

Trabajos Originales

EXPERIENCIA SOBRE 72 CASOS DE MENINGITIS NEUMOCÓCICAS EN EL LACTANTE, CON ESPECIAL REFERENCIA AL TRATAMIENTO COMBINADO PENILICINA-SULFAMIDADOS

Por el Prof. Dr. JULIO MENEGHELLO y Dra. CARMEN AGUILO.

Hospital Manuel Arriarán. Cátedras de Pediatría Profs. Arturo Baeza Goñi y Julio Meneghello.

El análisis de los resultados obtenidos en nuestras primeras observaciones de meningitis neumocócicas en el lactante tratadas con penicilina por vías intramuscular e intratecal asociada a los sulfamidados, lo dimos a conocer en 1946 (Meneghello y col.). En los años sucesivos hemos tenido oportunidad de estudiar numerosos casos más, de modo que, en la actualidad, contamos con 72 observaciones sometidas a un plan de estudio similar, lo que nos permite en esta ocasión comunicar nuestra actual experiencia, hacer un análisis crítico, en especial de los resultados y considerar las nuevas normas que se desprenden en el aspecto terapéutico.

Posteriormente a nuestra primera publicación aparecieron otros trabajos de conjunto, entre los cuales citaremos a González Valdés y Montes (1946), Ortega y Rojas (1947) y Chaparro (1948), en Chile. Este último trabajo se refiere al estudio de 68 casos de meningitis neumocócicas en el adulto. En el extranjero, Ross y Burke (1946) en EE. UU., González Aguirre y col. (1946), Bonaba y col. (1948) en Uruguay, y Krumdieck y Muñoz (1947) en Perú, informan, al igual que los autores nacionales, sobre su experiencia en meningitis neumocócicas tratadas por la combinación de sulfamidados y penicilina por vías intramuscular e intrarraquídea y en todos se está de acuerdo en la eficacia de esta terapéutica.

Casuística.

Como ya hemos dicho anteriormente, nuestra experiencia se refiere a lactantes y hemos encontrado un franco predominio de la meningitis neumocócica sobre las demás formas de meningitis purulenta en los niños menores de 2 años. De 120 observaciones de meningitis purulenta, el 60% (72 casos) está representado por las de origen neumocócico; el 20,8% por aquéllas en las cuales no pudo identificarse germen y el 11,6% por las producidas por el bacilo de Pfeiffer. En porcentajes muy inferiores están las meningitis estreptocócica, meningocócica y las por otros bacilos Gram negativos.

En el cuadro N° 1 se observa la frecuencia en los diversos años y estaciones y la distribución de los casos según la edad con la cifra de mortalidad global según este factor.

No se observaron diferencias en las distintas estaciones.

Encontramos un franco predominio de la enfermedad en los niños menores de 6 meses, ya que constituyen el 56,9%.

Las variaciones de la mortalidad global según la edad no son significativas estadísticamente, ni comparando el grupo de los niños menores de 6 meses con los mayores ni entre los mayores y menores de 1 año, aunque en este último caso parecía existir una diferencia de importancia. La mortalidad global de los 72 niños fué muy elevada: 62,5%;

Cuadro N° 1

Frecuencia anual, estacional, por edad y mortalidad global en 72 lactantes con meningitis neumocócica observados entre 1945 y 1948.

Año	1945	1946	1947	1948	Total
N° de casos	22	23	14	13	72
Estación del año	Primavera	Verano	Otoño	Invierno	Total
N° de casos	18	14	19	21	72
Edad (meses)	0—6	7—12	13—24	Total	
N° de casos	41	16	15	72	
Mortalidad global.					
Edad (meses)	0—6	7—12	13—24	Total	
N° de casos fallecidos	26	12	7	45	
%	63,4	75	64,6	62,5	

la mortalidad depurada, eliminando a los niños que fallecieron antes de las 40 horas, fué de 37.2 % sobre 43 casos.

Caracteres clínicos.

En esta oportunidad consideraremos los principales caracteres clínicos en forma sucinta, ya que recientemente fué comentada por nosotros (Meneghello y col., 1949) la nueva fisonomía que están adquiriendo los cuadros infecciosos sometidos al tratamiento con antibióticos.

Según la anamnesis hubo antecedentes de infección respiratoria previa sólo en 15 casos, 7 de los cuales habían presentado un proceso broncopulmonar en un tiempo variable antes de la iniciación de la meningitis; en 8 casos era una infección respiratoria de las vías superiores. En la mayoría la infección meníngea fué aparentemente primitiva, de comienzo lento en 40 casos y brusco en 32.

Los síntomas fueron muy variables, pero predominaron la fiebre, los vómitos y las convulsiones. También se dió como síntoma de comienzo con bastante frecuencia la intranquilidad, la disnea y el decaimiento. Este gran número de distintos síntomas hace que muchas veces el diagnóstico de meningitis no se haga en forma precoz. En el cuadro N° 2 están ordenados los sínto-

mas y signos según el orden de frecuencia.

En el examen físico practicado al ingreso llamó la atención la cantidad de casos con compromiso psíquico variable desde la apatía a la inconciencia. Los signos meníngeos más constantes fueron la hipertensión y abombamiento del bregma (53 casos) y la rigidez de la nuca (42 casos).

Tratamiento.

Todos los casos, excepto 3, fueron sometidos a tratamiento combinado de sulfodrogas y penicilina paraenteral e intratecal, de acuerdo con la pauta señalada en nuestra publicación anterior (Meneghello y col., 1946). El sulfamidado más usado fué el sulfatiazol, por ser la droga más fácilmente obtenible en el hospital. En algunos casos se usó sulfadiazina o ambas drogas en forma simultánea. Raras veces hubo que substituir la una por la otra, por aparición de vómitos atribuibles a intolerancia por una de estas drogas. La vía de elección fué la oral y excepcionalmente la paraenteral. La dosis promedio diaria fué de 0.30 g por kg de peso. La penicilina se usó por la vía intramuscular en las dosis corrientes en otras infecciones y por la vía intrarraquídea, en dosis variable entre 5,000 U.

y 80,000 U. como cifras extremas, pero la gran mayoría recibió de 10,000 U. a 20,000 U. cada 24 horas. La concentración varió entre 1,000 U. y 10,000 U. por cc.

Se recurrió a la hidratación paraenteral y a las transfusiones en los casos necesarios.

Cuadro N° 2

Frecuencia de algunos caracteres clinicos en 72 lactantes con meningitis neumocócica.

1) Datos dados por la anamnesis.

Infección respiratoria previa ..	15
Comienzo brusco	32
Comienzo insidioso	40

Sintomas de comienzo

Fiebre	43
Vómitos	39
Convulsiones	39
Intranquilidad	23
Disnea	18
Decaimiento	10
Anorexia	7
Palidez	6
Gritos	6
Rigideces	5
Constipación	5
Diarrea	5
Tos	5
Somnolencia	4
Obnubilación sensorio	3
Llanto	3
Tembor	3
Náuseas	2
Escalofríos	2
Cianosis	1

2) Datos obtenidos del examen físico practicado al ingreso.

Compromiso psíquico

Inconciencia	26
Intranquilidad	14
Obnubilación	9
Apatía	2
Irritabilidad	1
Somnolencia	1

Signos meníngicos

Bregma tenso	53
Rigidez nuca	42
Brudzinski	15
Kernig	7
Flexión dolorosa nuca sin rigidez	3
Posición gatillo	1

Resultados.

De los 72 enfermos, 3 no alcanzaron a recibir el tratamiento combinado, siendo la causa en 2 de ellos la falta de diagnóstico de meningitis. Uno de estos niños presentó bronconeumonía comprobada radiológicamente y tratada en el hospital con sulfamidados. La bronconeumonía curó, pero persistía fiebre y comenzaron a aparecer convulsiones. El líquido céfalorraquídeo no reveló pus y sólo estaba ligeramente alterado. Esto desvió el diagnóstico y poco después el niño falleció, encontrándose en la necropsia una meningitis neumocócica y una pericarditis fibrinosa.

En 26 casos la muerte se produjo en un tiempo inferior a 40 horas de hospitalización.

De los 43 niños restantes que recibieron el tratamiento combinado, 16 fallecieron y 27 mejoraron, lo cual representa una mortalidad depurada de 37,2 %, siendo la global de 62,5 % como ya se ha dicho anteriormente.

En un buen número de los 26 casos que fallecieron antes de las 40 horas de hospitalización, no pudo evaluarse el tratamiento, pues sólo alcanzaron a recibir 1 ó 2 dosis de penicilina o sulfamidados. La enfermedad evolucionó en estos niños rápidamente hacia la muerte, a pesar de que la consulta fué generalmente muy precoz, ya que 12 (46,1 %) llegaron antes de las 24 horas de iniciada la enfermedad. No encontramos diferencia significativa, en cuanto a la edad, entre este grupo de niños y el resto, aun cuando en él estaban incluidos 5 del total de 6 niños menores de 1 mes. El análisis estadístico tampoco demostró diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de convulsiones, a pesar de que teníamos la impresión de que era un factor importante, por el alto porcentaje en que se presentaron 69,2 %. En estos enfermos la necropsia reveló, fuera de la meningitis neumocócica, los siguientes hechos anatómo-patológicos: como enfermedades concomitantes 4 casos de bron-

coneumonía, 1 de ellas con carácter hemorrágico; 1 caso de tuberculosis miliar y otro de adenitis tuberculosa productiva intertráqueobronquica, y 1 caso de glomérulo nefritis. Como complicación de la infección se encontró 1 caso de anemia intensa, 1 caso de poliserositis y 2 casos de encefalitis. Además, nos llamó la atención la presencia de hemorragia de la substancia medular de las cápsulas suprarrenales, en 7 casos, que nos estaría indicando la intensidad de la infección.

De los 43 niños que alcanzaron a recibir el tratamiento, 27 mejoraron. En estos enfermos los sulfamidados se dieron en dosis totales, que variaron entre 10,75 g y 256 g. El promedio fué de 83,8 g. En 18 casos no se sobrepasó de 100 g. El lapso varió entre 13 y 70 días con un promedio de 43,8 días. Estas dosis tan altas dadas por tanto tiempo, se debió a que siempre se prolongó su administración por 10 a 15 días después de la suspensión de la penicilina. Casi no se observaron signos de intolerancia, como vómitos o rash cutáneos atribuibles a los sulfamidados. En contadas ocasiones apareció hematuria microscópica fugaz.

Las dosis totales de penicilina usada por vía intramuscular variaron entre 140,000 U. y 5.000,000 U. Estas grandes fluctuaciones se han debido a la evolución del tratamiento, en que, conjuntamente con la mayor facilidad para obtener la droga, las dosis por kg de peso han ido aumentando, como ha sucedido con el uso en general de la penicilina. Así tenemos que muchas de estas dosis fueron inferiores a 5,000 U. al comienzo y que después se fueron aumentando a 10,000 U., 15,000 U. o más por kg de peso. El lapso de administración de la penicilina por vía intramuscular también ha sufrido variaciones y si al comienzo se usaba durante una semana, después se ha prolongado hasta obtener la curación del proceso. En cuanto al empleo de penicilina por vía intrarraquídea, se usó en la gran mayoría, con intervalos de 24 horas y aunque también

las dosis variaron entre 5,000 y 80,000 U., las inyecciones fueron de 10,000 y 20,000 U. en general, en la casi totalidad del tratamiento. Las dosis más altas se usaron sólo en los primeros días o en casos de infecciones muy persistentes. Las dosis totales por esta vía, en general no sobrepasaron las 300,000 U.: en 4 casos fueron más altas, sin llegar a 1.000,000 de U. y en 5 se sobrepasó esta cifra. El número total de inyecciones intrarraquídeas dió un promedio de 24.6. La concentración que usamos fluctuó entre 1,000 y 5,000 U. por cc. Esta concentración más alta se usó generalmente para no aumentar el volumen de líquido inyectable.

En uno de los niños mejorados observamos 1 caso con crisis de excitación psicomotora, gritos estridentes y convulsiones en estrecha relación con la inyección intrarraquídea de penicilina. Este fenómeno se presentó en 2 ocasiones, acompañada la segunda vez de gran hipertermia y alteración marcada del ritmo respiratorio. La concentración en ambas ocasiones fué la misma; pero las dosis fueron distintas, 80,000 y 20,000 U., respectivamente; la reacción más grave se produjo con la dosis más baja. Este mismo tipo de fenómeno lo observamos varias veces en uno de los niños que falleció y que fué tratado muy prolongadamente.

Este grupo de enfermos presenta una evidente diferencia en cuanto a la precocidad de la consulta en comparación con los niños que fallecieron bajo la acción del tratamiento. En ellos la iniciación del mismo fué también más precoz, ya que en el 77,7 % de los casos (21), éste se inició en los primeros 5 días de enfermedad. En cambio, en el grupo de los niños fallecidos, esto sólo sucedió en el 43,7 % de los casos (7 casos). Tomando en cuenta los 43 niños tratados y considerándolos en dos grupos, según la iniciación del tratamiento antes y después del quinto día de enfermedad, encontramos (cuadro N^o 3) que su precocidad tiene importancia significativa, según los cálculos estadísticos.

Cuadro N° 3

Resultados del tratamiento combinado penicilina-sulfamidados en 43 lactantes con meningitis neumocócica.

Iniciación del tratamiento	N° casos	N° fallecidos	Mortalidad %
Antes 5° día . . .	28	7	25
Después 5° día . . .	15	9	60
Totales	43	16	

También existió cierta diferencia en cuanto a la gravedad dada por el compromiso psíquico y las convulsiones que no fueron tan frecuentes como en los niños fallecidos; pero las diferencias no son significativas.

La evolución de los niños mejorados se caracterizó por la rapidez de la mejoría psíquica que, en un número elevado se produjo entre los 2° y 4° días; por la esterilización rápida del líquido céfalorraquídeo y por la duración variable de la sintomatología meníngea, de la fiebre y del pus en el líquido céfalorraquídeo.

Considerando desde la iniciación del tratamiento, el promedio de desaparición de los signos meníngeos fué de 15 días; el de la fiebre, de 20 días, y del pus del líquido céfalorraquídeo, de 17 días. Las cifras que determinaron estos promedios fueron muy divergentes. En la desaparición del pus se tomó en cuenta el tiempo en que ésta se hizo definitiva. La duración de la enfermedad varió entre 7 y 66 días, pero fué inferior a 1 mes en 19 casos.

Once niños presentaron recaída de la enfermedad después de un período más o menos corto de aparente curación. En la mayoría estuvo en relación directa con la suspensión del tratamiento, especialmente con la penicilina intrarraquídea. Estas recaídas fueron generalmente de corta duración y cedieron con rapidez a la reanudación del tratamiento. El mayor número de recaídas se produjo en los primeros enfermos tratados, ya que en los años 1947 y 1948 sólo se produjo en una enfermita cuya afección

tenía 21 días al iniciarse el tratamiento. En una chica se produjo una recidiva 4 meses después de haber sido dada de alta con secuelas neurológicas. En la primera hospitalización el examen de rutina del otólogo reveló un abombamiento del tímpano derecho, cuya paracentesis dió salida a líquido céfalorraquídeo. Aunque en la segunda hospitalización el examen repetido de oídos no revelara afección ótica, es posible que existiera un foco infeccioso inaparente en relación con el oído derecho y que hubiera determinado la recidiva.

En todos los niños se planteó siempre el problema de la suspensión del tratamiento, el cual probablemente se hizo más prolongado de lo necesario, por temor a las recaídas. La penicilina paraenteral, que al comienzo sólo se usaba en la primera semana del tratamiento, se prolongó después hasta obtener la completa curación del proceso infeccioso. La penicilina intrarraquídea se usó también, aun después de varios días de terminada la enfermedad. Los sulfamidados se dieron por un tiempo más o menos prolongado, después de suspendida la penicilinterapia.

El líquido céfalorraquídeo, al suspender el tratamiento, reveló siempre alteraciones referentes a la albúmina, que persistía elevada y a la presencia de elementos figurados, en los cuales siempre predominaban las células linfocitarias.

No se practicó examen de los oídos en 7 casos. En los 20 restantes de los 27 niños mejorados, no se encontró otitis en 6 en ningún momento de la evolución. De los 14 que presentaron otitis, 10 lo hicieron en forma tardía y al parecer sin relación con el proceso meníngeo. Sólo 4 casos tuvieron otitis en el examen de ingreso. Con excepción de 2 de estos casos, la otitis fué una infección benigna y de corta duración.

Fueron dados de alta y aparentemente sanos y sin secuelas 17 niños, 1 de ellos falleció después de meningitis tuberculosa. Ocho de estos niños fueron controlados hasta dos y medio años después y sólo en 1 se encontró retraso psí-

quico leve y cierto grado de sordera. Dos casos dados de alta con edema papilar no revelaron alteraciones visuales y su desarrollo ha sido normal. No se les practicó control de fondo de ojo. Ocho casos fueron dados de alta con secuelas más o menos graves (3 hidrocefalias, de las cuales una falleció). En una niña de 21 días de edad se produjo una hidrocefalia con signos radiológicos de hipertensión, al ser dada de alta y que pasaron al año de edad. El desarrollo psicomotor ha sido normal hasta los 2 años y 8 meses.

Como ya lo hemos señalado, fallecieron 16 niños que alcanzaron a recibir el tratamiento combinado y en ellos la sobrevida fluctuó entre 2 y 73 días. En 6 casos fué superior a 1 mes. La evolución fué en 11 de agravación continua, sin manifestarse una apreciable mejoría. Cinco presentaron recaída, en una de las cuales se encontró una infección agregada por bacilo coli. Un niño no reveló infección activa, pero sí un acentuado hidrocefalo con obstrucción de los espacios subaracnoideos.

En 13 niños se practicó la autopsia y se encontró encefalitis en 1 caso y en otro encéfalomalasia alba. Otitis se observó en 2 casos, en uno de los cuales había trombosis del seno transversal del mismo lado. En otro la trombosis de los senos no se acompañó de lesión ótica evidente al examen macroscópico. Bronconeumonía se encontró en 3 casos de larga evolución: 18, 56 y 73 días, respectivamente.

Comentario.

Del estudio de nuestra casuística con 72 pacientes de meningitis neumocócicas se desprende que es una afección relativamente frecuente en los lactantes y de extremada gravedad, dado el alto porcentaje de mortalidad global que hemos observado. Entre las meningitis purulentas que consultan al hospital, la meningitis neumocócica ha sido el tipo más frecuente encontrado por nosotros, por lo que es necesario tenerla siempre presente para el diagnóstico

etiológico. Debemos llamar la atención también sobre el gran porcentaje de lactantes pequeños, menores de 6 meses y aún en recién nacidos. De estos últimos, 5 fallecieron y uno solo mejoró.

Hemos observado diversos tipos de formas clínicas de la enfermedad. Algunos casos con rápida evolución hacia la muerte, seguramente debido a la intensidad de la infección. En 7 de ellos se comprobó en la necropsia hemorragia de las cápsulas suprarrenales, lo que evidencia que el neumococo también puede producir estas lesiones, como ha sido reconocido por diferentes autores. Otros casos evolucionaron en tiempo más o menos prolongado, en forma progresiva hacia la muerte. Unos fallecieron después de una o varias recaídas. En otros casos el cuadro meníngeo se ha acompañado de verdaderos estados de trastorno nutritivo agudo, con gran deshidratación, constituyéndose esta circunstancia en factor importante de gravedad. Los que curaron lo hicieron en plazos variables con y sin recaídas. Estas las observamos con mucha más frecuencia en los primeros tiempos de tratamiento combinado, ya que en los últimos 2 años sólo la hemos visto en un caso tratado muy tardíamente. También tenemos la impresión clínica que la evolución de los casos atendidos durante los 2 últimos años fué más corta.

En nuestra primera publicación, cuando comprobamos la estrecha relación de las recaídas por la suspensión de la penicilina intratecal, pensamos que el factor más importante en éxito del tratamiento residía en la prolongación del suministro de la droga por vía raquídea, por eso insistimos en este aspecto. Actualmente atribuimos la desaparición de las recaídas y la más rápida evolución de la mayoría de los casos, al empleo de dosis mayores de penicilina parenteral.

Estos hechos nos han llevado a restar importancia a la vía intrarraquídea hasta el punto de no usarla, pues creemos que con las dosis elevadas de penicilina por vía general, se facilitaría la eliminación de los focos extrameníngeos, que en par-

te son responsables de las recaídas. Además, la yugulación rápida de la infección evitaría la formación de grueso exudado fibrinoso y la persistencia de los focos latentes de los espacios subaracnoideos. Reforzaría esto la experiencia de varios autores, como Lowrey y Quilligan (1948), Dowling y col. (1949), Valdés y col. (1948) y Bonaba y Portillo (1948), que han comprobado que se puede prescindir de la vía intratecal, porque los enfermos mejoran sin ella y porque han obtenido niveles útiles en el líquido céfalorraquídeo. Nosotros también hemos comprobado la respuesta clínica favorable al tratamiento con penicilina parenteral en dosis elevadas, siempre en combinación con sulfamidados, en los pocos casos tratados últimamente. En igual forma encontramos niveles útiles de penicilina después de inyectar la droga por vía intramuscular (Aguiló, 1950).

Nos ha llamado la atención la poca frecuencia de focos extrameningeos, especialmente óticos, encontrados en nuestros casos. Sin embargo, no se descarta su existencia y al respecto cabe recordar el trabajo de Hartman (1945), que se refiere a las lesiones microscópicas del oído y mastoides en las meningitis.

Hemos observado que en general la institución temprana del tratamiento ha sido de importancia en la evolución de la enfermedad, por lo que nos permitimos insistir en la necesidad del diagnóstico precoz de esta infección tan grave. Recordamos, también, que muchas veces, como en otras meningitis del lactante, su sintomatología de comienzo es vaga y que en otras ocasiones puede estar enmascarada por el uso tan difundido de los sulfamidados.

Resumen.

Se estudian 72 casos de meningitis neumocócica en lactantes recibidos en el Hospital Manuel Arriarán entre los años 1945 y 1948 inclusive.

La frecuencia de la meningitis neumocócica en el lactante en este período al-

canzó a constituir el 60 % de las meningitis purulentas en lactantes.

De los 72 casos, 26 fallecieron antes de las 40 horas de hospitalización, 3 casos no recibieron el tratamiento combinado sulfamidados-penicilina y 43 recibieron este tratamiento por más de 40 horas.

La cifra de mortalidad global fué de 62,5 % y la depurada, de 37,3 %, ya que de 43 niños que recibieron el tratamiento combinado por más de 40 horas, 16 fallecieron y 27 mejoraron.

De los 27 niños mejorados, 8 fueron dados de alta con secuelas neurológicas más o menos graves y 2 con edema papilar que no ha alterado la visión de estos niños en el tiempo en que han sido controlados.

Summary.

The authors report on 72 cases of pneumococcus meningitis seen at the Manuel Arriarán Hospital during the years 1945 and 1948 inclusive.

Pneumococcus meningitis constituted 62 % of all the meningitis seen during this period in infants.

Of the 72 cases, 26 died before 40 hours of hospitalization, 3 cases did not receive the combined sulfonamide-penicillin treatment and 43 received this kind of treatment for more than 40 hours.

The total mortality was 62,5 % and the selected mortality, 37,3 %, as of 43 infants who received the combined treatment for more than 40 hours, 16 died and 27 recovered.

Of the 27 infants who survived, 8 were discharged from the hospital with significant neurological sequelae, and 2 with papiledema that has not affected vision, during the time these infants have been under control.

Bibliografía.

- AGUILO, C. — Determinaciones de penicilina en el líquido céfalo raquídeo. Por publicarse, 1950.
 BONABA, J.; CARRAU, A.; PELUFFO, E.; SALDUN DE RODRIGUEZ, M. y SOLOVEY, G. —

- Tratamiento de las meningitis agudas supuradas en el niño. Arch. Pediat. Uruguay 19: 193, 1948.
- BONABA, J. y PORTILLO, J. M. — Tratamiento de las meningitis agudas supuradas en el niño con exclusión de la vía intratecal. Arch. Pediat. Uruguay 19: 713, 1948.
- CHAPARRO, G. — Meningitis purulenta no meningocócica del adolescente y del adulto. Con especial referencia a la meningitis neumocócica. Memoria de prueba. 1948, Santiago, Chile.
- DOWLING, H.; LEWIS, K.; SWEET, L.; HIRSH, H. y LEPPER, M. — Infections of Central Nervous System. J. A. M. A. 139: 755, 1949.
- GONZALEZ, R. M.; VALDES, S. y MONTES, O. — Meningitis neumocócica. Rev. Chil. Ped. 17: 621, 1946.
- GONZALEZ AGUIRRE, S.; REBOIRAS, J.; SABORIDO, M. L. de y BARON, J. — Meningitis neumocócica en el lactante. Nuestros casos. Arch. Arg. Pediat. 26: 416, 1946.
- HARTMAN, A.; LOVE, F.; WOLFF, D. y KENDELL, B. — Diagnosis and Management of Severe Infections in Infants and Children. A Review of Experiences Since the Introduction of Sulfonamide Therapy. IV. Pneumococcus Meningitis. J. Pediat. 27: 115, 1945.
- KRUMDIECK, C. y MUNOZ, J. — Meningitis purulenta en la infancia. Relato peruano al Congreso Panamericano de Pediatría. Lima, Perú, 1947.
- LOWERY, G. H. y QUILLIGAN, J. J. — The Treatment of Pneumococcal Meningitis without Intrathecal Penicillin. J. Pediat. 33: 336, 1948.
- MENEGHELLO, J.; FABRES, M.; AGUILO, C. y MONTENEGRO, A. — Meningitis neumocócica en el lactante. Rev. Chil. de Ped. 17: 575, 1946.
- MENEGHELLO, J.; ROSSETOT, J.; GIL, G.; AGUILO, C.; MANTEROLA, A. y GUASCH, J. — Quimioterapia en algunas infecciones graves de la infancia. Archivos Argentinos de Pediatría. En prensa.
- ORTEGA, R. y ROJAS, J. — Experiencia de la penicilina en meningitis neumocócica. Rev. Chil. Ped. 17: 655, 1947.
- ROSS, S. y BURKE, F. — Pneumococcus Meningitis in Infants and Children. A Report of the Use of Combined Sulfonamide and Penicillin Therapy. J. Pediat. 27: 505, 1946.
- VALDES, J. M.; AGUIRRE, M. L. y OLIVER, M. — Tratamiento conservador de las meningitis purulentas. Arch. Arg. Pediat. 30: 149, 1948.