

Archivos hace 75 años

AÑO XVII

AGOSTO DE 1946

TOMO XXVI. N° 2

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

CONSIDERACIONES SOBRE LA TERAPEUTICA DE LA MENINGITIS A PFEIFFER CON MOTIVO DE TRES CASOS CURADOS CON SULFADIAZINA Y SUERO DE CONEJO ANTI H. INFLUENZAE TIPO B

REVISION BIBLIOGRAFICA

POR EL

DR. FEDERICO C. MILIA

Aun cuando la importancia de las infecciones causadas por el hemophilus influenzae en el niño es grande, ya que da origen —sobre todo en el niño menor de dos años— a cuadros frecuentes y de gravedad tal que hasta hace poco eran de pronóstico prácticamente mortales (meningitis y laringotraqueobronquitis), su estudio en nuestro medio ha sido descuidado. Su ataque ha sido enfocado con un criterio simplista quizás motivado en una sobrevaloración de los nuevos agentes antiinfecciosos (sulfonamidas y penicilina) y de la endoscopia. Habiendo el autor tenido la oportunidad de tratar tres casos de meningitis a Pfeiffer de acuerdo a los conocimientos existentes en la actualidad, mediante la publicación de los resultados obtenidos y el comentario de ellos, intenta corregir ese criterio simplista.

Es la meningitis a Pfeiffer un proceso de no escasa frecuencia: Lindsay¹ da una frecuencia del 15,6 %; Santa María y Bolognesi², en Rosario el 11 %, haciendo recalcar la posibilidad que su frecuencia sea mayor si los exámenes bacteriológicos se hacen en forma correcta; Alexander³ afirma que en muchas instituciones es la causa más frecuente de meningitis cuando no existe la infección meningocócica en el ambiente en forma preponderante; Scott y Bruce⁴ afirman que ocupa un puesto que oscila del primero al cuarto según las zonas; Levinson⁵ señala que su frecuencia varía según las estaciones, oscilando su importancia como causa de meningitis del tercero al quinto puesto; Ford⁶, la estima en el 20 % de todas las meningitis purulentas; Neal, Jackson y Appelbaun⁷,

4,1 %; Elkeles⁸, el 39 %, llamando la atención sobre la gran frecuencia con que se la ve en los niños, la atipia con que se presenta el bacilo al examen directo y la necesidad de cultivos en medios adecuados para su individualización. Todas estas cifras citadas, a las que podrían agregarse otras y dejando de lado su cierta discordancia que podría ser explicada por variaciones epidémicas y de lugar, afirman la importancia del proceso en cuanto a su frecuencia.

Si a los datos anteriormente dados sumamos el que en toda la literatura mundial es considerada como una afección prácticamente mortal, se comprenderá la importancia del proceso: Blacque 85 % (1911); Holt 100 % (1918); Rivers 92 % (1922); que en lactante se eleva a 96 %; Bloom 92,5 % (1931); Neal, Packson y Appelbaun 96,4 % (1934); Jenks-Rabdill 100 % (1931); Eldhal 100 % (1927 a 1937); Cardelle y Aballi 100 % (1939), y Wallgren 100 % (1938), citados por Cibils Aguirre, Alzaga y Calcamari⁹; Pelfort, en el Uruguay, citado por Ramón Guerra¹⁰, en 27 casos 100 %; el mismo autor, en el Hospital "Dr. Pedro Visca" (1923 a 1940), en que se observaron 57 casos, 96,8 %; Trambusti¹¹, en 1927 hace una recopilación con 295 casos y encuentra una mortalidad del 93,57 % que sube en los menores de dos años a 87,26 %; Wilkes-Weis y Huntington¹² (1936), en una revisión de 500 casos da una mortalidad de 87,6 % por debajo de los 2 años de edad y 79,5 % en los mayores.

Dos han sido los caminos por los que se han encaminado los intentos de bajar estas desastrosas cifras de mortalidad: la quimioterapia y la vía biológica, mediante un mejor conocimiento y comprensión de la biología del bacilo.

BIOLOGIA DEL HEMOPHILUS INFLUENZAE

Este germen posee características biológicas que lo hacen semejante en su biología, patología y terapéutica a otras dos bacterias invasoras comunes del humano: meningococo y neumococo¹³. Es él un común huésped del árbol respiratorio superior del hombre en donde existe bajo la forma de un bacilo no encapsulado, no tipificable y no patógeno. Bajo la acción del virus del catarro estacional y posiblemente también por el virus de la influenza —como lo demostró Dochez y colaboradores en el chimpancé¹⁴ y Smoroditsoff, Drostychemskaya y Sishkina en voluntarios, citados por Nassau¹⁵— pasa a su estado patógeno: bacilo encapsulado, tipificable y potencialmente patógeno.

La iniciación de un mejor conocimiento biológico del bacilo de Pfeiffer fué iniciada por Pittman M.¹⁶ en 1931. Esta investigación demostró, mediante tinciones especiales, que este bacilo en su forma patógena es encapsulado, que la cápsula que le rodea está constituida por polisacáridos hidrosolubles los que, al solubilizarse en el medio interior del huésped, por poseer poder antigénico daban origen a anticuerpos que los

hacían clasificables en seis grupos distintos: a, b, c, d, e y f. Posteriormente se describió una variante a la que se le llamó R. La importancia de estos distintos grupos es completamente dispar en cuanto a su importancia como agentes patógenos: el segundo grupo, el b, era el constante o casi constante productor de procesos graves (Pittman aisló sólo una vez el grupo f en el l. c. r.¹⁷; Parke¹⁸ relata un caso de meningitis a bacilo de Pfeiffer tipo f y Mc Limore y Whithead¹⁹ otro caso. La existencia de la cápsula antes citada puede utilizarse como medio de diagnóstico rápido de certeza, como lo afirma Alexander²⁰, haciendo actuar en un porta el material aislado, un anticuerpo conocido (antisuero tipificado) y un colorante como el azul de metileno diluido. Esta reacción ha sido llamada del *edema capsular* (capsular swelling) y es semejante en un todo a la reacción de Neufeld para la tipificación de los neumococos. Su importancia práctica es enorme, ya que el polimorfismo con que se presenta el bacilo y el hecho que se requieran medios de cultivos especiales para su individualización cierta, ha hecho que la importancia de este germen en las meningitis haya sido mal valorado y en los procesos pulmonares agudos de la infancia casi desconocido durante mucho tiempo. La reacción del edema capsular al requerir escaso tiempo, mínimo equipo de laboratorio, poseer una fidelidad extrema —igual a la de los cultivos— e identificar al germen y al tipo que él pertenece, permite en un limitado tiempo la iniciación inmediata del tratamiento correcto. Mayores datos en cuanto la técnica han sido dados por Alexander y colaboradores²¹. Las características del germen en cuanto a los cultivos son ya conocidos: produce crecimientos iridiscentes en el medio de agar sangre de Levinthal, produce indol en sus cultivos y requiere para su crecimiento dos factores (X y V) que han sido recientemente identificados con la hematina y una coenzima. La facilidad en aislar el germen en las afecciones agudas respiratorias es mucho mayor, ya que en las de gravedad, (laringotraqueobronquitis) el mucus recolectado es un cultivo puro de esta bacteria.

Los datos anteriormente dados han sido confirmados por el mismo Alexander²² en el Babies Hospital de Nueva York; ella demostró en 847 niños que 217 poseían el bacilo de Pfeiffer en su árbol respiratorio superior, siendo 166 no iridiscentes y no encapsulados; sólo el 18 % de los gérmenes aislados eran tipificables y de este porcentaje tipificable pertenecían el 78 % al tipo b, repartiéndose él, en cuanto a la importancia patógena del proceso en: sin evidencia de infección 16 %, infecciones del árbol respiratorio 29 % e infecciones severas 55 %.

SUERO ANTI HEMOPHILUS INFLUENZAE TIPIFICADO

Aun antes de los conocimientos antes citados, se intentó la producción de sueros anti-Pfeiffer y así Wollstein en 1911 —citado por Parke¹⁸—

produjo antisueros en chivas, pero la utilización de cejas no tipificadas y a veces no suficientemente virulentas, los hicieron de valor irregular y escaso. Fué esto corregido y se obtuvieron sueros de caballos anti H. Influenzae potentes. Sin embargo, para obtener resultados medianos fué necesario utilizar la vía intrarraquídea y la adición de complemento fresco que inicialmente fué de cobayo y caballo²² y más tarde, tras la demostración de Dingle, Fothergill y Chandler²³ humano. Los resultados, aún cuando alentadores, no estaban proporcionados a lo que era dable esperar desde el punto de vista teórico. Recién en 1937 Alexander, siguiendo los trabajos de Pittman²⁷ sobre las distintas cejas de H. Influenzae y basándose sobre el hecho observado por Pittman y Goodner —citados por Scully y Menten²⁴— que la fijación del complemento de carbohidratos específicos purificados de H. Influenzae sólo ocurre en el suero de conejo pero no en el de caballo y en la similitud biológica del neumococo con el bacilo de Pfeiffer, produjo suero de conejo anti H. Influenzae tipificado potente. En realidad no existen hechos experimentales que apoyen la superioridad del suero de conejo anti Pfeiffer sobre el de caballo; existen sí hechos que demuestran esta superioridad en el suero antineumococo. El tamaño de la molécula del anticuerpo existente en el antisuero de conejo ha sido demostrada ser un quinto menor que la del anticuerpo del antisuero de caballo, hecho este que explicaría, quizás parcialmente, los excelentes resultados clínicos obtenidos mediante el uso del antisuero de conejo por vía endovenosa y el hallazgo de anticuerpos en el l. c. r. cuando se usa esta vía. El segundo hecho que hace superior al suero de conejo es el hecho de la ausencia de una zona de inhibición de la protección dada por el suero cuando se excede una dosis óptima. El tercer y último hecho es, como ya se ha dicho más arriba, que la fijación del complemento del carbohidrato específico sólo se efectúa en el suero de conejo.

La necesidad de orientar el tratamiento de las infecciones a H. Influenzae de acuerdo a las líneas ya señaladas, fué lo que movió a Alexander a seguirlas y describe así dicha similitud: "... fuimos capaces de demostrar que estos gérmenes podían ser identificados por la reacción del edema capsular en líquidos frescos y no tratados. Nuestras observaciones sugieren que, como en el caso del neumococo, una enzima existente en los cultivos destruye la cápsula...". En la infecciones a neumococos "... se ha demostrado que la sustancia capsular es el elemento del organismo bacteriano que le da su especificidad y su poder de invadir el cuerpo humano. Desde que el neumococo y otros gérmenes de comparable estructura capsular, liberan sustancias específicas solubles en los tejidos que los rodean y en los que se multiplican, es de pensar que un anticuerpo terapéutico debe neutralizar el carbohidrato libre antes de poder atacar la cápsula de los organismos... la cantidad de anticuerpos anticarbohidratos necesaria para obtener la curación... es un índice de

la intensidad de la infección. No hay evidencias que la administración de sulfonamidas... facilite la producción de anticuerpos por el huésped. Parecería que en la curación de las infecciones a neumococos, sea ella espontánea o como resultado de las sulfonamidas o del suero o de ambos, los anticuerpos son una parte esencial en la curación. Todo apoya el hecho que esto es también cierto en las infecciones a *H. Influenzae*"²⁵.

El factor determinante de la acción terapéutica del antisuero ha sido demostrado ser debida al anticuerpo anticarbohidrato.

La producción del suero de conejo anti *H. Influenzae* tipo b ha sido llevada casi a la perfección, aplicándose, en cuanto a la purificación y concentración de la fracción globulínica, el método utilizado por E. R. Squibb para el suero antineumocócico y se le dosa en mgr. de N de anticuerpo, según la técnica desarrollada por Heildelberger, representando este hecho un avance importantísimo en la seroterapia.

CRITERIO PARA EL DIAGNOSTICO BACTERIOLOGICO

Como se comprenderá, es grande la importancia del diagnóstico rápido de la etiología de todo proceso sospechoso de ser debido al bacilo de Pfeiffer. La determinación de esta etiología mediante la observación de frotis teñidos, a causa del enorme polimorfismo con que se presenta esta bacteria, sólo puede dar como resultado un diagnóstico de presunción basándose en esta característica y en sus propiedades tintoriales; esta incapacidad diagnóstica se acentúa en aquellos enfermitos en que llegan en forma muy precoz a la punción lumbar y en los que no es posible observar gérmenes en el centrifugado. Los cultivos, por otra parte, requieren tiempo y medios de laboratorio siendo, sobre todo por la primer razón, de ninguna utilidad en el diagnóstico rápido. Para subsanar estas dificultades han sido diseñados dos métodos de gran eficacia. El primero ya ha sido descrito bajo la denominación "reacción del edema capsular". El segundo consiste en la investigación de la existencia de las sustancias específicas solubles (carbohidratos) en el l. c. r., consistiendo en un test de precipitinas y fué recomendado por Lindsay, Rice y Selinger¹. Su técnica es la siguiente: centrifugación del l. c. r., mezcla del líquido sobrenadante con diluciones de antisuero 1:100, 1:10 y 1:1. La precipitación ocurre dentro de pocos minutos y se usa como control un suero cualquiera. Para mayor certeza se puede incubar a 37° durante algunas horas. Se utilizan diluciones de suero, pues éste sin diluir puede dar falsas reacciones. Esta reacción, así como la anterior, sirven, no sólo para determinar que el agente causal es de Pfeiffer, sino que éste pertenece al grupo b. Una modificación del test es utilizada por Alexander¹³ para determinar la gravedad del proceso: sobre una columna de antisuero de 1 cm. de altura se deposita otra de igual altura de l. c. r. a investigar mediante una pipeta capilar de manera que no se mezclen; la formación de un anillo blanco dentro de los primeros 10 minutos, indica una afección grave.

TECNICA DEL USO DEL SUERO DE CONEJO ANTI H. INFUENZAE
TIPO B

El uso del suero de conejo anti Pfeiffer está reglado, como lo dice Alexander ²⁶, por tres puntos: 1° uso de un suero potente standarizado por métodos químicos cuantitativos; 2° evaluación de la severidad de la infección mediante métodos de laboratorio y 3° control de la suficiencia de la dosis usada.

1° *Suero a utilizar*: El único existente es el producido por E. R. Squibb que, preparado con la técnica antes señalada, viene envasado en frascos ampollas de 25 mgr. de N de anticuerpo por envase y que, aun cuando no existe en el comercio en nuestro país, es el que fué utilizado por nosotros en nuestros tres enfermitos. Valdez J. M. preparó este suero en Córdoba, pero, por motivos desconocidos para nosotros, suspendió su preparación y sus resultados fueron satisfactorios aun cuando no han sido publicados.

2° *Evaluación de la severidad de la infección*: Este punto y su consecuencia inmediata —dosis de suero a utilizar— está relacionada con la medida de la cantidad de antígeno existente en solución en el medio interno del organismo infectado y la cantidad existente de él en la cápsula de los gérmenes. Tal conocimiento es imposible de obtener y la apreciación de la cantidad de anticuerpo necesaria sólo es posible estimarla en forma grosera. Para el caso de la meningitis a H. Influenzae, Alexander ³ ha tomado como guía la glucorraquia esquematizando así la dosificación.

Dextrosa en el líquido cefalorraquídeo	Mgr. de N. de anticuerpo
Menos de 15 mgr.	100 mgr.
De 15 a 25 mgr.	75 „
De 25 a 40 mgr.	50 „
Sobre 40 mgr.	25 „

Para facilitar el cálculo de la dosificación a utilizar cuando no es posible efectuar la investigación cuantitativa de la glucosa en el l. c. r., la autora da en el mismo trabajo una tabla para medir la glucorraquia utilizando la reacción cualitativa del Benedio.

Recientemente Smith, Wilson y Hodes ²⁸ comunican que, si bien utilizaron esta dosificación inicialmente, en la actualidad en los casos severos han aumentado la dosis de suero a utilizar a 125-150 mgr. de N de anticuerpo. Más adelante expresamos nuestras reservas sobre el valor de la glucorraquia como índice fiel de la severidad de la infección.

La vía utilizada es la endovenosa inyectándose el suero como tal o disuelto en suero fisiológico gota a gota a la dosis ya calculada. Recientemente Boisvert y sus colaboradores ²⁹ han utilizado la vía intramuscular en tres casos con el fin de evitar las frecuentes reacciones que siguen a su uso por vía endovenosa.

En sus primeros trabajos, Alexander efectuaba en forma previa a la inyección del antisuero una infusión de suero fisiológico durante 4 horas. Recientemente²⁶ afirma haber abandonado esta práctica, pues la experiencia en humanos le ha demostrado que una infusión endovenosa no ejerce ninguna influencia apreciable sobre la eliminación renal de polisacáridos capsulares. Bajo las condiciones que efectuó el experimento, aproximadamente la mitad de los carbohidratos específicos fueron eliminados en las dos primeras horas tanto en aquellos casos en que la introducción de líquidos era normal como en aquellos en los que se inducía una marcada diuresis mediante la ingestión forzada de líquidos a través de una sonda estomacal; el resto era excretado en concentraciones muy pequeñas en un período aproximado de 24 horas.

3° *Control de la suficiencia de la dosis usada.*—Al recomendar el criterio propuesto por ella, recalca Alexander^{3,26}, el exclusivo valor de esquema que él tiene e insiste en la importancia del control de la misma de manera de asegurar la existencia de un exceso de anticuerpos en el suero del paciente durante todo el período de actividad de la infección, ya que la instalación de la curación —sea producida por medio que fuere— los anticuerpos son una parte esencial de la misma²⁵. Como prueba de ello da los distintos porcentajes de curación obtenidos en una serie sin control (78 %) y en otra en que se lo efectuó (82 %).

Dos son los medios preconizados para la demostración de la suficiencia de la dosis empleada. El primero de ellos es simplemente una aplicación de la reacción del edema capsular antes citada: en vez de hacer actuar un suero testigo se utiliza el suero del enfermo diluido 1:10 sobre los gérmenes aislados del enfermo preferentemente en el medio de Levinthal caldo. Recientemente Smith y colaboradores²⁸ aconsejan aceptar como dosis suficiente la que produzca el edema capsular con el suero del enfermo diluido 1:16. Es un índice de buen pronóstico la persistencia del título de anticuerpos en el suero del enfermo sin un nuevo agregado de antisuero. El segundo método de contralor la suficiencia de la dosis ha sido descrito por Dingle y Seidman³⁰ y ha sido comparado con el test del edema capsular modificado antes citado por Alexander¹³, encontrando ella que sus resultados son paralelos: se efectúa una inyección intradérmica de 1/10 c.c. de una solución de polisacáridos capsulares de bacilos de Pfeiffer tipo b. La reacción positiva, índice de la existencia de un exceso de anticuerpos en la sangre del enfermo, consiste en la formación de una pápula y a veces de pseudopodios, dentro de los 5 a 10 minutos de efectuada la inyección y persistente durante media hora.

REACCIONES SERICAS

El uso del suero de conejo va acompañado de frecuentes reacciones de tipo anafiláctico. Debe insistirse en su frecuencia y en su posible

intensidad, no para proscribir su uso, sino para estar prevenidos para su tratamiento inmediato y no interpretar equivocadamente síntomas que se presentan cuando el enfermo se le considera ya curado o en franca vía de curación.

Son ellas de tres tipos. *Reacciones inmediatas*: consisten en fiebre, cianosis, respiración de tipo asmático y convulsiones; su tratamiento consiste en adrenalina, antitérmicos, balneaciones, etc. Es de hacer notar aquí que este tipo de reacción se presenta con mayor frecuencia, al igual que en la neumonía a neumococos tratada con suero de conejo tipificado, en los enfermitos más intensamente graves; la causa que motiva esta frecuencia es desconocida. Como ejemplo de la intensidad que pueden alcanzar estas reacciones, Smith y colaboradores²⁸ citan el caso de un lactante de 9 meses al que fué necesario efectuar una adrenalina intracardíaca para hacerlo reaccionar. Con el fin de evitar estas reacciones tan desagradables es que Boisvert y colaboradores aconsejan la vía intramuscular como ya se ha señalado. *Reacciones retardadas*: Smith y colaboradores citan una interesante reacción observada en 4 de sus pacientes; ellos controlaban la posible sensibilidad sérica de los mismos mediante la instilación de una solución de suero 1:10 en la conjuntiva y observaron edema y enrojecimiento de los tejidos que rodean al globo ocular que persistió por dos o tres días. *Enfermedad sérica*: en un todo semejante a las observaciones con cualquier otro tipo de suero.

SULFONAMIDAS

Es un hecho cierto que un gran número de sulfonamidas ejercen su acción sobre el *H. Inflenzae*, habiéndose demostrado hasta el momento que poseen esta acción el Neo prontosil, sulfanilamida, soluseptazina, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfadiazina, sulfapirazina y sulfamerazina y existen en la literatura mundial citas que lo demuestran sin discusión posible. Ahora bien ¿cuál es la más activa de todas en la meningitis gripal? y sea cual ella fuera ¿es su uso como única medicación etiológica superior a los distintos métodos biológicos utilizados o a la combinación de ella con aquellos? La respuesta de estas dos preguntas fundamentales es difícil de dar utilizando el método estadístico tan frecuentemente usado en medicina, ya que esta enfermedad, aún cuando de cierta frecuencia, no lo es de tanta que permita comparar los resultados de series lo suficientemente grandes como para evitar errores y, por otra parte, un ligero estudio de la bibliografía muestra que un gran número de citas se reducen a publicaciones de éxitos aislados que no van acompañadas del número de fracasos obtenidos. Con el fin de salvar esta dificultad es que Alexander³¹, ha utilizado métodos experimentales.

Evaluación experimental.—Dos son los métodos utilizados por Alexander para este fin: comparación "in vitro" de la acción antibacteriana

de las distintas sulfonamidas y el test de protección al ratón. Con el primer método se pudo demostrar que la sulfadiazina es enormemente superior a la sulfanilamida y superior a la sulfapiridina a juzgar por las concentraciones mínimas efectivas. El segundo método, test de protección al ratón, en realidad complementa ciertas limitaciones del anterior, ya que las distintas sulfonamidas existentes tienen características propias, aparte de su distinta intensidad de acción antibacteriana, como ser tiempo de absorción, toxicidad, facilidad de mantención de niveles altos en sangre y l. c. r., etc, que no son posible de medir con la experiencia "in vitro". Este test es efectuado mediante la inoculación con H. Influenzae que mediante la suspensión en mucina se les ha hecho altamente letales en pequeño número para el animal utilizado y eliminando así el factor tóxico. La sulfadiazina y el suero de conejo anti Pfeiffer tipo b demostraron tener un poder protector de igual intensidad; sin embargo, sea cual fuere la dosis de ellos inyectada su poder protector desaparecería cuando se sobrepasaban las 10.000 dosis mortales mínimas. Por lo contrario, cuando eran inyectados juntos la sulfadiazina y el antisuero, protegieron al ratón hasta una dosis de 1.000.000 D. M. M. En cuanto al poder protector de las distintas sulfonamidas la diferencia observada entre ellas era mucha más acentuada cuando se utilizaban en las experiencias ratones jóvenes; pero aún en los ratones viejos, se requirió 20 veces más sulfanilamida para proteger contra 100 D. M. M. que lo que se requería de sulfadiazina para proteger contra 1.000 D. M. M. y la dosis de sulfapiridina para proteger contra 1.000 D. M. M. era 15 veces mayor que la necesaria con sulfadiazina. Por otra parte, comparando las distintas concentraciones sanguíneas necesarias de mantener para proteger contra una dosis infectante dada, siempre fué necesario una menor concentración con sulfadiazina que con las otras. Aún cuando la sulfamerazina y el sulfatiazol poseen también una acción bacteriana contra el Pfeiffer los experimentos efectuados con ellas no son lo suficientemente amplios como para sacar conclusiones. Mayores datos sobre los resultados y técnica utilizada en los distintos experimentos pueden obtenerse en el trabajo citado.

Evaluación mediante la comparación estadística.—Muchas son las objeciones que pueden hacerse a este método de evaluación terapéutica de las meningitis a Pfeiffer y ya señaladas anteriormente, sin embargo, a pesar de dichas objeciones, una revisión de los resultados publicados no deja de tener su valor y es capaz de dar resultados que puedan orientar en la elección de un tratamiento dado. Con este fin hemos agrupado los resultados en distintos grupos: sulfonamidas exclusivamente, suero de caballo anti Pfeiffer o de Fothergill —a menudo confundido con el de conejo—, suero de caballo y sulfonamidas, suero de conejo exclusivamente y suero de conejo tipificado usado conjuntamente con sulfonamidas.

Sulfonamidas

Autor	Droga	Casos	Muertes
Sako y colab. ²³	Sd.	5	3
Sako y colab. ³³	Sd.	12	2
Moir ³⁴	Sp.	4	2
Nathhorst ³⁵	Sp.	6	4
Smith y colab. ²⁸	Sd.	1	0
Ramón Guerra ¹⁰	Sp.	1	0
Roche y Caunghey ³⁶	Sp.	2	0
Iros ³⁷	Sm.	1	0
Schwarzember y Montero Sierra ³⁸		6	5
del Carril, Foley, Largía y Sojo ³⁹	Sp.	3	3
Blumberg y colab. ⁴⁰	S., Npr.	1	1
	Sd.	2	0
	Sp.	1	1
Lamm y colab. ⁴¹	Sp.	2	2
Parke (tipo f) ¹⁸	Sd., St. y pen.	1	0
Neter ⁴²	Sp.	1	1
	S., Sp.	1	1
	St.	1	0
Valledor ⁴³	S., Sp.	5	5
	Sd.	1	0
Appelbaum ⁹	S.	1	1
Barnett y colab. ⁹	S., Sp.	1	1
Basman ⁹	S.	1	1
Cardelli y Aballi	S.	14	14
	Sp.	1	1
Cervini, Crespi y Viola ⁹	S.	1	1
Cruchet ⁹	S.	1	1
Eldhal ⁹	S.	3	1
Eley ⁹	S.	1	0
Folson y Gerchow ⁹	S.	1	0
Hageman ⁹	S.	1	1
Halbertman ⁹	S.	1	0
Hamilton y Neff ⁹	Sp.	1	0
Hering ⁹	S.	3	3
Jones ⁹	S.	1	0
Mc Quarrie ⁹	S.	1	1
Roche, Lond y Gauchey ⁹	Sp.	2	2
Teggart ⁹	S.	1	0
Wilke ⁹	Sp.	1	0
Cibils Aguirre q colab. ⁹	Sp.	1	0
Bazán y Bortagaray ⁴⁴	Sp., Pr., Ssep.	1	0
Mortalidad:	61.05 %	95	58

Suero de Fothergill (caballo) unicamente

Autor	Droga	Casos	Muertes
Knouf y colab. ⁴⁵	Cab.	19	19
Lindsay y colab. ¹	Cab.	6	6
	Cab., C Cob.	18	15
Mortalidad:	93.02 %	43	40

MILIA.—TERAPEUTICA de la MENINGITIS a PFEIFFER

91

Suero de Fothergill y sulfonamidas

Autor	Droga	Casos	Muertes
Knouf y colab. ⁴²	S., Cab.	13	1
	Sp., Cab.	12	2
Sako y colab. ³²	Sd., Cab.	1	0
Sako y colab. ³³	Sd., Cab.	4	2
Blumberg y colab. ⁴⁸	S., Cab.	1	1
	Npr., Cab.	1	1
	S., Sp., Cab.	2	1
	Sp., Cab.	1	1
Lamm y Shulman ⁴¹	S., Sp., Cab.	2	2
	Sp., Cab.	3	1
Lindsay y colab. ¹	S., Sp., Cab.	2	2
	S., Sp., Cab., C Hum.	3	2
	S., Cab., C Hum	5	5
	Sp., Cab., C Hum.	3	1
Neter ⁴²	Sp., Cab.	5	5
	S., Sp., St., Cab	1	1
	Sp., Sd., Cab.	1	1
Eley ⁹	S., Cab.	6	6
Mc Intoch y colab. ⁹	S., Cab.	1	1
Neal ⁹	S., Cab.	18	16
Taylor ⁹	S., Cab.	1	1
Mortalidad: 59.30 %		86	51

Exclusivamente suero de conejo anti Pfeiffer tipo b

Birdsong y colab. ¹⁹	Con.	1	0
---------------------------------------	------	---	---

Suero de conejo anti Pfeiffer tipo b y sulfonamidas

Autor	Droga	Casos	Muertes
Sako y colab. ³²	Sd., Con.	1	0
Sako y colab. ³³	Sd., Con.	6	2
Smith y colab. ²⁸	Sd., Con.	14	1
	Sd., Spz., Con.	4	1
	Spz., Con.	8	0
Blumberg y colab. ⁴⁹	Sd., St., Con	1	0
	Sd., Con.	1	0
Lamm y Shulman ⁴¹	Sp., Sd., Con.	3	0
	Sd., St., Con.	2	1
	Sp., Con.	3	0
Scully y Maten ²⁴	Sp., Con.	9	4
Alexander ³ :			
1938-1939		14	6
1940	Sd., Con.	20	5
1941	Sd., Con.	16	2
1942	Sd., Con.	18	4
1943	Sd., Con.	3	1
Totales hasta 1944		87	19

Autor	Droga	Casos	Muertes
Birdsong y colab. ³⁹	Sd., Con.	7	1
Neter ⁴²	S., Sd., Sp., Con.	2	1
	S., Con	3	2
	S., Sp., Sd., Con.	2	1
	S., Sp., St., Con.	1	0
	S., Sd. Con.	1	0
Scott y Bruce ⁴	S., Sp., Sd., Con.	1	0
Valledor ⁴³	Sd., Sp., Con.	1	0
Turner ⁴⁶	Sd., Sp., Con.	20	10
Milia	Sd., Con.	1	0
	Sd., Sp., Con., Pen.	1	0
	St., Sd., Con., Pen.	1	0
Mortalidad:	23.88 %	180	43

Abreviaturas:

S. Sulfanilamida	Cab. Suero de caballo anti-Pfeiffer
Sp. Sulfapiridina	Con. Suero de conejo anti-Pfeiffer
St. Sulfatiazol	C Cob. Complemento de cobayo
Sd. Sulfadiazina	C Hum. Complemento humano
Spz. Sulfapirazina	Pen. Penicilina
Npr. Neoprontosil	Ssep. Soluseptazina

RESUMEN DE LA BIBLIOGRAFÍA MUNDIAL

Suero de caballo anti H. Influenzae	93.02 %
Sulfonamidas exclusivamente	62.36 %
Sulfonamidas y suero de caballo anti H. Influenzae	59.3 %
Sulfonamidas y suero de conejo anti H. Influenzae	23.88 %

Como puede verse en el cuadro anterior donde se resumen los resultados terapéuticos publicados hemos llegado a las mismas conclusiones terapéuticas publicadas que las obtenidas por el método experimental mediante la comparación estadística. La discriminación sobre cuál es la sulfonamida más útil para ser usada en el método mixto, cuya superioridad sale de lo anteriormente dicho, no es posible de hacerlo mediante el método estadístico, por no poder utilizarse series lo suficientemente amplias como para que las conclusiones sean ciertas.

Indudablemente es la sulfadiazina la sulfonamida que en el momento actual, parece ser la droga de elección, debiéndose esperar mayores datos —clínicos y experimentales— para poder juzgar la importancia de la sulfamerazina y sulfapirazina.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PROPUESTO POR ALEXANDER

- 1° Punción lumbar precoz ante la menor sospecha de existir un proceso meníngeo.
- 2° Inyección de sulfadiazina sódica por vía endovenosa o, si

ésto no es posible, por vía subcutánea según la técnica de Jorgensen ⁴⁸, si el líquido es puriforme.

3º Diagnóstico bacteriológico precoz mediante la reacción del edema capsular o la investigación de los carbohidratos específicos según la técnica más arriba señalada. Dosaje de glucosa en el l. c. r.

4º Afirmada la etiología a H. Influenzae, inyección de suero de conejo anti H. Influenzae tipo b, por vía endovenosa o intramuscular, dosificado en relación al contenido en glucosa del l. c. r.

5º Mantener niveles altos de sulfadiazina libre en sangre y en l. c. r., mediante dosis repetidas de la misma por la vía que sea necesaria.

6º Control de la evolución de la enfermedad mediante cultivos seriados en medios correctos y exámenes repetidos del l. c. r.

7º Pasadas las primeras 24 horas desde la inyección de suero de conejo, control de la suficiencia de la dosis del mismo utilizada de manera que permita un exceso de anticuerpos en suero según la técnica señalada; en caso contrario nueva inyección de anticuerpos y nuevo control a las 24 horas siguientes.

8º La mejoría deberá aceptarse por la positividad de los dos test señalados para el control de la dosis, el aumento de cloruros y de la glucosa en el l. c. r. y la persistencia del tenor de anticuerpos en el suero. La introducción de antisuero debe limitarse a la vía endovenosa o intramuscular en las primeras 48 horas; recién entonces, si no se cumplen los signos de mejoría anteriormente citados, se utiliza la vía intrarraquídea inyectando 25 mgrs. de N. por ella.

9º Alcalinización de la orina durante todo el tiempo de la sulfadiazinoterapia.

10º Si por razones de medios de laboratorio no se pudiera hacer la individualización rápida del germen, se deberá mantener una concentración de sulfadiazina en sangre de 15 mgrs. % y adecuado ingreso de líquidos hasta que el diagnóstico sea hecho o el antisuero obtenido.

LAS LLAMADAS MENINGITIS A FORMA CRONICA DE ALEXANDER ²⁶

El término crónica, ha sido utilizado por esta autora para designar el estado clínico del paciente, más que la duración del proceso. Difícil de definir, esta forma incluye a aquellos que exhiben intensa rigidez de las extremidades y el tronco adoptando con preferencia el opistótono. Esto representa las condiciones mínimas requeridas para la inclusión de un caso en esta forma clínica. Frecuentemente presentan los siguientes signos adicionales: temblor de las extremidades y síntomas que indican la existencia de daño en las células cerebrales.

Desde el advenimiento de las sulfonamidas, el uso de las más activas en este proceso y la dosificación en forma intensa y sostenida, la frecuencia de esta forma clínica ha aumentado en tal forma que, al com-

pararla con su rareza anterior, permite considerarla como una nueva forma clínica.

Los problemas que presenta a la clínica esta forma son de orden exclusivamente terapéutico. Las líneas generales establecidas para la forma aguda se cumplen en un todo, salvo en tres puntos.

1° *Vía de introducción del antisuero.*—Este problema no ha sido todavía establecido correctamente aún. Alexander ha observado casos que han evolucionado satisfactoriamente usando únicamente la vía venosa mientras que otros requirieron la vía intrarraquídea. Como solución transitoria del problema se ha propuesto retardar el uso de la vía intrarraquídea hasta que se haya demostrado la insuficiencia del suero por vía venosa y con la inyección previa un día o dos antes de heparina intrarraquídea. Ha motivado esta conducta el hecho observado que en un paciente con un gran número de bacilos y una gran concentración de polisacáridos en el l. c. r. la inyección de suero en el mismo produce un empeoramiento por lo menos inicial.

2° *Heparina.*—El uso de ella por vía tecal está indicada en los líquidos céfalorraquídeos de alto contenido proteico, en los que se teme la formación de tabicamientos o cuando se sospecha la formación de ellos. La dosificación a utilizar es de 1 c.c. de una solución conteniendo 10 mgrs. de la droga. En un caso de Alexander pudo demostrarse la bondad de este método. Siempre debe preceder al suero intrarraquídeo.

3° *Inyección de aire.*—Es un complemento del método anterior en el tratamiento de los bloqueos y debe ser siempre precedida por la heparina, dos días antes por vía intratecal. La técnica a utilizar es la ya clásicamente descrita para la encefalografía en el niño y con el aire inyectado pueden tomarse encefalogramas. Debe reservarse esta medicación para aquellos casos que no han cedido al tratamiento clásico complementado con el suero y la heparina intratecal.

PENICILINA

Inmediatamente a la introducción de este agente antibiótico en la terapéutica se le testó experimentalmente en todas las infecciones conocidas. Esta conducta fué motivada por dos razones de orden completamente distintos; por una parte la motivó un fin científico puro y por otra, uno inmediatamente práctico, ya que, la escasez de la penicilina en ese entonces, debía reservársela para aquellos casos en que ella era ciertamente eficaz. Las pruebas experimentales en aquel entonces efectuadas demostraron la ineficacia de la penicilina en las infecciones a Pfeiffer, con lo que las experiencias con penicilina en las meningitis a Pfeiffer fué nula.

Recientemente han comenzado a aparecer en la literatura casos tratados con ella, pero siempre asociada a sulfonamidas. La primer

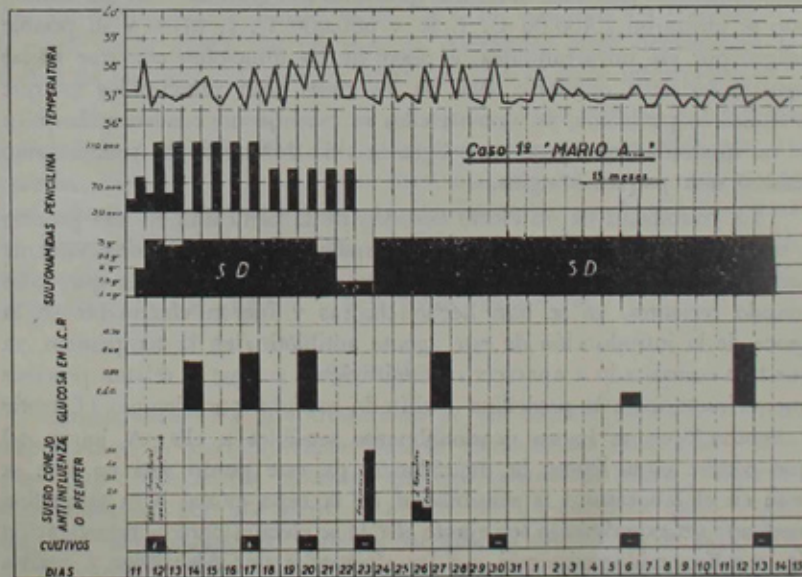
comunicación por nosotros conocida, fué la de Parke¹⁸, en que en un caso de meningitis a H. Influenzae, tipo f, fué tratada con sulfadiazina, sulfatiazol, transfusiones y penicilina intrarraquídea e intramuscular. Este autor al comentar su caso manifiesta: "...que aún cuando en este caso la penicilina contribuyó poco a la curación del paciente... un efecto sinérgico resultante de su administración en combinación con las sulfonamidas, no puede, sin embargo, denegarse". Casi simultáneamente, Bonaba, Portillo y Scolpini en el Uruguay⁴⁸, comunicaban un caso de meningitis a Pfeiffer curado mediante la asociación de penicilina y sulfadiazina. Poco tiempo después, Bonaba, Surraco, Caritat, Slovey y Fonseca comunicaban la curación de tres casos de 13, 16 y 17 meses de edad (uno de ellos se había injertado la meningitis a Pfeiffer sobre una a micrococcus catarrhalis anterior) que curaron con igual terapéutica. En ambos trabajos dichos autores afirman no poder sacar conclusiones definitivas, invitan a experimentar este nuevo tratamiento con el fin de poder sacar conclusiones definitivas y se inclinan a su favor, además de la influencia benéfica vista por ellos desde el punto de vista clínico, por falta de un método mejor de curación. Posteriormente Bonaba, Giampietro y Vidal presentaron otro caso de curación con igual asociación medicamentosa. Las dosis indicadas son grandes —en este último caso se utilizaron 1.400.000 U. I. R. y 680.000 U. I. M.— y su posible peligro por vía intrarraquídea, a pesar de las diluciones con que se la inyecta, no debe olvidarse. Así, de los casos aquí presentados en que se utilizó la penicilina, en uno de ellos se produjo un cuadro eclámptico de tal intensidad que puso en peligro la vida del enfermito y dejó como residuo una paquimeningitis.

La posibilidad de un efecto benéfico de la penicilina en este proceso —sobre todo si se la asocia a una sulfonamida potente y correctamente dada— no puede descartarse basándose en las experiencias que, aún cuando recientes, ya se han hecho clásicas y fueron efectuadas en la época de la introducción de este agente antibiótico en la terapéutica, ya que han comenzado a aparecer comunicaciones en que se relatan procesos que, refractarios a la penicilina —difteria maligna por ejemplo (Christie y Fenton⁴⁹)— se hacen ocasionalmente sensibles a ella. A juicio del que escribe estas líneas, la dilucidación de este punto está en que se teste en el laboratorio la sensibilidad de la cepa causal a la penicilina mediante un experimento semejante al que se efectúa para la investigación de la sulfonamidoresistencia y a los efectuados por Alexander y citados más arriba. La prueba citada aquí no se opone al uso de la penicilina combinada con una sulfonamida como ha sido propuesta por los autores uruguayos —sobre todo cuando no es asequible el suero de conejo tipificado o cuando el germen causal no pertenece al tipo b— sino que se continuaría su uso hasta el momento que el test propuesto determine la sensibilidad de la cepa causal a la penicilina.

En cuanto a los resultados en los casos propios no ha sido posible sacar ninguna conclusión cierta en favor del uso de la penicilina. En el caso 1º después de haber dado 1.500.000 U, el proceso estaba activo y el enfermo empeoraba después de 12 días de esta terapéutica con la adición de sulfonamidas y en el caso 3º, antes de estar bajo nuestro cuidado, había recibido 320.000 U. I. M. en 4 días y 3 grs. de sulfatiazol diarios, dosis que se amplió a 960.000 U utilizándose la vía tecal y se substituyó por sulfadiazina el sulfatiazol a pesar de lo cual llegó a nuestras manos con una forma crónica y se mantenía con gran cantidad de gérmenes en el l. c. r. en el momento de la seroterapia.

HISTORIAS CLINICAS

CASO 1.—Mario A., de 15 meses de edad. Unicos antecedentes personales que presenta, procesos diarreicos de escasa intensidad que fueron fácilmente tratados, amigdalitis a repetición, intolerancia al sulfatiazol y sulfamerazina que le ocasionan irritabilidad extrema e insomnio, y alergia al huevo y al chocolate. El 1º-VII, se le ve con una amigdalitis pultácea habiéndole precedido otros familiares con otros procesos gripales; se le medica con sulfadiazina a razón de 0.10 gr. por kilo de peso y por día. Niño indócil



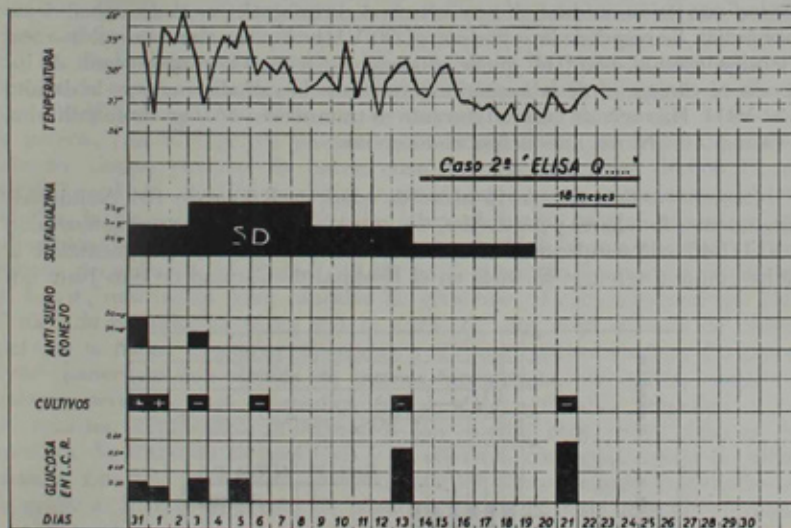
al extremo, toma mal la medicación, suspendiéndola cuando cae la temperatura al 2º día por dicho motivo. Permanece anoréxico y con su garganta no normalizada. El 5-VII vuelve la temperatura en forma intensa indicándosele sulfamerazina a 0.15 gr. por kilo de peso y por día, divida en 3 tomas diarias que toma bien. El proceso cede lentamente, limpiándose su garganta y entra en apirexia. El 10-VII se suspende la medicación, encon-

trándose irritado al extremo, siendo el examen imposible y atribuyendo esta irritabilidad a la droga. Estomatitis ligera. El 11-VII, en la siesta, aparece estrabismo interno del ojo derecho por parálisis del recto externo y se costata ligera rigidez de nuca. Se hace punción lumbar que da líquido a tensión, ligeramente turbio, albúminas aumentadas, 800 elementos por mm. cc. y al examen bacteriológico directo muestra gérmenes que por su características tintoriales y polimorfismo extremo le hacen afirmar al laboratorista (Dr. Belloc J.), la casi seguridad de ser Pfeiffer. La gran experiencia e idoneidad del mismo en el tema nos movió a aceptar su manera de pensar y nos movilizamos para obtener el suero de conejo anti H. Influenzae tipo b. Sabiendo que el Prof. Valdez había trabajado en Córdoba con un suero preparado con la técnica de la Alexander, nos pusimos en comunicación telefónica con él obteniendo la comunicación antes señalada²⁷, y no existiendo suero en los países vecinos (Chile, Uruguay y Brasil), de acuerdo a nuestra pesquisa hecha en ese entonces, se le pidió a Estados Unidos, cosa que fué posible gracias a la buena voluntad de la embajada norteamericana y de la casa Squibb productora del mismo. Se inició la medicación con sulfadiazina a 0.30 grs. por kilo de peso y por día, dividida en 6 tomas, cada 4 horas, se alcalinizó la orina con Citralka controlando la alcalinidad de la orina con papel tornasol y se inició la penicilina con 40.000 U. I. M., seguidas por 15.000 U cada 3 horas y 30.000 U. I. R. dos veces al día. Este dosaje tan elevado de la vía intrarraquídea fué motivada por un error en el cálculo de la solución siendo el efectuado el doble de lo planeado. 12-VII: se hace cultivo en medio de Levinthal-Lubinski que es positivo; glucosa en l. c. r., 0.55 gr.; sulfadiazina en sangre libre, 12 mgrs. %. Estado general, aproximadamente igual. En la tarde se instala anuria de 4 horas de duración a pesar de mantenerse la alcalinidad de la orina con la técnica antes señalada por lo que se atribuye a la escasa cantidad de líquido ingerido, pues desde la mañana se niega a alimentarse. Se hace una meduloclisís de 250 grs. de suero fisiológico con la técnica de Tocantin y juntamente se inyecta por la misma vía 100 c.c. de suero de un convalesciente de meningitis a Pfeiffer, cedidos gentilmente por el Dr. C. Peantoni, de Córdoba. Se baja la dosis de sulfadiazina a 1.5 gr. diarios momentáneamente. El dosaje de la penicilina es el anteriormente indicado. 13-VII: está el niño inquieto al extremo, alternando esta inquietud con períodos de sueño intenso. Se alimenta mejor. Sufre al parecer dolores de cabeza intensos. Subfebril. Igual medicación con la excepción que la sulfadiazina se ha vuelto al dosaje inicial de 0.30 gr. por kilo de peso y por día. A las 21 horas intensísima eclampsia con alta temperatura rectal (40°), e hipotermia periférica, cianosis de labios, orejas y uñas. Se la combate con balneaciones, aspirina, Causalón, punción lumbar, luminal sódico inyectable I. M., llegándose a inyectar en forma fraccionada 0.30 gr. del mismo, y finalmente anestesia con cloroformo que hubo que mantenerse durante dos horas y media. Las convulsiones duraron 6 y media horas. Durante todo ese período no ingerió sulfadiazina y se suspendió una dosis de penicilina. 14-VII: soporoso, saliendo con dificultad de su sueño para tomar su mamadera y la sulfadiazina. Se suspende la penicilina I. R. y se aumenta a 20.000 unidades cada 3 horas por vía I. M. El l. c. r., intensamente turbio con coágulos de fibrina; 0.55 gr. de glucosa en el mismo. 15-VII: ha desaparecido la somnolencia y el sopor. 17-VII: l. c. r., turbio y a tensión con 0.62 grs. de glucosa; el examen de sangre periférica da: Gl. 4.150.000; Gl. Bl., 11.400; hemoglobina, 66 %; V. Gl., 0.73; N., 34 %; Linf., 53 %; Mon., 2.5 %; Bas., 0 %; Eosin., 0.5 %. Cultivo del l. c. r. positivo. 20-VII:

la temperatura ha ido ascendiendo paulatinamente, sudores profusos en la tarde, el estrabismo continúa igual, el l. c. r., sigue siendo intensamente turbio con coágulos de fibrina, la glucosa es igual 0.62 gr., el más ligero movimiento de la aguja da un líquido que se hace sanguinolento y al introducirla se siente una sensación semejante a la observada en los adultos al atravesar la duramadre. Paquimeningitis medicamentosa por la penicilina? El empeoramiento clínico del niño a la temperatura observada hace pensar, recordando las anteriores intolerancias al sulfatiazol y sulfamerazina observadas con anterioridad en el niño, en procesos anteriores, en fiebre por la droga. Se resuelve sustituir la sulfadiazina por la sulfapiridina a razón de 0.24 gr. por kilo de peso y por día, dividida esta cantidad en seis tomas a intervalos de 4 horas. Desde el 18-VII se sigue la penicilina a 10.000 U. cada 3 horas I. M. En la tarde del día de hoy el niño está cianótico, pálido e inquieto, cosa que se acentúa al día siguiente (21-VII). 22-VII: igual, se disminuye la sulfapiridina a 0.15 gr. por kilo de peso y por día y se hace un contaje. 23-VII: hay una disminución intensa de Gl. R. (3.150.000) y de hemoglobina (50 %); la fórmula en: N., 80 %; Linf., 15.6 %; Mon., 4.2 %; Bas., 0 % y Eos., 0.2 %. La sulfapiridina en el l. c. r. es de 7 mgr. %, continuando éste intensamente turbio por una enorme cantidad de polinucleares. El cultivo es negativo. Sigue hipertónico. A las 20 horas llega el suero de conejo anti Pfeiffer, por lo que se suspende la penicilina, habiéndose totalizado 1.580.000 U. El suero se hace por vía endovenosa 35 mgrs. de N. de anticuerpo y 15 mgrs. por vía intrarraquídea. Ningún accidente. 24-VII: hoy es conocido el examen de sangre transcripto anteriormente e interpretado como una anemia por la sulfapiridina se vuelve a sulfadiazina a su dosaje inicial. Se encuentra mejor, coopera mejor al examen, juega por primera vez desde su enfermedad. El l. c. r., es todavía turbio. Casi todo el día ha pasado sin temperatura. Por un inconveniente en el laboratorio se perdió la cepa y no pudiéndose efectuar el control de la suficiencia de la dosis se hacen 15 mgrs. endovenosos y 10 mgrs. intrarraquídeos de N. de anticuerpo. 27-VII: el l. c. r. es hoy (no se le ha vuelto punzar desde el 24-VII) transparente, con sólo algunos coágulos de fibrina. Se para e intenta dar pasos. El estrabismo ha ido desapareciendo desde hace dos días y es hoy casi inaparente. Buen apetito. Por primera vez ha comido carne, masticándola con gusto y lleva sus alimentos a la boca sin ayuda. Se le manda a la casa de sus padres. 30-VII: cultivo negativo con iguales características del l. c. r. La mejoría se mantiene. Camina casi sólo. 6-VIII: Un nuevo cultivo con iguales características. La glucosa ha caído a 0.40 gr. a pesar de la intensa mejoría clínica observada; por tal hecho la proyectada suspensión de la sulfadiazina se deja sin efecto. Desde el 31 del mes pasado afebril. 3-VIII: l. c. r., con iguales características aunque con menos coágulos de fibrina; cultivo negativo, glucosa 0.65 gr. 16-VIII: se suspende la sulfadiazina. No ha dejado ninguna secuela el proceso. El tratamiento hecho es. sulfadiazina 51 grs., sulfapiridina, 6.90 grs., suero de convaleciente, 100 c.c., penicilina, 1.590.000 unidades y suero de conejo anti H. Influenzae 75 mgrs. (50 mgrs. endovenosos y 25 mgrs. intrarraquídeos).

CASO 2º—Elisa Q., de 18 meses de edad, únicos antecedentes, procesos gripales e intestinales sin importancia. Eutrófica. Comienza su enfermedad el 27-VII con temperatura alta, por lo que concurre al dispensario a nuestro cargo al día siguiente, donde se observa amigdalitis con temperatura elevada. Se indica sulfapiridina a una dosis de 0.24 gr. por kilo de peso y por día. Se la cita para dos días después. 30-VII: irritable, hipertérmica, garganta

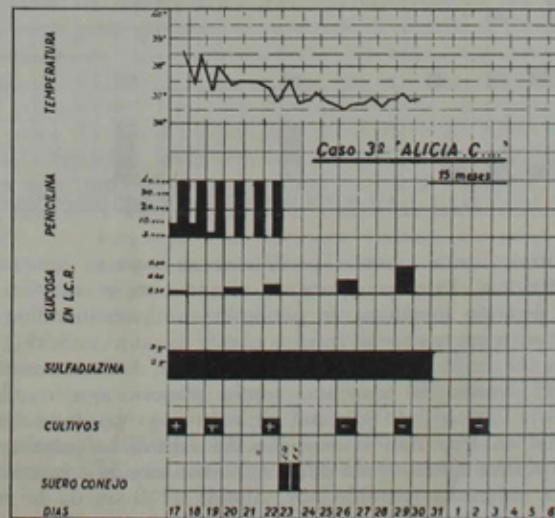
igual, se continúa con la medicación. 31-VII: rigidez de nuca, dolor a la flexión de los miembros inferiores en extensión. Se la interna en la Clínica del Niño del Hospital J. B. Iturraspe, efectuándose inmediatamente la punción lumbar que da líquido a tensión y ligeramente turbio. En la siesta llega el resultado del laboratorio que da: 0.72 gr. de glucosa y abundantes gérmenes con las características del Pfeiffer, se hace cultivo que al día siguiente al dar positivo confirma el diagnóstico bacteriológico de presunción. Se hacen 50 mgr. de N. de anticuerpo por vía endovenosa con reacción inmediata de temperatura alta, convulsiones ligeras, cianosis, espasmo de glotis y disnea. Se la trata con 1/4 c.c. de adrenalina subcutáneo profundo, aspirina, balneaciones, etc. Ceden todos los síntomas menos la temperatura que se mantiene a nivel de antes del suero (38°8). Se indica 0.30 gr. de sulfadiazina por kilo de peso y por día, dividida en 6 tomas y siendo la dosis inicial de 1 gr. Se alcaliniza la orina con Citralka. 1-VIII: febril,



disnea superficial, ligera cianosis periférica; su aspecto general hace un intenso contraste con el de ayer, pues sólo decansa en la cuna sin almohadas adoptando la posición meníngea en gatillo de fusil, resistiéndose a estar en brazos de la madre, no conoce al médico que le es muy conocido, se alimenta mal y está en un sueño del que es difícil sacarla. Los síntomas de rigidez son intensos y francos. Se hace una nueva punción que da líquido algo más turbio, con 0.30 gr. de glucosa; el cultivo es positivo; los gérmenes aislados del día anterior dan la reacción del edema capsular con el suero tipificado terapéutico diluido y sin diluir aglutinan rápida e instantáneamente. El suero de la enfermita extraído hoy, diluido 1:10 no da la reacción del edema capsular con los gérmenes y sin diluir lo dan en forma poco clara. 2-VIII: el hecho antes señalado, la ligera baja de la glucosa en el l. c. r. y el franco empeoramiento de la enfermita nos llevó a considerar la posibilidad de una nueva inyección de antisuero. La sulfadiazina libre en sangre es de 15 mgr. %. 3-VIII: se hacen 25 mgr. de N. de anticuerpo de suero de conejo. Se aumenta la sulfadiazina de 3 grs. diarios a 3.75 grs. Se hace cultivo. 4-VIII:

en la tarde de ayer se observa franca mejoría, sentándose la niña en la cama y pidiendo de comer. Hubo una ganancia de peso de 500 gr. en el día. El cultivo efectuado ayer es negativo. El l. c. r. es claro, con escasos grumos de fibrina al examen directo. 6-VIII: la mejoría se ha estacionado, se para en su cuna, desde hace dos días come purés, dice algunas palabras. El l. c. r. es casi cristalino, sin aumento de tensión, el cultivo es negativo. Edema ligero del dorso de ambas manos. Ligera hipertonia del miembro inferior derecho? El ligero aumento de la glucosa en el l. c. r. observado el 3-VIII se mantiene. La temperatura cae lentamente. 7-VIII: la reacción de la suficiencia de la dosis con el suero diluido 1:10 es hoy positiva. 9-VIII: se ha ido acentuando la anorexia ayer instalada, algo pálida, se baja la dosis de sulfadiazina a 3 gr. diarios. 10-VIII: examen de sangre periférica: Gl. R., 3.320.000, hemoglobina, 45 %; N., 70 %; Bas., 0 %; Eos., 2 %; Linf. 26 % y Mon., 3 %. 14-VIII: se reduce la sulfadiazina a 2.40 gr. diarios igual estado clínico. 19-VIII: Se encuentra en excelente estado clínico aunque algo pálida sin ningún signo que indique lesión residual, ni persistencia de la infección, estando afebril desde hace 4 días. Se suspende la sulfadiazina. 20-VIII: líquido claro, cristal de roca, a tensión normal, con 0.60 gr. de glucosa. No habiendo ningún signo de infección ni clínico, ni de laboratorio se suspende la sulfadiazina y se le da alta el 22-VIII. Ha recibido en total durante su tratamiento 60.9 gr. de sulfadiazina y 75 mgr. de N. de anticuerpo endovenosos.

CASO 3º—Alicia G., de 15 meses de edad, de Kilómetro 104, Ñandubay. Antecedentes familiares y personales, sin importancia. Comienza su enfermedad el 10-III-46, con temperatura alta, tos catarral y decaimiento, medicándole la madre con antitérmicos. Es vista en el Hospital de Caridad de San Justo dos



días después, internándosela en el mismo. La medican con 3 gr. de sulfadiazina diarios y antitérmicos. El 13-III, en vista del empeoramiento de la niña se agrega a la medicación instituida 20.000 U de penicilina por vía intramuscular cada 3 horas. El mal estado general se hace aún peor a pesar que la tem-

MILIA.—TERAPEUTICA de la MENINGITIS a PFEIFFER 101

peratura se mantiene entre 37°5 y 38°5. El 17-III le hacen una punción lumbar que da líquido a tensión y turbio por lo que aconsejan a la madre baje a ésta para su tratamiento. En la tarde del mismo día se ve a la niña con 38°7, intensamente pálida, con descoloración de las mucosas, intensa rigidez y extensión de la nuca en ángulo acentuado y adoptando en la mesa de examen espontáneamente la posición en gatillo de fusil. No se para, habiendo una hipotonicidad en ambos miembros inferiores que no sostienen ni siquiera parcialmente el peso de la nena. Se hace punción lumbar que da líquido a tensión acentuada, intensamente turbio, gran cantidad de gérmenes con las características del bacilo de Pfeiffer. Se efectúa cultivo que es positivo posteriormente. La glucosa es de 0.32 gr. Se indican 3 gr. de sulfadiazina por día (0.30 gr. por kilo de peso) repartidos en 6 tomas; se hacen 10.000 U. de penicilina I. R. y 5.000 U. I. M. cada 3 horas. 18-III: confirmado el diagnóstico sospechado con la positividad del cultivo, se pide a Buenos Aires el suero de conejo anti H. Influenzae, tipo b; existen en ésa 50 mgr. de N. de anticuerpo resto del pedido efectuado el año pasado y se solicita el envío del mismo. 19-III: estado general pésimo, la rigidez no ha disminuído, sigue adoptando en la cama la posición meníngea, en estado de sopor continuo es sacada con dificultad del mismo, reaccionando con gritos destemplados. El l. c. r. es más turbio que los dos días anteriores, a tensión, con 0.33 gr. de glucosa, gran cantidad de gérmenes al examen directo, cultivo positivo. Se hacen como los días anteriores 10.000 U. de penicilina I. R. 20-III: se baja la dosificación de la penicilina a 5.000 diarias la penicilina I. R. 22-III: salvo el hecho que toma mejor sus alimentos, la existencia de un ligero descenso de la temperatura y un aumento pequeño de la glucosa (0.36 gr.), el estado general sigue malo: el l. c. r., más turbio, gran cantidad de gérmenes, el cultivo es positivo. Hay 7 mgr. de sulfadiazina % en el l. c. r. 23-III: hoy llegó el suero de conejo del que se hacen 25 mgr. endovenosos y 25 mgr. intrarraquídeos. La inyección endovenosa fué seguida de intensa hipertermia, escalofríos, cianosis y colapso periférico que se medica con 1/4 de adrenalina, repetida a los 15 minutos, antiérmicos, abrigo, etc. Este cuadro cede en el plazo de 45 minutos. Se suspende la penicilina y se continúa con igual dosaje de sulfadiazina. Con una gota del suero se tipifican los gérmenes como pertenecientes al grupo b. 25-III: la prueba de la suficiencia de la dosis utilizada efecuada con el suero del enfermo no es francamente positiva. El estado general es mejor; se sienta en las faldas de la madre, pero no se sostiene sobre sus piernas, muy buen apetito, llora por la comida, reconoce al médico desde lejos recibéndolo con llantos y gritos, la temperatura ha ido descendiendo paulatinamente y ayer ha estado afebril. 26-III: la punción da un l. c. r. a tensión, que se acentúa con los gritos, la glucosa es de 0.40 gr., el cultivo negativo, y el líquido cristalino aunque con algunos grumos de fibrina. 29-III: se sostiene momentáneamente sobre sus piernas, sigue afebril, buen apetito, l. c. r. cristalino con escasos grumos de fibrina, glucosa de 0.50 gr. A pedido de la madre se le da de alta debiendo continuar con igual dosis de sulfadiazina. 2-IV: ha seguido afebril, ensaya algunos pasos, sigue muy pálida, excelente apetito, l. c. r., cristalino, sin grumos de fibrina. Se suspende la sulfadiazina. En total ha recibido previamente a nuestra asistencia 21 gr. de sulfatiazol y 64.000 U. de penicilina. I. M. y durante nuestra asistencia 51 gr. de sulfadiazina, 45.000 U. de penicilina I. R. y 280.000 U. I. M. Durante todo el proceso se alcalinizó la orina con bicarbonato.

COMENTARIOS

Valor terapéutico del suero de conejo anti H. Influenzae.—En nuestro primer caso la terapéutica instituida (sulfadiazina y penicilina intrarraquídea e intramuscular) sólo habían conseguido un ligero aumento de la glucosa en el l. c. r. y la obtención de un cultivo negativo, a pesar de lo cual el estado clínico del enfermito y el aspecto macroscópico del l. c. r. había empeorado, siendo, en éste último, imposible el contaje de elementos casi todos polinucleares. La introducción de la primer dosis de suero (50 mgr.), fué seguida dos días después por una franca mejoría clínica, aún cuando el l. c. r. persistió turbio; la segunda inyección de suero (vía I. R. e I. M.) de 25 mgr. acentuó esta mejoría en forma intensa y sostenida hasta al alta definitiva, aclarando el l. c. r. rápidamente. El segundo caso, de mayor gravedad, no reaccionó a la primer dosis de antisuero (50 mgr.), dosis que había sido calculada según el esquema propiciado por Alexander de acuerdo al contenido en glucosa del l. c. r., pero sí lo hizo cuando se efectuó la segunda dosis (25 mgr.) también por vía endovenosa. Este hecho nos inclinaría a apoyar la opinión de Smith y colab.²⁸, en favor de mayores dosis que las indicadas por Alexander. La reacción fué entonces dramática; la niña pasó rápidamente de un pésimo estado general a uno de aparente salud —a pesar de que la temperatura continuaba descendiendo lentamente—, siendo imposible retenerla en su camita y recorriendo toda la sala continuamente. El tercer caso —una forma crónica de Alexander— tuvo una mejoría clínica más lenta, pero siempre coincidente con la inyección del antisuero de conejo (25 mgr. endovenosos y 25 mgr. intrarraquídeos); no fué así la mejoría juzgada por los medios de laboratorio que fué instantánea; el l. c. r. pesó en tres días de un aumento intenso de la turbidez inicial a casi cristalino y de gran cantidad de gérmenes al examen directo y cultivo positivo, a ausencia de gérmenes al examen directo y cultivo negativo. Por los datos ligeramente reseñados aquí y con más detalles en las respectivas historias clínicas, podemos afirmar que el suero de conejo anti H. Influenzae tipo b, ha jugado un rol fundamental en la curación de nuestros enfermitos.

Valor de las sulfonamidas.—El retardo con que se hizo uso del suero de conejo con respecto al comienzo de la enfermedad, por motivos ajenos a nuestra voluntad, nos permiten utilizar a dos de nuestros tres enfermitos como metros clínicos para medir la eficacia de las sulfonamidas usadas aisladamente en el tratamiento de la meningitis a Pfeiffer. En el primer caso, la meningitis se instaló a pesar de un curso de tratamiento con sulfamerazina a dosis de 0.15 gr. por kilo de peso y por día, que se prolongó durante 5 días y posteriormente, como antes se señaló, el enfermito, a pesar de tomar una dosis altísima de sulfadiazina (0.30 gr. por kilo de peso y por día y con altas concentraciones de ella en sangre,

el enfermito había empeorado paulatinamente. En nuestro tercer caso durante una semana había sido tratado con 3 gr. diarios de sulfatiazol (0.30 gr. por kilo de peso) con un intenso empeoramiento clínico y de laboratorio, pues al comienzo de nuestra atención presentaba una forma crónica, con líquido turbio, intensa cantidad de gérmenes al examen directo, glucorraquia intensamente baja (0.32 gr.) e hipertermia alta. A pesar de todo lo dicho, en estos dos casos en que inicialmente se usó la sulfonamida sola pudo verse una acción cierta sobre la infección que, si no es posible de negar, no lo fué de la suficiente intensidad como para obtener la curación en ambos ni como para aconsejar su uso aislado en los procesos de mediana o intensa gravedad.

Valor de la penicilina.—Casi todo lo expresado con respecto a las sulfonamidas puede aplicarse a la penicilina. Los casos 1 y 3 son prueba de ello, aún cuando en el caso 3 no se utilizó la vía intrarraquídea antes de llegar a nuestro cuidado ni tampoco se utilizaron, sobre todo en el mismo caso, las dosis recomendadas por Banaba y otros autores uruguayos. El uso de las dosis altas de penicilina por vía intrarraquídea llevan implicadas la posibilidad de accidentes de suma gravedad semejantes al producido en nuestro caso 1 en que se produjo un intensísimo ataque eclámpico que pudo ocasionar la muerte del enfermo y posteriormente causó una paquimeningitis. La prueba de la relación de causa a efecto entre la penicilina y los accidentes antes citados, la da el hecho de que la inyección intrarraquídea de una pequeña dosis de penicilina grandemente diluída dos días después, produjo síntomas indicadores de la meningitis química sospechada: cefaleas intensas, inquietud, irritabilidad extrema, etcétera. En ninguno de los dos casos efectuamos la prueba de laboratorio para demostrar la sensibilidad de la cepa causal a la penicilina, prueba ésta que, a nuestro entender, podrá dilucidar el verdadero valor de este agente antibiótico en las infecciones a *H. Inflenzae* y servirá de índice para continuar su uso cuando se la haya comenzado a utilizar en un caso dado. En nuestros casos no pudimos demostrar ningún hecho que nos permita afirmar su acción en la curación obtenida.

Valor de la combinación sulfonamida-suero de conejo anti H. Inflenzae tipo b.—El éxito obtenido en nuestra pequeña serie de tres casos así como también la revisión de los resultados en la bibliografía mundial, donde se obtuvo una mortalidad con este método del 23.88 % contra 59.3 % con sulfonamidas y suero de Fothergill, 62.36 % con sulfonamidas exclusivamente y 93.02 % con el suero de Fothergill, nos mueven a suscribir el concepto de Alexander y otros autores que la terapéutica ideal en el momento actual, de las meningitis a Pfeiffer es el uso combinado de estos dos agentes, siguiendo las líneas anteriormente señaladas en este trabajo. Si la sulfonamida ideal es la sulfadiazina —como parece estar probado ser en forma experimental y clínica— para poderlo afirmar

en forma rotunda serán necesarios más datos que los existentes hasta el presente.

¿Es el contenido de glucosa en el l. c. r. guía cierta de la gravedad de una meningitis a Pfeiffer y de su evolución? No lo creemos así y sólo le damos un valor exclusivamente "indicador" después de estudiados nuestros casos y algunos de la literatura. Cuando un niño con un proceso infeccioso agudo del árbol respiratorio y medicado con dosis suficientemente altas y sostenidas de una sulfonamida activa en este proceso hace una meningitis a Pfeiffer (como en nuestro caso 1), el hecho que la glucosa en el l. c. r. no está grandemente descendida (0.55 gr.) no apoya el criterio que dicha cepa tenga una virulencia escasa y que la meningitis por ella causada sea de gravedad escasa y pasible de ser tratada exclusivamente con sulfonamidas sino, como lo prueba la evolución de nuestro caso, todo lo contrario. Por otra parte, es otra limitación de la glucorraquia como índice de la gravedad el que el diagnóstico y el tratamiento del proceso se haga en forma muy precoz (como en nuestro caso 3), pues siendo el descenso de la glucosa en el l. c. r. una hecho posterior y consecuencia de la infección, la evolución posterior del caso puede demostrar que ella es más intensa de lo juzgado y que la dosificación del suero efectuada basándose en ella, no está de acuerdo a la realidad. En cuanto al valor de ella como base para la evaluación de la marcha del proceso la aceptamos en un todo, señalando aquí que su normalización fué en nuestros casos una de los síntomas más tardíos de la instalación de la curación y sólo la normalización del aspecto macroscópico del l. c. r. fué más tardía.

Importancia de las formas crónicas.—Hemos señalado su relativamente gran frecuencia desde el advenimiento de las sulfonamidas y el hecho que su tratamiento está en estado experimental aún. Uno de nuestros tres casos llenaba todos los requisitos exigidos para ser clasificado como tal (caso 3) y otro puede ser considerado como entrando en dicho estado. En ellos no se utilizó dos de los tres agentes adicionales citados por Alexander a ser utilizados en estas formas: la heparina I. R. y la inyección tecal de aire, pues al evolucionar bien no requirieron dichos medios terapéuticos. El tercer agente citado por esta autora (suero de conejo intrarraquídeo) fué utilizado en los dos: en uno se le utilizó de entrada (caso 3) y en otro (caso 1) la segunda dosis de anticuerpo de 25 mgr. de N. anticuerpo —que fué parcialmente I. R.— fué seguida de una rápida disminución de la turbidez del l. c. r. y de una intensificación de la mejoría ya instalada.

Del hecho de la mayor frecuencia de las formas crónicas desde el advenimiento de las sulfonamidas y el que dichas formas sean en un gran porcentaje curables mediante el método de Alexander (sulfonamidas adicionadas del suero de conejo tipificado anti Pfeiffer) adicionado por los métodos complementarios antes citados en caso de necesidad,

debe incluirse que, como en los de nuestros casos, es posible mantener al niño en condiciones lo suficientemente buenas como para que, llegado el suero, éste sea todavía operante y se obtenga la curación.

A la no existencia del suero de conejo anti H. Influenzae en nuestro país debe agregarse su costo elevado (ochenta pesos por envase de 25 mgr. de N. de anticuerpo). La importancia y posibilidades de curación de la meningitis a Pfeiffer, así como los cuadros broncopulmonares producidos por el mismo germen, mediante el método de tratamiento propuesto por Alexander hacen que estos dos inconvenientes deban ser subsanados con urgencia en nuestro país.

RESUMEN

Con motivo de la presentación de tres casos de meningitis a Pfeiffer curados con sulfadiazina y suero de conejo anti Hemophilus Influenzae tipo b (dos de ellos también recibieron penicilina), el autor hace la revisión de los actuales conocimientos sobre esta infección. Sus resultados y los de la literatura mundial le permiten afirmar la superioridad del tratamiento combinado (esquema de Alexander) sobre los otros y la urgente necesidad de que el citado suero esté al alcance de todos en nuestro país. Propone un test de laboratorio con el fin de demostrar la sensibilidad de la cepa causal a la penicilina y la real eficacia del uso combinado de ella con las sulfonamidas, como recientemente ha sido propuesto.

SUMMARY

For the purpose of the presentation of three cases of H. Influenzae type b meningitis cured with sulfadiazine and H. Influenzae Type b rabbit serum (two of them received penicillin too), the author makes the review of the actual knowledge about this infection. His results and those of world's literature, make him to affirm the superiority of the combined treatment (Alexander's scheme) on the others and the urgent need that above mentioned serum be within reach of all people in our country. He proposes a laboratory test with the aim of showing the sensibility of the causal strain to the penicillin and so demonstrate the real efficiency of its use combined with sulfonamides, as recently been proposed.

BIBLIOGRAFIA

1. Lindsay, J. R. y Selinger, M. The treatment of meningitis due to hemophilus influenzae (Pfeiffer's bacillus). "J. Ped.", 1940, 17, 220.—2. Santa María, J. C. y Bolognesi, D. Meningitis a bacilo de Pfeiffer. "Rev. Ped. Ros.", 1936, 1, 69.—3. Alexander, H. E. Treatment of H. Influenzae infections and of meningococic and neumococic meningitis. "Am. J. Dis. Child.", 1943, 66, 174.—4. Scott, E. P. y Bruce, J. W. Influenzal meningitis. A report of a case with recovery. "J. Ped.", 1942, 20, 499.—5. Levinson, A. Practice of pediatrics. Brennemann, vol. IV, cap. 8, pág. 65.—6. Ford, F. Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence. Thomas Ed., 1937, pág. 425.—7. Neal, Jackson y Appelbaum, Meningitis to the influenzae bacillus Pfeiffer. "J. A. M. A.", 1934, 102, 513.—8. Elkeles, C. Contribución al estudio de las meningitis bacterianas de la niñez. La importancia del bacilo de Pfeiffer. "Arch. Arg. Ped.", 1938, IX, t. II, 544.—9. Cibils Aguirre, R.; Alzaga, S. y Calcarami, J. Meningitis a Pfeiffer curada con sulfanilamida "Arch. Arg. Ped.", 1940, 13, 469.—10. Ramón Guerra, U. Meningitis supurada por bacilo

- de Pfeiffer. Sulfamidopiridinoterapia. Curación. "Arch. Ped. Urug.", 1940, 11, 932.—11. *Trambusti*. "Riv. di Clin. Ped.", 1927, 25, 473.—12. *Wilkes-Weiss, D. y Huntington, R. W.* Treatment of influenzal meningitis with immune serum. "J. Ped.", 1936, 9, 462.—13. *Alexander, H. E.* Experimental basis for the treatment of hemophilus influenzal infections. "Am. J. Dis. Child.", 1943, 66, 160.—14. *Dochez, A. R.; Mills, K. C. y Kneeland, Y.* Variations of H. Influenzae during acute respiratory infections in chimpanzee. Proc. Exper. Biol. & Med., 1932, 30, 314. 15. *Nassau, E.* Consideraciones sobre la clínica y tratamiento de la meningitis por influenza. "Rev. Méd. Córdoba", 1944, 32, 380.—16. *Pittman, M.* Variations and type specificity in bacterial species hemophilus influenzae bacillus. "J. Exper. Med.", 1931, 53, 471.—17. *Pittmann, M. J.* "Exper. Med.", 1933, 58, 683. Citado por Parke (18).—18. *Parke, J. C.* Meningitis caused by type F hemophilus influenzae. Report of a case with recovery. "J. Ped.", 1945, 27, 567.—19. *Mc Lemore, Bridson; Weddell, J. R. y Whitehead, B.* Influenzal meningitis. "Am. J. Dis. Child.", 1944, 67, 374.—20. *Alexander, H. E.* Type b antiinfluenzal rabbit serum for therapeutic purposes. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1939, 40, 313.—21. *Alexander, H. E.; Craig, H. R.; Shirley, R. G. y Ellis, C.* Validity of etiological diagnosis of pneumonia in children by rapid typing from nasopharyngeal mucus. "J. Ped.", 1941, 18, 31.—22. *Fothergill, L. D.* "J. Ped.", 1935, 6, 374.—23. *Dingle, J. H.; Fothergill, L. D. y Chandler, C. A.* Imun., 1938, 34, 357.—24. *Scully, J. F. y Menten, M.* Treatment of influenzal meningitis with anti influenzal rabbit serum and sulfapyridine. "J. Ped.", 1942, 21, 198. 25. *Alexander, H. E.; Ellis, C. y Leidy, G.* Treatment of type specific hemophilus influenzae infections in infancy and childhood. "J. Ped.", 1942, 20, 673.—26. *Alexander, H. E.* Treatment of type b influenzal meningitis. "J. Ped.", 1944, 25, 517.—27. *Valdez, J. M.* Comunicación personal julio 1945.—28. *Smith, M., Wilson, F. y Hodes, R.* Treatment of influenzal meningitis. "J. A. M. A.", 1946, 130, 331.—29. *Boisvert, F. L.; Fonsek, M. y Grossman, M.* Intramuscular administration of anti hemophilus influenzal type b rabbit serum. Report of its use in three cases of influenzal meningitis. "J. A. M. A.", 1944, 124, 220.—30. *Dingle, J. H. y Seidman, R. L.* Specific polysaccharide cutaneous test for evaluation of serum therapy in influenzal bacillus meningitis. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1941, 46, 34. Citados por Alexander (13).—31. *Alexander, H. E. y Leidy, G.* Experimental investigations as a basis for treatment of type b hemophilus influenzae meningitis in infant and children. "J. Ped.", 1943, 23, 642.—32. *Sako, W., Steward, C. A. y Fleet, J.* Treatment of influenzal meningitis with sulfadiazine. "J. A. M. A.", 1942, 119, 327.—33. *Sako, W.; Steward, C. A. y Fleet, J.* Treatment of influenzal meningitis with sulfadiazine. "J. Ped.", 1944, 25, 114.—34. *Moir, R. A.* Response of Pfeiffer's bacillus meningitis to sulfapyridine. "Lancet", 1943, 1, 556.—35. *Nathhorst, H.* Influenzal meningitis. "Ann. Ped.", 1941, 157, 93.—36. *Roche y Caughey.* "Lancet", 1939, 2, 693. Citado por Romón Guerra (10).—37. *Iróis, M.* Meningitis a bacilo de Pfeiffer curada con sulfamerazina. "Rev. Ped. Córdoba", 1945, 7, 1.—38. *Schwarzenberg, J. y Montero Sierra, L.* Algunas observaciones de meningitis por bacilo de Pfeiffer. "Rev. Chil. Ped.", 1943, 14, 549.—39. *Del Carril, M. J.; Foley, G. Largaña, A. y Sojo, E.* Sulfamidoterapia en lactantes. "Rev. Chil. Ped.", 1942, 13, 701.—40. *Blumberg, M.; Tannenbaum y Gleich, M.* Advances in the chemotherapy of influenzal meningitis. "J. Ped.", 1944, 24, 182.—41. *Lamm, S. y Shulman, D.* Influenzal meningitis. A review of fifteen cases with two unusual cases reported in detail. "J. Ped.", 1944, 24, 408.—42. *Neter, E.* Observations on hemophilus influenzae (type b) meningitis in children. "J. Ped.", 1940, 20, 699.—43. *Valledor, R.* Meningitis debida a bacilo de Pfeiffer. "Bol. Soc. Cubana Ped.", 1944, 16, 58.—44. *Bazán, F. y Bortagaray, M.* Meningitis a bacilo de Pfeiffer curada con sulfonamidas. "Arch. Arg. Ped.", 1942, 13, 431.—45. *Knouf, E.; Mitchell, S. y Hamilton, R.* Survey of influenzal meningitis over a ten year period (1931-1941) "J. A. M. A.", 1942, 119, 687.—46. *Turner, M. J.* "J. Australia", 1945, 1, 219. Citado por Abt Year Book Ped. 1945.—47. *Jorgensen, G. M. y Greeley.* Subcutaneous administration of sulfadiazine. "J. Ped.", 1942, 21, 325. Edit. Rev. Sociedad Médica Santa Fe, 1943, 11, 159.—48. *Bonaba, J.; Surraco, N.; Portillo, J. M. y Scolpini, V.* "Arch. Ped. Urug.", nov. 1944, 15.—49. *Christie, A. B. y Preston, J. C.* Penicillin treatment of malignant diptheriae. "Brit. Méd. J.", 1946, 446, 433.