísimo más baja que la obtenida con los otros sulfonamidos. Sin embargo, los resultados terapéuticos no difieren entre unos y otros.

En las determinaciones hechas en los casos tratados en nuestro hospital, también encontramos cifras bajas de concentración de sulfatiazol en el líquido céfalo raquídeo, no obstante su evidente poder curativo de la meningitis.

La explicación de este fenómeno, creo debe buscarse en el hecho que el medicamento actúa sobre todo sobre la meningococcemia, de la cual la meningitis es, puede decirse, una complicación. Sabemos también que el suero actúa en forma eficaz por la vía intramuscular e intravenosa, habiéndose casi abandonado por la mayoría la vía intrarraquídea y es conocida la escasa permeabilidad de las meninges a las proteínas del suero introducido por otra vía que la raquídea.

Cualquiera que sea el agente quimioterápico que se use, la dosis que se aplica es de 0.20 a 0.30 gr. por kilo de peso al día para las primeras 48 horas, como dosis de ataque, empleando las mayores cantidades con el sulfatiazol. La primera dosis se da de inmediato a razón de 0.10 gr. por kgr. y el resto en tomas cada cuatro horas. Al continuación, como dosis terapéutica, la de 0.10 a 0.15 por kilo durante otros cinco días, para continuar con una dosis de mantención de 0.05-0.10 por kgr., hasta completar diez a doce días.

Como vía de suministro de la droga, se prefiere siempre la bucal. En caso de vómitos persistentes o estado comatoso, se debe recurrir a la vía intramuscular o intravenosa de preparados solubles, previamente diluidos en suero fisiológico al 5 % para inyectar 1 gramo de droga, dos o tres veces, en las primeras dosis, para continuar después por la vía bucal. Jamás utilizar la vía intrarraquídea, que está contraindicada para la sulfapiridina o suladagenán, por las alteraciones necróticas de

los centros nerviosos a que puede dar lugar, y para las otras drogas sulfamidadas, no ofrece ninguna ventaja, sino inconvenientes frente a las demás vías mencionadas, dada la rápida absorción y difusión de tales preparados al través de las meninges. No hay necesidad de insistir sobre las medidas accesorias a la administración de los sulfonamidos, por ser ya demasiado conocidas, tales como el suministro abundante de líquidos, los recursos antiácidos, el control de la orina y sangre, etc.

Respecto al control del líquido céfalo raquídeo, en nuestro servicio practicamos como medida de estudio, fuera de la punción diagnóstica inicial, una segunda punción al tercer día, en la cual, sin excepción ya se encuentra líquido estéril y una última de control antes del alta el 10.^o día. Estas dos pueden eliminarse en la práctica por la experiencia ya adquirida, que demuestra su falta de utilidad y pueden exponer a los fenómenos irritativos de la meninge ya conocidos.

El control del nivel sanguíneo de los sulfonamidos ofrece utilidad, porque orienta sobre la dosificación útil en cada caso, al mismo tiempo que sirve de guía para el caso de accidentes por sobredosificación debida, en ciertos casos, a mala eliminación. Puede, a veces, presentarse la duda de alteraciones encefálicas que en el curso del 5.^o a 7.^o día de evolución, podrían atribuirse a la meningitis y, a veces, son producidas por la sulfapiridina (1). En tales casos, la presencia de un líquido estéril y claro con pocos elementos que al principio y un alto nivel sanguíneo de sulfonamidos, aclaran la duda e imponen la reducción de la medicación.

Los accidentes y alteraciones tan conocidos a que puede dar lugar la quimioterapia, en el curso del tratamiento de la meningitis, tienen una importancia secundaria y no justifican la reducción de la dosis o el cambio de la droga. En nuestro servicio, hasta ahora, no hemos tenido ningún caso de intolerancia que nos haya obligado a suspender la quimioterapia.

La conducta terapéutica no ha de sufrir variaciones frente a la aparición de complicaciones de la meningococemia. Estas complicaciones, como las artritis, endocarditis, compromiso de los nervios craneanos, aparecen, por lo general, en la segunda semana de evolución, cuando la multiplicación y

(1) T. F. Johnstone y P. Forgas. *British Med. Journal*. Mayo de 1941. pág. 7.

diseminación del meningococo han sido detenidas. Este hecho hace suponer que tales complicaciones sean más bien manifestaciones tardías de un daño provocado al iniciarse la enfermedad, o resultado de la acción tóxica o alérgica de la infección. Confirma esta suposición la poca influencia que ejerce la quimioterapia sobre aquéllas, las cuales tienden a desaparecer espontáneamente. Por estas razones, no se justifica tampoco el refuerzo o aumento de la dosificación de la droga.

La complicación o secuela más seria de la meningitis meningocócica, sobre todo en el lactante, ha sido siempre la hidrocefalia por tabicamiento u obstrucción de la circulación del líquido céfalo raquídeo. Por suerte, la quimioterapia precoz parece obrar como preventivo de dicha secuela. Con todo, en nuestro material se presentó en un caso tratado convenientemente y curado de su meningitis. La hidrocefalia se empezó a hacer manifiesta después de la tercera semana de enfermedad y siguió un curso progresivo hasta la muerte del niño. Se comprende que producida esta complicación, no queda sino al tratamiento conocido evacuador y si es posible, la intervención liberadora de la obstrucción.

El tratamiento de las formas sépticas y fulminantes, o el síndrome encefalítico suprarrenal (Waterhouse-Friedrichsen) es bien poco alentador. Aparte de la quimioterapia precoz y masiva, con las dosis máximas arriba indicadas, debe asociarse la terapia por hormón cortico suprarrenal y la transfusión sanguínea.

Al lado de la quimioterapia que ha logrado reducir la mortalidad global de la meningitis meningocócica alrededor del 15 %, incluyendo todas las formas, la sueroterapia con sus cifras de mortalidad en el mejor de los casos alrededor del 30 %, pasa muy a segundo término. En la actual epidemia, se empleó al principio, asociada a la quimioterapia, para ser después definitivamente abandonada en favor de esta última exclusivamente. En nuestro material no se ha empleado la sueroterapia. Quedaría ésta reservada sólo para aquellos casos excepcionales de intolerancia absoluta al medicamento. En nuestro servicio, esto no se ha observado en ningún caso.

No es ahora el momento de considerar la dosificación y técnica de la sueroterapia, por ser un punto demasiado estudiado y conocido. Solamente quiero insistir en que si se emplea, ha de ser por la vía intramuscular, intravenosa o peritoneal, para abandonar la vía raquídea que no ofrece ventajas y sí inconvenientes, por los fenómenos irritativos que acarrea.