Hospital Manuel Arriarán.

MENINGITIS A PFEIFFER

Con especial referencia al tratamiento asociado penicilina-sulfa.

Por los Dres. JULIO MENEGHELLO y GLADYS SUDZUKI H.

Desde el año 1945 hasta la fecha, en el Servicio de Infecciosos del Hospital Manuel Arriarán, se han hospitalizado 8 casos de meningitis a Bacilo de Pfeiffer. Los 3 primeros fueron tratados con el método convencional con sulfas y correspondían a niños cuyas edades eran inferiores a 9 meses y todos fallecieron en plazos variables. Los otros 5 niños, que son el motivo de esta presentación, fueron tratados con penicilina asociada a sulfas. De éstos, 3 mejoraron y 2 fallecieron.

Llamamos, en primer lugar, la atención sobre la relativa rareza de la meningitis a Pfeiffer en nuestro Hospital, ya que en el mismo plazo hemos tenido la oportunidad de atender 23 casos de meningitis a neumococo. Sabemos que autores norteamericanos (3), argentinos (14), uruguayos (7) y aun en nuestro mismo medio, pero en otros hospitales de Santiago, sostienen el aumento creciente de la meningitis a Pfeiffer, ocupando ésta el primer lugar de frecuencia entre las meningitis purulentas. Esta relativa rareza en nuestro medio nos ha impedido presentar, en esta ocasión, un número mayor de enfermos tratados con la asociación penicilina-sulfa, la cual, por razones que expondremos, no nos parece terapia ilógica en afección tan grave.

La meningitis a Pfeiffer en el lactante menor ha sido casi invariablemente fatal en todo el mundo, con excepción de los casos tratados con suero específico de conejo, donde aun

la misma Dra. Alexander (1) ha logrado sólo disminuir la mortalidad con este tratamiento asociado al sulfa a un 75 %, en los menores de 7 meses.

Sabemos que en la literatura hay muchos casos aislados que mejoraron con solo sulfas, de modo que estamos enterados que el éxito obtenido en los enfermitos que comunicamos, no está exento de críticas. Sin embargo, como se verá, todos nuestros enfermos llegaron al Hospital con varios días de evolución y con glucosa por debajo de la cifra que se acepta como recuperables con sólo sulfas. Llama la atención, por otra parte, que especialmente autores uruguayos, han venido comunicando éxitos con el tratamiento penicilina-sulfa, sin dar una explicación satisfactoria, ya que hasta ese entonces el bacilo de Pfeiffer aparecía como uno de los gérmenes penicilino-resistentes. En estas condiciones aparece que el uso de la penicilina asociada a la sulfadiazina (bacteriostasis) no es un ensayo ilógico en una afección, en la cual, por lo menos en nuestro medio, no tenemos por ahora la posibilidad del suero de Alexander.

A continuación exponremos con detalle las 5 observaciones que motivan esta comunicación.

CASO Nº 1. — Obs. 12197/46. — Edad: 9 meses.

Antecedentes hereditarios. — Padre de 28 años de edad, con serología (—) este año. Madre de 19 años, sana, con Reacción Kahn (—) hace 4 meses atrás. Primer hijo.

No hay antecedentes de tuberculosis familiar.

Antecedentes personales. — Nació de término, en parto normal. Alimentado a pecho exclusivo 2 meses, después de los cuales agrega milo en agua como relleno. Recibe esta alimentación hasta los 5 meses, en que reemplaza 2 veces el pecho por leche de vaca (4 cucharadas de leche por taza de agua con una cucharadita de Milo). A los 6 meses agrega una sopa de posta, no habiendo posteriormente ningún otro cambio en la alimentación hasta su hospitalización.

Enfermedades anteriores: Coqueluche a los 3 meses de edad.

Enfermedad actual. — Se inicia 8 días antes del ingreso con tos y coriza, agregándose posteriormente fiebre, decaimiento y vómitos a repetición. Ingresa al Hospital el día 23-VII-1946, sin haber sido sometido a ningún tratamiento en su casa.

El examen físico de ingreso demuestra una niña grave, distrófica, pálida, febril, con pulso pequeño, encontrándose como único signo meníngeo la tensión de la fontanela. El sensorio estaba lúcido, aunque tendía a la somnolen-

cia. La punción lumbar reveló líquido purulento, a presión, con Fandy (+,+,+), albúmina de 1.8 gr. o/oo y glucosa de 0.08 gr. y cloruros.7. Hubo desarrollo de Bacilo de Pfeiffer, tipo B al cultivo, el que demostró ser resistente a la penicilina, pero no se especificó el número de unidades a que fue sometido.

La evolución del cuadro meníngeo fue favorable. El único signo meníngeo que presentó la enfermita, o sea, la tensión de la fontanela desapareció a la semana de iniciada la enfermedad, junto con la somnolencia del ingreso. La curva térmica, alta e irregular durante la primera semana, se hizo normal durante 3 días y luego osciló alrededor de 37.5, para normalizarse definitivamente al 18º día de estada. El líquido céfalo-raquídeo fue turbio y opalescente los primeros 19 días de estada, haciéndose posteriormente claro y normalizándose a los 26 días de estar la niña hospitalizada. El germen sólo se evidenció en el primer examen de líquido céfalo-raquídeo. Las cifras de glucosa de 0.04 gr. al ingreso, fueron rápidamente elevándose hasta alcanzar a 0.40 gr. o/oo después del 12º día. La albuminorraquia alcanzó cifras hasta de 1.8 gr. o/oo. El estado psíquico, pasada la primera semana de la somnolencia, fue muy bueno, estando la chica animada y alegre durante casi toda su estada.

En la convalecencia de su meningitis presenta una otitis derecha, que obliga a hacer una paracentesis. Pasa la otitis y nuevamente experimenta febrículas, que hallan explicación en una piuria, que se trató con sulfatiazol, hasta obtener la normalización de sus exámenes de orina.

Tratamiento. — Sulfatiazol oral, a razón de 0.38 gr. por kilo de peso por 36 días, lo que da un total de 105 grs. Penicilina intrarraquídea con un ritmo de 24 horas y con dosis de 10,000 U., excepto la primera, que fue de 5,000 U., con un total de 255,000 U. en 26 punciones.

La medicación penicilínica intratecal se continuó por dos días más después de haberse normalizado el líquido céfalo-raquídeo, continuándose con el sulfatiazol por 17 días más. Estuvo hospitalizada 63 días.

El día 16-XI, o sea, al mes y medio de retirada del hospital, la chica acude a control, encontrándose en perfectas condiciones.

Resumen. — Niña de 9 meses de edad, que ingresa al Hospital con un cuadro meníngeo iniciado 8 días antes, sin haber sido sometida a tratamiento.

A su ingreso se comprueba una enfermita grave con meningitis a bacilo de Pfeiffer; líquido céfalo-raquídeo purulento y glucorraquia de 0.08 gr. o/oo. Se instituye inmediatamente la terapia combinada penicilina-sulfa, bajo cuya acción se asiste a la curación de la niña en 26 días.

CASO N° 2. — Obs. N° 20003/46. — Edad: 8 meses.

Antecedentes hereditarios. — Padres vivos, sanos, con Reacción de Kahn (—) ambos hace 2 años.

Dos hijos vivos y sanos.

Sin antecedentes de tuberculosis familiar.

Antecedentes personales. — Nacido de término, en parto normal, pesó al nacer 3 kilos. Alimentado a pecho exclusivo hasta su hospitalización.

Enfermedades anteriores: Desde su nacimiento hasta la fecha coriza seroso. Bronconeumonía a los 3 meses de edad.

Enfermedad actual. — Ingresa al hospital el día 23-V, muy grave, con una poliomiелitis anterior aguda con compromiso bulbar, iniciada 4 días antes de su hospitalización y que comprometía las 4 extremidades. El líquido céfalo-raquídeo, a su ingreso, fué el siguiente: Aspecto claro; Pandý (++) ; albúmina, 30; glucosa, 0.70 gr. o/oo; cloruros, 7; leucocitos, 40 por mm. Posteriormente, al 7° día de estadá, se descubre en la niña una reacción de Kahn (+++), e investigada la sangre en la madre se encuentra en ella un Kahn (++++), en vista de lo cual, unido a los signos de hepato y espleno-megalia y coriza, que presenta la enfermita, permiten hacer el diagnóstico de una lúes en evolución, que se trata con penicilina intramuscular, a razón de 10,000 U. cada 3 horas por 8 días, colocando un total de 490,000 U.

A los 17 días de estadá, la curva térmica se hace normal, coincidiendo esto con una mejoría evidente del estado general. En estas condiciones se hace al 19° día una punción lumbar, con el fin de descartar una lúes nerviosa, encontrándose un líquido céfalo-raquídeo con Pandý (+) débil; albúmina de 0.24 gr. o/oo; glucosa de 0.58 gr. o/oo; cloruros, 7; leucocitos, 1.2 por mm. Pasa la chica dos días afebriles y bruscamente, al 20° día, la temperatura sube a 39 grados, aparece intranquilidad, empieza a rechazar alimento. Hay al examen físico coriza y faringe roja, lo que sirvió para explicar el cuadro febril al principio, pero a los 8 días de estar en estas condiciones, aparece tensión de la fontanela y rigidez de la nuca, lo que planteó la posibilidad de un cuadro meníngeo. Se hace una punción lumbar, que da salida a líquido céfalo-raquídeo purulento, con Pandý (+++); albúmina, 0.80; glucosa, 0.05 gr. o/oo, encontrándose bacilos de Pfeiffer al cultivo, el que no volvió a aparecer en exámenes posteriores. Se inicia el tratamiento penicilina-sulfa y el líquido céfalo-raquídeo se hace opalescente y se aclara totalmente al 17° día de iniciada la enfermedad, normalizándose del todo a los 21 días de iniciado el cuadro meníngeo. La glucosa experimentó grandes variaciones, llegando, en ocasiones, a 0.04 gr. o/oo en el periodo más culminante de la enfermedad.

En cuanto a sus signos meníngeos nunca hubo Kernig ni Brudzinsky, siendo de sus signos meníngeos la tensión de la fontanela la primera en desaparecer. Llama la atención de que los signos meníngeos desaparecieron del todo como a los 5 días después de haberse normalizado el líquido céfalo-raquídeo.

La temperatura se mantuvo alta, llegando hasta 39,5 por 8 días, al cabo de los cuales se normalizó del todo.

Controles posteriores al mes y 40 días después de iniciado el cuadro meníngeo demostraron líquidos céfalo-raquídeos normales, siendo el último examen el siguiente: Aspecto claro; Fandy (—); albúmina, 0,10 gr. o/oo; glucosa, 0,50 gr. o/oo; cultivo (—).

Posteriormente, la chica siguió hospitalizada, curándose su lúes, con intensas complicaciones óseas, motivo por el cual lleva 226 días en el servicio. Esta larga permanencia ha servido para controlar la curación total de su meningitis a Pfeiffer.

Tratamiento. — Estuvo 4 días sin tratarse, cuando aun no se hacía el diagnóstico de meningitis, al cabo de los cuales se inicia una cura con sulfatiazol, a razón de 0,17 gr. por kilo de peso durante los 3 primeros días, luego se eleva la dosis a 0,35 gr. por kilo de peso por otros 3 días, cambiando a esta altura el sulfatiazol por la sulfadiazina a iguales dosis por 19 días más. Posteriormente se eleva la dosis a 0,50 gr. por kilo de peso por otros 12 días, disminuyéndola luego a 0,35 gr. por 9 días y a 0,17 gr. por kilo de peso los últimos 3 días, de modo que recibió un total de 72,38 grs. de sulfas en 43 días.

Además del tratamiento por vía oral, se reforzó la cantidad de droga con el empleo de diaseptil endovenoso (sulfadiazina sódica), a razón de un cuarto de ampollita cada 6 horas durante 15 días, en un total de 15 grs.

Simultáneamente con la iniciación del tratamiento con sulfas, se empleó penicilina intra-raquídea, a razón de 10.000 U. diarias durante 21 días, colocando un total de 210.000 U.

A la primera inyección de penicilina intratecal se sucedió un descenso de la temperatura a la normal. Se deja de colocar ésta y vuelve a subir la temperatura a 38,5, bajando otra vez a la normal al reiniciar la terapia intratecal.

La concentración de sulfadiazina más alta en la sangre fué de 14,8 mgrs. %.

La concentración más alta de sulfadiazina en el líquido céfalo-raquídeo fué de 10,8 mgrs. %.

La sangre de este enfermito demostró un poder hemobactericida más que regular.

La medicación de penicilina intratecal se continuó por espacio de 10 días más, después de haberse normalizado el líquido céfalo-raquídeo, y la sulfadiazina oral por 21 días más.

Resumen. — Niña de 8 meses que, estando hospitalizada por una poliomiélitis anterior aguda, hace en el Servicio una meningitis a Bacilo de Pfeiffer, la que no fué diagnosticada hasta el 8º día del comienzo aparente de su enfermedad.

El líquido céfalo-raquídeo extraído antes de iniciado el tratamiento da una glucorraquia de 0.05 gr. o/oo, siendo grave el estado general de la chica, ya que había dos enfermedades evolucionando al mismo tiempo. Se instituye la terapia combinada sulfa-penicilina, bajo cuya acción se asiste a la curación total del enfermo en 22 días. Lleva la niña alrededor de 6 meses de observación y está sana de su meningitis, sin secuelas aparentes.

CASO N° 3. — Obs. N° 12127/46. Edad: 4 meses.

Antecedentes hereditarios. — Padre de 31 años, sano, con serología (—) en 1945. Madre de 27 años de edad, tratada de lúes por espacio de 2 años, hasta 1940, en que obtiene serología (—), después de la cual ha tenido hasta la fecha 4 niños sanos con reacción de Kahn (—) todos. Antes de su tratamiento tuvo dos mortinatos.

Sin antecedentes de tuberculosis familiar.

Antecedentes personales. — Nacido de término, en parto normal. Nació en su casa, por lo que ignoran el peso de nacimiento. Alimentada a pecho exclusivo sólo 4 días, siguiendo, posteriormente, hasta la fecha, con pecho 3 veces y 3 mamaras de leche Nido al día (2 cucharaditas de leche para 5 cucharadas de agua).

Enfermedades anteriores: No acusa.

Enfermedad actual. — Se inicia el día 30-VII-1946, cinco días antes del ingreso, con fiebre, cansancio, llanto y malestar general, agregándose vómitos dos días antes de su hospitalización. A los dos días de haberse iniciado la enfermedad es vista por médico particular, quien receta sulfatiazol, alcanzando a tomar 2.25 grs. antes de hospitalizarse. Como no se observara mejoría ninguna del cuadro, es traída a la Posta Infantil del Hospital Arriarán el día 3-VIII.

El examen físico de ingreso demuestra una niña grave, pálida, raquítica, excitada, con facies de temor, febril, con fontanela tensa acompañada de discreta rigidez de la nuca. La punción lumbar demuestra líquido turbio, con Pandy (++++), albúmina de 1 gr. o/oo, glucosa de 0.25 gr. o/oo; cloruros, 6. El examen microscópico revela abundantes glóbulos blancos destruidos, no observándose gérmenes. Hay 280 leucocitos por mm.³ con 80% de polinucleares y 20% de linfocitos. El bacilo de Pfeiffer sólo vino a evidenciarse al 10° día de estado. A los 4 días de estar en el Servicio presenta pasajeramente temblor de las extremidades. Aparece también el Kernig, el que se hace (—) al 20° día. La curva febril, en general, fué baja, haciéndose normal a los 9 días de estado, continuando en estas condiciones 13 días, para volver a subir hasta 38 grados durante 6 días, normalizándose nuevamente hasta la elevación final; 5 días antes de la muerte, días que sobrepasó los 40 grados.

A los 32 días de estado desaparecieron totalmente sus signos meníngeos y el líquido céfalo-raquídeo es claro, con albúmina de 0.10 gr. o/oo; glucosa de

0,58 gr.; leucocitos, 4 por mm.³. Cultivo (—). Después de este último líquido céfalo-raquídeo normal, permanece la enfermita en muy buenas condiciones generales, por 28 días, estando en este lapso completamente afebril y sin ningún signo meníngeo, habiendo subido en este lapso, 780 grs. de peso. A pesar de estar aparentemente sana de su meningitis, insistimos en continuar la terapia combinada durante 14 días más. En este periodo se practicaron 5 punciones de control, revelando todos los exámenes de líquido céfalo-raquídeo, cifras normales de glucosa y de albúmina, y sólo escasos elementos celulares. Suspendida la penicilina intra-raquídea, se continuó 16 días más con sulfadiazina oral, al cabo de los cuales, un último líquido céfalo-raquídeo fué completamente normal. Justo a la semana siguiente de suspendida la droga, cuando ya pensábamos darle el alta, sobreviene una agravación brusca e intensa del enfermito, que duró 4 días, con fiebre alta hasta 41 grados, gran palidez de la piel, hipertonia de las extremidades, rigidez de la nuca, presentando crisis convulsiva en las últimas horas. Fallece a los 64 días de estado. La punción lumbar hecha en estos días, dió líquido purulento con desarrollo de neumobacilo de Friedlander, habiendo descendido la glucosa a 0.02 gr. o/oo.

Desgraciadamente no se hizo autopsia y no sabemos hasta qué punto la chica curó de su meningitis a Pfeiffer, ya que su episodio final se debió a otro germen.

Tratamiento. — Se empleó sulfadiazina oral a razón de 0,35 gr. por kilo de peso los primeros 26 días, subiendo posteriormente la dosis a 0,50 gr. por kilo de peso por 21 días más, luego se disminuye a 0,35 gr. por kilo de peso por 8 días. Total: 79,86 grs. de sulfadiazina en 49 días.

Simultáneamente con la sulfa oral se administró penicilina intra-raquídea a razón de 10.000 U. diarias por 14 días, subiendo después a 15.000 U. diarias por otros 7 días y finalmente se aumenta a 20.000 U. diarias por 11 días, colocando un total de 460.000 U. en 32 días.

Usamos también la penicilina por vía intramuscular, 5.000 U. cada 3 horas, en un total de 905.000 U. en 24 horas.

La concentración máxima de sulfadiazina encontrada en la sangre fué de 14,3 mgrs. o/oo, alcanzando la del líquido céfalo-raquídeo a 8,5 grs. o/oo.

La medicación penicilínica intra-raquídea se continuó por 14 días más después de haberse obtenido la normalización del líquido céfalo-raquídeo, continuándose con sulfadiazina oral por 16 días más.

La tipificación del germen dió bacilo de Pfeiffer tipo B resistente a la penicilina, sin especificarse a qué concentraciones.

Resumen. — Lactante de 4 meses de edad, distrófico, que ingresa al Servicio de Urgencia del Hospital Arriarán, con un cuadro meníngeo iniciado 5 días antes, habiendo tomado 2,25 grs. de sulfatiazol en los 3 últimos días. En recepción es catalogada como una enfermita grave. El primer

líquido céfalo-raquídeo, extraído en la Posta Infantil, es purulento, con glucorraquia de 0,25 gr. o/oo, habiendo desarrollo de Bacilos de Pfeiffer al cultivo. Se instituye terapia combinada penicilina-sulfa, bajo cuya acción se asiste a la regresión total de su meningitis al cabo de 32 días, sobreviniendo un período de normalidad, que dura 28 días, al cabo de los cuales presenta una meningitis gravísima a neumobacilo de Friedlander y que la conduce a la muerte en 5 días.

CASO N° 4. — Obs. N° 18807/46. — Edad: 6 meses.

Antecedentes hereditarios. — Madre de 34 años de edad, sana, con serología negativa hace 4 años. Padre de 29 años, sano, con Reacción de Kahn (—) hace un mes atrás.

Tres hijos vivos y sanos.

En 1928 falleció la abuela paterna de tuberculosis pulmonar.

Antecedentes personales. — Nacido de término en parto prolongado. Nació con asfixia azul. Alimentado a pecho exclusivo hasta la fecha. Dentición a los 6 meses.

Enfermedades anteriores: Ninguna.

Enfermedad actual. — Se inicia en forma brusca el día 12-IV-1946, con decaimiento general y fiebre. Al día siguiente continúa intranquilo y en la noche presenta convulsiones tónico-clónicas, que comienzan en el miembro superior izquierdo, generalizándose después. Este cuadro duró más o menos 15 minutos, cayendo después el niño en estado de sopor, condición en que llega a la Posta Infantil a las 22 horas del día 13 de abril, sin haberse hecho ningún tratamiento anterior a su hospitalización. Tampoco hubo antecedentes de cuadro respiratorio previo.

El examen físico de ingreso revela un niño grave, febril, con sensorio embetado, rigidez de la nuca pronunciada, kernig positivo, fontanela a tensión, nistagmus ocular, palidez de la piel, reflejos exaltados. La punción lumbar revela líquido turbio, purulento con desarrollo de bacilos de Pfeiffer al cultivo.

A los 4 días de estar en el Servicio presenta crisis convulsivas tónico-clónicas de las extremidades izquierdas con desviación conjugada de los globos oculares. La obnubilación sensoria tardó 5 días en desaparecer del todo. Durante toda su estada presentó vómitos en forma intermitente. A los 7 días de estar en el Servicio presenta temblor pasajero de las extremidades. A los 14 días de estada se produce una pequeña mejoría clínica, sin acompañarse de cambio favorable en el aspecto del líquido céfalo-raquídeo, mejoría que sólo duró 4 días, al cabo de los cuales el enfermito se agrava intensamente, presenta crisis convulsivas a repetición, vómitos, inconsciencia y trismo, falleciendo a los 22 días de estada. Durante toda su permanencia no hubo variación en los signos meníngeos encontrados al ingreso. El bacilo de Pfeiffer se encontró en 6 oca-

siones en el cultivo de líquido céfalo-raquídeo. En cuanto a la curva térmica sólo fué normal por 3 días durante su estada de 22 días.

Tratamiento. — Se empleó el sulfatiazol los 3 primeros días, en dosis de 0.20 gr. por kilo de peso, cambiando posteriormente a sulfadiazina en la misma dosis por otros 3 días, subiendo la dosis a 0.40 gr. por kilo de peso los últimos 14 días, dando un total de 48,63 grs. de sulfa en 20 días.

Durante los primeros 15 días de estada usamos diaseptil endovenoso, un gramo diario, colocando un total de 15 grs.

Usamos, además, la penicilina intra-raquídea a razón de 10.000 U. diarias, durante 14 días, más un día que se colocó 10.000 U. dos veces en el día, habiendo colocado un total de 160.000 U. en 15 días.

La concentración máxima de sulfadiazina en la sangre fué de 24 mgrs. ‰, alcanzando la del líquido céfalo-raquídeo a 21,8 mgrs. ‰.

Necropsia. — Leptomeningitis purulenta a bacilo de Pfeiffer. Tumefacción turbia del miocardio, hígado y riñones. Hiperplasia del bazo.

Resumen. — Lactante de 6 meses de edad, que ingresa a la Posta Infantil del Hospital Arriarán con un cuadro meníngeo, iniciado aparentemente un día antes, no habiendo recibido durante este lapso ningún tratamiento. En recepción se comprueba un enfermo en estado de suma gravedad, con una meningitis a Bacilo de Pfeiffer, que se caracterizó por la rebeldía al tratamiento combinado sulfa-penicilina, ya que el bacilo de Pfeiffer reapareció en el líquido céfalo-raquídeo en 6 ocasiones, lo que nos hace suponer que la terapia fué insuficiente, dada la gravedad del enfermito.

El enfermo falleció al cabo de 22 días, observándose durante su estada sólo una ligera remisión clínica de unos 4 días de duración, a la semana de estar hospitalizado.

CASO Nº 5. — Obs. Nº 20003/46. — Edad: 8 meses.

Antecedentes hereditarios. — Madre, 26 años, acusa sombra al pulmón desde hace más o menos 10 meses, estando actualmente en reposo en el Sanatorio Lo Franco. Padre, 56 años, aparentemente sano.

Cuatro hijos vivos, uno de ellos tuvo sombra al pulmón hace un año.

El niño fué separado de su madre desde los 3 meses de edad, siendo colocado en un hogar sin antecedentes de tuberculosis, en la Población Lo Franco, donde es controlado por el Seguro Obrero hasta la fecha.

Antecedentes personales. — Nacido de parto normal, de término, pesó al nacer 2,800 grs. Criado a pecho exclusivo los 3 primeros meses, seguido después con Nestalba hasta los 5 meses, en que se inicia la alimentación con leche condensada, controlada en el Seguro Obrero hasta el día de su hospitalización.

Enfermedades anteriores: Raquitismo a los 6 meses de edad.

Enfermedad actual. — Se inicia el día 13 de mayo con fiebre y tos. Consulta al Seguro Obrero, donde se diagnostica estado gripal, prescribiéndose sulfatiazol, un cuarto de tableta cada 4 horas. Sin embargo, el niño sigue febril, inquieto, presentando finalmente convulsiones generalizadas, por lo que es llevado nuevamente al consultorio del Seguro Obrero, donde se encuentran signos meníngeos claros, por lo cual se envía inmediatamente al Servicio de Urgencia del Hospital Arriarán. Es hospitalizado entonces al cuarto día de enfermedad, habiendo tomado un total de 3 grs. de sulfa.

A su ingreso al Hospital se comprueba un enfermito pálido, raquítico, con sensorio lúcido, hipertonia muscular generalizada, raya meníngea, franca rigidez de la nuca, Brudzinsky positivo, hiperestesia cutánea. La punción lumbar da líquido céfalo-raquídeo, de aspecto purulento, con glucorraquia de 0.10 gr. o/oo, encontrándose bacilos de Pfeiffer al examen directo y cultivo. Iniciamos inmediatamente el tratamiento combinado sulfa-penicilina, manteniendo la terapéutica por 9 días consecutivos, consiguiendo una gran mejoría del cuadro clínico. Desciende la temperatura a la normal, desaparecen los signos meníngeos y se obtiene a la punción lumbar líquido claro, aséptico, con aumento de la glucosa a 0.40 gr. o/oo. En vista de este éxito suspendemos la terapia penicilínica, continuando con la sulfadiazina oral. El enfermito permanece en buenas condiciones por 4 días seguidos, volviendo posteriormente a presentar fiebre, inquietud, excitabilidad anormal, exaltación de reflejos, dando la punción lumbar nuevamente líquido purulento, habiendo un descenso de la glucosa a 0.10 gr. o/oo. Aparece nuevamente el bacilo de Pfeiffer en el líquido céfalo-raquídeo, en vista de lo cual iniciamos nueva cura de penicilina intra-raquídea, mantenida durante 12 días consecutivos, obteniendo nueva remisión del cuadro clínico y del líquido céfalo-raquídeo, volviendo a hacerse el líquido claro, aséptico, con cifras de glucosa elevadas. Suspendemos por tercera vez la penicilina intra-raquídea, con lo cual el enfermito decae nuevamente, presentando inconsciencia, temblor de las extremidades, fiebre y Brudzinsky positivo. El líquido céfalo-raquídeo se hace purulento, baja esta vez la glucosa a 0.01 gr. o/oo. Aumentamos entonces la sulfadiazina oral (0.50 gr. por kilo de peso) y doblamos la cantidad de penicilina intra-raquídea (20,000 U. diarias), con lo cual notamos nueva mejoría clínica del enfermito, acompañada de una franca mejoría del líquido céfalo-raquídeo, que se hace nuevamente transparente y aséptico, a la vez que la glucosa ha aumentado, razones por la cual volvemos a suspender la penicilina intra-raquídea. A los 3 días de ello hay nueva agravación del enfermito, bajando la glucosa del líquido céfalo-raquídeo a 0.03 gr. o/oo, lo que coincide con una curva febril más alta que nunca; alcanzó temperaturas superiores a 40°. Colocamos esta vez penicilina intramuscular y aumentamos la cantidad de penicilina intra-raquídea a 40,000 U. diarias, sin obtener esta vez éxito alguno. El enfermito sigue agravándose, presenta contracciones fibrilares de los músculos de la cara, temblor de las extremidades y cabeza, intensa hipertonia muscular, rechaza todo alimento, falleciendo finalmente a los 83 días de hospitalización.

Tratamiento:

Sulfatiazol a razón de 0.50 gr. por kilo de peso, por 8 días . . . 13.69 grs.

Sulfadiazina a razón de 0.50 gr. por kilo de peso, por 71 días 127.5 "

Total de sulfas en 79 días 141.19 "

Penicilina intra-raquídea en 48 punciones: 905.000 U.

Penicilina intramuscular en 14 días: 304.000 U.

La concentración de sulfadiazina máxima en la sangre fue de 16.8 mgrs. %.

La concentración de sulfadiazina máxima en el líquido céfalo-raquídeo fue de 12.8 mgrs. %.

Necropsia. — Leptomeningitis purulenta a bacilo de Pfeiffer. Intenso piocéfalo interno. Tabicamiento del espacio subdural de la médula a nivel de la tercera vértebra dorsal. Trombosis de los senos cavernosos y parcialmente del seno longitudinal. Tumefacción turbia del miocardio, hígado y riñones. Hiperplasia del bazo.

Resumen. — Niño de 9 meses de edad, que ingresa a la Posta Infantil del Hospital Arriarán con estado convulsivo y un cuadro meníngeo iniciado 4 días antes y tratado fuera con sulfatiazol, habiendo tomado antes del ingreso 3 grs. en 4 días.

En recepción se comprueba un enfermito grave, con líquido céfalo-raquídeo purulento, con glucorraquia de 0.10 gr. o/oo y con bacilos de Pfeiffer al examen directo y al cultivo. Se inicia la terapia combinada sulfa-penicilina, bajo cuya acción el enfermo presenta franca remisión de su cuadro meníngeo, seguida de agravación posterior del cuadro apenas se suspendía la penicilina intra-raquídea, pese a que se continuaba con la sulfadiazina oral. En efecto, en 3 ocasiones pudimos asistir a remisiones francas del cuadro meníngeo, que aparecían directamente relacionadas con la administración de penicilina. Además, los exámenes de líquido céfalo-raquídeo experimentaban, en relación con estas remisiones, índices francos de mejoría con la elevación de la glucosa, la que en ocasiones llegó hasta 0.40 gr. o/oo.

El enfermo falleció, pese a nuestra intensa terapia, al cabo de 83 días.

Resultados y comentario.

Los 5 enfermitos tratados con la asociación penicilina-sulfa eran lactantes menores de 10 meses (dos de 9, uno de 6 y otro de 4 meses). De éstos, 3 curaron y 2 fallecieron.

En estos resultados hemos considerado como curado el caso N° 3, que, como se señaló en la casuística, se trata de una

enfermita de 4 meses de edad, tratada en forma intensiva con penicilina intra-raquídea durante 36 días y con penicilina intramuscular durante 24 días, asociada a la sulfadiazina, lográndose, al cabo de 32 días, la mejoría completa del cuadro. En efecto, desde el día 10º ya no había fiebre, el niño se alimentaba en buenas condiciones, su psiquis era normal, sus signos meníngeos fueron disminuyendo en forma lenta, hasta desaparecer al cabo de 29 días, obteniéndose un líquido céfalo-raquídeo normal a los 32 días de estada. A partir de esta fecha, y con el objeto de asegurarse la curación, se prolongó el tratamiento con penicilina intra-raquídea por 14 días más y con sulfadiazina oral por 16 días más de suspendida aquélla.

En el transcurso de este período, a contar desde la mejoría clínica y del líquido céfalo-raquídeo, se practicaron 5 exámenes de líquido céfalo-raquídeo, siendo todos normales. Creemos justificado, por lo tanto, incluirlo dentro de los mejorados a meningitis a Pfeiffer, a pesar de que 8 días después de suspendida toda la terapia, y cuando estaba próxima al alta, presenta alza térmica de 40 grados, reaparecen los signos meníngeos, el líquido céfalo-raquídeo se hace purulento y fallece al cabo de 4 días, comprobándose en el líquido céfalo-raquídeo desarrollo de neumobacilo de Friedlander. Por todas estas consideraciones estamos autorizados a pensar que este último episodio fué independiente de la meningitis que motivó su hospitalización, y que probablemente la intensidad de la terapia intratecal ha creado un locus de menor resistencia, que facilitó el anidamiento de una nueva infección.

De los otros 2 casos curados, uno (caso N° 2) todavía permanece en el Hospital por razones ajenas a su meningitis; lleva alrededor de 6 meses de observación y está en espléndidas condiciones generales, sin presentar ninguna secuela hasta el momento. El otro caso (caso N° 1) ha sido controlado un mes y medio después de haber sido dada de alta y está sana y sin secuelas.

De los muertos, el caso N° 4 corresponde a un lactante de 6 meses que ingresa en estado de suma gravedad, con ataques convulsivos a repetición y que fallece al cabo de 22 días. Se trataba del primer enfermo de meningitis a Pfeiffer tratado con la asociación sulfa-penicilina y carecíamos de experiencia al respecto, siendo tratado, al parecer, en forma insuficiente. En efecto, en este enfermo, pese a la gravedad del cuadro, usamos la penicilina intra-raquídea en dosis inferiores a la mayoría de los otros casos (10.000 U. diarias) y no la:

asociamos al tratamiento por vía intramuscular. Además, durante los 6 primeros días se usó dosis de sulfa relativamente bajas (0,20 gr. por kilo de peso). El germen demostró una gran rebeldía al tratamiento, encontrándose en 6 exámenes sucesivos de líquido céfalo-raquídeo, lo que tampoco aconteció en los otros enfermos.

Mucho más interesante es el otro enfermo fallecido (Caso Nº 5), en cuya evolución pudo comprobarse en forma precisa la acción de la penicilina sobre el cuadro meníngeo y el líquido céfalo-raquídeo. En efecto, al cabo de 11 días de terapia combinada, este enfermo manifiesta una franca mejoría, a tal punto que nos atrevemos a suspender la penicilina, ya que el líquido céfalo-raquídeo era claro y contenía 0,40 gr. de glucosa o/oo. Permanece 3 días afebril, reapareciendo la fiebre, los signos meníngeos y el líquido céfalo-raquídeo se torna opalescente, con descenso de la glucosa a 0,10 gr. o/oo, reapareciendo el bacilo de Pfeiffer por segunda vez. Inmediatamente se reinstituye la penicilino-terapia y empieza a descender la temperatura, el niño está alegre, se alimenta bien, hay remisión de los signos meníngeos y el líquido céfalo-raquídeo se hace claro nuevamente a los 7 días. En vista de la mejoría evidente experimentada por el enfermito, se vuelve a suspender la penicilina a los 5 días de haber comprobado esta mejoría, para asistir nuevamente a una recaída, que obliga por tercera vez a implantar la terapia combinada. Se continúa durante 23 días en esta forma, período durante el cual el niño aparece como normal, y, en vista de que los últimos 3 líquidos céfalo-raquídeos eran de aspecto transparente, acépticos, con albuminorraquia normal y con sólo ligeros descensos de la glucosa, y considerando que nuestro enfermito llevaba ya 43 punciones lumbares, suspendemos la terapia penicilínica, para esta vez reaparecer el cuadro meníngeo en su máxima intensidad, que lo lleva a la muerte al cabo de 83 días.

En síntesis: este niño presentó 3 recaídas, aparentemente relacionadas en forma directa con la suspensión del tratamiento penicilínico, lo que nos induce a pensar que este enfermo pudo haber tenido resultado si se hubiera colocado dosis mayores de penicilina y en forma continuada.

Alexander (2) señala que la meningitis a Pfeiffer, puede, en determinadas circunstancias, ser tratada exclusivamente con sulfas con posibilidad de éxito, siempre que la primera muestra de líquido céfalo-raquídeo indique cifras de glucosa superiores a 0,40 gr. o/oo. En nuestros enfermos, la glucosa

del líquido céfalo-raquídeo extraído inmediatamente después del ingreso, revela cifras inferiores a 0,10 gr. o/oo, con excepción de un caso (caso N° 3), que era de 0,25 gr. o/oo.

Es un principio general considerar en el pronóstico de una meningitis aguda purulenta, el momento en que se inicia la terapéutica, ya que como es lógico, mientras más precoz es éste, mayores posibilidades hay de éxito. Nuestros pacientes ingresaron al Hospital, cuando, según los datos anamnésticos, la afección probablemente se había iniciado entre 4 y 8 días antes.

En este mismo orden de ideas y, como punto de referencia pronóstica, tiene importancia el estado de gravedad que el clínico observa y la terapia que estos enfermos hayan recibido antes de su ingreso. A este respecto, todos los niños fueron catalogados en recepción como graves y 3 habían recibido tratamiento a base de sulfa, que puede suponerse de insuficiente o mal llevado, y 2 no habían recibido ningún tratamiento.

En resumen, pensamos que las observaciones a que nos hemos referido, pertenecen a lactantes, que, en general, tenían las mayores posibilidades de fallecer frente a una infección tan grave, y por lo tanto, estamos tentados de suponer que la asociación de la penicilina intra-raquídea con la sulfamidoterapia, podría explicar los resultados favorables en los casos mejorados.

Bonaba y colaboradores (4, 5, 6, 7 y 8), en Uruguay, han sido los primeros en dar a conocer en forma sucesiva numerosos casos de niños con meningitis a Pfeiffer curados con el tratamiento sulfa-penicilina, y si bien es cierto que la mayoría son mayores de 14 meses, los resultados finales y las características de la evolución clínica les ha permitido a estos autores preconizar el tratamiento combinado con entusiasmo.

Bonaba, en efecto, señala la rápida mejoría observada inmediatamente de iniciado el tratamiento con penicilina; a su vez, las recaídas, una vez cesado el tratamiento con ella, a pesar de haber continuado el tratamiento con sulfatiazol, y concluye que la única conclusión prudente, por el momento, es que la asociación es evidentemente útil y que debe ser probada lo antes posible y continuada largo tiempo, a fin de ponerse a salvo de las posibilidades de agravación.

De acuerdo con la experiencia recogida en 11 casos, de los cuales 8 curaron, Bonaba y colaboradores (7) recomiendan la terapéutica asociada, de modo de emplear la sulfamidoterapia a razón de 0,20 gr. por kilo de peso, intravenosa, y a

razón de 0,40 gr. por kilo de peso, por vía oral, además de 20-30.000 U. de penicilina intra-raquídea cada 12 horas, dosis que deberá disminuirse a la mitad apenas se note alguna mejoría del enfermito, continuando en esta forma por 10 días, al cabo de los cuales se volverá a la dosis alta inicial, la que se sostendrá por 6 días, período para ellos el más crítico y en el cual suelen observarse la mayoría de las recaídas.

Schweitzer, en Argentina (17), haciéndose eco de la escuela uruguaya, refiere 4 observaciones de 2 niños de 16 meses de edad, curados con la asociación penicilina-sulfa. El sulfatiazol lo usó a dosis de 0,30 gr. por kilo de peso y por vía oral. En todos los casos usó la penicilina a razón de 20.000 U. diarias, colocadas en dos sesiones. También refiere la curación de otros 2 casos de su clientela particular, uno de 4 y otro de 5 meses de edad, ambos tratados en la forma ya relatada.

¿Es que la penicilinoterapia por vía raquídea ha influido realmente en la curación de los enfermos relatados por los autores uruguayos, argentinos y en nuestros propios casos?

Si dejamos de considerar por un momento que todos estos enfermos han mejorado, sea porque en ellos habría bastado la sulfamidoterapia, sea porque se ha estado en presencia de una infección a gérmenes menos patógenos que lo habitual, es interesante señalar algunos hechos clínicos y experimentales, que permitirían sostener que la penicilina puede ser un arma terapéutica más en las infecciones a Pfeiffer. En efecto, en estos últimos tiempos han venido apareciendo publicaciones en las cuales se sostiene que gérmenes del grupo de los bacilos Gram (—), hasta entonces considerados como resistentes a la penicilina, son sensibles cuando se los coloca frente a dosis más elevadas o cuando se aprovecha la acción sinérgica de los sulfamidos. Así, Ory y colaboradores (16) relatan un caso de empiema a bacilo Gram (—), tratado exclusivamente con penicilina intrapleural y obtienen la curación completa. Estudian las mínimas concentraciones que producen la completa inhibición del germen in vitro frente a la penicilina g y x y también frente a la estreptomícina, demostrando que era 167 veces más sensible a la penicilina g que a la estreptomícina. Inyectando 200.000 U. de penicilina intrapleural cada 24 horas, se mostraron niveles de penicilina en el líquido pleural a las 18 y 24 horas, suficientes en exceso para la sensibilidad del microorganismo.

Gardner (12) demostró completa inhibición del bacilo tífico y también de la *Escherichia coli*, y cuando se usaron concentraciones de penicilina de 5 U. por cc., fué posible observar la lisis completa del bacilo de Eberth. Posteriormente a estas observaciones, muchos otros investigadores han demostrado inhibición parcial o completa de bacilos Gram (—) por la penicilina. Las concentraciones necesarias para producir este efecto en la mayoría de los bacilos Gram (—) fluctúa entre 50 y 5,000 veces de aquélla necesaria para la inhibición de la cepa standard oxford del *Staphylococcus aureus*. Por otra parte, Forgas y colaboradores (11), estudiando la sensibilidad de varios gérmenes patógenos, y entre ellos el *Hemophilus influenzae*, encuentran cepas que tienen idéntica sensibilidad a la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus*, obtenidos de casos clínicos.

La sensibilidad o la resistencia de ciertos gérmenes, entonces, es cuestión de concentraciones y su aplicación clínica dependerá evidentemente de si los niveles obtenidos en los líquidos pueden elevarse a cifras que inhiban el desarrollo de los gérmenes aparentemente resistentes.

Sabemos que existen varios métodos para obtener niveles más altos de droga, sea usando dosis mayores, sea atrasando la absorción del medicamento, atrasando la excreción urinaria o haciendo aplicaciones locales en altas concentraciones en el sitio de la infección.

Importaría, en nuestro caso, en primer lugar, conocer a qué dosis sería posible inhibir el desarrollo del *H. Influenzae*, y en segundo lugar, qué dosis de penicilina intra-raquídea y a qué ritmo debiera usarse. Con respecto al primer punto, Gordon (13) ha dado a conocer recientemente una serie de experiencias tendientes a demostrar que el *H. Influenzae* es un germen susceptible de ser inhibido con la penicilina. En efecto, estudia 43 cepas provenientes del árbol respiratorio, demostrando que 31 de ellas eran completamente inhibidas con 2.5 U. de penicilina por cc. de medio, y aun, en una concentración de 1 U. por cc. de medio, los crecimientos de sólo 11 cepas fueron completos y en 18 hubo marcada inhibición del desarrollo. Sólo 7 cepas mostraron crecimiento con 5 U. de penicilina por cc. de medio, aunque éste fué marcadamente inhibido.

En 18 cepas aisladas de líquidos céfalo-raquídeos provenientes de enfermos con meningitis a *Hemophilus Influenzae*, obtuvo en 16 de ellas completa inhibición del desarrollo con

2,5 U. de penicilina, notándose total inhibición del crecimiento de 3 cepas aun con 0,5 U. de penicilina por cc. de medio.

Este interesante trabajo nos aporta el dato concreto que el *Hemophilus Influenzae* es susceptible de ser inhibido en su desarrollo cuando se obtienen niveles, en general superiores a 2,5 U. de penicilina por cc. de medio.

En cuanto al segundo problema, o sea, conocer qué cantidad de penicilina se necesita inyectar, y a qué ritmo para obtener el nivel deseado, vale la pena citar a Cooke y Goldring (10), quienes, en un grupo de 7 lactantes de 2,5 meses a 16 meses de edad, con meningitis aguda a diferentes gérmenes, han hecho observaciones diarias de los niveles de penicilina en el líquido céfalo-raquídeo 24 horas aproximadamente después de la inyección de penicilina intratecal. Todos los niños recibieron 10,000 U. de penicilina intrarraquídea una vez al día, conjuntamente con penicilina intramuscular en cantidades de 10,000 U. cada 3 horas, observándose que el nivel de penicilina en el líquido céfalo-raquídeo permanecía relativamente constante en el mismo niño durante el periodo que se mantenía la terapia. Este nivel era más alto, alcanzando hasta 1-2 U. por cc. en los niños menores, que habían recibido, relativamente mayores dosis de penicilina intratecal, siendo más bajo (0,2-0,4 por cc.) en los niños más grandes.

Basados en estas informaciones se podría suponer que la curación de los enfermos con la combinación sulfa-penicilina se debió a la obtención de niveles elevados de penicilina en el líquido céfalo-raquídeo y a la acción sinérgica de las sulfas. Es más probable que la inyección intra-tecal de 20,000 U. cada 8-12 horas esterilice el líquido céfalo-raquídeo y permita obtener resultados halagadores cuando la meningitis sea de reciente iniciación y no haya tabicamiento.

Cooke y Goldring observaron, además, que la penicilina puede persistir en el líquido céfalo-raquídeo hasta 72 horas después de suspendidas las inyecciones intra-tecales. También observaron que los niveles de penicilina en el líquido céfalo-raquídeo eran ligeramente más altos después de varios días de estar administrándola, que a continuación de las dosis iniciales.

De esto se desprende que es necesario determinar, en general, cuando se está en presencia de una infección a germen Gram (—), su sensibilidad a la penicilina y usar ésta sola-

mente si el microorganismo es sensible a las concentraciones que el antibiótico pueda ser mantenido en el sitio de la infección. Es necesario tener presente que los gérmenes Gram (—) probablemente también son capaces de producir sustancias inactivadoras de la penicilina, lo cual debe ser tenido en cuenta para el dosaje y frecuencia de las inyecciones.

Es evidente que todos estos hallazgos e informaciones son muy interesantes, ya que la penicilina pasa a cubrir en su aspecto terapéutico muchas otras afecciones, en las cuales se daba por descontada su ineficacia.

Con el advenimiento de la estreptomycin, sin embargo, es muy probable que estas nuevas indicaciones de la penicilina sean sustituidas en gran parte por aquélla. Las investigaciones futuras en este campo darán la última palabra, de si aun con el uso de la estreptomycin, algunas cepas que sean resistentes a esta última puedan ser sensibles a la penicilina, como en el caso de Ory y colaboradores.

Trabajos recientes (3, 15 y 9) señalan el alto valor terapéutico de la estreptomycin en las infecciones a *Hemophilus Influenzae*, de modo que por el momento aparece como la droga lógica en el tratamiento de estas afecciones.

Resumen.

Se dan a conocer 5 observaciones de meningitis a Pfeiffer en niños menores de 10 meses, tratados con la asociación sulfamida-penicilina, de los cuales 2 fallecieron y 3 curaron.

2. Se señala la penicilino-sensibilidad del *Hemophilus Influenzae* cuando se pone in vitro frente a altas concentraciones de penicilina.

3. Se sugiere que bajo la acción sinérgica con la sulfamida, probablemente niveles relativamente elevados en el líquido céfalo-raquídeo actúen destruyendo el bacilo de Pfeiffer.

4. Mientras no tengamos estreptomycin disponible, se aconseja estudiar la sensibilidad a la penicilina del germen causal y según ello emplear el tratamiento combinado penicilina-sulfamida.

Bibliografía.

- 1.—ALEXANDER, H. E.; ELLIS, C. and LEIDY, G. — J. of Pediat. 20: 673, 1942.
- 2.—ALEXANDER, H. E. — J. of Pediat. 25: 517, 1944.
- 3.—ALEXANDER, H. E. — J. of Pediat. 29: 192, 1946.
- 4.—BONABA, J.; SURRACO; FORTILLO y SCOLPINI — Arch. Pediat. del Uruguay, 15: 653, 1944.
- 5.—BONABA, J.; GIAMPIETRO y VIDAL. — Arch. Pediat. del Uruguay, 16: 737, 1945.
- 6.—BONABA, J.; SURRACO; CARITAT; SOLOVEY y FONSECA. — Arch. Pediat. del Uruguay, 16: 137, 1945.
- 7.—BONABA, J. — Arch. Pediat. del Uruguay, 17: 321, 1946.
- 8.—BONABA, J.; NEGRO, R. — Arch. Pediat. del Uruguay, 17: 403, 1946.
- 9.—BIRMINGHAM, M. D.; KAYE, R. and SMITH, M. H. D. — J. of Pediat. 29: 1, 1946.
- 10.—COCKE, V. J.; GOLDRING, D. — J. A. M. A. 127: 80, 1945.
- 11.—FORGACS, P.; HUTCHINSON, R. L. and REWELL, R. E. — Lancet, 6356: 785, 1945.
- 12.—GARDNER, A. D. — Nature (London) 146: 827, 1940.
- 13.—GORDON, M. and ZINNEMANN. — Brit. M. J. 4431: 795, 1945.
- 14.—MAYO DE SALVADOR; FIANTONI, C. y TORRES, E. F. — Arch. Argentinos Pediat., 25: 339, 1946.
- 15.—NUSSBAUM, S.; GOODMAN, S.; ROBINSON, C. and RAY, L. — J. of Pediat. 29: 14, 1946.
- 16.—ORY, E. M.; JACKSON, G. S. and FINLAND, M. — J. A. M. A. 131: 1035, 1946.
- 17.—SCHWEITZER, F. — Arch. Argentinos de Pediat., 17: 352, 1946.