Trabajos originales.

ESTUDIO SOBRE LA PERMEABILIDAD DE LAS MENINGES DEL NIÑO A LA PENICILINA INYECTADA POR VIA INTRAMUSCULAR (*)

Por los Dres. CARMEN AGUILO y FUAD GERMANY

[Hospital M. Arriarán. Cátedras de Pediatría de los Profs. A. Barza Goñi y J. Meneghello R.]

Introducción.

La permeabilidad de las membranas meníngeas a la penicilina, su absorción, distribución y concentración en el líquido céfalo raquídeo después de inyectarla por vía extratecal, en condiciones patológicas o normales, son problemas de considerable interés en el tratamiento de las infecciones meníngeas con penicilina. La experiencia clínica adquirida (Aguiló y Meneghello, 1950), acrecentada por el estudio de estos factores fundamentales, proporcionará una base más racional para el tratamiento de las afecciones del Sistema Nervioso Central.

Hasta hace poco tiempo, la barrera meníngea había sido considerada como impermeable a la penicilina. Al comienzo de la terapéutica con este antibiótico, los primeros investigadores no pudieron descubrir la presencia de penicilina en el líquido céfalo raquídeo después de administrarla por vía intramuscular o endovenosa. Abraham y colaboradores (1941) sostienen que la penicilina inyectada intravenosamente en gatos no daba niveles en el líquido céfalo raquídeo. Fleming (1943), estudiando los niveles de penicilina en la sangre y en el líquido céfalo raquídeo, llega a la conclusión de que no se encuentra penicilina en el líquido céfalo raquídeo después de inyectarla por vía intramuscular. Rammelkamp y Keefer (1943) afirman no haber

encontrado penicilina en el líquido céfalo raquídeo de adultos después de administrarla intramuscular y endovenosamente. Iguales resultados obtienen: Herrell y colaboradores (1944); Ory y colaboradores (1945); Neymann y colaboradores (1945); Mc. Dermott y Nelson (1945); Kaplan y colaboradores (1946); Smith y colaboradores (1946).

A raíz de estos primeros trabajos, se comenzó a usar la penicilina por vía intratecal en las infecciones meníngeas susceptibles a la terapéutica con este antibiótico.

El tratamiento con penicilina por vía intratecal es un procedimiento que presenta inconvenientes dignos de tomarse en cuenta. En primer lugar, son conocidas las dificultades de orden técnico para efectuar punciones lumbares, cisternales y ventriculares, los tabicamientos son frecuentes y las punciones blancas no son raras. En segundo lugar, al hacer punciones lumbares, existe el peligro permanente de llevar al líquido céfalo raquídeo infecciones agregadas no susceptibles a la terapéutica con penicilina. En tercer término, y con mayor importancia, deben considerarse las complicaciones nerviosas que se presentan después de la inyección intratecal de penicilina. Walker y Johnson (1945 a), en sus experiencias, concluyen que la introducción de penicilina en el cerebro de gatos, monos, perros y humanos, produce convulsiones atribuibles a la acción directa de la penicilina sobre la corteza.

(*) Este trabajo sirvió de tesis de licenciatura en Medicina al señor Fuad Germany.

Miller y Durham (1946) corroboran los trabajos anteriores y en experiencias con perros demuestran que después de inyectar penicilina disuelta en suero fisiológico en el líquido céfalo raquídeo, se producen intensas convulsiones, y además, histológicamente encuentran hemorragias en la corteza cerebral e infartos múltiples. En algunos perros encuentran signos de meningitis e infiltración celular perivascular. Erickson y colaboradores (1946) informan que en enfermos con meningitis tratados con penicilina intratecal encontraron aracnoiditis adhesivas y en otros, mielopatías transversas atribuibles a la penicilina, concluyen diciendo: que todos estos accidentes son frecuentes en aquellos casos en que se inyectaron altas dosis de penicilina en el líquido céfalo raquídeo.

Todos estos hechos han llevado a que se reconsideren las afirmaciones de los primeros investigadores sobre la impermeabilidad de las meninges a la penicilina administrada por vía extratecal. De ahí surgió una serie de trabajos sobre este tema, con los cuales se han ido acumulando datos que informan que la penicilina administrada por vía extratecal puede llegar al líquido céfalo raquídeo y alcanzar en él una concentración bacteriostática adecuada. Así, Walker y Johnson (1945 b) afirman que debe concederse mayor atención a la posibilidad de controlar las infecciones del S. N. C., mediante la administración sistemática de penicilina por vía extratecal. Según sus experiencias, aun cuando la cantidad de penicilina que pasa a través de la barrera meníngea es insignificante en el sujeto normal, una concentración terapéutica suficiente puede ser alcanzada en el líquido céfalo raquídeo en presencia de meningitis, debido a la mayor permeabilidad de las meninges inflamadas.

Rosemberg y Sylvester (1944) encuentran penicilina en el líquido céfalo raquídeo de pacientes adultos con meningitis, después de su administración extratecal. Boger y Wilson (1949) confirman la idea de la mayor permeabilidad de las meninges en alteraciones orgánicas del S. N. C.,

y encuentran penicilina en el líquido céfalo raquídeo de pacientes con neurosífilis, después de su administración intravenosa. Redfearn y colaboradores (1949), inyectando penicilina por vía intramuscular en adultos sanos y en pacientes con alteraciones orgánicas del S. N. C., llegan a la conclusión de que la barrera meníngea normal es permeable a la penicilina, y que esta permeabilidad es aumentada por las afecciones orgánicas del S. N. C. Brun y colaboradores (1949) confirman la mayor permeabilidad de las meninges alteradas para con la penicilina, después de su administración intramuscular. Autores como Schwemleim y colaboradores (1946), y Janowitz y colaboradores (1948), usando grandes dosis por vía extratecal, logran encontrar penicilina en el líquido céfalo raquídeo en adultos sin alteraciones orgánicas del S. N. C.

Después de revisar la literatura, se observa que la penicilina pasa al líquido céfalo raquídeo después de ser inyectada por vía extratecal en pacientes con meninges alteradas y en otros con meninges normales, cuando se han usado altas dosis. En cuanto a las concentraciones que se han obtenido por los diferentes autores, son desiguales, ya que desiguales han sido en todas las experiencias las dosis y vías de administración de la penicilina, y también han sido diferentes los períodos de espera entre la inyección del antibiótico y la extracción del líquido céfalo raquídeo para la determinación de su concentración en penicilina. Difieren también los métodos usados para determinar la concentración de penicilina en el líquido céfalo raquídeo. No se han hecho estudios sistemáticos en cuanto a dosis del antibiótico, edad del paciente, y tiempo de espera para investigar la presencia de penicilina en el líquido céfalo raquídeo.

Nosotros decidimos obtener nuestra propia experiencia sobre la permeabilidad de las meninges del niño, en condiciones normales y patológicas a la penicilina inyectada intramuscularmente, ya que la escasa literatura que existe sobre este problema en el niño, no es conclu-

yente. Cooke y Goldring (1945) y Brun y colaboradores (1949).

Material y método.

Se reunieron en total 143 niños, en los cuales se hicieron 183 determinaciones de penicilina en el líquido céfalo raquídeo. El estudio de la permeabilidad de las meninges del niño a la penicilina sódica inyectada intramuscularmente, se hizo analizando la edad, la dosis y el estado de sus meninges; según esto, los dividimos en: a) niños sin alteraciones meníngeas, y b) niños con meningitis.

a) **Sin alteraciones meníngeas:** Comenzamos con un grupo de 17 recién nacidos sanos menores de un día, a quienes se inyectó penicilina intramuscular en una sola dosis de 15,000 U. por kilo de peso. A 10 de ellos se les determinó la concentración de penicilina en el líquido céfalo raquídeo 90 minutos después de la inyección, encontrándose concentraciones medias de $0,042 \pm 0,0101$ U. por cc de líquido céfalo raquídeo. A los 7 restantes se les determinó la concentración de penicilina en el líquido céfalo raquídeo a los 240 minutos, no encontrándose en ellos concentraciones de penicilina.

En vista de estos resultados, decidimos aumentar la dosis en las próximas determinaciones.

Un grupo de 89 lactantes sanos se dividió según la edad en: recién nacidos menores de 1 día; recién nacidos de 5 a 7 días; lactantes del primer semestre de la vida y lactantes del segundo semestre de la vida. A todos se les inyectó penicilina intramuscular en una sola dosis de 35,000 U. por kilo de peso. Las determinaciones de penicilina en el líquido céfalo raquídeo se hicieron a los 15, a los 90 y a los 240 minutos después de la inyección.

Con el fin de que los recién nacidos no fueran sometidos a tres punciones lumbares seguidas, las concentraciones de penicilina en el líquido céfalo raquídeo a los 15, a los 90 y a los 240 minutos, se determinaron cada vez en grupos distintos de recién nacidos.

Del grupo de 14 niños cuyas edades fluctúan entre 2 y 13 años, a 10 se inyec-

tó penicilina intramuscular en una sola dosis de 500,000 U.; los 4 restantes recibieron dosis de 100,000 U. cada 3 horas. A todos se les determinó la concentración de penicilina en el líquido céfalo raquídeo una hora después de la inyección.

b) **Niños con meningitis:** De 15 lactantes con el diagnóstico de meningitis aguda en regresión, 11 recibieron inyecciones de penicilina por vía intramuscular en dosis de 7,000 a 20,000 U. por kilo de peso cada 3 horas; los 4 restantes recibieron en una sola dosis por vía intramuscular 15,000 a 30,000 U. de penicilina por kilo de peso. A todos se les determinó la concentración de penicilina en el líquido céfalo raquídeo 1 hora después de la inyección.

Se escogieron 8 niños con meningitis tuberculosa en regresión, que estaban sometidos a tratamiento y cuyas edades fluctuaron entre 2 y 9 años. A 4 se les inyectó penicilina intramuscular en una dosis única de 500,000 U. y a los 4 restantes, dosis de 70,000 a 100,000 U. cada 3 horas. Las determinaciones de penicilina en el líquido céfalo raquídeo se hicieron 1 hora después de la inyección.

En los recién nacidos se extrajeron aproximadamente, en cada punción, 2 cc de líquido céfalo raquídeo. En los mayores de 1 mes se extrajo mayor cantidad con el fin de efectuar el examen completo del líquido céfalo raquídeo.

La penicilina usada en todas las determinaciones fué "Penicilina G sódica cristalina (Merck)" diluida en suero fisiológico a una concentración de 20,000 U. por cc.

Las determinaciones de penicilina en el líquido céfalo raquídeo se hicieron dentro de las 2 horas que siguieron a la extracción.

Para determinar la concentración de penicilina en el líquido céfalo raquídeo usamos un procedimiento de titulación en placas que se funda en la difusión hacia el espesor de una capa de agar sembrada con un germen sensible. El que nosotros usamos es el método clásico, modificado por Armijo (1946), con el objeto de aumentar su sensibilidad. Este

método permite medir con precisión concentraciones de penicilina entre 0,05 y 0,20 U. por cc.

Resultados y comentario.

En el cuadro I anotamos los resultados obtenidos en lactantes menores de 1 año sin alteraciones meníngeas. En la figura 1 se hace una representación gráfica de estos resultados. En el cuadro II se consignan los resultados en niños mayores de 1 año sin alteraciones meníngeas.

Analizando los resultados obtenidos en nuestro estudio de la permeabilidad de las meninges del lactante sano menor de un año a la penicilina inyectada intramuscularmente, se destaca el hecho de que hemos encontrado a los 15, a los 90 y a los 240 minutos, concentraciones apreciables en el líquido céfalo raquídeo de todos aquellos que recibieron dosis de 35,000 U por kilo de peso. Constatamos también que en aquellos recién nacidos sanos menores de un día que recibieron 15,000 U por kilo de peso, se encontraban concentraciones del antibiótico en el líquido céfalo raquídeo a los 90 minutos, pero ya no había concentraciones a los 240 minutos. Comparadas las concentraciones obtenidas en los recién nacidos de este grupo, que sólo recibieron 15,000 U por kilo de peso, con las que obtuvimos en aquellos que recibieron 35,000 U por kilo de peso, se observó que las diferen-

cias entre las concentraciones medias de ambos grupos, son estadísticamente significativas. De este hecho hemos de deducir la importancia que tiene inyectar una mayor dosis, puesto que en estos dos grupos que comparamos, la dosis fué el único factor que varió.

Figura 1

Promedio de las concentraciones de penicilina en el L. C. R. en lactantes menores de 1 año, sin alteraciones meníngeas, después de una dosis única de 35,000 U. por kg de peso y por vía intramuscular.

En este gráfico se ha dibujado con línea intertrumpida una curva ideal, con el fin de conocer aproximadamente el momento en que la penicilina en el líquido céfalo raquídeo alcanza su nivel máximo, que es alrededor de 1 hora después de la inyección.

Cuadro I

Promedio de las concentraciones de penicilina (U. por cc.) en el L. C. R. de lactantes sin alteraciones meníngeas, después de una dosis única de 35,000 U. por kg de peso y por vía intramuscular.

Edad	Tiempo después de la inyección (minutos)					
	15		90		240	
	Nº	Promedio D.T.M.*	Nº	Promedio D.T.M.	Nº	Promedio D.T.M.
1 día	11	0,157 ±0,025	14	0,267 ±0,020	14	0,175 ±0,024
5-7 días	10	0,112 ±0,036	10	0,139 ±0,040	10	0,080 ±0,027
>6 meses	10	0,074 ±0,034	10	0,126 ±0,029	10	0,077 ±0,040
<6 meses	10	0,046 ±0,015	10	0,096 ±0,029	10	0,061 ±0,014

* Desviación tipo de la media.

Cuadro II

Concentraciones de penicilina (U. por cc.) en el L. C. R. de niños de 2 a 13 años, 1 hora después de haber recibido penicilina por vía intramuscular.

Casos	Edad años	Peso kg	Diagnóstico	Penicilina inyectada U.		Concentración penicilina en el L. C. R.
1	13	29	Fiebre tifoidea	500,000	Dosis única	0
2	2	12	Difteria	500,000	" "	0
3	8	20	Contusión abdominal	500,000	" "	0
4	7	20	Quemaduras 1° y 2° grados	500,000	" "	0,123
5	10	27	Pleuresia	500,000	" "	0
6	13	29	T. B. C.	500,000	" "	0
7	11	25	Quemaduras 2° grado	500,000	" "	0,038
8	11	30	T. B. C.	500,000	" "	0
9	8	20	T. B. C.	500,000	" "	0
10	12	30	Quemaduras 2° grado	500,000	" "	0,320
11	12	30	Fiebre tifoidea	100,000	Cada 3 horas	0
12	4	15	Fractura nasofrontal	100,000	" " "	0
13	7	25	Quemaduras 2° grado	100,000	" " "	0,300
14	7	20	T. B. C.	100,000	" " "	0

Las diferencias comprobadas al comparar las concentraciones medias de penicilina en el líquido céfalo raquídeo de los recién nacidos sanos menores de 1 día, con las de los recién nacidos de 5 a 7 días, podrían explicarse, en parte, por una mayor permeabilidad de las meninges del recién nacido menor de 1 día, para con la penicilina. Parra (1948), estudiando la albúmina en el líquido céfalo raquídeo de los recién nacidos normales, encuentra en ellos una hiperalbuminorraquia, que es mayor en los recién nacidos de 1 día, que en los de 5 a 7 días, lo que Parra atribuye a una mayor permeabilidad de las meninges del recién nacido de 1 día. Esta relación entre mayor permeabilidad meníngea y mayor cantidad de albúmina, fué observada también por Redfearn y colaboradores (1949), quienes encontraron penicilina en el líquido céfalo raquídeo después de su inyección intramuscular en pacientes con alteraciones orgánicas del S. N. C., que presentaban cantidades anormales de albúmina en el líquido céfalo raquídeo.

Otro factor que influiría en la mayor concentración de penicilina en el líquido céfalo raquídeo de los recién nacidos me-

nores de 1 día, podría deberse a una mayor penicilemia, ya que en ellos la eliminación renal de la penicilina podría estar disminuida. Esta disminución de la eliminación renal de la penicilina se puede deber a un escaso volumen de orina excretada por el recién nacido menor de 1 día, que es de 15 a 16 cc en sus primeras 24 horas. El volumen de orina excretada alcanza al sexto día, a 200 cc. Smith (1945).

En los lactantes del primer y segundo semestres se encontraron concentraciones apreciables de penicilina en el líquido céfalo raquídeo después de su inyección intramuscular. El paso de la penicilina al líquido céfalo raquídeo en los lactantes del primer y segundo semestres sin alteraciones meníngeas, se explicaría también, en parte, por la mayor permeabilidad de sus meninges, manifestada por la hiperalbuminorraquia, que persiste hasta el primer semestre (Parra, 1948). Kalz y colaboradores (1946), usando el bromuro de sodio dado por vía oral como test en lactantes y adultos, encuentran en un grupo de 20 lactantes de 1 a 17 meses de edad una mayor permeabilidad meníngea para el bromuro de sodio, que

en otro grupo de adultos en los que se hicieron iguales determinaciones. Lenov, citado por Kalz, trabajando con uranio, encuentra también una mayor permeabilidad meníngea en el primer año de vida.

En los niños mayores sin alteraciones meníngeas, las determinaciones de peni-

cilina en el líquido céfalo raquídeo 1 hora después de la inyección del antibiótico fueron negativas, con excepción de 4 de ellos, como puede verse en el cuadro II. Interesante resulta el hecho que es-

tos 4 niños en los cuales encontramos penicilina en el líquido céfalo raquídeo,

Cuadro III

Concentraciones de penicilina (U. por cc.) en el L. C. R. de lactantes menores de 1 año con meningitis aguda en regresión, 1 hora después de haber recibido penicilina por vía intramuscular.

Casos	Edad meses	Peso kg	Penicilina inyectada U por kg de peso	Concentración penicilina en el L. C. R.	Caracteres Alb. ¹ Cél. ²	L. C. R. Pandy
1	3	5,0	20,000 cada 3 hrs.	0,218	1,40 Pus	++++
2	2	4,0	15,000 " " "	0,056	1,10 120	++
3	7	7,0	10,000 " " "	0,124	1,00 8	+++
4	7	7,0	10,000 " " "	0,100	0,80 25	+++
5	7	4,3	30,000 dosis única	0,056	0,80 10	+
6	3	5,4	10,000 cada 3 hrs.	0,032	0,43 9	+
7	8	7,0	7,000 " " "	0,032	0,42 12	+
8	9	5,3	15,000 " " "	0,148	0,40 30	++
9	5	4,8	30,000 dosis única	0,068	0,40 80	++
10	7	5,8	15,000 cada 3 hrs.	0,032	0,24 10	+
11	9	5,2	20,000 dosis única	0,038	0,20 3	(—)
12	5	7,1	15,000 " " "	0,088	0,20 2	(—)
13	7	5,6	15,000 cada 3 hrs.	0	0,20 40	+
14	3	5,4	15,000 " " "	0	0,20 3	(—)
15	5	7,1	10,000 " " "	0,082	0,15 4	(—)

¹ Albúmina g o/oo.

² Células por mm³.

Cuadro IV

Concentraciones de penicilina (U. por cc.) en el L. C. R. de niños de 2 a 9 años con meningitis tuberculosa, 1 hora después de haber recibido penicilina por vía intramuscular.

Casos	Edad meses	Peso kg	Penicilina inyectada U por kg de peso	Concentración penicilina en el L. C. R.	Caracteres Alb. ¹ Cél. ²	L. C. R. Pandy
1	9	22	500,000 dosis única	0,218	2,20 34	+++
2	2	9	100,000 cada 3 hrs.	0,082	2,20 70	++++
3	7	12	100,000 " " "	0,218	1,20 80	++++
4	9	20	500,000 dosis única	0,056	0,80 22	++
5	7	18	500,000 " " "	0,068	0,80 6	+++
6	8	12	100,000 cada 3 hrs.	0,047	0,80 8	++
7	4	10	70,000 " " "	0,082	0,40 40	+++
8	9	20	500,000 dosis única	0	0,20 4	(—)

Albúmina g o/oo.

Células por mm³.

habían sufrido recientes quemaduras de primer y segundo grados. El paso de la penicilina al líquido céfalo raquídeo de estos quemados, podríamos atribuirlo a un aumento en la permeabilidad de las membranas meníngeas, que existiría en ellos como consecuencia de una mayor permeabilidad vascular, generalizada, según suponen Fresman y colaboradores (1943), en sus trabajos clínicos, corroborados por los estudios experimentales de Obson y Necheles citados por estos autores.

En los cuadros III y IV se presentan los detalles y resultados obtenidos en niños con alteraciones meníngeas.

Al analizar los resultados en estos niños, se destaca el hecho de haberse encontrado penicilina en el líquido céfalo raquídeo 1 hora después de la inyección en los lactantes con meningitis aguda en regresión, a pesar de haberseles inyectado el antibiótico en dosis menores que las inyectadas a los lactantes sin alteraciones meníngeas, hecho que podría atribuirse al aumento de la permeabilidad de las membranas meníngeas en los casos de meningitis. Este aumento de la permeabilidad de las meninges inflamadas nos explicaría también la presencia de penicilina en el líquido céfalo raquídeo de los niños mayores con meningitis tuberculosa que recibieron inyecciones del antibiótico en dosis semejantes a las aplicadas en niños de la misma edad sin alteraciones meníngeas, en cuyos líquidos céfalo raquídeo no se constató la presencia de penicilina.

La mayor permeabilidad, en estos casos, también guardaría relación con las cifras de albúminas, ya que, en general, se obtuvo una mayor concentración de penicilina cuando dichas cifras fueron más altas.

Que las meninges inflamadas son más permeables que las meninges normales, fué demostrado por Lange y colaboradores (1946), quienes, al inyectar subcutáneamente fluoresceína al 5 % en pacientes con meningitis y en personas normales, y determinar su concentración en el líquido céfalo raquídeo 1 hora después, encuentran una mayor concentración de

fluoresceína en el líquido céfalo raquídeo de los pacientes con meningitis, que en el líquido céfalo raquídeo de las personas normales. Walker y Johnson (1945 b), trabajando con monos, al inyectarles penicilina intramuscular y determinar después en ellos la concentración del antibiótico en el líquido céfalo raquídeo, sólo encuentran penicilina en aquellos monos en los cuales provocaron una reacción meníngea mediante agentes físicos, químicos o bacterianos.

Resumen y conclusiones.

Se hace un estudio comparativo de la permeabilidad de las meninges normales a la penicilina en niños de diferentes edades: Recién nacidos menores de 1 día; recién nacidos de 5 a 7 días, y lactantes del primer y segundo semestres de la vida. Todos recibieron, por vía intramuscular, penicilina en dosis de 35,000 U. por kilo de peso en una sola dosis. A todos se les determinó la concentración de penicilina en el líquido céfalo raquídeo 15, 90 y 240 minutos después de la inyección del antibiótico.

Se estudia la permeabilidad de las meninges en niños mayores, en los que estas membranas no presentan alteraciones, quienes recibieron penicilina por vía intramuscular y en los cuales se determinó la concentración del antibiótico en el líquido céfalo raquídeo 1 hora después de la inyección.

Se hace también un estudio de la permeabilidad de las meninges a la penicilina en lactantes con meningitis aguda y en niños con meningitis tuberculosa, todos los cuales recibieron penicilina intramuscular, y en quienes se determinó la concentración del antibiótico en el líquido céfalo raquídeo 1 hora después de la inyección.

Se analizan los resultados desde el punto de vista de las relaciones entre la permeabilidad meníngea y las diferentes edades en el niño, y entre esta permeabilidad y el estado de las membranas meníngeas, y se llega a las siguientes conclusiones:

Al inyectar una dosis determinada de penicilina intramuscular, encontramos en el líquido céfalo raquídeo del recién nacido menor de 1 día, una mayor concentración de antibiótico que en el líquido céfalo raquídeo del recién nacido de más de 5 días. La diferencia encontrada entre estas concentraciones es estadísticamente significativa.

En el lactante normal menor de 1 año se encuentra penicilina en el líquido céfalo raquídeo después de inyectarla intramuscularmente. Se constatan diferencias entre las concentraciones encontradas en las diferentes edades estudiadas, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas.

En los niños afectados por meningitis se constata una mayor permeabilidad meníngea a la penicilina inyectada por vía intramuscular, que en los niños cuyas meninges no presentan alteraciones.

Summary.

A comparative study of the permeability of normal meninges to penicillin in children of different ages was undertaken. The infants were divided in the following groups: newborns under one day old; newborns between 5 and 7 days old; infants in the first semester and infants in the second semester of life. All received a single intramuscular injection of 35,000 units per kilo of weight. Penicillin concentration in the C. S. F. was determined 15, 90 and 240 minutes after the injection. The authors also studied the permeability of the meninges to penicillin in older children and determined the concentration in the C. S. F. one hour after the intramuscular injection. They also study the meningeal permeability to penicillin in infants with acute meningitis and in children with tuberculous meningitis.

Their results are the following: After injecting a single dose of Penicillin intramuscularly there is a greater concentration in the C. S. F. of the newborn under one day old than in the newborn over 5 days old. This difference is statistically significant. In infants under one year old penicillin can be found in

the C. S. F. after an intramuscular injection. At different ages there were different concentrations but these were not of statistical importance. In children with meningitis a greater meningeal permeability to penicillin injected intramuscularly was demonstrated.

Bibliografía.

- ABRAHAM, F.; FLETCHER, C.; FLOREY, H.; GARDNER, A.; HEATLEY, N. and JENNINGS, M. — Further observations on Penicillin. *Lancet*. 2: 177, 1943.
- AGUILO, C. y MENEHELLO, J. — Tratamiento de las meningitis purulentas con exclusión de la vía intrarraquídea. *Rev. Chil. de Pediatría* 21: 486, 1950.
- ARMILLO, R. — Un método para determinar concentraciones de penicilina en el suero sanguíneo. Tesis. Univ. de Chile. 1946.
- BRUN, C.; DRAGSTED, P. J. and LASSEN, H. C. A. — On the passage of Penicillin from the Blood to the Subarachnoid space in normal and in patients with various forms of Meningitis. *Acta. Med. Scand. Suecia*. 135: 133, 1949.
- BOGER, W. P.; WILSON, W. W. — Rapid attainment of therapeutic penicillin concentration in the cerebro-spinal fluid. *Am. J. Med. Sc.* 217: 593, 1949.
- COOKE, J.; GOLDRING, D. — The concentration of penicillin in various body fluids during penicillin therapy. *J. A. M. A.* 127: 80, 1945.
- ERICKSON, T. C.; MASTEN, M. G.; SUCKLE, H. M. — Complications of intrathecal use of penicillin. *J. A. M. A.* 132: 561, 1946.
- FLEMING, A. — Streptococcal meningitis treated with penicillin; measurement of bacteriostatic power of blood and cerebrospinal fluid. *Lancet*. 2: 434, 1943.
- FRESMAN, D. L.; JANOTA, N.; WESTON, R. E.; LEVINSON, S. O. and NECHELES, H. — Intensive human serum treatment of burn shock. *J. A. M. A.* 122: 924, 1943.
- HIERREL, W. E.; NICHOLS, D. R. and HELLMAN, D. H. — Penicillin, its usefulness, limitations, diffusion and detection, with analyses of 150 cases in which it was employed. *J. A. M. A.* 125: 1003, 1944.
- JANOWITZ, H. D.; SCHNEIERSON, S. S.; SUSSMAN, M. L.; KING, H. F. — The role of high blood penicillin levels achieved with caronamide in penetrating the blood brain-barrier. *J. Lab. Clin. Med.* 33: 933, 1944.
- KALZ, F.; FRIEDMAN, H.; SCHENKER, A. and FISHER, I. — Permeability of blood spinal barrier in infants and in normal and syphilitic adults. *Arch. Neur. Psychiat.* 53: 55, 1946.

- KAPLAN, L. I.; READ, H. S.; BECKER, F. C. and SEYMOUR, C. F. — The concentration of penicillin in the spinal fluid following intramuscular administration in neurosyphilis. A negative report. *J. Lab. Clin. Med.* 31: 317, 1946.
- LENOV. — Citado por Kaiz y colaboradores.
- LANGE, K.; SCHWIMMER, D. and BOYD, L. — Alterations in capillary permeability in meningeal irritations. *Am. J. M. Sc.* 211: 611, 1946.
- McDERMOTT, W. and NELSON, R. A. — The transfer of penicillin into the cerebro-spinal fluid, following paraenteral administration. *Am. J. Syph., Gonorr., & Ven. Dis.* 29: 403, 1945.
- MILLER, L. S.; DURHAM, N. C. — Intracisternal penicillin. *Journal of Pediatrics* 28: 671, 1946.
- NEYMANN, C. A.; HEILBRUNN, G. and YOUNG, G. D. — Experiments in the treatment of dementia paralytica with penicillin. *J. A. M. A.* 128: 433, 1945.
- ORY, E. M.; MEADS, M.; BROWN, B.; WILCOX, C. and FINLAND, M. — Penicillin levels in serum and in some body fluids during systematic and local therapy. *J. Lab. Clin. Med.* 30: 809, 1945.
- OBSON, W. H. and NECHELES, H. — Citados por Fresman y colaboradores.
- PARRA, J. M. — Contribución al estudio del L. C. R. de recién nacidos y lactantes normales y en algunos cuadros no neurológicos. Tesis. Univ. de Chile. 1943.
- REDFEARN, J. W. T.; ELITHORN, A.; TILL, R. and IBBOTT, F. — Penicillin in the cerebro-spinal fluid. *Lancet*. Oct. 8, 652, 1949.
- RAMMELKAMP, C. H. and KEEFER, C. S. — The absorption, excretion and distribution of penicillin. *J. Clin. Investigation* 22: 425, 1943.
- ROSENBERG, D. H. and SYLVESTER, J. C. — The excretion of penicillin in the spinal fluid in meningitis. *Science* 100: 132, 1944.
- SCHWEMMLEIM, G. X.; BARTON, R. L.; BAUER, T. J.; LOEWE, L.; BUNDESEN, K. N. and CRAIG, R. M. — Penicillin in spinal fluid after intravenous administration. *J. A. M. A.* 130: 340, 1946.
- SMITH, H.; DUTHIE, E. and CAIRNS, H. — Chemotherapy of pneumococcal meningitis. *Lancet*. 1: 185, 1946.
- SMITH, C. A. — The physiology of the newborn infant. Charles C. Thomas Publisher. Springfield, Illinois. 1945.
- WALKER, A. E. and JOHNSON, H. C. — Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch. Surg.* 50: 69, 1945 (a).
- WALKER, A. E. and JOHNSON, H. C. — Principles and practice of penicillin therapy in disease of the nervous system. *Ann. Surg.* 122: 1125, 1945 (b).

(Agradecemos al Dr. Hermann Nizemeyer su valiosa cooperación).