

habilidad y con frecuencia ofrecen insuperables dificultades para un operador ocasional e inexperto.

Nosotros hemos llevado a cabo más de 200 infusiones intraóseas en niños desde los prematuros, incluso recién nacidos con un peso tan pequeño como 964 gramos, y no hemos tenido ni complicaciones ni consecuencias. Uno de los enfermitos recibió catorce infusiones del tipo indicado durante un periodo de siete semanas. La punción tibial no se emplea por lo general, ni es recomendable para niños mayores de tres años de edad, aunque no hay contraindicación alguna si la técnica puede llevarse a cabo, en caso urgente, incluso en niños que han sobrepasado esa edad.

El dolor, que como es natural, se relaciona con la presión para introducir el líquido en la médula, se elimina o por lo menos se reduce grandemente si se disminuye el ritmo y la presión. El dolor sirve entonces como una guía para controlar la velocidad de administración del líquido.

TOCANTINS y O'NEILL y, por otra parte, QUILLIGAN y TURKEL han encontrado en la literatura de estos últimos veinte años frecuentes advertencias acerca de complicaciones locales consecutivas a la administración prolongada de líquidos por cualquier vena, y también muchas reservas e incriminaciones de este procedimiento endovenoso, tan común en la actualidad, han llegado hasta nosotros. Han sido referidas igualmente complicaciones consecutivas a las infusiones intramedulares, tales como osteomielitis, oclusión de los vasos por presión, celulitis, y abscesos subcutáneos; pero ninguna de ellas es frecuente. QUILLIGAN y TURKEL encuentran tan sólo 12 de tales complicaciones entre 1.049 enfermos tratados con infusiones de líquidos por vía intra-medular. Cinco de ellos tuvieron una mediastinitis consecutiva a punción esternal; cinco otros tuvieron osteomielitis de huesos largos.

Nosotros no hemos empleado la vía esternal, y para reducir la posibilidad de la infección, hemos infiltrado penicilina en el sitio de la punción antes de introducir la aguja y durante su extracción, en el trayecto.

Hemos recibido preguntas acerca de la tasa o el ritmo de absorción para varios tipos de líquidos. Aunque no cabe duda de que los líquidos pueden ser administrados más rápidamente por vía endovenosa, el ritmo que se logra con infusiones intramedulares es por lo general bastante bueno. Nosotros damos sangre, plasma o bien cualquier otra de las soluciones fisiológicas indicadas, empleando las dosis usuales. MEYER y PERLMUTTER encuentran que el tiempo de circulación en sujetos humanos medido en comparación entre la vía endovenosa y la intramedular, resulta esencialmente igual (observaciones en 21 individuos). Concluyen, por tanto, que la relación íntima entre la circulación general y las cavidades medulares garantiza el uso de la vía intramedular cuando los vasos venosos no son fácilmente accesibles.

LA MENINGITIS TUBERCULOSA EN LOS NIÑOS. INFORME PRELIMINAR ACERCA DEL TRATAMIENTO CON ESTREPTOMICINA Y PROMIZOL

Drs. EDITH M. LINCOLN, THOMAS W. KIRMSE y ESTELLE DE VITO

New York

LAS sulfonas y la estreptomycin son las primeras sustancias quimioterápicas con las cuales se han obtenido resultados esperanzadores en el tratamiento de ciertas formas de la tuberculosis, consideradas generalmente

(*) "J. A. M. A.", feb. 28, 1948.

como fatales. Desde 1944 el promizol se ha utilizado en la clínica de afecciones torácicas del Hospital Bellevue en forma satisfactoria; de 7 enfermos con tuberculosis miliar tratados durante más de un mes, 5 viven perfectamente, 3 de ellos observados durante tres años, sin haber sufrido recaída ni manifestación patológica alguna. Pero el tratamiento de la meningitis tuberculosa únicamente con promizol ha resultado insuficiente; 5 enfermos sucesivos, de los 6 tratados, murieron de 6 a 35 días después de iniciado el tratamiento.

Contamos actualmente con antecedentes de tratamiento de la meningitis tuberculosa mediante la inyección intratecal de estreptomycin, por lo que cabe deducir que la asociación de ambos agentes produzca resultados satisfactorios. En los enfermos estudiados en la presente publicación se ha intentado agregar la acción rápida de la estreptomycin a la más sostenida del promizol, sulfona que aparentemente puede administrarse en forma eficaz y segura durante largos periodos.

Posología

Hemos administrado el promizol (4, 2'-diaminofenil-5'-tiazolilsulfona) por vía oral a la dosis total diaria y sostenida de 0.5 a 1 gm., con intervalos de 6 a 12 horas. La dosis diaria se aumenta gradualmente al principio del tratamiento hasta la obtención de una concentración hemática de 2 a 3 mg. por 100 c. c., para llegar a veces hasta 5 gm. al día. La dosis de sostenimiento de 1 gm. es casi siempre la adecuada después de 6 meses de tratamiento.

En la prescripción de la estreptomycin no se ha tomado en cuenta el peso del enfermo. A los niños mayores se les administró rápidamente hasta 2 gm. al día en inyección intramuscular, divididos en varias inyecciones, casi siempre con intervalos de 6 horas. A los lactantes y niños de corta edad se los prescribieron de 0.5 a 1 gm. de estreptomycin al día. Todos los enfermos recibieron, además, 0.1 gm. de estreptomycin por vía intratecal, por lo menos durante la primera semana de tratamiento. Nuestro intento era utilizar esta vía de administración durante dos meses, pero, después de una o dos semanas, las dificultades prácticas de la punción o las manifestaciones tóxicas, como la ataxia, el nistagmo o el estrabismo transitorios, impidieron seguir adelante con el propósito, por lo que se tuvo que reducir la administración intratecal a 0.05 gm. los días alternos e incluso con menos frecuencia. Si continuaba la mejoría después de 5 a 6 semanas, los días de tratamiento intratecal se alejaban hasta la frecuencia de inyectar cada tres o cuatro días. Así, en el curso de 2 meses, se administraron de 25 a 40 inyecciones intratecales, de acuerdo al curso clínico y a las posibilidades prácticas. Una vez interrumpido el tratamiento, se practicó la punción lumbar cada semana o cada mes, según los casos, para seguir el curso general de la afección y descubrir las posibles recaídas en sus signos premonitorios. Como puede verse, el tratamiento intratecal fué irregular, por lo que cabe la duda de su eficacia.

Manifestaciones tóxicas

Varios autores han publicado los efectos tóxicos del promizol. Todos nuestros enfermos mostraron cierto grado de hiperplasia tiroidea después de 2 a 5 meses. No observamos leucopenia ni efecto de maduración sexual.

Los efectos más claros de la estreptomycin como substancia tóxica se manifestaron por vía intratecal: de 1 a 4 horas después de la administración aparecía ataxia, nistagmo, estrabismo pasajero y vómito. Hemos observado estos signos, a veces al segundo día del tratamiento; pero, por lo general, no aparecen hasta la tercera o cuarta semana de la medicación. En tres casos hemos visto erupciones cutáneas generalizadas; en un niño, cilindruria y albuminuria durante la

tercera y cuarta semana del tratamiento, con aumento del nitrógeno no proteínico de la sangre hasta 53 mg. por 100 c. c.

Aunque la sordera es el signo tóxico más común de la estreptomycinosis, ninguno de nuestros enfermos curados muestra alteración apreciable del sentido auditivo, lo mismo que en otros 12 niños con meningitis no tuberculosa, tratados con la misma y que, por lo tanto, no entran en esta serie. En un niño se produjo ceguera y sordera la tercera y cuarta semanas del tratamiento; no es posible señalar si se trató de una consecuencia de la enfermedad del método terapéutico, pero al final la meningitis curó completamente y se han restaurado en absoluto la visión y la audición.

Curso de la enfermedad

Para juzgar del éxito del tratamiento, es necesario asegurarse en primer lugar del diagnóstico de meningitis tuberculosa y excluir la posibilidad de meningitis serosa, cuyo pronóstico es menos grave. Es importante también establecer el diagnóstico lo más rápidamente posible, antes de que se hayan producido lesiones neurológicas irreversibles. Aun en los casos en los cuales se empieza pronto el tratamiento, se observa la segunda fase de la enfermedad, cuya duración puede comprenderse entre varias semanas o varios meses. En algunos casos se llega al estado comatoso y, a pesar de ello, se logra finalmente la curación. La fiebre casi siempre declina lentamente.

De manera general puede señalarse que, en nuestros enfermos, fué poco apreciada la respuesta al tratamiento durante el primer mes; en cambio, en el segundo mes de la cura se observó aumento del peso, disminución de la temperatura y mejoría general pronunciada. Los signos neurológicos cedieron con relativa facilidad, sin que ninguno de los niños curados hubiera mostrado el menor signo de alteración mental.

Líquido cefalorraquídeo

La concentración de glucosa se mantiene baja las primeras semanas, para volver a la concentración normal con curso lento e irregular de 3 a 12 semanas después. Más tarde, a los tres o cinco meses, se restablece la fórmula normal de las proteínas. El recuento celular pasó de 1000 por mm. cúbico durante el curso del tratamiento, pero en todos nuestros enfermos volvió a las cifras normales antes de terminar el cuarto mes.

Resultados

La estreptomycinosis ha cambiado radicalmente el pronóstico de la meningitis tuberculosa, la cual ha dejado de ser la temida enfermedad de curso fatal y sin esperanza. Es evidente, sin embargo, de acuerdo con el análisis de la literatura, que aparecen recaídas en algunos de los enfermos curados con estreptomycinosis y que estas recaídas son a veces mortales, o dejan graves secuelas neurológicas. Por esta razón decidimos asociar la estreptomycinosis y el promizol, con posibilidad de administrar este último sin inconveniente durante mucho tiempo. La ventaja de la asociación consiste, además, en la diferencia de ritmo entre ambas substancias (acción inmediata de la estreptomycinosis y persistente del promizol) aparte la posible potenciación farmacológica indicada por M. I. SMITH.

Como resumen de nuestra experiencia, cabe señalar que entre 7 enfermos de nuestra serie, 6 viven sin trastornos, algunos meses después del tratamiento. No han presentado secuelas neurológicas, excepto estrabismo pasajero y temblores en uno y dos enfermos, respectivamente. El paciente restante murió al segundo mes de tratamiento. En 6 enfermos se obtuvo evidencia radiológica de la tuberculosis primitiva activa, en 2 de ellos con lesiones miliares. En cinco

ocurrió la meningitis durante el tiempo de observación. Hemos encontrado el bacilo de Koch en el líquido céfalorraquídeo de 5 enfermos; se obtuvo una inoculación positiva al cobayo con el material de una lesión ósea sospechosa.

No hemos observado en ningún caso efectos tóxicos del promizol, si bien todos los enfermos mostraron hipertrofia tiroidea, sin signos funcionales, entre 2 y 5 meses después de empezado el tratamiento. Es claro que el tiempo de observación de nuestros 6 enfermos es muy breve para establecer la conclusión de curación definitiva; pero los resultados son suficientemente satisfactorios si se comparan con el pronóstico habitual de la meningitis tuberculosa, para autorizar la publicación de este informe preliminar. Esperamos el estudio completo de mayor número de enfermos y, por otro lado, que este toque de atención sobre las posibilidades de tratamiento combinado saive la vida de algunos enfermos en el lapso que tome el estudio completo.

TERAPÉUTICA

TRATAMIENTOS RECIENTES DE LOS LINFOMAS, LEUCEMIAS Y AFECIONES SIMILARES (*)

Dr. LLOYD F. CRAVER

Las nitrógeno mostazas

DESPUÉS de la Primera Guerra Mundial se describieron algunos efectos de los gases mostaza en los tejidos hematopoyéticos y en la evolución de los tumores experimentales, pero, sin embargo, hasta comienzos del pasado conflicto se entrevió la posibilidad de que tales agentes pudieran emplearse con fines terapéuticos. La primera noción experimental fué la de que estos compuestos, aparte su acción vesicante, determinaban acciones tóxicas generalizadas, más intensas en proporción al grado de proliferación celular de los tejidos, como el timo, los ganglios linfáticos, el bazo, la medula ósea y la mucosa intestinal. Quedan afectados todos los elementos del sistema hematopoyético; a la linfopenia sigue la neutropenia y, sucesivamente, puede llegarse a la trombocitopenia y a la anemia; las dosis intensas causan la completa aplasia de la medula ósea, efectos que, en general, presentan cierta similitud con los determinados por los rayos X. Estas observaciones sugirieron que los citados compuestos podrían utilizarse para dominar ciertos procesos neoplásicos, particularmente aquellos del sistema linfoideo.

Las primeras pruebas se emprendieron en 1943 por GILMAN y sus colaboradores en el New Haven Hospital, en una serie de 7 cancerosos adelantados. El primer enfermo seleccionado, con un linfosarcoma radiorresistente, se trató con inyecciones intravenosas de clorhidrato de *tr*'s (Beta cloroetil) amina. Las dosis elegidas de 0.1 mg. durante 10 días consecutivos, basadas en los resultados hallados en los casos de linfosarcoma experimental de la rata, aunque se apreciaron excesivas, determinaron la rápida regresión lesional y la mejoría subjetiva. Las dos siguientes series del medicamento provocaron leucopenia y trombocitopenia intensas, las cuales, al parecer, apresuraron la terminación fatal.

Algún tiempo después, en el Billing Hospital de Chicago, se experimentaron los efectos de otro de estos compuestos, la metil-*br*'s (Beta-cloroetil) amina, pro-

(*) "Bulletin of the New York Academy of medicine" Enero 1948.