

## Tratamiento de la Meningitis Por Hemophilus Influenzae

Estado Actual de la Cuestión. — Nuevas Perspectivas, de  
Pronóstico. — Asociación Sulfamida-Penicilina.

Prof. Dr. José Bonaba,

Director del Instituto de Clínica Pediátrica e Higiene Infantil  
"Dr. Luis Morquio". Montevideo, Uruguay

(De la Revista Pediatría de las Américas)

En el conjunto de las meningitis supuradas, de tan variada etiología microbiana, el capítulo de la Meningitis por Hemophilus Influenzae (bacilo de Pfeiffer), constituye un tema de singular interés como lo demuestra la copiosa bibliografía que le ha sido dedicada, abordándolo desde los más diversos puntos de vista (casuístico, clínico, epidemiológico, bacteriológico, anatómico, diagnóstico, pronóstico y terapéutico), la relativa frecuencia de los casos y su extremada gravedad. Se acrecienta este interés para el pediatra, por la circunstancia de presentarse de preferencia en la infancia, de elegir sus víctimas entre los lactantes tiernos muy frecuentemente, de ofrecer un gran polimorfismo y atipismo clínicos, lo que dificulta su diagnóstico. Pero es indudable que de todos los aspectos del problema, el de mayor trascendencia, es el aspecto terapéutico, por la considerable gravedad de la afección abandonada a su evolución espontánea y por las favorables perspectivas que las nuevas adquisiciones terapéuticas permiten vislumbrar, de acuerdo con los satisfactorios resultados ya obtenidos con su empleo.

Este aspecto nos ha parecido suficientemente importante como para dedicarle particular atención y considerarlo con la extensión que merece. El advenimiento de la punción lumbar (Quincke, 1891), permitió reconocer dentro del complejo polimorfo de las afecciones encéfalo-meníngeas, las meningitis a líquido purulento: el descubrimiento por Pfeiffer, del bacilo que lleva su nombre, (1892) permitió su identificación en algunos de aquellos líquidos. Desde entonces quedó perfectamente reconocida como una entidad nosológica de etiología específica, la meningitis por bacilos de Pfeiffer, llamada también meningitis gripal o meningitis de la influenza (influenzae; meningitis de los autores de habla inglesa), o meningitis por hemophilus influenzae; aún cuando es muy discutible que la gripe sea producida por aquel microorganismo.

El empleo de las técnicas mencionadas que se han incorporado a las de uso corriente en la clínica diaria, la punción lumbar y el examen del líquido cefalorraquídeo, continúan siendo imprescindibles para establecer el diagnóstico precoz en forma segura y su realización periódica permite apreciar la evolución del proceso en

relación con la medicación empleada. La noción de la gravedad del pronóstico pudo establecerse ya desde las primeras observaciones: la casi totalidad de los casos fallecía, cualquiera fuere el tratamiento utilizado. Podríamos llamar a ésta, la primera etapa, que se ha prolongado hasta hace pocos años, **la etapa del 'diagnóstico** bacteriológico: la enfermedad muestra su polimorfismo clínico y su preferencia, por los lactantes. Su pronóstico es casi tan inexorable como el de la meningitis bacilar, comparable al de las meningitis a estreptococo hemolítico y a neumococos; de tiempo en tiempo, se observaba una terminación feliz, con o sin secuelas, ya en casos en los que no se había empleado ninguna terapéutica especial, con medicaciones variadas y de ningún modo específicas, de modo que era siempre discutible afirmar su valor curativo; los casos curados eran extremadamente raros en relación a los casos fallecidos; la circunstancia de que aquéllos eran publicados casi siempre, podría dar quizás una falsa impresión de mayor frecuencia que la real. Fuera de estas, contadas excepciones, en la que siempre podría discutirse la eficiencia de su intervención, el clínico no podía hacer otra cosa que asistir desarmado a la evolución fatal de la enfermedad. Corresponde a este período de numerosas publicaciones con la descripción **clínico-evolutiva** del proceso y con su estudio anatómico, dejando copiosamente documentada esta etapa de la afección durante la cual se sabía y se podía diagnosticar, pero que escapaba entonces a la eficiencia de nuestros medios terapéuticos, de importancia absoluta; junto a estas publicaciones de conjunto o de casos aislados, aparecen en las revistas médicas y más frecuentemente en las revistas pediátricas, la descripción de algunas observaciones terminadas por curación, eme eran así consignadas en mérito a su rareza excepcional. Nada más decepcionante que el pronóstico de la meningitis a Pfeiffer en esa época, que se prolongó hasta hace **DO**-cos años (1936), cediendo en gravedad sólo a la meningitis bacilar, pero aproximándosele mucho en el porcentaje, equivalente a 100 por 100 para ésta y de 96 a 98 por 100 para **aquella**. Tal es esta primera **v** larga **etapa**, cuadro sombrío, cuya realidad hemos vivido los pediatras de actuación algo dilatada y cuyo penoso recuerdo es difícil de olvidar; su terapéutica era un capítulo totalmente en blanco; nada podría decirse hojeé tuviera utilidad a propósito de su tratamiento, que en realidad no existía.

No sucede le mismo en el momento actual: el pronóstico de la meningitis DCT hemophilus influenzae ha sufrido un cambio radical en el sentido de la disminución de aquella cifra de mortalidad. Este descenso es bien **apreciable**, tanto que ya no es más comparable al de la meningitis bacilar, sino que se ha venido aproximando hasta casi alcanzarlo, al pronóstico de la más favorecida desde el **punto** de vista terapéutico, de las meningitis microbianas, la meningitis por **meningococos**. Quiere decir, pues, que los enfermos afectados de meningitis por bacilo de Pfeiffer, condenados hace apenas 6 a 8 años casi irremisiblemente a morir de su afección, tienen en la hora actual, mediante **la** intervención precoz, intensiva y suficientemente prolongada de los modernos recursos terapéuticos, muchas pro-

habilidades de curación, casi tantas como un decirse en el momento actual, que la meningitis por hemophilus influenzae sea más grave que otras meningitis microbianas, la meningitis por neumococo o por estreptococo hemolítico, por ejemplo, para no citar sino las más frecuentes. Este radical vuelco en el pronóstico, hecho comprobado universalmente, es una de las consecuencias más notables y casi maravillosas, de la aplicación al tratamiento de las meningitis, de las recientes adquisiciones de la quimioterapia y de la sueroterapia específica. No se ha llegado a este resultado de pronto y sin dificultades, sino penosa y lentamente, por verdaderos tanteos, modificando día a día los procedimientos, los productos utilizados, las dosis, la técnica de administración, el plazo de aplicación, la asociación medicamentosa, etc., de modo que puede decirse que el tratamiento de la meningitis por hemophilus influenzae, está lejos de haber sido definitivamente codificado, al punto que quienes tienen mayor experiencia en esta clase de enfermos, no coinciden en su conducta terapéutica, sino que difieren a veces en forma apreciable; los ensayos y las tentativas de obtener mejor resultado continúan aún en el momento actual. El tema está, pues, a la orden del día y ofrece al clínico y al investigador, un interés palpitante, precisamente por la circunstancia de no haber sido agotado ni mucho menos. Es indudable que estos notables resultados se deben a la utilización, cada vez más selectiva, de la sustancia a emplear, a la mayor precisión en cuanto a las dosis y a las vías de introducción de los compuestos sulfamidados por una parte y de la suero-terapia específica por otra, ya en forma aislada, ya en forma asociada. La cuestión, considerada hasta este momento, es ya, pues, considerablemente interesante y merece destacarse como un ejemplo más de lo que la investigación **experimental** (en el terreno de la quimioterapia y de la sueroterapia), puede contribuir al pronóstico de las afecciones humanas más graves. Esa modificación favorable del pronóstico, es notable y radical. Tal era el estado del asunto hasta hace muy pocos meses; desde entonces, con la utilización de la penicilina, una nueva perspectiva se vislumbra y sin poder todavía asentar conclusiones **definitivas**, los resultados obtenidos **autorizan** desde ahora a abrigar fundadas esperanzas en un mejoramiento del pronóstico de esta afección, tan extraordinariamente grave, sobre todo en los lactantes. La finalidad de esta **exposición es** principalmente la de dar a conocer en nuestro mundo pediátrico y divulgar en el mundo médico en general, nuestra incipiente **experiencia** en un tema que consideramos de gran importancia práctica.

I.—Visión de conjunto de las infecciones causadas por el Hemophilus Imfuenzae frecuencia, formas. Localizaciones Predilección por la infancia. Patogenia, Diagnóstico. Normas Terapéuticas.

Pfeiffer descubrió el germen que lleva su nombre, durante una epidemia de gripe y **creyó**; y su opinión fue durante cierto tiempo generalmente aceptada, que era el agente **etiológico** de aquella enfermedad. A pesar de que actualmente ya no se sostiene

aquella creencia, sin embargo, el cocobacilo descrito por Pfeiffer, no sólo conserva la denominación de *hemophilus influenzae*, sino que presta a algunas de las infecciones que produce, entre ellas las meningitis, el calificativo de gripales; nuevos ejemplos de errores consagrados por la costumbre en la nomenclatura médica. Si no es el agente causal de la influenza, sino sólo un germen de infección secundaria, las infecciones que produce el bacilo de Pfeiffer son frecuentes, variadas y pueden revestir extraordinaria gravedad, sobre todo en la infancia. Infecciones primitivas o secundarias, exclusivas o asociadas, constituyen un capítulo importante de la Patología Infecciosa y de la Clínica pediátrica. Una de las localizaciones mejor conocidas es, desde hace años, evidentemente la meningitis, pero estudios recientes han precisado la existencia y la variedad de otras muy diversas localizaciones. Se ha esclarecido también el rol patógeno del germen, su clasificación en tipos bacteriológicos y el mecanismo patogénico de la infección, que han culminado con la obtención de una sueroterapia específica de apreciable eficiencia.

El bacilo de Pfeiffer es un germen abundantemente difundido en la especie humana, siendo frecuente el número de sus portadores sanos. Hattie Alexander, lo investiga en un conjunto de 847 niños y lo encuentra en 217 o sea en el 25% de los casos (en la rino-faringe).

Se ha demostrado que el bacilo de Pfeiffer comprende cepas patógenas y cepas no patógenas (las primeras se encuentran en los sujetos afectados de una infección por dicho germen; las segundas, en las vías respiratorias de personas sanas). Las cepas patógenas producen en placas de agar-Levinthal un cultivo iridiscente, que no tienen las no patógenas; las primeras poseen cápsula; no así las segundas.

Las experiencias de Dochez y colaboradores parecen demostrar el pasaje en el chimpancé, bajo la influencia de la inoculación del virus del resfrío común, de las cepas no patógenas a cepas patógenas.

Margaret Pittman (1931) por medio de pruebas de precipitación y de aglutinación, clasificó las cepas patógenas en seis tipos designados a, b, c, d, e y f, poseyendo cada uno en su cápsula, un polisacárido específico. Sus investigaciones demostraron que las meningitis y las infecciones graves son producidas por el tipo "b".

Fothergill ha demostrado, mediante el estudio del poder bactericida de la sangre en personas de diferentes edades, que los adultos poseen más alto título de anticuerpos específicos y mayor inmunidad para las infecciones a *hemophilus influenzae* que los niños, lo que explica la mayor frecuencia y gravedad de éstas en la infancia.

Volviendo a la experiencia indicada de Hattie Alexander, los resultados encontrados sobre los 847 niños investigados, se distribuyen así: 176 eran no capsulados y 41 eran capsulados (es decir, el 5% de todos los niños). Los 41 niños se distribuyen así: casi la mitad, (17 casos), están gravemente enfermos: todos po-

seen el tipo "b"; menos de la mitad (13 casos), presentan infecciones de las vías respiratorias; la mayoría tiene el tipo "b", (9 casos); el resto (11 niños), no presenta signos de infección; en cinco, se encontró el tipo "b", en tres de los cuales existían infecciones respiratorias recientes. Alexander sugiere que un cierto número de niños curan de infecciones respiratorias a hemophilus tipo "b", sin tratamiento médico.

Las infecciones respiratorias producidas por el bacilo de Pfeiffer son: rino-faringitis, sinusitis, infecciones de las vías inferiores, desde la glotis hasta les alvéolos; se acompañan frecuentemente de septicemia, que explica la producción de ciertas complicaciones (meningitis, artritis, endocarditis, pericarditis, peritonitis, etc.) La bacteriemia es relativamente frecuente en las meningitis por hemophilus: 17 veces sobre 25 (Alexander), 7 sobre 8 (Neal, Jackson y Appelbaum); 4 sobre 7 (Hart) y 11 sobre 17 (Netter).

Las infecciones graves, más frecuentes en los niños y sobre todo en los lactantes, son las meningitis, las infecciones obstructivas asfícticas de las vías respiratorias y las neumonías, con pleuresía purulentas. Las infecciones obstructivas asfícticas de las vías respiratorias se caracterizan por su brusquedad de iniciación, su rapidez de evolución y su extraordinaria gravedad; han sido estudiadas por Lemierre, Sinclair y Alexander. El diagnóstico etiológico se hace mediante el examen bacteriológico del mucus faríngeo o el **hemocultivo**.

La neumonía, clínicamente idéntica a la neumocócica, puede ser producida por el hemophilus influenzae; cuando se produce en niños menores de un año, se acompaña generalmente de pleuresía supurada y de septicemia; su pronóstico es muy grave; la meningitis sobreviene con gran frecuencia; el diagnóstico se hace por el cultivo del mucus faríngeo, del pus pleural o de la sangre,

El tratamiento de elección de las infecciones a Pfeiffer en el momento actual parece ser la asociación de la sulfamidoterapia, cuya acción bacteriostática permite ganar tiempo para la defensa del organismo y la sueroterapia, que permite la administración rápida de los anticuerpos específicos. De las sustancias sulfamidadas, la más eficiente, según los resultados clínicos y la experimentación, es la sulfadiazina. Los sueros que han dado mejores resultados son los sueros específicos de conejo preparados por Alexander. La sueroterapia específica exige como procedimiento previo el diagnóstico bacteriológico con su clasificación tipológica, utilizando sueros específicos (reacción de la tumefacción de la cápsula, capsular Schwellung, de Neufeld). Alexander utiliza para apreciar la gravedad de la infección y determinar la cantidad de suero a inyectar, la reacción de las precipitinas; practicadas con suero o humores del enfermo y suero específico de uso diagnóstico; la formación de un anillo blanquecino en la superficie de separación de ambos líquidos, en 10 minutos, indica una infección grave.

El suero se dosifica en miligramos de nitrógeno por centímetro cúbico, nitrógeno correspondiente a los anticuerpos contenidos en el suero: 25 miligramos de N. corresponden a 5 c.c. de suero.

Alexander considera que la sueroterapia es ya suficiente cuando se observan anticuerpos en exceso en el suero del enfermo o cuando se hace positiva la intradermo-reacción con antígeno específico. El suero del enfermo a la dilución de 1 en 10, debe ser capaz de producir la aumefacción de la cápsula de una suspensión de hemophilus influenzae del tipo correspondiente.

## II.—Frecuencia de la meningitis por Hemophilus Influenzae.

La frecuencia de la meningitis por hemophilus influenzae es relativa y variable; relativa, estableciendo la comparación con las otras variedades etiológicas y variable, según las regiones, los momentos y según la edad en que sobreviene.

En general, su frecuencia es muy inferior a la de la meningitis tuberculosa, en todas las estadísticas: 682 meningitis tuberculosas contra 51 meningitis por hemophilus influenzae (estadística de Neal, Jackson y Appelbaum en 1934) ; 290 meningitis tuberculosas contra 78 meningitis por hemophilus influenzae (estadística de Fothergill y Sweet) ; 205 meningitis tuberculosa contra 100 meningitis por bacilo de Pfeiffer (estadística de Lindsay y colaboradores) . Esta diferencia se mantiene en todas las edades de la infancia, aún en los lactantes menores de 6 meses; 45 casos de meningitis tuberculosa en niños del primer semestre, contra 2 casos de meningitis por hemophilus influenzae (estadística de Livinson). Entre las meningitis supuradas, ocupa el 4º, el 3º y el 2º lugares, ocupando el primero en todas, el meningococo: así en las citadas estadísticas vemos que existen 625 casos de meningitis a meningococo contra 51 casos de meningitis a hemophilus influenzae (Neal, 1924), 1,216 meningitis a meningococo contra 111 meningitis a hemophilus influenzae (Neal y colaboradores, 1934); 160 casos de meningococo contra 78 a Pfeiffer (Fothergill y Sweet); 180 meningococo contra 100 a Pfeiffer (Lindsay); 5 casos de meningitis por meningococo en lactantes menores de 6 meses contra 2 por hemophilus influenzae (Levinson). Menos marcada y más variable es la diferencia de frecuencia con las otras variedades etiológicas de meningitis; parece ser de observación universal que, excluidas las meningitis por meningococos, las más frecuentes entre las meningitis supuradas corresponden al neumococo, al estreptococo y al bacilo de Pfeiffer, (209 por meningococo, 203 por estreptococo 111 por hemophilus influenzae en la estadística de Neal y colaboradores, 1,943 que comprende un conjunta de 1,739 casos de meningitis) pero no se ve siempre lo mismo en todas las estadísticas y en algunas existe un predominio de meningitis por hemophilus, es así que, por ejemplo, en la estadística de Fothergill y Sweet, se observan 78 casos por hemophilus influenzae contra 69 por estreptococo hemolítico y

39 de otra etiología; en la estadística de Lindsay se ven 100 casos por hemophilus; 73 por neumococos; 50 por estreptococos y 34 de otra etiología.

Relación del número de casos de meningitis por hemophilus influenzae a la totalidad de casos de meningitis supuradas:

Lindsay	100 sobre	537	(18 %)
Neal (1924)	51 sobre	778	( 6,4%)
Neal (1934)	11] sobre	1739	( 6,3%)
Fothergill	78 sobre	346	(22,5%;

Otro dato etiológico importante, que constituye una particularidad común a todas las meningitis supuradas no meningocócicas, es su considerable mayor frecuencia en la primera infancia, observándoseles mucho más raramente en segunda y tercera infancia y más raramente aún en épocas posteriores. Es, pues, una afección que se ve sobre todo en los servicios de lactantes. La curva de frecuencia de la meningitis se inicia en el segundo o tercer mes, aumenta hasta su máximo en el segundo semestre y luego decrece gradualmente hasta el tercero o cuarto año, después del cual es rara. Parece evidente que en estos últimos años se observa una exarcebación de la enfermedad, en muchos países, inclusive en el nuestro. De las estadísticas referentes al Uruguay citaremos la del Pelfort de 1923 a 1930: sobre 48 meningitis agudas purulentas en lactantes, hubo 25 casos a meningococo; 11 casos a Pfeiffer; 7 casos a neumococo; 5 casos por agentes indeterminados. La de Giannelli en 1934: sobre 41 casos de meningitis agudas supuradas en lactantes, 16 corresponden al neumococo; 10 al bacilo de Pfeiffer y 10 al meningococo. Damos a continuación la estadística de las meningitis supuradas en primera infancia, asistidas en el Instituto de Clínica Pediátrica y Puericultura "Dr. Luis Morquio" desde 1930 a 1943 inclusive:

Neumococo .....	34 casos
Meningococo .....	32
Hemophilus influenzae .....	19 "
Gérmenes indeterminados .....	7 "
Estreptoco .....	3
TOTAL .....	85 casos

La frecuencia de la meningitis por hemophilus influenzae es de 22 %.

La frecuencia de la meningitis por hemophilus influenzae primer año, decreciendo en el segundo y en el tercero:

1er. año 56 casos (66%)  
 2° año 16 casos  
 3er. año 13 casos

Total: 85 casos de meningitis supuradas.

La meningitis a Pfeiffer se distribuye así en nuestra estadística según la edad:

1er. año	13 casos
2º año	2 casos
3er. año	4 casos
Total	19 casos

por hemophilus influenzae.

Según los años se distribuyen así:

1930	.....	1 caso
1931	.....	0 "
1932	.....	0 "
1933	.....	2 casos
1934	.....	0 caso
1935	.....	0 "
1937	.....	1 "
1938	.....	3 casos
1939	.....	1 caso
1940	.....	1 "
1941	.....	7 casos
1942	.....	1 caso
1943	.....	1 "

El número ha aumentado en 1944, donde hemos visto 5 casos en lactantes y 2 casos en segunda infancia. Parecería que en el momento actual existiera un empuje epidémico de meningitis por hemophilus influenzae en nuestra ciudad y también según afirma Nassau, en muchos otros países. En Gotenburgo (Suecia) no fue referido ningún caso de meningitis por hemophilus influenzae desde 1925 a 1934; desde entonces hasta 1938 (4 años), fueron observados 7 casos; desde 1938 a 1940 fueron referidos 7 casos más.

Según Track, desde 1927 a 1939 en el Hospital de Niños de la Universidad de Yale (New Haven) se asistían aproximadamente unos 2 casos por año de esta enfermedad; desde 1939 este número aumentó hasta oscilar entre 10 y 15 casos anuales.

Según E. Nasseau, de la Sección Niños del Hospital Central de Emek, se ha visto en esa clínica un número más elevado que anteriormente: 2-casos en 1940; 2 en 1941 y 4 en 1942.

De modo, pues, hecho de observación universal, la meningitis por hemophilus influenzae puede ser observada en cualquier momento en forma esporádica y aislada, de tiempo en tiempo, con intervalos relativamente largos de ausencia; de cuando en cuando se producen pequeños empujes o exacerbaciones que abarcan cierto número de casos. Las estadísticas de diversas procedencias así lo demuestran.

En el momento actual y a partir de hace algunos años, existe una de esas exacerbaciones.

Las estadísticas coinciden también en general en consignar su mayor frecuencia en invierno y primavera, coincidiendo con el máximo de afecciones catarrales respiratorias agudas denominadas gripales.

En suma: la meningitis por hemophilus influenzae es de presentación esporádica y aislada, con empujes epidémicos, de importancia relativa, que parecen haberse hecho más frecuentes y difundidos en los últimos años; su edad de predilección es la primera infancia y sobre todo el primer año; en edades ulteriores es rara; entre las meningitis supuradas, es una de las más frecuentes, ocupando entre el 6 y el 25 % de la totalidad de los casos en las diversas estadísticas, compartiendo este máximo de frecuencia con el meningococo y el neumococo.

### III.—Iniciación y formas clínicas

Seremos muy breves en esta descripción, por considerar que sólo será útil condensar la copiosa casuística existente, en forma de exponerla de acuerdo con las más frecuentes modalidades señaladas.

Por su forma de iniciación, la meningitis por hemophilus influenzae puede clasificarse en las siguientes categorías:

I.—Aguda y primitiva: con síndrome meníngeo o encéfalo-meníngeo desde el principio, febril.

II. Aguda, pero integrando un cuadro infeccioso respiratorio o general, en el que el cuadro meníngeo es sólo un epifenómeno y en ocasiones se muestra incompleto y atípico. Es difícil decir si la meningitis es primitiva o secundaria.

III.—Francamente secundaria, asociada o tardía. La meningitis por hemophilus sigue a procesos diversos (neumonía, otitis, Sinusitis, etc.), y los complica.

Los tipos más frecuentes son los dos primeros; según los momentos predominan en una misma localidad, uno u otro.

Las formas clínicas son múltiples y susceptibles de diversas clasificaciones. La inmensa mayoría de los casos pertenece a la forma aguda de evolución rápida y la excepción corresponde a la forma sobreaguda, a la forma prolongada y a las formas complicadas y asociadas.

La forma aguda es la común: sus síntomas son los de toda meningitis aguda; su duración oscila en general entre 5 y 12 días hasta la terminación fatal. La curación es excepcional.

La forma sobreaguda es terriblemente rápida, evolucionando a la muerte antes de 2 o 3 días; es más rara.

Las formas prolongadas presentan mayor tendencia a la benignidad: unas se prolongan varias decenas de días (30, 40, 60) terminando unas por la muerte y otras por la curación, después de una evolución entrecortada de variadas alternativas y dejando a veces secuelas indelebiles. Estas formas, descritas en todos los países, son raras, sin ser excepcionales.

Las formas complejas, complicadas y asociadas, presentan particularidades que las singularizan; eran anteriormente motivo de publicación. Se trata de asociación con otras manifestaciones de la infección por hemophilus (artritis, endocarditis, etc.) o por otro germen distinto; de complicaciones meníngeo-encefálicas debidas al germen causal (tabicamientos, hidrocefalia, pio-cefalia etc.); de asociaciones con otros gérmenes en las meninges (co-existentes o sucediéndose en orden diverso, con neumococo, estreptococo, meningococo, diplococo mucoso, etc.) Se trata de eventualidades raras, pero todas ellas han sido observadas y descritas.

Consideramos innecesario extendernos más sobre este punto, así como también sobre la exposición detallada de la casuística existente que no haría sino confirmar con numerosos ejemplos las afirmaciones que dejamos consignadas.

#### IV.—Diagnóstico

El diagnóstico comprende tres procesos sucesivos: 1<sup>o</sup> la sospecha de la localización meníngea del proceso; 2<sup>o</sup> la afirmación de la existencia de una meningitis supurada y 3<sup>o</sup> la identificación del hemophilus influenzae en el líquido céfalo-raquídeo. La sospecha de la localización meníngea del proceso se basa en la agrupación de los síntomas encéfalo-meníngeos y de hipertensión intracraneana, en la valorización de cada uno de los síntomas existentes (según su intensidad, persistencia, etc.); en la gravedad y la prolongación inusitada de un cuadro febril que no encuentra su explicación adecuada; en síntomas particulares (gritos, temblores convulsivos parciales, parestias, rigideces anómalas, somnolencia, obnubilación, etc.). Se llega alguna vez, en désespoir de causa, por intuición más que por reflexión razonada, a practicar una punción lumbar que pone en evidencia una meningitis supurada.

La punción lumbar da salida a un líquido turbio, opalescente, más rara vez francamente purulento (segundo tiempo del diagnóstico). Este dato es ya sumamente importante, pero, dado que el tratamiento depende en gran parte del germen causal, será necesario disponer de laboratorios *que* puedan darle una respuesta precisa a la mayor brevedad posible. Desde los puntos de vista físico, químico y citológico, el líquido céfalo-raquídeo de la meningitis llamada gripal no se diferencia del de las otras meningitis supuradas; el diagnóstico diferencial es el bacteriológico (examen directo y cultivos) con las características conocidas que lo identifican en forma categórica.

La sucesión, el engranamiento, la oportunidad y el acierto y rapidez de estos tres procesos, dan la posibilidad del diagnóstico preciso y de la institución precoz de la terapéutica: observación clínica, orientada en la preocupación de meningitis posible; punción lumbar, que afirma o elimina la meningitis supurada; examen bacteriológico del líquido céfalo-raquídeo que identifica. ■el hemophilus.

Así orientada y realizado, el diagnóstico adquiere el carácter de un proceso de trascendencia vital.

No haremos sino mencionar los errores, por otra parte fáciles de evitar, que pueden ser sometidos, tomando por supurado o turbio un líquido algo apoléscente de una meningitis tuberculosa ni los errores de técnica bacteriológica elemental que hacen confundir un germen con otro y que pueden tener deplorables consecuencias. Los tres eslabones de la cadena que constituye el proceso diagnóstico son igualmente importante y a cada uno de ellos es menester consagrarles la necesaria atención.

#### V.—Pronóstico. Mortalidad

La meningitis por *hemophilus influenzae* tiene en la actualidad distinto pronóstico que anteriormente, hace sólo pocos años atrás siendo ello así, consideraremos en este capítulo, el pronóstico anterior, para apreciar el pronóstico actual en el capítulo del tratamiento, puesto que a éste se debe exclusivamente aquella modificación radical.

No hemos olvidado el pronóstico extremadamente grave de la meningitis gripal, consignado en todas las estadísticas mundiales, cuyas cifras excedían del 90% y alcanzaban en algunas el 98%. No tendría objeto el reproducirlas aquí; en todas las monografías y capítulos que le son dedicados se repite la misma afirmación por todos los autores. Las rarísimas excepciones, los casos de curación que de tiempo en tiempo aparecían en la literatura, no modificaban por cierto su pronóstico tan excesivamente severo. En nuestro país fueron consignados entonces cierto número de casos (Pelfort, Gianelli, Place, Carrau, Leone Bloise, Etchelar, Saldún); ni uno sólo terminó por curación.

Sin embargo, en estas cifras globales que expresan la mortalidad de la meningitis por bacilo de Pfeiffer, es preciso establecer alguna diferenciación en lo referente a la edad de los enfermitos. Como regla general puede establecerse que la edad rige en gran parte tanto la frecuencia como la gravedad de la meningitis por *hemophilus influenzae*; del mismo modo que es cierto que en términos generales puede decirse que es una enfermedad del lactante, así también puede agregarse que es en la primera infancia cuando su gravedad es máxima y que esta gravedad es tanto mayor cuanto menor es la edad: en el primer semestre la mortalidad era prácticamente total; las curaciones en el segundo semestre, excepcionales; lo eran algo menos en el segundo y en el tercer año.

Después del tercer año, los casos de curación ya no son tan raros. Recorriendo la literatura en esta etapa primera del pronóstico y de la terapéutica, se encuentra cierto número de casos, de indudable autenticidad, terminados por curación; las medicaciones utilizadas han sido diversas y en forma alguna específicas ni de acción constante, por lo cual es preciso ser prudentes antes de

afirmar su eficacia. Citaremos el caso de Julien Marie y Pretet, en el que se utilizó la bacterioterapia intrarraquídea; los de Paiseau, Tournat y Patey; Nobécourt y Ducas, Duncan y Web; Nassau, etc. En nuestro país, en esa época no fue observado ningún caso de curación en el lactante; en los niños mayores Etchelar refiere un caso de curación sin ningún tratamiento, observado en la Clínica del Profesor Carrau (niño de 9 años). Tal es el balance de esta primera etapa. La terapéutica era un capítulo en blanco.

#### V.—Terapéutica.

Hoy es un capítulo en plena evolución y en rápida transformación: contiene ya numerosos hechos afirmativos, y permite vislumbrar fundadas esperanzas de una solución satisfactoria, comparable o superior a la que han recibido otras meningitis supuradas, por estreptococo, por neumococo y por meningococo. La terapéutica ha revolucionado en tal forma el pronóstico de la meningitis por *hemophilus influenzae* que no puede considerarse a éste independientemente de aquélla, a tal punto es verdad en el momento actual que el porvenir de un niño afectado de esta enfermedad depende en gran parte de la terapéutica que le sea aplicada. Pero es indudable también que todavía este capítulo no ha sido terminado en forma definitiva; que la utilización de las medicaciones no ha sido codificada todavía, de modo de contar con el consenso unánime, que las armas que la terapéutica pone a nuestra disposición son eficaces y múltiples, pero que todavía estamos aprendiendo a emplearlas a fin de obtener el máximo rendimiento en eficiencia.

#### Sulfamidoterapia

Nos ocuparemos en primer término de la sulfamidoterapia. La meningitis por *hemophilus influenzae* benefició desde un principio de esta medicación y no tardaron en conocerse los primeros casos felices; la serie continúa todavía y en todas las regiones del globo aparecen las reseñas de las curaciones obtenidas; en esta etapa creemos que la mayoría de los casos favorables se publica; la literatura es felizmente ya copiosa. Pero es tal la diversidad de las circunstancias en que la medicación es empleada (momento de iniciación, producto utilizado, vía de administración, dosis, prolongación de su empleo), que no es siempre fácil formarse exacto criterio sobre el cuál debiera ser la conducta a seguir frente a un caso determinado. Por otra parte, si es relativamente fácil tener una idea aproximada del número de curaciones, no lo es tanto apreciar el de los casos desgraciados, lo que nos permitiría tener una apreciación justa de la modificación que el propósito ha experimentado. La experiencia de los distintos autores no es coincidente ni tampoco el juicio que éstos hacen de la eficiencia de los sulfamidados ni del compuesto a preferir,

ni de la vía a utilizar. Un primer hecho parece estar fuera de discusión: la posibilidad de obtener en cierto número de casos, la curación, mediante el empleo exclusivo de sulfamidados. En cuanto a la frecuencia con que se obtienen esos resultados, la opinión es variable; desde quienes opinan que en realidad pocas ventajas ha dado la sulfamidoterapia, sobre todo en los niños menores de dos años, hasta quienes creen que a ésta debe atribuirse el resultado favorable, aún en aquellos casos de asociación sulfamido-suero-terapia.

En cuanto al compuesto sulfamidado de elección, unos consideran la sulfamilamida, otros la sulfapiridina, el sulfatiazol o la sulfadiazina; en lo referente a las vías de administración, algunos sólo emplean la vía oral, otros la intravenosa y otros las asocian, contemporánea o sucesivamente. En cuanto a las dosis, se han dado dosis más bien pequeñas (de Ogr. 10 a Ogr. 20) ; dosis más elevadas (hasta Ogr. 40 y Ogr. 60 por kilo), con el contralor de contralor de la dosificación en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo. En la imposibilidad de referir todos los resultados publicados, referiremos muy brevemente algunos: Neal, Appelbaum y Jackson, en 1940, relatan una serie de 29 enfermos con 14 curaciones, tratados con sulfapiridina, sulfapiridina sódica y suero de caballo anti-influenzae; en 5 de los casos que curaron sólo se empleo la quimioterapia. Sako, Stewart y Fleet, en 1942, sobre 7 enfermos sólo tienen 2 muertes; en todos fue empleada la sulfadiazina y suero anti-influenza. Knouf, Mitchell y Hamilton presentan la experiencia de "Los Angeles Country Hospital", de 1931 a 1941, comprendiendo 63 casos. Los clasifican en 4 grupos, según la terapéutica; el primer grupo fue tratado en forma sintomática; el segundo grupo fue tratado con suero de caballo de Fothergill anti-influenza; el tercero con este suero y además sulfanilamida (de estos tres grupos, comprendiendo 51 enfermos, sólo curó uno) ; el cuarto grupo fue tratado con sulfapiridina y suero Fothergill: comprende 12, casos de los cuales curaron 10. Dado que "los enfermos, que recibieron suero de Pothergill exclusivamente fallecieron todos (en número de 32), los autores atribuyen los buenos resultados obtenidos en los enfermos del grupo 4<sup>o</sup> a la sulfapiridina y no al suero.

Lamm y Shulmah hacen un estudio sobre 15 casos y se refieren a otros 2, en total 17 casos, de los cuales curan 9 y los 2, en total 11; estos autores emplean como tratamiento I de rutina sulfamida y suero de conejo; se trata, pues, de una terapéutica asociada, pero nos parece interesante consignar la forma como realizan la sulfamidoterapia: empiezan por inyecciones intravenosas de sulfapiridina sódica al 5% (a la dosis de 2 o 3 gramos, según peso y edad); cuando el enfermo tolera la medicación por boca, se inicia la administración oral de sulfapiridina en dosis fraccionadas, calculando sobre la base de 1½ grano a 2 granos por libra (aproximadamente de 15 a 20 centímetros por kilo de peso); si el resultado fuera satisfactorio, se substituye la sulfapiridina por

la sulfadiazina y el sulfatiazol, empleados alternativamente; a medida que la mejoría se establece, se reduce gradualmente la dosis de sulfamida, pero ésta es continuada hasta dos y tres semanas después que los cultivos del líquido se han vuelto estériles y el cuadro clínico es satisfactorio: la cesación demasiado temprana de la quimioterapia conduce a la reactivación de la meningitis.

Welch y Sreewart consideran la sulfadiazina como la droga de elección para las meningitis meningocócicas, neumocócicas y de la influenza; para obtener rápidamente una concentración eficiente, las dosis iniciales deben ser altas y de preferencia por vía intravenosa; dosis de 4 a 6 gramos por libra de peso (de 45 a 65 centigramos por kilo) fue necesaria en los niños; la vía intravenosa debe continuarse durante 1 a 2 días y la dosis diaria puede distribuirse en tres veces o administrarse por gota a gota continua; luego se continúa por vía oral hasta su completa curación. El Comité de procedimientos terapéuticos para las enfermedades infecciosas agudas de la Academia Americana de Pediatría aconseja a la vez sulfamida y suero Alexander: una dosis inicial masiva de sulfanilamida (dos miembros del Comité prefieren la sulfadiazina) suficiente para elevar la concentración sanguínea a 10 o 20 miligramos por cien.

Winters y Janney dedican un importante estudio al empleo de la sulfadiazina en la terapéutica pediátrica, del cual sólo extraeremos algunas conclusiones que nos interesan para el tema que tratamos: consideran que la sulfadiazina es el fármaco de elección en prácticamente todos los tipos de meningitis bacteriana, por hemophilus influenzae inclusive; la sulfadiazina pasa fácilmente al líquido céfalo-raquídeo, de modo que la concentración en el mismo es, por lo general, mayor que los dos tercios de la concentración sanguínea.

Lindsay, Rice y Selinger en una revista de 108 casos muestran que el empleo de suero específico y complemento con adecuada medicación coadyuvante, ha reducido el coeficiente de mortalidad desde 97% a 83% y que si se asocia la quimioterapia (sulfanilamida y sulfapiridina) la mortalidad desciende a 54% (sobre 13 casos).

Blemborg, Tannebaum y Gleich, del Harlem Hospital of New York, recomiendan la asociación suero Alexander-sulfadiazina (sulfadiazina sódica en solución acuosa al 5% y en dosis de 0.20 centigramos por kilo, por vía venosa, iniciando el tratamiento con una dosis igual a la mitad de las dosis diarias y fraccionando éstas en intervalos de 4 horas; esta terapéutica va combinada con infusiones continuas de solución de glucosa al 5% en suero fisiológico; obtenida la mejoría clínica y humoral se continúa el tratamiento con sulfadiazina por vía oral hasta curación).

Alemán refiere 18 casos tratados exclusivamente con sulfanilamida, con una mortalidad de 72%.

Casos aislados de curación con sulfamidas han sido referidos por diversos autores (Cibils Aguirre, Alzaga y Calcarani; Castellanos, Galán y Hernández, Hamilton y Neef; Mac Lean, Wods y Henderson, Calzadilla; Aballi; Bazán y Bortagaray; Vallador; A. Greco, etc., etc.)

La cantidad global de sulfamida en peso que llega a ser administrada a estos enfermos es considerable, oscilando desde muchas decenas a varias centenas de gramos. Se han descrito accidentes tóxicos (erupciones, anemias, agranulocitosis, etc.), que cesan al cesar la medicación.

En el Uruguay han sido descritos algunos casos de curación mediante la medicación sulfamidada exclusiva por Rebagliatti; Ramón Guerra; Aleppo, Iglesias, Norbis y Caritat. Estos últimos autores presentaron a la Sociedad Uruguaya de Pediatría dos casos, de 21 meses y de 3 años de edad, terminados por curación completa, después de haber recibido el primero 116 gramos de sulfatiazol en 26 días y el segundo 118 gramos de sulfapiridina, amén de dosis menores de sulfatiazol por vía oral y prontosil por vía intra peritoneal.

#### Sueroterapia

Aún cuando las tentativas de bacterio y sueroterapia datan de muchos años atrás (Wollstein, 1911), los progresos estimables y efectivos de la sueroterapia específica son debidos a su turno a los progresos en la técnica bacteriológica, que permitió diferenciar los 6 distintos tipos de hemophilus influenzae y la frecuencia relativa de éstos en los casos de meningitis. Estos trabajos se debieron a Margaret Pittman, quien estableció en 1931 que en las meningitis, en la gran mayoría de los casos, la cepa corresponde al tipo B. y que sólo muy raras cepas pertenecen a los tipos A y F. Las cepas meníngeas son S (smooth) y encapsuladas, mientras que las cepas respiratorias son R. (rough) y no capsuladas. Estos trabajos confirmados por Ward, Wright y Fothergill permitieron obtener anti-sueros de alto valor terapéutico. Estos autores demostraron la necesidad de asociar al suero el complemento (de cuis o humano).

Ya hemos señalado los resultados obtenidos por Lindsay y colaboradores. 1\* etapa, sin terapéutica: 7B fallecidos sobre 77 casos (mortalidad 97%). 2^ etapa: suero específico y complemento: 15 fallecidos sobre 18 casos (mortalidad 83%). 3\* etapa: suero específico, complemento y sulfamida: 7 fallecidos sobre 13 (mortalidad: 54%).

Silverstone, Faser y Snelling publicaron en 1937 sus resultados siguiendo el método recomendado por Fothergill: suero de caballo anti-influenza por vía intravenosa y suero de caballo anti-influenza y suero humano (complemento) por vía intrarraquídea; sobre 36 enfermos fallecen 26 o sea, mortalidad de 72%. En la serie anterior la mortalidad alcanzó 98%. Silverstone y Brawn publican en 1940 un estudio sobre 65 casos, en los que además de.

la suero-terapia utilizan en algunos la sulfanilamida y la sulfapiridina; en conjunto, de 65 fallecieron 50, es sea una mortalidad de 76 %. Vemos, pues, que ya la mortalidad se había reducido mediante la suero-terapia antes de la sulfamido-terapia y que los resultados obtenidos después de la introducción de esta última nos son bastante convincentes como para recomendar su empleo exclusivo; por este motivo los **autores** consideran preferible el uso combinado de los dos procedimientos más bien que el uso exclusivo de la suero-terapia o de la quimio-terapia.

Estas estadísticas muestran, pues, en esta etapa de la suero-terapia, un apreciable descenso de la mortalidad, hasta 83% y 76%, pero mientras que en la estadística de Lindsay y la sulfamido-terapia reduce la cifra a 54%, en la de Silversthone no se observa reducción.

Una nueva etapa se inicia con los estudios de Hattie E. Alexander y **colaboradores**, desde 1939. Basándose en los trabajos de **Margaret Pittman** que había caracterizado seis **tipos** del hemophilus influenzae mediante reacciones de precipitación, pudo demostrar que, mediante una técnica idéntica a la de Neufeld para los neumococos, se pueden identificar y diferenciar los tipos del hemophilus influenzae en los líquidos orgánicos (tumefacción de la cápsula, conteniendo un hidrocarbonado específico, del que depende a la vez la especialidad del tipo microbiano y su capacidad de invadir el organismo). Pudo demostrar además, que se pueden producir sueros ricos en anticuerpos específicos protectores (anticuerpos anticarbohidratos), cuya riqueza en miligramos de **nitrógena** anticuerpo sustancia activa puede determinarse exactamente y expresarse por centímetro cúbico, exactamente como para con el neumococo; en la infección por hemophilus influenzae como en la infección por neumococo, el anticuerpo formado por el conejo es superior al de caballo. Los anticuerpos constituyen un factor esencial del proceso de curación de los enfermos y la cantidad de anticuerpos que deben suministrárseles a éstos depende de la gravedad de la infección y cuando la cantidad necesaria ha sido alcanzada, se puede apreciar en el suero del enfermo un exceso de anticuerpos. En la aplicación del tratamiento, Alexander introduce dos procedimientos de rutina: la tipificación del hemophilus mediante la tumefacción capsular por el anti-suero específico y la determinación del exceso de anticuerpos libres en el suero, mediante la capacidad de éste de determinar la tumefacción de las cápsulas de una suspensión del hemophilus influenzae o la intradeterminación con el hidrocarbonado específico. Alexander considera que cuando el suero del enfermo diluido al 1/10 produce la tumefacción de la cápsula, existe un exceso de anticuerpos en el suero. Los autores han tratado 75 casos con sulfamida y anti-suero específico de conejo: 57 casos curaron (76%); 13 casos murieron (24%). En 34 enfermos el suero fue inyectado en las venas; en 41 fue inyectado en las venas y en las meninges. La can-

tividad de suero indicada en cada caso está en relación con la gravedad y se aprecia por la dosificación de la glucosa en el líquido céfalo-raquídeo, como la indica el siguiente cuadro:

Menos de 10 centigramos 0/00 de glucosa en el líquido c. r.	1 curación 6 muertes
De 10 a 15 centigramos	1 curación 2 muertes
De 15 a 20 centigramos	3 curaciones 1 Muerte
De 20 a 30 centigramos	8 curaciones 1 Muerte
De 30 a 40 centigramos	8 curaciones 1 Muerte
Más de 40 centigramos	9 curaciones 1 Muerte

Los autores han establecido una escala de dosificación de suero a inyectar (expresada en miligramos de ázoe anticuerpo), en relación con la cifra de la glucosa en el líquido céfalo-raquídeo:

Si el líquido contiene menos de 15 miligramos de glucosa por 100, la cantidad indicada en 100 miligramos de glucosa, 50 mgrms. de N. anticuerpo. (10 c. c.)

Si el líquido contiene de 15 a 25 miligramos de glucosa, 75 mgrms. de N. anticuerpo. (15 c. c.)

Si el líquido contiene de 25 a 40 mgrms. de glucosa, 50 mgrms. de N. anticuerpo. (10 c. c.)

Si el líquido contiene más de 40 mgrms. de glucosa, 25 mgrms. de N. anticuerpo. (5 c. c.)

Una hora después de inyectar el suero, se hace con el suero del enfermo la prueba de la tumefacción capsular de una suspensión del hemophilus influenzae.

Si no existe exceso de anticuerpos en el suero del enfermo, se da una nueva dosis adicional de 25 miligramos de ázoe y se vuelve a examinar el suero una hora después. En general la administración intravenosa de suero se limita a un período de 48 horas; si después de este plazo la mejoría no es satisfactoria, una dosis de anti-suero (5 c. c. 25 mgrms, de N. anticuerpo) se inyecta en las meninges.

**(Continuará).**