

## **ORIGINALES**

HOSPITAL DEL NIÑO JESUS - MADRID

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Director: Dr. G. Gutierrez Barneto

### **SUCCINATO DE CLORAMFENICOL Y GAMMA GLOBULINA EN LA TERAPIA ANTI-INFECCIOSA INFANTIL**

Dr. J. L. RUIZ DE AZUA

EN esta era de la terapéutica en que las asociaciones antibióticas son un hecho común, intentamos comprobar, mediante el presente trabajo, la eficacia terapéutica, puesta de relieve últimamente, y derivada de su sinergismo de acción, de dos elementos diferentes: de una parte, un antibiótico, el cloramfenicol, cuyos preparados modernos por vía parenteral han demostrado ser altamente eficaces; de otra parte, un factor inmunológico, la gamma globulina, cuyas relaciones con las fracciones del plasma portadoras de los anticuerpos son muy estrechas.

El cloramfenicol, primero de los antibióticos de amplio espectro descubiertos, se acreditó inicialmente como insustituible para el tratamiento de las infecciones tíficas, en las cuales sigue siendo todavía el antibiótico de elección. Pero posteriormente, y a medida que se pre-

cisaban mejor sus indicaciones, su uso fue extendiéndose hasta alcanzar sus indicaciones terapéuticas a un gran número de afecciones causadas por gérmenes sensibles al mismo. El cloramfenicol se caracteriza por un amplio espectro de actividad que abarca, principalmente a cocos y bacterias gramnegativas y rickettsias, habiéndose demostrado además su actividad en clínica contra cepas de estafilococos y estreptococos resistentes a la penicilina, estreptomina y tetraciclina, así como su efectividad frente a la mayor parte de las cepas de proteus.

Otras ventajas derivadas de su uso eran la ausencia prácticamente de toxicidad a las dosis terapéuticas habituales, así como la rareza de hallazgos de resistencia de los gérmenes a este antibiótico. Se explica así la difusión que la terapéutica por vía oral con este anti-

---

Agradecemos a Laboratorios Hubber, S. L. la atención tenida con nosotros al suministrarnos sus preparados Vitamicina Inyectable fuerte y Gamma Globulina Hubber que son los que hemos utilizado en el trabajo objeto del presente estudio.

biótico alcanzó en la práctica médica. Por lo que respecta a la vía intramuscular la sal sódica del succinato ácido de cloramfenicol presenta muchas ventajas sobre los preparados anteriores de cloramfenicol: se disuelve muy bien, y es muy bien tolerada, a pesar del uso intensivo de la droga intramuscularmente durante períodos largos. El ester es rápidamente absorbido a partir del sitio de la inyección, produciendo niveles sanguíneos considerablemente más altos que los obtenidos con las suspensiones microcristalinas anteriores de cloramfenicol, teniendo también una acción de depósito, de tal forma que la administración de 50 mgrs./Kg. peso cada 12 horas, produce niveles terapéuticos en sangre durante 24 horas. También se ha podido observar que el succinato ácido de cloramfenicol difunde fácilmente a través de la barrera hematoencefálica, obteniendo en el L. C. R. un nivel equivalente al 46 por 100 del hallado en suero, y no encontrándose disminución evidente de este nivel en el líquido espinal cuando las meninges se hallaban inflamadas, lo cual es un hecho de gran valor en el tratamiento de las meningitis piógenas. Igualmente difunde bien en otros líquidos orgánicos: mediante toracocentesis se ha podido apreciar que la tasa en el líquido pleural era aproximadamente un tercio de la concentración obtenida en suero.

*Sinergismo de acción de la gamma globulina y el cloramfenicol.*  
El papel de la gamma globulina en el campo de la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades infecciosas es ya un hecho evidente, después de los múltiples trabajos experimentales y clínicos que así lo ponen de manifiesto, siempre que ésta sea usada en dosis adecuadas y en el momento oportuno. En efecto, las estrechas relaciones que existen entre las gammas globulinas y los anticuerpos o elementos inmunitarios, hacen en principio aconsejable el empleo de ellas en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Esta aportación extraordinaria de gamma globulina será aún más necesaria en aquellos casos de enfermos depauperados, distróficos y disérgicos, con un potencial inmunitario considerablemente reducido y por tanto con una tasa escasa de anticuerpos circulantes. Al lado de esto, el uso precoz de los antibióticos en las diversas enfermedades infecciosas origina, al eliminar pronto el agente infeccioso, una escasa acción estimulante sobre los mecanismos inmunológicos del organismo, lo cual trae como consecuencia la escasa formación de anticuerpos, con el peligro subsiguiente de recidivas al interrumpir el tratamiento antibiótico. Todos estos son factores que hacen aconsejable el uso combinado de los antibióticos con la gamma globulina en el curso de los tratamientos de las enfermedades infecciosas. Pero es que además,

modernamente nuevas aplicaciones han sido halladas a la gamma globulina a partir de las investigaciones de FISHER y MANNING, los cuales, trabajando experimentalmente con ratones, han comprobado un notable efecto sinérgico de la asociación terapéutica de cloramfenicol y gamma globulina humana en el tratamiento de diversas infecciones experimentales. Este comportamiento fue comprobado en 5 diferentes infecciones bacterianas, utilizando cepas virulentas de estafilococos y otras de análogas características de cada una de las siguientes: estreptococos, proteus y pseudomonas. En los ensayos que fueron realizados se comprobó que la D. L. 50 de cloramfenicol para dichas infecciones fue considerablemente reducida por la coincidente administración de una dosis subeficaz de gamma globulina, potenciando además la actividad del antibiótico varias veces su intensidad original.

En el campo de la clínica humana KNOUF y col., recogiendo estas experiencias de FISHER con ratones, han estudiado el efecto sinérgico de esta asociación en una serie de niños afectos de enfermedades infecciosas refractarias y en los que anteriormente el uso aislado del cloramfenicol o la gamma globulina había resultado impotente para lograr alcanzar la curación clínica, especialmente en niños con una marcada susceptibilidad para infecciones respiratorias recurrentes. En los casos en que fue usada la

combinación antibiótico-inmunológica se notó una recuperación marcadamente acelerada y además esto se logró utilizando una cantidad de antibiótico menor de la que hubiera sido necesaria sin la adición de la gamma globulina. Por otra parte el desarrollo de complicaciones secundarias fue rebajado en estos pacientes.

De los resultados reseñados se deduce que este tipo de terapéutica mixta será de gran utilidad en el tratamiento de infecciones de carácter grave, cuando queramos actuar rápida y eficazmente sobre el germen causal, así como en aquellas infecciones de curso prolongado en que no se consiga la curación y en aquellas personas en que las determinaciones hemáticas de gamma globulina demuestren una concentración baja.

### Casuística

Exponemos a continuación una relación nominal de los casos tratados por nosotros, indicando someramente los datos más salientes de la historia clínica, así como haciendo constar el tiempo que estuvieron sometidos a tratamiento.

Historia n.º 1. — Pedro M. 3 años.

Hace 10 días comenzó con fiebre de 38,5° y algo de tos. Diagnosticado de amigdalitis, con un tratamiento de penicilina y estreptomina, durante dos días mejoró. Suspendido el tratamiento, a los 3 días comenzó de nuevo con fiebre continua, si bien más intensa por la tarde, llegando a 38,5°. Tos seca, improductiva y dolorosa, y disnea, quejándose el enfermo de cefalea y dolor abdominal. Reanudado el tratamiento ante-

rior, no se obtiene con él apreciable mejoría, por lo que ingresa en este Servicio.

*Exploración.*—Niño con buen estado de nutrición. Facies enrojecida, bultuosa. Respiración rápida y superficial, con aleteo nasal y breve quejido espiratorio. Taquicardia. Faringe enrojecida. A la percusión del tórax hallamos una matidez bien manifiesta en lóbulo inferior derecho, con disminución neta a la auscultación del murmullo vesicular en dicha zona. con soplo bronquial y algunos estertores húmedos de medianas burbujas. La radiografía señala la presencia de un extenso foco neumónico afectando al lóbulo inferior derecho. Temperatura en el momento de su ingreso, 39°. Hemograma: 8.700 leucocitos, con moderada desviación a la izquierda. V/S.: 1.ª t., 23; 2.ª h., 45. Tuberculina: Mantoux al 1/1.000 negativo.

*Diagnóstico.*—Neumonía.

*Evolución.*—Tratado con ½ gramo de succinato de cloramfenicol y 150 mgr. de gamma globulina cada doce horas durante cuatro días, se obtuvo una rápida mejoría, desapareciendo al cabo de ese período la fiebre y mejorando notablemente toda la sintomatología, subjetiva y objetivamente. Continuamos con el mismo tratamiento durante dos días más, y a los 6 días de su ingreso un nuevo hemograma arrojó 12.800 leucocitos con 53 segmentados y 2 bastonados. V/S., 2/5. En la radiografía, aclaramiento considerable del foco neumónico, que había desaparecido totalmente en una placa obtenida 7 días después.

**Historia n.º 2.**—Belen B. 21 meses.

Esta niña, ingresada en nuestro Servicio hacia 6 meses con un cuadro de bronquitis asmática, vuelve ahora a él porque a raíz de padecer el sarampión, hace 7 días continuó con fiebre y tos seca, síntomas que fueron acentuándose hasta el momento de su ingreso.

*Exploración.*—Facies angustiada, de «hambre» de aire, intensa polipnea, aleteo nasal y cianosis de labios y partes acras. Intensa palidez y frialdad de extremidades. Gran taquicardia. Da impresión de suma gravedad.

A la auscultación de tórax, presencia de estertores de medianas burbujas en ambos hemitórax, más acentuados en lado derecho. Radioscopia: focos pequeños de condensa-

ción en pulmón derecho. Análisis de sangre: 9.300 leucocitos con 70 segmentados y 6 bastonados. V/S.: 1.ª h., 15; 2.ª h., 35. Fiebre en el momento del ingreso, 38,7°.

*Diagnóstico.*—Bronconeumonía post-sarampionosa.

*Evolución.*—Instaurado un tratamiento a base de oxígeno, plasmoterapia, tónicos centrales y periféricos, esteroides, cloramfenicol intramuscular y gamma globulina, se obtiene al tercer día una remisión de la fiebre y mejoría gradual del estado general, que nos permite darle de alta curada a los diez días de este tratamiento con una total normalización de los datos radiográficos y hemáticos.

**Historia n.º 3.**—Juan B. M. 4 años.

Hace 12 días tuvo el sarampión. Tratado solamente con antitérmicos, no se recuperó totalmente, pues siguió con décimas, tos y decaimiento durante 3 ó 4 días, síntomas que fueron acentuándose con el tiempo. Fiebre de 39° e intensa disnea. Diagnosticado entonces de bronconeumonía, fue tratado con penicilina y estreptomocina, no notando una mejoría acusada, por lo que le ingresan en el Servicio.

*Exploración.*—Niño que da impresión de enfermedad grave. Tinte pálido terroso de piel. Gran polipnea, que se acentúa al menor esfuerzo, y discreta cianosis de labios y uñas.

A la percusión de tórax, matidez total en base derecha, con una zona de hipersonoridad en vértice de mismo lado. Radiográficamente se observa un neumotórax de gran cuantía en lado derecho, con desplazamiento del mediastino hacia el lado opuesto y colapso del pulmón derecho, y la presencia en cavidad pleural de un derrame de bastante cuantía. Fiebre al ingreso, 38,7°. Hemograma: leucocitos, 7.000; eosinófilos, 0; basófilos, 0; mielocitos, 0; juveniles, 0; bastonados, 10; segmentados, 70; linfocitos, 16; monocitos, 4. V/S.: 1.ª h., 28; 2.ª h., 50. Un examen bacteriológico del pus extraído por punción pleural arroja los siguientes datos: reacción de Rivalta (+++). Escasos leucocitos y detritus celulares. No se ven gérmenes.

*Diagnóstico.*—Pionemotórax.

*Evolución.*—A los 10 días de tratamiento con 1 gr. de succinato de cloramfenicol y 300 mgr. diarios de gamma globulina por

vía intramuscular, el enfermo quedó apirético. Persiste el intenso neumotórax, con desviación del mediastino y disnea, habiéndose, no obstante, reabsorbido el derrame. Se sigue el tratamiento de cloramfenicol por vía oral como terapéutica de consolidación, y a los 25 días persiste aún el neumotórax, si bien ya de menor intensidad, habiéndose normalizado casi por completo al cabo de este período los datos suministrados por el hemograma y teniendo el enfermo un excelente estado general. En vista de la regresividad del neumotórax, no se hicieron punciones evacuadoras.

#### Historia n.º 4. — Juan R. 1 año.

Hace 4 días comenzó con tos discreta y fiebre de poca intensidad; pero en el curso de 24 horas estos síntomas se acentuaron. Diagnosticado de bronquitis, fue tratado con penicilina y balsámicos, durante dos días, no notando mejoría y siendo diagnosticado entonces de bronconeumonía. Con la tos expulsó algunos esputos ligeramente sanguinolentos.

*Exploración.* — Estertores crepitantes en base derecha, respiración soplane y disminución de función en base del mismo lado. Radiográficamente se observa la presencia de un foco neumónico en lóbulo superior y la existencia de un derrame pleural de considerable cuantía. Fiebre de 38,8°. Hemograma: leucocitos, 32.200; eosinófilos, 1; basófilos, 1; segmentados, 62; linfocitos, 33; monocitos, 3. V/S.: 70/77.

*Evolución.* — Tratado con vitamicina fuerte inyectable, medio frasco cada doce horas, y prednisona, continuó con fiebre de 38,5° durante 4 días, en que con un acceso de tos expulsó por vómica un exudado purulento, evacuando el empiema que tenía, pero originando un neumotórax que en días posteriores fue acentuándose, originando gran desviación del mediastino y no lográndose mejoría a pesar de las punciones descompresivas. Se siguió el tratamiento durante 15 días más, al cabo de los cuales la fiebre y el estado general han mejorado notablemente, no teniendo el paciente otras molestias que las derivadas de su neumotórax, que afortunadamente va cediendo poco a poco en intensidad.

#### Historia n.º 5. — Julián L. 2 meses.

Hace unos 20 días comenzó a aparecerle

un eritema en zona glútea, que posteriormente fue extendiéndose por tronco, muslo y afectando algo también la cara. Al mismo tiempo comenzó con vómitos y fiebre, siendo diagnosticado de dermatitis amoniaca y otitis, poniéndose un tratamiento local y otro general a base de tetraciclina. Mejoró su cuadro general, pero hace 5 días comenzó otra vez con fiebre, estornudos, secreción nasal y tos seca reiterada. Numerosas deposiciones dispépticas.

*Exploración.* — Niño distrófico. Fontanela mayor 3 : 2, deprimida. Ojos hundidos. Signo del pliegue, positivo. Mucosas secas. Obstrucción nasal. Timpanos normales. A la auscultación, estertores más intensos en el lado izquierdo. En piel se observa extenso eritema inflamatorio, extendido por tronco, muslos, cuello y mejillas, con zonas de piel desprendidas y otras cubiertas de escamas. Hemograma: hematias, 4.100.000; leucocitos, 11.200; eosinófilos, 2; bastonados, 3; segmentados, 60; linfocitos, 33; monocitos, 2. V/S.: 13-27. Radioscopia de tórax y análisis de orina, normales. Fiebre, 38°.

*Diagnóstico.* — Distrofia. Dispepsia. Deshidratación, Eritrodermia descamativa. Bronquitis.

*Tratamiento.* — Se hace un tratamiento rehidratante con plasma y soluciones glucosadas y salinas, se instaura régimen dietético y se inicia tratamiento antibiótico con cloramfenicol inyectable, 200 mgr. cada doce horas, y gamma globulina, 200 mgr. diarios. A los 3 días ha desaparecido el cuadro bronquial, ha cesado la diarrea y el niño se halla mucho más vivaz y con deseos de tomar alimento. Es dado de alta, pasando al Servicio de Dermatología para el tratamiento de su afección cutánea.

#### Historia n.º 6. — María P. 4 meses.

Hace 5 días comenzó con estornudos y abundante secreción nasal, mucosa. Así siguió durante 3 días, en que tuvo ya fiebre de 38°, algo de tos y disnea acentuada. La traen porque ha comenzado con convulsiones generalizadas tónico-clónicas; en el momento del ingreso el ataque duraba ya más de una hora.

*Exploración.* — Mal estado de nutrición. Fontanela mayor, 4 : 4. Craneotabes. Respiración ruidosa, con tiraje supra e infraclavicular. Estertores húmedos de gruesas bur-

bajas en ambos campos pulmonares. Fiebre de 39,5°. Hemograma: hematias, 3.800.000; leucocitos, 12.600; segmentados, 44; linfocitos, 52; monocitos, 4. V/S.: 8-21. Calcio, 8,2 mgr. %. Fósforo, 5 mgr. %. Radiográficamente se observan hilios engrosados de aspecto catarral.

*Diagnóstico.* — Bronquitis, Espasmo-filia.

*Evolución.* — Se hace tratamiento de su estado convulsivo mediante calcioterapia y sedantes. Se instaura tratamiento para su bronquitis a base de cloramfenicol inyectable y gamma globulina. A los 4 días ha cedido su cuadro totalmente, siendo dada de alta.

**Historia n.º 7.** — Rosa R. 14 meses.

Hace 5 días comenzó con un cuadro de bronquitis, que a pesar del tratamiento con penicilina no cedió, siendo la tos cada vez más intensa y la respiración más fatigosa. Fiebre diariamente con alternativas diarias, variando de 37,5° por las mañanas a 38° por las tardes. Ha padecido con anterioridad diversos episodios análogos, y según la madre cada vez es mayor la intensidad y frecuencia de los mismos, siendo además rebeldes al tratamiento con antibióticos usuales.

*Exploración.* — Intensa disnea, moderada cianosis de labios y uñas. A la auscultación, abundantes estertores diseminados por ambos campos pulmonares.

*Diagnóstico.* — Bronquitis.

*Evolución.* — Tratamiento con 250 mgr. de gamma globulina cada 12 horas y durante 4 días, al cabo de los cuales es dada de alta curada.

**Historia n.º 8.** — Concepción G. 6 años.

Hace 12 días comenzó con un cuadro catarral, sin fiebre, rinitis, discreta hiperemia de conjuntivas y tos, sobre todo diurna. Esta última se ha ido acentuando, haciéndose progresivamente más intensa, diurna y nocturna, adquiriendo los caracteres de tos «quintosa», y presentándose en el curso de 24 horas unos 20 accesos. Estos accesos van acompañados a veces de expectoración mucosa.

*Exploración.* — Faringe enrojecida. Mediante la titulación de la úvula con el depresor se logra desencadenar un acceso de tos seca, finalizada con el «gallo» característico de la tos ferina. El hemograma pro-

porciona una cifra de 20.200 leucocitos, de los cuales el 62 % son linfocitos, V/S.: 2-5. A la exploración radiográfica del tórax hallamos un ensanchamiento de la sombra hilar, bilateral y un refuerzo de la trama en zonas paravertebrales inferiores.

*Diagnóstico.* — Tos ferina.

*Evolución.* — A los 10 días de tratamiento con succinato de cloramfenicol inyectable, medio gramo cada doce horas, y 225 mgr. de gamma globulina diarios, se ha obtenido una gran remisión de los accesos de tos, tanto en su frecuencia como en intensidad, ya que no pasan de cuatro en las 24 horas. Un nuevo análisis de sangre realizado en estas fechas dio una cifra de 8.600 leucocitos con 51 por 100 de linfocitos. Se continúa 5 días más el tratamiento y se da de alta curada a los 15 días.

**Historia n.º 9.** — María S. 13 años.

Se trata de una niña que hace dos días comenzó con febrícula y molestias dolorosas en la región lateral del cuello; al día siguiente amaneció con empastamiento y tumefacción de dicha zona, por debajo del ángulo del maxilar, extendiéndose algo la tumefacción a región parotídea. Pensaron en parotiditis en el colegio en que se hallaba, y ante el posible contagio, la trasladaron al hospital.

*Exploración.* — A la palpación se observa una gruesa adenopatía, del tamaño de un huevo de paloma, dolorosa a la presión, empastada y no deslizable sobre planos superficiales ni profundos. Ligero enrojecimiento de la piel suprayacente. Enrojecimiento difuso de garganta. Fiebre de 38,2°. Tuberculina, negativa. Radiografía de tórax, normal. Hemograma: leucocitos, 7.200, 61 % polinucleares. V/S.: 9-21.

*Diagnóstico.* — Faringitis. Adenitis submaxilar aguda.

*Evolución.* — Mediante el tratamiento con medio gramo de succinato de cloramfenicol y 100 mgr. de gamma globulina cada 12 horas, regresó la sintomatología dolorosa local y el empastamiento, así como la febrícula, en el curso de 5 días, siendo dada de alta a los 8 días, palpándose todavía la adenopatía, si bien mucho más reducida, del tamaño de una avellana no dolorosa, y de consistencia fibrosa.

**Historia n.º 10. — Manuel S. 9 años.**

Hace 3 días que el niño se encuentra cansado, inapetente, quejándose de dolores de cabeza y de vientre, con fiebre alta que alcanza los 39,5°.

*Exploración.* — Al ingreso: fiebre de 39°. Aspecto febricitante, con marcado desinterés por el ambiente que le rodea. Lengua saburral. Faringe enrojecida. Amígdalas hipertróficas. A la auscultación de tórax, algunos estertores. Abdomen tenso, pero no doloroso. No se palpa bazo. Hígado se palpa 2 traveses de dedo por debajo del reborde costal. Hemograma: leucocitos, 3.200; eosinófilos, 0; bastonados, 18; segmentados, 62; linfocitos, 16; monocitos, 4. V/S.: 13-27. Radiografía de tórax: nódulos calcificados en ambos hilos.

Ante la imposibilidad de hacer hemocultivo, se inicia un tratamiento con antitérmicos y penicilina, persistiendo la fiebre y el mal estado general. Unas aglutinaciones realizadas al tercer día de su ingreso y sexto de su enfermedad resultan negativas, pero ante la sospecha de que pueda tratarse de un proceso tífico (ya se palpa bazo), se inicia tratamiento con medio gramo de cloramfenicol intramuscular cada 12 horas, gamma globulina, 300 mgr. diarios, y prednisona, 20 mgr. diarios, persistiendo todavía la fiebre durante 5 días más, pero mejorando el estado general y el apetito. Luego se inicia una remisión de la fiebre, que desaparece totalmente a los 10 días de comenzado el último tratamiento, siendo dado de alta a los 13 días de su ingreso. Unas aglutinaciones realizadas al 11.º día del comienzo de la enfermedad arrojaron una positividad de 1/150 para el *Salmonella Typhi*.

*Diagnóstico.* — Fiebre tifoidea.

**Historia n.º 11. — Mariano S. 4 años.**

Hace 7 días se inició la enfermedad con vómitos y diarrea profusa, acuosa. Al principio no tenía fiebre. Fue tratado antes del ingreso en este hospital con régimen dietético y estreptomycinina y neomicina por boca, no hallando mejoría; antes bien, comenzó con fiebre alta (39°) continua, si bien se elevaba más por la tarde. Las deposiciones seguían siendo diarreicas, 8 ó 10 veces al día y con el aspecto de puré de guisantes. Vómitos intensos y pertinaces, no tolerando la ingestión de alimento o líquido alguno por boca.

*Exploración.* — Niño con regular estado general, mucosas secas, discreta obnubilación. Lengua saburral, con meteorismo abdominal y presencia de gorgoteo a la palpación en fosa iliaca derecha. En parte baja de vientre y en zona lumbar, se encuentran varios elementos de roseola. Fiebre al ingreso, 38,5°. Hemograma: leucocitos, 7.200; eosinófilos, 1; segmentados, 49; bastonados, 5; linfocitos, 37; monocitos, 8. V/S.: 16-35. Aglutinaciones al paratífico B positivas a la titulación 1/100.

*Diagnóstico.* — Fiebre paratífica.

*Evolución.* — Ante la pertinacia de los vómitos, y visto su mal estado general, se inició un tratamiento parenteral con succinato de cloramfenicol y gamma globulina, sueros y antiespasmódicos. La evolución fue muy buena con el tratamiento indicado, hasta tal punto que a los 3 días había desaparecido la fiebre, la diarrea y los vómitos, siendo dado de alta completamente bien a los 6 días.

**Historia n.º 12. — Rosa F. 5 años.**

Aproximadamente hace 15 días tuvo algo de fiebre, que se achacó a un proceso gripal, ya que al mismo tiempo padecían gripe la madre y una hermana. Este proceso febril pasó sin tratamiento en dos o tres días, pero la niña siguió aquejando dolor de cabeza y oídos. Hace 2 días comenzó con vómitos y estreñimiento, reapareciendo la fiebre y exacerbándose la cefalalgia. Ha conservado bien el estado del sensorio hasta el día del ingreso, en el que se encuentra en un estado de obnubilación acentuada. En los últimos 3 días, y creyendo que se trataba de un cuadro gripal, ha sido tratada antes de su ingreso con 3 frascos de penicilina.

*Exploración.* — Niña con obnubilación acusada. Moderada rigidez de nuca. Discreta hipertonia de miembros inferiores. Reflejos rotulianos disminuidos. Pupilas isocóricas reaccionan bien a la luz. Enrojecimiento de faringe. Radiografía de tórax: nódulos duros calcificados en hilio derecho. Mantoux al 1/1.000: negativo. Practicada una punción lumbar, sale un líquido a tensión, opalino. Células: 1.250, de las cuales son linfocitos el 2 por 100, células endoteliales el 7 por 100 y polinucleares el 91 por 100. Proteínas totales, 0,38 gr. por 1.000. Reac-

ciones cualitativas de las proteínas: Pandy (+), Ross-Jones (+), Nonne-Appelt (+). Glucosa, 0,64 gr. por 1.000. Cloruros, 6,41 gramos por 1.000. Examinado detenidamente el sedimento, teñido por los métodos de gram y Ziehl, no se vieron gérmenes ni bacilos ácido-alcohol resistentes.

*Diagnóstico.* — Meningitis purulenta.

*Evolución.* — Al ingreso, fiebre de 39°. Iniciado el tratamiento con medio gramo de cloramfenicol cada 12 horas, 300 mgr. diarios de gamma globulina y 1 gr. de sulfadiazina cada 4 horas, todos por vía intramuscular, remitió la fiebre al tercer día de este tratamiento, así como la obnubilación, los vómitos y la cefalalgia; 6 días después fue realizada una nueva punción, que dio como resultado el hallazgo de: Células, 14; líquido de aspecto claro; albúmina: 0,20 gr. por 1.000. Todas las reacciones de globulinas, negativas. Fue dada de alta curada, volviendo a revisión a los 15 días y encontrándose completamente bien.

**Historia n.º 13. — María Luisa C. 4 meses.**

Hace 6 días comenzó con fiebre, tos, intenso llanto, vómitos y diarrea. Diagnosticada de bronquitis y otitis, fue tratada con una asociación de penicilina y balsámicos y gotas óticas calmantes. A consecuencia de una de las inyecciones se le formó un flemón en zona glútea izquierda, con lo cual se recrudecieron los síntomas anteriores, a los que se unió una anorexia pertinaz.

*Exploración.* — Niña distrófica, con escasamente 1 cm. de pániculo adiposo. Ligera deshidratación. Facies de dolor. Intenso dolor a la presión en tragos. En región glútea izquierda se aprecia una considerable tumefacción y enrojecimiento, con sensación de fluctuación. Fiebre de 38,7°. A la otoscopia se observa un enrojecimiento de ambos tímpanos; la miringotomía da salida a abundante exudado purulento. A la auscultación se aprecian estertores húmedos de ambos campos pulmonares, apreciándose mejor en plano posterior. La incisión del absceso da salida a abundantísimo pus cremoso, maloliente.

*Diagnóstico.* — Bronquitis, otitis, distrofia, absceso glúteo.

*Evolución.* — Se instaura un enérgico tratamiento a base de plasma, sueros, tónicos, vitaminas, gamma globulina, 150 mgr. cada

12 horas, y cloramfenicol intramuscular, 1/3 de gr. cada 12 horas. A los 5 días remitió toda la sintomatología, estando la niña muy mejorada, tomando bien el alimento y encontrándose la zona abcesificada limpia y en plena reparación tisular.

**Historia n.º 14. — Marcelino M. 3 años.**

Hace 6 días que coincidiendo con un cuadro catarral el niño presenta fiebre de 38,5°, anorexia y molestias dolorosas en el momento de las micciones, las cuales realiza con gran frecuencia. La madre ha notado que la orina es turbia.

*Exploración.* — Niño pálido con abundante sudoración y sin ningún dato de interés recogido en la exploración, salvo si acaso la existencia de un dolor dudoso a la palpación en fosa renal. Fiebre de 38,5°. Hemograma: hematies, 4.300.000; leucocitos, 9.300; eosinófilos, 3; neutrófilos, 49; linfocitos, 44; monocitos, 4. En el análisis de orina se recogen estos datos: Albúmina, 0,5 gr. por 1.000; leucocitos muy abundantes, algunos degenerados, algunos piocitos y escasos cilindros hialinos y granulosos. En el examen bacteriológico del sedimento se hallan colibacilos.

*Diagnóstico.* — Pielonefritis.

*Evolución.* — A los 4 días del tratamiento, a base de 50 mgr. por kilo de peso de succinato de cloramfenicol y 200 mgr. de gamma globulina, desapareció la fiebre y mejoró el apetito, y a los 7 días la orina recogida por cateterismo resultó estéril y sin elementos anormales.

**Historia n.º 15. — Juana M. 3 años.**

Bruscamente comenzó hace 2 días con fiebre (no termometrada) y deposiciones disépticas muy frecuentes (15 ó 20 veces diarias), con moco y estrias sanguinolentas. Dolores cólicos frecuentes y tenesmo. Vómitos biliosos, incluso con alguna estria sanguinolenta. Achanan este cuadro a la ingestión de mejillones, ya que un hermano ha tenido síntomas análogos, aunque de menor intensidad.

*Exploración.* — Niña con gran postración, interrumpida por periodos de agitación, febricitante y con signos de deshidratación. Taquicardia intensa. Abundante sudoración, palidez y frialdad de extremidades. En el cuadro hemático se aprecia una leucocitosis



de 9.300 con 67 segmentados, 12 bastonados, 19 linfocitos y 2 monocitos. Los cultivos bacteriológicos de las heces dan resultado negativo.

*Diagnóstico.* — Gastroenterocolitis disenteriforme.

*Evolución.* — Mediante plasmas, sueros, tónicos, vitaminas y cloramfenicol inyectable se logró la remisión completa del cuadro en 48 horas, siendo dado de alta a los 3 días.

### CONCLUSIONES

A pesar de la no muy abundante casuística con la que hemos trabajado podemos, en principio afirmar que nos hallamos satisfechos con el resultado conseguido con la asociación cloramfenicol-gamma globulina objeto del presente estudio. Uno de los campos de aplicación clínica (dejando aparte los cuadros de salmonelosis clásicamente tributarios del cloramfenicol) en que nos ha parecido ir mejor esta asociación han sido las afecciones del aparato respiratorio, de las cuales hemos tratado algún caso particularmente grave y que han repondido muy satisfactoriamente a la terapéutica.

Como dosis media tipo hemos empleado la de 50 mlgrs. por Kg. de peso de succinato de cloramfenicol, según la gravedad del caso y por lo que respecta a la gamma globulina hemos empleado una dosificación análoga a la recomendada habitualmente de 50 mlgrs. por Kg. de peso. En algunos casos en que el estado general del niño era deficiente, con una baja grande de las defensas orgánicas y con obje-

to de elevar su nivel inmunitario y dado que nosotros hemos utilizado un preparado que contenía 1,377 gramos de succinato de cloramfenicol (equivalente a 1 gr. de cloramfenicol activo) y 100 mlgrs. de gamma globulina, hemos suplementado la tasa de gamma globulina contenida en el preparado con la inyección intramuscular extra de gamma globulina obtenida del plasma humano, hasta totalizar la dosis prevista.

Hemos de recalcar que las inyecciones del preparado han sido totalmente indoloras, no acusando los pacientes ninguna reacción molesta, así como tampoco hemos hallado alteraciones locales (empastamiento, induración, etc.) en el sitio de la inyección, a pesar de la repetición de las mismas, ya que alguno de nuestros enfermos llegó a recibir un total de 25 gramos de succinato de cloramfenicol. Tampoco hemos acusado el pretendido efecto mielotóxico de esta sustancia. Repetidos análisis de sangre, efectuados en el curso de los diversos tratamientos no nos han revelado fenómenos que, como la leucopenia, neutropenia, anemia aplásica, etc., clásicamente se vienen considerando como reacciones desagradables a esta terapéutica.

Como se puede ver por las historias adjuntas el curso de las enfermedades fue rápidamente controlado, como lo evidencia la rápida defervescencia y la pronta mejoría de las manifestaciones clínicas. El curso total evolutivo de la enfer-

medad nos ha parecido ser abreviado en comparación con otros casos tratados simultáneamente sin utilizar la asociación del antibiótico con la gamma globulina, lo cual parecería estar en concordancia con los resultados experimentales conseguidos por FISHER. Todo esto unido a la facilidad de su administración, ya que por su alta solubilidad el succinato ácido de cloramfenicol puede ser dado en pequeños

volúmenes, hace que pensemos que esta asociación mencionada, antibiótica inmunológica sea una terapéutica de gran utilidad en el tratamiento de las enfermedades infecciosas de la infancia, más aun cuando la terapéutica oral no sea factible o cuando deseemos obtener prontamente niveles terapéuticos así como en el tratamiento vigoroso de enfermedades infecciosas fulminantes.

#### BIBLIOGRAFIA

- DE GUGLIELMO, R.; CANGI, G.: *Minerva Médica*, 95, 1954.
- ENDERS, KANE, COHEN y LEVENS: *J. Exper. Med.*, 81, 93-117, 1945.
- FISHER, M. W.: *Antib. Chemo.*, 7, 315, 1957.
- GREENBERG y col.: *J. Pediatr.*, 46, 642-647, 1955.
- LAMBRECHTS y col.: *Gazette Sanitaire*, 1955.
- MANNING, M. C., y col.: *Antibiotics Annual*, 1957-58.
- PAYNE, H. M., y col.: *Antibiotics Annual*, 1956-57.
- REBOLLEDO, M.: *Rev. Hosp. Gen.*, 19, 1956.
- SALA GINABREDA y ALBÓS MARTÍNEZ: *Archivos de Pediatría*, 54, 1959.
- STORTI y cols.: *Min. Med.*, 48, 1955.
- VALL: *Archivos de Pediatría*, 30, 1955.
- WAISBREN, B. A.: *Antib. Chemo*, 7, 322, 1957.
- WOOLINGTON, M. W., y cols.: *Antibiotics Annual*, 1956-57.