

## Archivos hace 75 años

Año X

Enero de 1939

Tomo XI, N° 1

### ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRÍA

PUBLICACIÓN MENSUAL

(Órgano Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría)

#### Estricnoterapia en difterías graves (\*)

Eficacia del tratamiento intensivo (1/2 a 1 mgr. por Kgr.)

por los doctores

**Antonio Sabelli**

Del Instituto de Semiología, Hospital  
de Clínicas

Director: Prof. T. Padilla

Del Hospital de Niños, Sala XI  
Jefe: Dr. E. Adalid

y

**Leonardo Rodríguez Gaete**

Del Hospital de Niños, Sala XI  
Jefe: Dr. E. Adalid

ANTECEDENTES.—La terapéutica estrénica a las dosis habitualmente usadas en las complicaciones nerviosas de la difteria, no rinde los resultados que de ella podrían esperarse. En cambio empleada sistemáticamente, antes de la aparición de los trastornos y a dosis notablemente superiores, se evidencian sus beneficios.

Iniciadas en 1934, las observaciones de Paiseau y sus colaboradores, preconizaron sus buenos resultados, y ellos nos indujeron a ensayarla en la Sala XI, con resultados muy interesantes. Agradecemos aquí al Dr. Adalid la aceptación de los ensayos en la sala, a los colegas del Servicio que nos facilitaron los casos y al Dr. Rodolfo Kreutzer, quien efectuó el estudio electrocardiográfico de los enfermos.

La dosis aconsejada por Paiseau y sus colaboradores, se extiende, según la gravedad de la angina, de medio a dos miligramos por kilo de peso; consideran que el tratamiento no es eficaz sino empieza en los cinco primeros días a partir del comienzo de la angina; agregan que la dosis conveniente debe ser alcanzada progresivamente al cuarto día, pero que si la angina es hipertóxica, es necesario alcanzar esa dosis en uno o dos días. La dosis diaria

(\*) Leído en la Sociedad Argentina de Pediatría, sesión del 27 de septiembre de 1938.

— 37 —

debe ser fraccionada cada tres horas; la duración del tratamiento debe ser de 50 días o mejor de 55, a contar desde el principio de la angina; durante un primer período, variable de 15 a 35 días, según la gravedad, se mantendrán las dosis altas; luego se descenderá progresivamente hasta un tercio o un quinto de la dosis inicial. El tratamiento no debe ser abandonado un solo día; de lo contrario se han observado empeoramientos rápidos.

Es esta, en suma, la opinión que sustentan. En cuanto a los hechos que presentan, J. Walen señala que de 44 casos, los tratados antes del quinto día (19 casos) a dosis suficientes curaron sea cual fuere la gravedad de la angina inicial, aún casos con formas hemorrágicas; en conjunto 87 % de curaciones en los casos de difteria maligna; los signos de gravedad están proporcionados por la uremia elevada, las hemorragias, y los graves trastornos electrocardiográficos que se unen a la impresión clínica del estado general grave presente, o que aún siendo anterior deja siempre el interrogante de la sobrevida.

GRAVEDAD DE LA DIFTERIA.—Existen tres períodos peligrosos a atravesar en las difterias graves:

1.º De comienzo entre los primeros 5 ó 6 días, con frecuencia mortal en las malignas e hipertóxicas.

2.º Del 6.º al 15 ó 20 día, síndrome maligno secundario de Marfán, generalmente fatal.

3. Entre el 39 y 50 día, síndrome tardío de Grenet, generalmente más favorable.

Este fantasma de la muerte brusca, inopinada, que se presenta en un niño cuya garganta se ha normalizado, cuyo estado general es relativamente satisfactorio en que parecía haber entrado francamente en la convalecencia, ha incitado a los investigadores a prever su aparición, estableciendo el pronóstico y a ensayar diversos medios terapéuticos.

Antes que nada subrayamos de nuevo la importancia de la frase de Grenet: “Si hacemos vivir al enfermo 52 días, hemos ganado la partida”.

De donde, en las formas clínicas severas, la necesidad del prolongado reposo en cama. Esta prolongación podrá parecer excesiva y hallar resistencia en el seno de las familias, pero no lo será cuando pensemos e interpretemos que la constatación clínica de

una parálisis del velo del paladar o de la acomodación, traduce la impregnación tóxica nerviosa central y periférica; que puede ser causa de muerte brusca, que los graves trastornos que se revelan en los trazados que nos muestra el electrocardiograma (en cuyo estudio no entramos aquí), revelan la impregnación tóxica del sistema de conducción intracardíaco, a su vez causa posible de muerte brusca por su lesión propia o del sistema nervioso intra y extracardíaco.

Esto es cuanto al pronóstico especialmente.

**ESTRICNOTERAPIA.**—Acerea de la estrioterapia, los autores citados han opinado, que la estrienina obraría disociando el complejo toxina, sustancia nerviosa, lo que nos parece infundado. Creemos en cambio, que ello solamente exalta la excitabilidad del sistema nervioso permitiendo que la reparación espontánea se haga sin peligros; lo fundamentamos en el hecho de que el tiempo necesario para alejar todo peligro es siempre igual (algo más de 50 días), se use estrienina o no; por lo tanto no hay desplazamiento de la toxina.

**NUESTRAS OBSERVACIONES.**—Hace dos años comenzamos a utilizar dosis mayores de estrienina que las clásicas y nos sorprendimos de constatar cuan exactas eran las apreciaciones leídas sobre la tolerancia a la estrioterapia. En efecto, más de 40 niños, cuya edad estaba comprendida entre 2 a 12 años, toleraban dosis entre 1/3 de miligramo a 1 y a veces 1.2 miligramos por kilo de peso, o sea, según la edad y gravedad de la angina, no acusaban trastornos aún a dosis de 15 miligramos diarios la menor generalmente, hasta las habituales de 20 y otras veces 25 ó 30 miligramos y más, fraccionados en 4, 5, 6 ó 7 u 8 tomas diarias.

Prolongamos la medicación al principio, 2 ó 3 semanas, luego medio a dos meses y más, sin que en ningún momento constatásemos fenómenos de acumulación.

La mayoría de los casos recibió 1 miligramo por kilo de peso; la farmacia del Hospital adquiere estrienina Merck que utilizamos en inyección o en bebida; también hemos empleado la genostriena, el strinal y la estrienina Houdé, con resultados satisfactorios.

Pero el objeto debe ser terapéutico y no de mera tolerancia.

**INFLUENCIA SOBRE LA VELOPLEJÍA.**—Mientras estábamos acostum-

— 39 —

brados antes a observar a los enfermos continuar con voz gangosa durante largo tiempo de la apirexia, y aún con reflujo nasal de líquidos con frecuencia “a chorros”, observamos que con la estrioterapia intensiva este síntoma tan molesto para la alimentación del enfermo, regresaba rápidamente como en las observaciones 1955, 2017, 2139, 2246, 2247, 2270, 2333, etc (7 casos).

Era notable observar que los niños que recibían alrededor de 1 miligramo de estriena por kilo no presentaban reflujo nasal de líquidos o sólo muy escasas gotas que no persistían generalmente más de 2 ó 4 días, y llamaba la atención el contraste con enfermos diftéricos atendidos en el consultorio externo con estrioterapia a dosis bajas, que no aceptaban la internación, indudablemente con difterias menos graves y que sin embargo, con frecuencia conservaban reflujo nasal “a chorros”, durante largo tiempo.

Aún en los casos con síndrome de Marfán completo o esbozado (vómito, lipotimia, facies típica, agitación o acentuada adinamia), como en los casos: 1955, 1958, etc.; la recuperación era con frecuencia rápida.

Comprobábamos por el contrario, que los enfermos que hacían en el curso del tratamiento parálisis del velo notable, síndrome de Marfán completo o esbozado, correspondían a aquellos casos en que habíamos empleado, al principio de los ensayos, dosis débiles y que todo ello se atenuaba y desaparecía a los pocos días de alcanzar las dosis altas.

Mientras Paiseau en sus observaciones de 1937, constata la gran frecuencia de la parálisis a pesar de la estriena (si bien todas curaban), nosotros no la observamos casi nunca. Explicamos esta diferencia en el hecho de que manteníamos la dosis alta de estriena durante 55 días, mientras Paiseau y sus colaboradores la indicaban en dosis máximas tan solo entre 15 a 35 días.

Sin embargo, todas estas apreciaciones podían tener mucho de subjetivo o de presencia de factor circunstancial, ya que la toxicidad y el poder patógeno esencial del germen es tan variable según los años. Por eso hacía falta una contraprueba.

CONTRAPRUEBA CLÍNICA.—Es por ello que anotamos los siguientes datos: En varios casos el disminuir demasiado prematuramente la dosis de estriena, aparecía franca parálisis del velo del paladar, la que desaparecía en su sintomatología clínica al retomar la

dosis alta; se disminuye o se suspende la estriénina y vuelve a reaparecer la veloplejía que hacemos retroceder volviendo a la medicación; esto se constata en las historias 1622, 2175, 2262, 1919, 2017, 2183, 2204, (7 casos). Ello nos alentó en la prosecución del empleo sistemático del medicamento.

Pero hay más; un proceso febril sea cual fuere, disminuye la eficacia de la estriénina y la dosis que antes enmascaraba una parálisis del velo, luego, durante el período febril no logra hacerlo y es necesario aumentar la dosis aún sobrepasando el miligramo por kilo de peso, como se constata en los casos 1949 y 2006, en los cuales la escarlatina fué el proceso intercurrente; caso 2139, por varicela y 2226 por adenoflemón cervical.

Es interesante constatar que en el mismo momento del repunte febril o poco antes ya, aparece o reaparece el cuadro clínico de la parálisis, el que luego desaparece en la apirexia.

Todo ello indica claramente que el enfermo que estará exento de peligro mantiene, a pesar de la intoxicación diftérica el tonismo neuromuscular suficiente, sea espontáneamente por la poca intensidad de la intoxicación en los casos leves o por la acción de la estriénina que exalta al nivel normal la excitabilidad disminuída en los casos graves, y que los procesos febriles intercurrentes vuelven a disminuir la sensibilidad de los centros, necesitándose por lo tanto, aumento de la droga neuroexcitante.

En el caso 1949, entre otros análogos, se anota: Parálisis al 6.º día, (dosis bajas de estriénina), al aumentar hasta algo más de medio miligramo desaparece la parálisis; 6 días después se suspende un solo día la estriénina y vuelve el reflujo nasal que desaparece al retomar la medicación, continúa bien, y sólo reaparece durante un sólo día, el reflujo nasal; nueve días después, coincidiendo con un acceso febril de 39°5, por escarlatina.

Podría compararse aquí la forma de obrar y de manejar la estriénina a la insulina en los diabéticos con procesos febriles; en efecto, en los diabéticos hay que aumentar rápidamente la insulina en los procesos febriles que hacen glucosúrico un sujeto antes normoglucémico; de no hacerlo se corren graves riesgos; pero también es indispensable volver rápidamente a la dosis normal cuando desapareció ese motivo de aumento, pues de lo contrario, en el diabético se caería en la hipoglucemia y en el diftérico en la convulsión estriénínica, (como nos sucedió en una ocasión).

— 41 —

EFFECTO SOBRE LA MORTALIDAD.—Pero todo lo dicho tendría escasa importancia si no hubiésemos luego constatado el paralelismo que tiene el efecto terapéutico de la estrienina en la veloplejía con su brillante acción sobre la mortalidad de los diftéricos.

En efecto, la influencia de la estrienoterapia intensiva sobre la mortalidad de los diftéricos, es bien elocuente. Considerando solamente los casos fallecidos después del 5.º día de ingreso, de los tratados con estrienina, (2 años de experiencia), uno solo falleció en 33 casos, (aún este caso, historia 2297, merece ser excluído, no por haber fallecido con complicación pulmonar, fiebre de 39 grados, sino porque en aquella época no habíamos aún establecido la necesidad y la inocuidad de sobrepasar el miligramo por kilo peso en los diftéricos con complicaciones febriles).

En cambio, en ese mismo tiempo, sin estrienina o a dosis clásicas, tenemos por un lado 39 niños curados y 26 fallecidos. 40 % de fallecidos.

Estos 26 casos de fallecidos se descomponen así: sin estrienina 2, entre el sexto y oncenno día; 3 con el cuadro del síndrome de Marfán entre cuarenta y cincuenta y dos días.

Del mismo modo empleando la estrienina en dosis de 1 a 3 miligramos diarios en total, fallecieron 9 enfermos entre el 8.º y 10.º día. Empleando 1/4 de miligramo por kilo, fallecieron 5 enfermos entre el 8.º y 12.º día. A esto se puede añadir 2 casos en que fué interrumpida la estrienoterapia intensiva prematuramente, falleciendo uno a los 35 días, (número 1861, y otro a los 52 días por escarlatina (número 2175).

Observando aquellos casos que presentaban trastornos electrocardiográficos muy graves en forma de bloqueo de rama y arborizaciones o disociación aurículo ventricular, vemos que, tratados con estrienina, dos curaron, uno clínicamente, y otro electrocardiográficamente; no empleando la estrienina un enfermo curó espontáneamente, mientras otros 5, también sin estrienina, fallecieron.

Hasta aquí hemos presentado los hechos de observación; tan sólo pocas palabras sobre su interpretación.

INTERPRETACIÓN DEL EFECTO DE LA ESTRICNOTERAPIA.—Si la estrienina, de acuerdo como lo demuestran las experiencias clásicas, obra, (y allí se la encuentra), sobre todo el eje nervioso, (especialmente bulbo), es en ese mismo sitio donde se fija la toxina diftérica produciendo una neuronitis, si bien con predominio pe-

riférico de la lesión; no nos referiremos aquí más que a la impregnación del sistema nervioso cuyo papel preponderante creemos surge de los hechos de observación constatados.

En efecto, lo que nos llamó la atención en los casos estudiados, fué la disminución evidente de la constatación clínica de los signos de intoxicación diftérica, fijada en el miocardio, (excluido el sistema de la conducción), que se traduce habitualmente por el apagamiento de los ruidos, ritmo de galope, etc., como si estos trastornos también se hicieran, por la estrienina, casi asintomáticos, mientras que en esos mismos enfermos el examen electrocardiográfico nos revelaba graves lesiones del sistema de conducción intracardíaco. Por el contrario, en otros casos anteriores, no tratados con estrienina, el ritmo de galope, por ejemplo se mantiene durante muchos días, (N.º 1085), o semanas aún cuando en ocasiones el electrocardiograma no revela lesiones serias del sistema de conducción.

Troisfontaines en 1907 ya había dicho: “la estrienina puede galvanizar el sistema nervioso y mantener la vida durante el tiempo necesario para que el agente infeccioso sea vencido.

Sintetizamos el manejo del medicamento:

La absorción de la estrienina es rápida, a los 10 ó 15 minutos de la inyección; a la media hora se alcanza el máximo de concentración en el sistema nervioso, quizá por vía bucal es más lenta y uniforme.

Los tres únicos casos que tuvimos de convulsiones no ocurrieron más allá de la media hora de la inyección; los tres casos consistieron en una única convulsión que desapareció enseguida sin ningún tratamiento, permitiendo retomar la estrienina a dosis algo menores; los 3 casos habían tomado más de un miligramo 1.4 kilo, justificado ello por la gravedad del cuadro clínico. (uno de ellos una plineuritis grave con parálisis de músculos de la nuca, y de músculos intercostales, con cianosis, que curó).

La causa de dichas convulsiones residió en que al principio de los ensayos, fraccionábamos la dosis diaria en tres o cuatro veces, luego, cuando siempre indicábamos el fraccionamiento de la inyección o bebida cada 3 horas, no volvimos a observar jamás convulsiones a pesar de llegar a más de un miligramo por kilo, diariamente.

Para evitar confusiones es práctico utilizar solamente ampollas conteniendo 1 y 2 miligramos de estrienina.

— 43 —

El uso de la digital está contraindicado, pues su efecto sobre el sistema de conducción intracardíaco se asemeja en realidad, al del propio veneno diftérico. La digitalina retarda la conducción y exalta la excitabilidad de los centros inferiores miocárdicos; debe ser desechada en el diftérico.

Al principio empleábamos tónicos cardíacos del tipo estimulante difusible como el alcanfor, como aconsejaban los autores; después al observar el efecto rápido en los tonos cardíacos y el pulso de la estrienina, lo excluimos; ello nos ratificó del preconcepto que teníamos de la causa nerviosa, central o periférica, como origen del colapso circulatorio.

No podríamos concluir sin dejar constancia del valioso aporte que significó para nuestros estudios los datos electrocardiográficos cuya importancia corresponde destacar, que nos suministró el Dr. Rodolfo Kreutzer, lo que agradecemos.

#### CONCLUSIONES

1.º La estrienoterapia intensiva, (1/2 a 1 miligramo o más), por kilo de peso, es la medicación complementaria del suero más útil, indispensable y con frecuencia heroica en el tratamiento de las anginas diftéricas graves, (excluido el crup). Reduce a proporciones mínimas la mortalidad.

2.º Debe alcanzarse la dosis máxima de estrienina en 1 a 3 días según la gravedad; la dosis debe ser fraccionada cada 3 horas con cuyo fraccionamiento se evita con seguridad cualquier trastorno por la medicación estrienínica.

3.º En los primeros días de enfermedad es preferible la forma inyectable; luego se puede utilizar la vía bucal: sulfato de estrienina en agua destilada, a tomar por cucharadas.

Doce centigramos de sulfato de estrienina en 300 c.c. de agua destilada; cada cucharada grande contiene 6 miligramos, la cucharada de postre 4 miligramos, pudiéndose agregar un jarabe correctivo en el momento de la toma.

4.º La aparición de una complicación febril plantea la necesidad de aumentar la dosis y normalizarla luego, desaparecido el motivo.

5.º Debe mantenerse la dosis máxima constante en los casos graves, especialmente si hay síntomas clínicos o signos electro-

cardiográficos serios durante 55 días, por lo menos a contar desde el comienzo de la angina, después no hay inconveniente en la suspensión del medicamento, en pocos días.

Pensamos haber aportado, con lo que antecede, una contribución al estudio terapéutico de una enfermedad que ocupa un primer plano entre las graves enfermedades infecciosas

#### RESUMEN

Presentamos un perfeccionamiento del procedimiento preconizado por Paiseau y sus colaboradores, en la aplicación de la estrioterapia intensiva en las difterias graves, excluido el erup.

Excluyendo en la estadística los fallecidos hasta el 5.º día de ingreso, evidenciamos, en una experiencia de 2 años, (Hospital de Niños, Sala XI, Jefe Dr. E. Adalid), sus beneficios, comparando la mortalidad de 40 % en un grupo de 65 niños en que no fué empleado el procedimiento, frente a un solo caso de muerte en 33 casos de difterias graves en que fué empleada la estrioterapia intensiva. Aún este, caso, merece ser excluido, no por haber fallecido con complicación pulmonar, (fiebre de 39º), sino porque en aquella época no habíamos aún establecido la necesidad y la inocuidad de sobrepasar el miligramo por kg. de peso en los diftéricos con complicaciones febriles.

Las dosis giran alrededor de un miligramo por kg., fraccionándolos cada 3 horas; se mantienen estas dosis durante 55 días por lo menos, en los casos muy serios; se puede sobrepasar el miligramo por kg. en presencia de síntomas graves clínicos, (parálisis del velo, polineuritis generalizada, ritmo de galope, colapso cardiovascular, vómitos), complicaciones febriles o signos electrocardiográficos serios; se puede disminuir ligeramente la dosis al desaparecer estos síntomas por varios días y retomar las dosis altas si se hace necesario.

A las altas dosis se llega en uno o tres días según la gravedad de la angina; en las primeras semanas o en todo el tiempo en los enfermos graves, se emplea siempre la vía subcutánea; paulatinamente se va empleando la vía bucal en gránulos o cucharadas de una bebida de sulfato de estriocina en agua destilada.

Los 3 únicos casos de convulsiones que se presentaron curaron espontáneamente; fué una única convulsión que desapareció enseguida; la causa de ella residió en que al principio de los ensayos la dosis diaria se fraccionaba en 3 ó 4 veces, pero al dividir la dosis cada tres horas, no se presentaron jamás convulsiones en más de 40 casos, a pesar de sobrepasar con exceso, en algunos casos, un miligramo por kg.

— 45 —

## BIBLIOGRAFIA

- Paisseau, Brailion y Vaille.—“Bull. Soc. Ped.”, enero 29 de 1935.  
 Paisseau, Brailion y Vaille.—“Presse Médicale”, agosto de 1936, página 1241.  
 Jannette-Walen.—Thèse de Paris, 1936.  
 Uhry.—Les Paralysies diphtériques. (Thèse de Paris, 1933).  
 Grenet (en Nobécourt).—Traité de Médecine des Enfants, 1934, t. II.  
 Roudinesco.—Thèse de Paris, 1933.  
 Zadoc Khan.—Anomalies electrocardiographiques au cours de la diphterie. Signification clinique et valeur pronostique. (Thèse de Paris), 1931.  
 Aviragnet-Weil-Hallé.—Traité de Roger-Widal-Teissier, 1922.  
 Guy-Laroche et Grigaut.—C. R. Soc. Biol., 1911, pág. 516.  
 Claude.—Tratado de neurología.  
 G. Ramón, R. Debré y Uhry.—Paral. diph. exper. “Annales de l'Inst. Pasteur”, enero de 1934.  
 G. Ramón, R. Debré y Uhry.—Paral. diph. exper. “Presse Médical”, diciembre 19 de 1934.  
 Boden.—Ed. Labor, 1937.  
 White.—Heart, Disease, 1937.  
 B. Schick, (en Pfaunder y Schlosmann).—1932.  
 Meyer y Gottlieb.—Farmacología experimental, 1924.  
 Segal.—Contribution á l'étude de la participation medulaire dans les paralysies diphtériques. (Thèse de Paris, 1929).  
 Nobécourt.—Pediatrie, 1936.  
 Batro.—Arritmias.  
 Anaya.—“Anales de la Facultad de Medicina de Montevideo”, N.º 5, pág. 504.  
 Buzzo.—Toxicología.  
 Vibert.—Toxicología.  
 P. Levy.—Société de Pédiatrie, 15 mars 1932.  
 G. Ramón, P. Debré y P. Uhry.—Soc. de Biol., 7 de mai 1932.  
 Achard et Thiers.—La Médecine, 1925, p. 349.  
 Zadoc-Kahn.—La Médecine, 1933.  
 Lhermitte, Debré y Uhry.—“Annales del Inst. Pasteur de Paris”, janvier 1934, p. 5.  
 Lerro.—“La Pédiatria”, 1933, t. 41, p. 185.  
 Mezard.—“Presse Médicale”, 1935, t. 1, p. 656.  
 González A.—“La Semana Médica”, 12 de febrero de 1933.  
 C. Natin y Da Rin.—“La Semana Médica”, 1931, 32, 34.  
 P. Mumlenskamp.—“Klin. Wochenschrift”, 6 de octubre de 1934.  
 Marchal, Soulé y Grupper.—Soc. Mes. des Hôp. de Paris, 16 de junio de 1933.  
 Schwarz.—“Pédiatria”, marzo-junio de 1933, 610.  
 Boden.—Edit. Labor, 1937.  
 Paisseau y P. Carrez.—“Arch. de Med. des Enfants”, nov. 1937, p. 710.  
 Leunda.—“Arch. de Méd. des Enfants”, mars 1938, p. 129.  
 Jaubón, Alquié, Simón.—“Presse Médicale”, 20 de octubre de 1937.