

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

Fundados en 1930

Organo de la Sociedad Argentina de Pediatria

DIRECTOR DE PUBLICACIONES: Dr. Luis A. Márquez

COMISION ASESORA:

Prof. Dr. Felipe de Elizalde.
Prof. Dr. Raúl P. Beranger.
Prof. Dr. Alfredo Largaia.

Dr. José A. Rivarola.
Prof. Dr. José R. Vásquez.
Prof. Dr. Juan J. Murtagh.

SECRETARIOS DE REDACCION:

Dra. Emma Correa de Araujo
Dr. Luis E. Leiva
Dr. Furio Sfarcich

Dr. Hugo J. Cohan
Dra. Julia Higa
Dr. Osvaldo Repetto

CORRESPONSALES:

Dr. Oscar Caballero (Mendoza).
Dr. Rubén Haidar (Santa Fe).
Dr. Jorge N. Carné (Rosario).
Dra. Velia E. de Caino (La Plata).
Dr. Valois Martínez Colombres (h)
(San Juan).
Dr. Luis Premoli Costas (Salta).

Dr. Nedo Albanesi (Bahía Blanca).
Dr. Carlos A. Mansilla (Stgo. del Estero).
Dra. Iraida S. de Cabrol (Entre Ríos).
Dr. Alfredo Fort (R. C. Pcia. de Bs. As).
Dra. Llobal Schujman (Tucumán).
Dr. Alejandro Mines (Tucumán).
Dr. Leonardo M. Vanello (Río Cuarto).

TRABAJOS CIENTIFICOS

Los trabajos científicos son resorte exclusivo de la Dirección de la Revista —única responsable de su contenido intelectual— ante quien deberán dirigirse todas las gestiones que de ellos deriven. La Editorial no mantiene correspondencia con los autores.

EDICION ADMINISTRACION

Todo lo referente a la publicidad en la revista concierne exclusivamente a los Editores, ante quienes asimismo deben gestionarse las suscripciones, números sueltos, cambios de domicilio, envíos, y todo lo que se relacione con la edición y administración de la Revista. (Impresa en los talleres gráficos de La Prensa Médica Argentina.)

PRECIOS DE SUSCRIPCION:

Rca. Argentina (1 año)	\$	20.—
Exterior (1 año)	US\$	15.—
Número suelto	\$	2.—

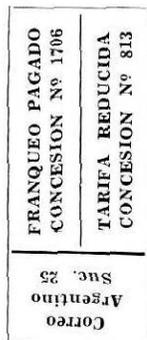
Aparece mensualmente

Se envía a todos los Miembros de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Editores

LA PRENSA MEDICA ARGENTINA

Junín 845/863 Tel.: 83-9796/80-3782 Buenos Aires



SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

FUNDADA EL 20 DE OCTUBRE DE 1911.

MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN
LATINO AMERICANA DE PEDIATRÍA Y DE LA
ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PEDIATRÍA.

CORONEL DÍAZ 1971

BUENOS AIRES

TEL. 80-2063

COMISION DIRECTIVA PERIODO 1971 - 1973

Presidente: *Dr. José M. Albores*

Vice-Presidente: *Dr. Gustavo G. Berri*

Secretario General: *Dr. Américo F. Arriola*

Director de Publicaciones: *Dr. Luis A. Márquez*

Tesorero: *Dr. Angel Plaza*

Secretario de Relaciones: *Dr. Jorge M. Nocetti Fasolino*

Vocales: *Dr. José A. Vaccaro*
Dr. Juan Cruz Derqui

Bibliotecario: *Dr. Roberto J. Caligari*

Secretario de Actas: *Dr. Héctor E. Mora*

PRESIDENTES DE LAS FILIALES DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

Córdoba: *Dr. Miguel Oliver*. Hospital de Niños, Corrientes 643. Córdoba.

Mendoza: *Dr. Mario M. Villanueva*. Olegario V. Andrade 496. Mendoza.

Tucumán: *Dr. ^{JULIO F. GORDILLO} Juan E. Villalonga*. Casilla de Correo 312. Tucumán.

Santa Fe: *Dr. ^{FRANCO ORIOLE} Dora S. de Corti*. Hospital de Niños de Santa Fe. Bv. Gálvez
1563, Santa Fe.

Salta: *Dr. Norberto Volante*. Hospital de Niños. Sarmiento 625. Salta.

Mar del Plata: *Dr. Eduardo Adler*. San Luis 1978, 7º piso, Dto. E. Mar
del Plata.

Río Cuarto: *Dr. Raúl Federighi*. Constitución 1055. Río Cuarto (Córdoba).

Rosario: *Dr. José C. Toledo*. Italia 663. Rosario (Santa Fe).

Entre Ríos: *Dr. Belisario Ruiz Garasino*. Hospital de Niños San Roque.
Paraná (Entre Ríos).

San Juan: *Dr. ~~César Aguilar Torres~~* ^{JORGE R. BARRACCI GRAFFIGNA}. Casilla de Correo 247. San Juan.

La Plata: *Dra. Velia E. de Caíno*. Hospital de Niños. Calle 14, Nº 1631.
La Plata (Buenos Aires).

San Luis: *Dr. Alberto J. Gardella*. Rivadavia 1092. San Luis.

Bahía Blanca: *Dr. Carlos A. Muñiz*. Gorriti 770. Bahía Blanca (Bs Aires).

Corrientes: *Dr. Samuel Bluvstein*. Ayacucho 2275. Corrientes.

Misiones: *Dr. Osvaldo Monferran*. Córdoba 479. Posadas (Misiones).

Jujuy: *Dr. Hernán Peralta*. Hospital de Niños "Héctor Quintana". Avda.
Córdoba y J. Hernández. Jujuy.

Chaco: *Dr. Carlos E. Ramírez Barrios*. Marcelo T. de Alvear 618. Resis-
tencia (Chaco).

Regional Centro de la Pcia. de Buenos Aires. *Dr. Lisardo Juan Cabana*.
Paz 1400. Tandil (Buenos Aires).

Alto Valle del Río Negro y Neuquén: *Dr. ~~Fernando Herceg~~* ^{GASTON SAINT MARTIN TUCUMAN 1561}. ~~Sarmiento 260.~~
~~Neuquén.~~ ^{GRAL ROCA RIONEGRO}

Regional Norte de la Pcia. de Buenos Aires: *Dr. José Santos Jauregui-*
cahar. Moreno 31. San Nicolás (Buenos Aires).

Austral: *Dr. Pedro A. Palenque*. San Martín 875, 1º piso. Comodoro Ri-
vadavia (Chubut).

La Pampa: *Dr. Leonardo J. Alvarez Fernández*. Escalante 41. Santa Rosa
(La Pampa).

Catamarca-La Rioja: *Dr. Edgardo M. Acuña*. Av. Güemes y Rivadavia.
Catamarca.

Lagos del Sur: *Dr. Jorge A. Varela*. Casilla de Correo 470. Bariloche
(Río Negro).

Santiago del Estero: *Dr. Humberto S. Lugones*. Av. Sáenz Peña 340. San-
tiago del Estero.

Cruz Fueguina: *Dr. Jorge E. Nuñez*. Alcorta 750. Río Gallegos (Santa
Cruz).

SUMARIO

Tomo LXIX - Número 3 - Mayo de 1971

Primer Simposio de Terapéutica Infantil con participación internacional, organizado por la Sociedad Argentina de Pediatría, Facultad de Medicina de Buenos Aires, 1970.

TEMAS LIBRES

Esquema terapéutico del shock <i>E. Ruff, H. L. Pérez, R. J. Meroni</i>	77
Riesgos de las mezclas extemporáneas para uso endovenoso <i>R. J. Meroni, L. E. Leiva</i>	80
Uso de diuréticos en glomerulonefritis aguda <i>J. G. Andia, H. R. Brizuela, H. L. Sánchez</i>	84
Fosfato crómico radiactivo como tratamiento del celotelioma peritoneal <i>E. Lanari, C. Roca de García Dadoni, B. Corchon de Otero, L. A. Márquez</i>	88
Tratamiento del síndrome nefrótico con ciclofosfamida <i>H. Vecchio, A. Plaza</i>	91
Valoración clínica de la kanamicina por vía oral en el tratamiento de la enterocolitis infantil <i>L. A. Márquez, F. J. de Elizalde, R. R. L. Sampayo, A. F. Arriola, J. Higa</i>	94
Tratamiento de las neumopatías de primera infancia con IgG digerida con pepsina (gamma-venina) por vía endovenosa <i>J. Craviotto, V. M. Giraudi, R. H. de Lellis</i>	96
La mucosa respiratoria como vía de suministro de medicamentos en pediatría <i>H. Z. Macera, L. E. Leiva, L. A. Márquez</i>	99
Tratamiento hiposensibilizante en las enfermedades alérgicas <i>R. D. Bursztyn</i>	101
Tratamiento específico de la alergia a drogas <i>R. D. Bursztyn, E. Mathov</i>	103
El aparato digestivo como vía de suministro de medicamentos en pediatría <i>B. M. del Puerto, J. C. Tato, O. M. Bures</i>	109
El clorhidrato de emetina en el tratamiento de virosis <i>B. M. del Puerto, J. C. Tato, O. M. Bures</i>	109
Las mucosas como vías de suministro de medicamentos <i>H. Z. Macera, L. E. Leiva, L. A. Márquez</i>	111
Farmacogenética <i>A. F. Gandolfi, P. Rinaldi de Chieri</i>	113
Tratamiento del lactante con otitis media <i>A. F. Gandolfi, C. A. Martínez Meyer, A. Koltan, J. M. Carrega, J. Ribó, L. Caldentey, T. P. Öts</i>	115
Oxazepam en pediatría <i>A. Koltan, J. M. Albores, N. Cormellini</i>	117
Hetacilina <i>R. R. L. Sampayo, L. A. Márquez, A. F. Arriola, J. Higa</i>	120
Tratamiento de las meningitis purulentas con ampicilina sódica y hetacilina potásica <i>A. E. Largaña, E. Mentasti</i>	122
Infecciones ginecológicas de la niñez y adolescencia <i>I. Kofman, N. Bosio, A. C. de Tadei</i>	124
Evaluación clínica en pediatría de un corticoide dermoespecífico <i>P. Lenge</i>	127

Esquema terapéutico del shock

Utilizado en la actualidad en el Centro de Medicina Infantil de San Fernando

EDUARDO RUFF

HERIBERTO L. PEREZ

RICARDO J. MERONI

En los últimos años, el conocimiento de la fisiopatología y el tratamiento del shock han recibido aportes sustanciales, tales como la medición de la presión venosa central, la importancia de la microcirculación, el uso de expansores de la volemia y de fármacos vasoactivos, el papel de las endotoxinas bacterianas, la corrección del síndrome de coagulación intravascular masiva y la consiguiente coagulopatía por consumo, etc. Consideramos que un esquema terapéutico debe incorporar esos conceptos para ofrecer una conducta acorde con los conocimientos científicos modernos.

Es nuestra intención exponer un esquema simple, aplicable en centros pediátricos razonablemente dotados, que es el que se ha utilizado este año en el Centro de Medicina Infantil de San Fernando. Previamente sintetizaremos los fundamentos del mismo.

Importancia de la microcirculación

La definición de Lillehey ("El shock es un estado de perfusión capilar inadecuado") ubicó el problema central del shock en la microcirculación. A este nivel se realizan los intercambios metabólicos con las células. La mala perfusión y la consiguiente hipoxia celular inducen un aumento notable del lecho de capacitancia con mayor viscosidad san-

guínea y aparición del fenómeno de agregación eritrocitaria, culminando, de no mediar tratamiento adecuado, con alteraciones celulares irreversibles. De ahí la importancia terapéutica de mejorar la microcirculación.

Medición de la presión venosa central (PVC)

Juntamente con la tensión arterial y, en niños mayores, el volumen minuto urinario, la medida de la PVC es un elemento de juicio cuya omisión es inexcusable. La PVC es un índice clínico de la volemia efectiva, que determina la cantidad de soluciones a infundir, y al mismo tiempo permite juzgar la competencia cardíaca y evitar sobrecargas que comprometan al miocardio. Aceptamos como cifras normales extremas de PVC en el lactante, 7 y 13 cm de agua.

Restauración de la volemia

Es obligatoria y urgente en todo shock hipovolémico y siempre que la PVC sea inferior a 7 cm de agua.

Los dextranos de bajo peso molecular (40.000) constituyen los expansores de elección: quedan confinados en el espacio vascular, disminuyen la viscosidad sanguínea

e impiden la agregación eritrocitaria, mejorando, en consecuencia, la microcirculación. La sangre y el plasma pueden reemplazarlos, con el inconveniente de favorecer la instalación del síndrome de coagulación intravascular masiva y el riesgo potencial de ser vehículo de enfermedades (hepatitis, Chagas). La indicación precisa de la sangre es la anemia aguda y la del plasma es el shock del gran quemado.

El manitol, de menor capacidad expansora, es útil por preservar el parénquima renal de los efectos de la hipoperfusión y de la acción nefropatogénica de metabolitos, hemoglobina, tóxicos, etc. Permite además diferenciar las oligoanurias de origen prerenal de aquellas debidas a nefropatías orgánicas.

No es posible descartar el uso de las soluciones hidroelectrolíticas isoosmolares con el plasma, con alto contenido de sodio, tal como la constituida por dos partes de solución fisiológica y una de bicarbonato de sodio 1/6 M, con la cual hemos tenido, a través de la experiencia de muchos años, resultados satisfactorios, en especial para el control del shock hipovolémico propio de las deshidrataciones hipotónicas e isotónicas del lactante diarreico. Pese a su menor poder expansor de la volemia por difundir al intersticio, mantienen todavía un lugar, al menos de transición, en los esquemas actualizados de tratamiento del shock, por la citada experiencia, general a todos los servicios pediátricos, que puede evitar errores iatrogenos, a lo que se suman su bajo costo y disponibilidad en todo lugar.

Completan la lista de expansores, las soluciones de albúmina concentrada y los coloides sintéticos, cuyo papel, difícil de discutir, todavía no está definitivamente establecido.

Coagulación intravascular masiva y coagulopatía por consumo

La aparición en escena de factores trombotásticos tisulares, del factor XII (Hageman) y de otros efectos, tales como la inhibición de la heparina endógena por la acidosis, provocan el síndrome de coagulación intravascular masiva. Se generan trombosis y, por ende, oclusiones vasculares en cual-

quier territorio de la economía. Por lo mismo, los factores de la coagulación (especialmente el II, V y VIII) así como las plaquetas, se agotan en la trombosis, determinando la llamada coagulopatía por consumo, generando manifestaciones hemorrágicas que, paradójicamente, pueden requerir heparina para su tratamiento.

Secundaria y compensatoriamente se establece fibrinólisis y se activan las fibrinolisininas endógenas que lisan los coágulos formados. Las hemorragias de esta etapa son difíciles de diferenciar de las propias de la coagulopatía previa, lo que hace aún más complejo ubicar el papel terapéutico de la heparina.

Fármacos vasoactivos

Las drogas alfaestimulantes, de efecto vasoconstrictor, fueron las de elección en la época en que la hipotensión arterial parecía el hecho fisiopatológico esencial. En la actualidad sólo están indicadas en situaciones de hipotensión extrema, porque logran su efecto a expensas de comprometer la microcirculación y la buena perfusión tisular. Por ello los fármacos betaestimulantes (isoproterenol) y/o alfaíticos (fentolamina, clorpromacina, corticoides) vasodilatadores, los han reemplazado en los esquemas terapéuticos, con la condición previa de la reposición de la volemia y con adecuado control de PVC. A la acción vasodilatadora debe agregarse el efecto miocárdico favorable de los betaadrenérgicos, por aumento del inotropismo y cronotropismo.

Papel de la toxiinfección

Las endotoxinas bacterianas, especialmente de gérmenes gramnegativos, son capaces de generar el denominado shock endotóxico. Además, la infección es un componente secundario de todo otro tipo de shock en sus últimas etapas. Por ende, el adecuado uso de antibióticos no puede omitirse. Los corticoides, en dosis muy elevadas, a través de sus efectos farmacológicos, inhibiendo las endotoxinas y reparando las lesiones celulares propias del shock, encuentran una indicación precisa por estas razones, además de su ya citada acción alfabloqueante.

Esquema terapéutico

Considerando los factores fisiopatogénicos citados, hemos utilizado el siguiente esquema, que tiene la pretensión de armonizar el tratamiento tradicional con las modernas adquisiciones terapéuticas:

1) *Medición de la PVC*. Si es mayor de 5 cm de agua, efectuar las terapéuticas clásicas con soluciones hidroelectrolíticas. Si es menor de 5 cm, iniciar la siguiente terapia:

2) *Hidrocortisona*: 50 mg/kg/dosis, endovenosa, a repetir varias veces en el día.

3) *Expandir la volemia*: a) *Shock hipovolémico* (por déficit de sodio, deshidratación hipotónica o isotónica): infundir una mezcla de 2 partes de solución fisiológica y 1 parte de bicarbonato de sodio 1/6 M, a razón de 40 ml/kg, en goteo rápido. Agregar calcio (0,1 g/kg). Si la acidosis es pronunciada, invertir la proporción de la mezcla y aumentar el aporte de bicarbonato.

b) *Shock hipovolémico de larga duración* (o el caso anterior que no mejora, o presunción de shock séptico): dextran 40 (10 ml/kg). En su defecto, plasma (20 ml/kg).

4) *Repetir la medición de PVC*: a) *si no subió*: repetir el dextran 40 hasta lograrlo.

b) *Si subió a cifras correctas con mejoría franca*: continuar con la terapéutica habitual de hidratación.

c) *Si subió demasiado (más de 15 cm) y hay signos de insuficiencia cardíaca*: lanatósido C (60 gamma/kg/día).

d) *Si subió pero persisten signos de hipoperfusión tisular*: metaproterenol (1 mg en 100 ml de solución glucosada isotónica).

5) *Antibioticoterapia*: a) kanamicina (15 a 20 mg/kg/día, endovenosa). b) Ampicilina (100 a 150 mg/kg/día, endovenosa).

6) *Una vez expandida la volemia*: a) manitol (1,5 g/kg/dosis, una o dos veces). b) Furosemida (20 mg dos o tres veces).

7) *Si se sospecha formalmente la existencia de coagulación intravascular masiva*: Heparina (1 mg/kg/dosis, hasta que el tiempo de coagulación disminuya a la mitad).

Como todos los esquemas, el que recomendamos puede requerir modificaciones para adaptarlo a casos particulares. Es perfecto en todos sus puntos y debe admitirse que aún no se ha usado en número suficiente de casos como para tener la sanción de la experiencia.

Riesgos de las mezclas extemporáneas para uso endovenoso

RICARDO J. MERONI
LUIS E. LEIVA

El tratamiento de algunos enfermos, en especial los muy graves, requiere con frecuencia la utilización simultánea de varios medicamentos, con el objeto de ejercer acciones farmacéuticas múltiples. Se trata de una actitud bien planificada, con fundamentos serios, tal el caso de niños a los que se les inyectan soluciones hidroelectrolíticas y al mismo tiempo se les agregan antibióticos diversos, tal vez corticoides o anticoagulantes, medicación sintomática, oxígeno, cardiotónicos o expansores de la volemia, manitol, etc. Frente a estas alternativas, el médico considera oportuno mezclar algunas de estas drogas para suministrarlas simultáneamente por vía endovenosa, hecho que ocurre a diario en la práctica pediátrica. Sin embargo esta política contradice con frecuencia elementales principios farmacéuticos y provoca consecuencias imprevisibles.

Es conveniente tener presente el cúmulo de esfuerzos que significa para la industria farmacéutica el desarrollo de un nuevo medicamento.

Durante los últimos 35 años, después de la guerra, se descubrieron alrededor del 90 % de los fármacos actualmente en uso. Los centros universitarios de investigación han colaborado en parte, pero hay que admitir que dichos resultados han sido posibles gracias a los departamentos de investigación de los laboratorios farmacéuticos.

El proceso que sigue una droga desde su obtención hasta el registro del medicamento que integra, requiere el concurso, entre otros, de químicos, bioquímicos, farmacéuticos, toxicólogos, farmacotécnicos, analistas, clínicos, ingenieros, abogados, así como especialistas en promoción y ventas, además de una empresa, que si bien persigue fines de lucro, esté dispuesta a enfrentar ingentes gastos y la posibilidad de un fracaso que se puede producir en cualquier etapa del período experimental o después del lanzamiento al mercado.

El promedio estadístico de probabilidades de éxito en la investigación de nuevas drogas, varía con los países y los años, pero, en general, es aproximadamente de 4000 a 1. Es decir, que es necesario preparar y ensayar 4000 nuevas sustancias, para encontrar una que tenga actividad terapéutica aprovechable. En muchos casos, la casualidad o el error fueron el motivo del éxito; pero para aprovechar estos resultados inesperados se requirieron investigadores con aguda observación para advertirlos y organizaciones capaces de utilizarlos oportunamente.

Los conocimientos actuales sobre configuración química y acción farmacológica, así como la concepción de farmacología molecular, a pesar de haber adelantado mucho en los últimos años, no permiten predecir to-

C U A D R O Nº 1

ANTIBIOTICOS DROGAS I.V.	C U A D R O Nº 1									
	CLORAMFENICOL	ERYTHROMICINA	NETILICINA	NOVOBIOTINA	PENICILINA G.	ESTREPTOMICINA	SULFADIAZOL	SULFISOXAZOL	TETRAICICLINAS	VANCOMICINA
AMINOPIRINA										
CLUCONATO DE CALCIO										
CLORAMFENICOL (Succinato)										
CORTICOTROPINA ACUOSA										
ESTRADIOLINA										
HEPARINA										
HIDROCORTISONA										
INSULINA ACUOSA										
ESTRATO de LEVARTERENOL										
SULFATO de MAGNESIO										
METICILINA										
NOVOBIOTINA										
PENICILINA G, v. No. 6 K										
CLORURO de POTASIO										
SERDALBUMINA										
BICARBONATO de SODIO										
IODURO de SODIO										
SOLATO de ESTREPTOMICINA										
SULFADIAZOL										
SULFISOXAZOL										
TETRAICICLINAS (Chlorid.)										
VANCOMICINA										
VITAMINA C. COMPLEJO S.										
VITAMINA K1.										

Cuadro tomado, y reproducido con modificaciones, del " DRUG BULLETIN, UNIVERSITY HOSPITAL, ANN ARBOR, MICHIGAN."

¿Cuál es la posible acción de una sustancia dada, pues aún subsisten aspectos parcial o totalmente desconocidos.

Por otra parte, en un medicamento no sólo es importante su estructura química, sino también su formulación, la que por sí sola es capaz de influir netamente la intensidad y la duración de la respuesta terapéutica. Por esta razón, el término "forma farmacéutica" se emplea hoy día en un sentido mucho más amplio que el que la considera sólo como la forma física mediante la cual se administra un medicamento a un paciente, es decir, supositorio, cápsula, inyección, comprimido, pomada, etc. Una forma farmacéutica se define en la actualidad, por todo el complejo de características que resultan de las propiedades del o de los principios medicamentosos, tales como el tipo de sal, tamaño de la partícula, tipo y forma cristalina, sistema solvente, velocidad de disolución, etc., y las que incorporan a la forma farmacéutica todos y cada uno de los aditivos empleados en la formulación, además de los procedimientos tecnológicos a los cuales ha sido sometida durante el proceso de manufactura.

Los aditivos agregados a una especie farmacéutica, tales como sustancias de relleno, lubricantes, desintegrantes, agentes de preservación tensioactivos, agentes solubilizantes, humectantes, antioxidantes, sistemas tampones, etc., pueden ser farmacológicamente inertes en las concentraciones usadas, pero en muchas circunstancias llegan a tener influencia en la acción del producto.

Los laboratorios son idóneos, sin duda, y responsables de las condiciones del medicamento tal como lo expenden, y por consiguiente, no es posible utilizarlos sin seguir al pie de la letra las especificaciones del fabricante. Por ello, nadie puede prever, ni responsabilizarse, de las mezclas extemporáneas que cada médico decida realizar.

Con cierta irresponsabilidad y contrariando elementales principios farmacéuticos, se ha difundido entre los médicos la práctica de mezclar medicamentos con el objetivo de lograr efectos sinérgicos o corregir simultáneamente distintos aspectos patológicos. Es tentador, disponiendo de una fleboclisis, inyectar por la misma la mayor parte de las drogas prescritas, con el fin de evitar al paciente las molestias de otras inyecciones, supositorios o comprimidos.

C U A D R O Nº 2

DROGAS	C U A D R O Nº 2												
	GLUC. de Ca	CORTICOTROPINA	HEPARINA	HIDROCORTISONA	INSULINA	LEVARTERENOL	SULF. de Mg	CLOR. de K	ALBUMINA	BICARB. de Na	IOD. de Na	VIT. B, C	VIT. K1
AMINOPIRINA													
CLUCONATO de Ca.													
CLORAMFENICOL													
CORTICOTROPINA													
ERYTHROMICINA													
HEPARINA													
HIDROCORTISONA													
INSULINA													
LEVARTERENOL													
SULFATO de Mg.													
METICILINA													
NOVOBIOTINA													
PENICILINA G.													
CLORURO de K													
SERDALBUMINA													
BICARBONATO de Na.													
IODURO de Na.													
ESTREPTOMICINA													
SULFADIAZOL													
SULFISOXAZOL													
TETRAICICLINAS													
VANCOMICINA													
VIT. C. COMPLEJO S.													
VIT. K1.													

Cuadro tomado, y reproducido con modificaciones, del " DRUG BULLETIN, UNIVERSITY HOSPITAL, ANN ARBOR, MICHIGAN."

el sulfato de magnesio. El hemisuccinato de hidrocortisona precipita cuando se asocia con la heparina.

Y de este modo los ejemplos pueden multiplicarse infinitamente.

De lo analizado surge una conclusión evidente: no es lícito mezclar medicamentos sin asegurarse previamente de que la resultante es terapéuticamente apta. Sin este recaudo, es preferible indicarlos por distintas vías.

Un principio de solución, aunque no definitivo, es la inyección con jeringa por punción de la tubuladura. Hay drogas que no admiten este procedimiento por ser riesgosa la provocación de niveles hemáticos demasiado elevados en corto lapso, tal como ocurre, por ejemplo, con el cloramfenicol o la polimixina.

Resultará conveniente que los médicos que, por el tipo de patología que enfrentan con frecuencia asocian diversos medicamentos, se informen concienzudamente sobre las posibles incompatibilidades.

Consideramos que en el Hospital, el Departamento de Farmacia es el lugar lógico para la preparación de soluciones para uso intravenoso.

Los farmacéuticos están familiarizados con las incompatibilidades y la farmacia es el registro central de la información concerniente a este tema. Los médicos, juntamente con el farmacéutico, deben efectuar los estudios correspondientes y disponer de tablas donde se anoten claramente las incompatibilidades. Este tipo de trabajo ya se realiza en algunos hospitales, por lo que a título de ilustración reproducimos, con modificaciones, las tablas I y II.

Otras ventajas tiene este sistema central de preparación de soluciones para uso endovenoso: la esterilidad es la más importante, pero además, el farmacéutico controla la dosis, rotula los frascos y deja constancia de lo actuado.

Este sistema se financia espontáneamente, al dejar tiempo disponible a otro personal que preparaba las soluciones y finalmente concurre a jerarquizar al farmacéutico y a otorgarle una ubicación lógica en un hospital moderno.

Se ha pretendido, a través de lo expuesto, motivar la reflexión sobre los riesgos de las mezclas extemporáneas para uso endovenoso y promover la investigación en este campo de enorme importancia práctica.

Uso de diuréticos en glomerulonefritis aguda

J. G. ANDIA

H. R. BRIZUELA

H. L. SANCHEZ

Con el advenimiento de nuevos y potentes diuréticos y el conocimiento de su farmacología se han producido importantes avances en el tratamiento de la mayoría de los estados clínicos edematosos, aun en aquellos estados en que se consideraban inactivos o nocivos para el organismo, como la glomerulonefritis aguda.

Trabajando con ellos en los últimos años y familiarizados con dosis, sitio de acción, tolerancia y baja nefrotoxicidad, nos pareció que podría ser de utilidad su uso en niños con glomerulonefritis potencialmente graves.

A pesar de no encontrar antecedentes recomendables en la literatura médica, donde no se mencionaban o se consideraban inactivos, o de poca valía debido a la falta de oferta tubular por la marcada disminución de filtración glomerular, empezamos a usarlos desde 1966 por la buena respuesta obtenida en niños con otras patologías renales con marcada disminución de la filtración glomerular, y la experiencia de haberlos usado en

grandes dosis durante tiempo prolongado, sin mayores complicaciones y efectos secundarios, por lo demás conocidos y por lo tanto previsibles.

Material y método

El grupo tratado es de 24 niños, cuyas edades oscilaban entre 5 y 14 años (figura 1).

Se seleccionaron aquellos afectados de glomerulonefritis aguda en oligoanuria, con hipertensión, edemas, hiperkalemia, convulsiones, encefalopatía hipertensiva, amenaza o edema de pulmón e insuficiencia cardíaca.

Fue usado principalmente el ácido etacrínico y en menor escala furosemida e hidroclorotiazida en dosis de 2 a 4 mg/kg por dosis, que fue repetida a las 4 horas y repetida y aumentada diariamente hasta obtener la desaparición de los síntomas graves. Excepcionalmente los hemos

combinado, obteniéndose una suma de sus acciones individuales.

Se hicieron controles diarios de peso, presión arterial, diuresis, electrólitos en sangre y orina, y controles periódicos de urea y creatinemia.

Discusión

A pesar del mejor conocimiento de la glomerulonefritis aguda aún vemos niños sobrehidratados en oligoanuria, con hipertensión arterial, convulsiones, encefalopatía hipertensiva, hiperkalemia, amenaza o edema agudo de pulmón e insuficiencia cardíaca, propias de la enfermedad o de manejos inadecuados y que si son tratables por los métodos clásicos (hipotensores, anticonvulsivantes, resi-

nas de intercambio, tónicos cardíacos, sangría, diálisis, etc.) exigen mejores conocimientos para manejarlos y el uso de medidas heroicas, tiempo médico y personal técnico y bajo la consiguiente angustia en que son superados y el riesgo de aumentar nuestra mortalidad infantil.

Usamos estos diuréticos conociendo justamente su potente acción diurética probablemente a nivel del túbulo proximal y rama ascendente de Henle que irían a bloquear la reabsorción de cloruro de sodio produciendo intensa excreción del mismo y agua, interrumpiendo en parte los mecanismos de contracorriente renal, aumentando el flujo intratubular y por lo tanto:

- a) Aumento de la excreción de solutos.
- b) Aumento del volumen urinario.

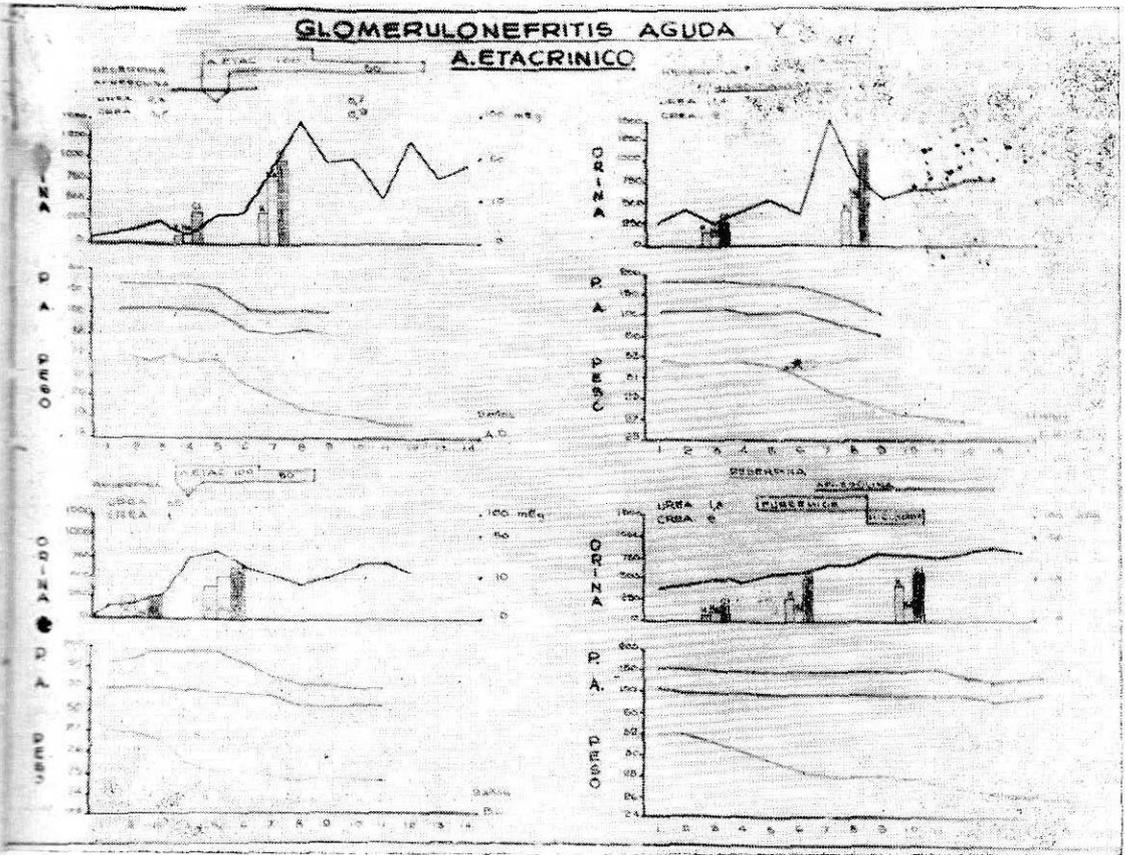


FIGURA 1

FIGURA 2

c) Aumento de la excreción de hidrogeniones.

d) Aumento de la acidez total.

e) Aumento de la excreción de amonio cuya retención queremos evitar, reduciendo de este modo la hipertensión, el edema, la hiperkalemia y la acidosis en la glomerulonefritis.

Dosis de acción

Usamos de 2 a 4 mg/kg/dosis de ácido etacrínico, menos frecuentemente furseimida, dosis que repetimos a las cuatro horas y vamos aumentando diariamente hasta obtener la respuesta deseada que generalmente se produce a las 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento.

En un comienzo lo administramos cuando los síntomas se mantenían a pesar de los tratamientos clásicos y vimos cómo casi inmediatamente mejoraban (fig. 2).

Con excepción de dos niños con anuria absoluta que no respondieron con diuresis (3 tratados) y en los cuales sólo hacemos 2 a 3 dosis, pues en estos casos, lógicamente no responden si la filtración glomerular es prácticamente nula, el resto de los niños respondió favorablemente.

Las acciones fundamentales fueron: aumento de la diuresis, notable incremento de la natruria, potasuria y cloruria (elementos básicos de la congestión circulatoria y responsable de la mayoría de los síntomas) acompañado de descenso del peso, presión arterial, potasemia y desaparición de la mayoría de los síntomas dominantes a las 48 a 72 horas.

En algunos niños se observó al suspender los diuréticos 48 a 72 horas, un fenómeno de rebote, con disminución de la diuresis y ligero aumento de peso; pero lo interesante fue que el resto de los síntomas se mantuvieron dentro de los límites normales (fig. 2).

Se trataron con buen resultado: 3 enfermos con edema de pulmón e insuficiencia cardíaca; 3 encefalopatías hipertensivas que no respondían al tratamiento clásico y mejoraron rápidamente alrededor de las 48 horas.

Complicaciones

Como el período de tratamiento lo hacemos en general de 2 a 4 días, no hemos observado las complicaciones ya publica-

Catorce niños tratados con diuréticos y G.N.A.

Antes y a las 48 horas de tratamiento

P.A.	150 100 140 80	180 90 140 80	140 80 130 70	190 110 150 95	150 100 130 90	190 110 150 85	200 120 160 90	120 85 120 80	140 80 120 70	160 110 130 70	150 95 140 75	180 100 150 90	160 110 130 85
Peso	35 34	22 20	18 17	35 33,5	33 32,5	40 39	32 31	15 14,4	20 19	36 35,5	28 27,6	39 38	40 38,7
Orina	300 600	100 900	150 700	150 900	200 400	70 800	180 1200	100 500	400 800	90 600	100 800	80 1000	130 900
K	6 5,5	6,5 4,5	7 5	5 4,5	5 4,8	7 5	6 5	4,5 5	7 4,7	6,8 5,3	6 5	6 4	6,7 5,4
Na	4-20	2-26	4-18	3-10	9-15	2-14	4-30	2-9	7-27	3-22	4-28	1-40	6-38
K	6-15	7-14	5-12	6-8	10-14	3-10	7-20	4-11	12-24	5-17	4-30	2-28	5-22
Cl	6-30	3-30	4-22	7-18	10-20	4-17	4-31	4-14	8-30	5-30	4-28	3-46	7-40
Urea	2,10 1,50	1,80 0,90	2,50 1,70	1,30 0,75	0,90 0,65	2,80 1,90	3,20 1,40	1,80 1,30	1,30 0,60	2,50 2,10	3,20 2,30	1,60 1,10	2,10 1,10
Creat.	2 1,9	2,10 1,90	3 2,80	3 2,8	1,5 1,6	4 3	3,5 3,2	2,8 2,8	1,80 1,20	2,60 2,60	3,4 3,10	2,80 2,10	3 2,90

das, las que serían beneficiosas en estos casos.

Conclusiones

Creemos y sugerimos, como algunos autores modernos, que deberían ser incluidos en nuestro arsenal terapéutico de la glomerulonefritis aguda, desterrando viejos conceptos, estos modernos diuréticos orales que por sus cualidades terapéuticas saluréticas, benefician a un grupo de niños, modificando el cuadro a veces dramático de esta patología.

Sugerimos usarlos en aquellas glomerulonefritis agudas en oligoanuria que cursan con edema, hipertensión, convulsiones, hiperkalemia, edema agudo de pulmón e insuficiencia cardíaca; ya sea en forma activa o profiláctica, evitando el

uso de otros medicamentos, y así simplificando el tratamiento de complicaciones, más complejos y difíciles, que nos exigen más conocimientos y tiempo médico, más controles de laboratorio, más personal de enfermería, evitando riesgos inútiles y manejando a los enfermos con: una dieta más amplia, mayor seguridad, más tranquilidad y bienestar del niño y su núcleo familiar.

SUMARIO

Se presenta un grupo de 24 niños con glomerulonefritis aguda con oligoanuria, edemas, hipertensión arterial, convulsiones, encefalopatía hipertensiva, edema agudo de pulmón e insuficiencia cardíaca, que fueron tratados con éxito usando ácido etacrínico y furseמידا.

Fosfato crómico radiactivo como tratamiento del celotelioma peritoneal

EDUARDO LANARI
CELIA ROCA de GARCIA DADONI
BEATRIZ CORCHON de OTERO
LUIS A. MARQUEZ

La presente comunicación tiene por finalidad destacar el éxito obtenido mediante la utilización de sustancias radiactivas in situ en el tratamiento de un celotelioma peritoneal en una niña de corta edad.

Se trata de la enferma D. P. de seis años de edad proveniente de La Pampa, que ingresó en la Sala 6 del Hospital de Clínicas el 8/8/1966 con un cuadro caracterizado por ascitis de aparición insidiosa.

Sus antecedentes personales y hereditarios carecen de importancia. No registrándose enfermedad alguna.

Al examen físico la enferma presentaba buen estado general, llamando la atención el abdomen globuloso, con circulación colateral, indoloro, con onda ascítica positiva. Fue imposible palpar hígado y bazo dado el aumento de tensión de la pared abdominal.

Descartadas las causas renales y cardíacas como origen de la sintomatología y con la presunción de una patología tumoral se realizó punción abdominal obteniéndose dos litros de líquido turbio, serosanguinolento, con características químicas de exudado.

El análisis bacteriológico realizado fue negativo, lo mismo que la investigación del bacilo de Koch y el examen citológico mostró células epiteliales de dudosa identificación. Disminuida la tensión abdominal se pudo excluir la presencia de hepatoesplenomegalia. Los análisis de sangre detectaron: hipoproteinemia y eritrosedimentación discretamente acelerada.

El colon por enema y la pielografía normales excluyeron la presencia de tumor retroperitoneal y la visualización en la radiografía de abdomen simple de opacidades en forma de puntillado fino en la región hipogástrica, así como la palpación a través del tacto rectal de nódulos de dos a tres centímetros de diámetro en fondo de saco de Douglas, sugirieron la conveniencia de una laparotomía exploradora, realizada a las 48 horas de internación. La intervención puso en evidencia el peritoneo sembrado por un puntillado blanquecino de aspecto espumoso y una masa vegetante encefaloidea en fondo de saco de Douglas. El resto de la exploración realizada descartó patología hepatoesplénica.

El examen histopatológico fue compatible con el diagnóstico de celotelioma

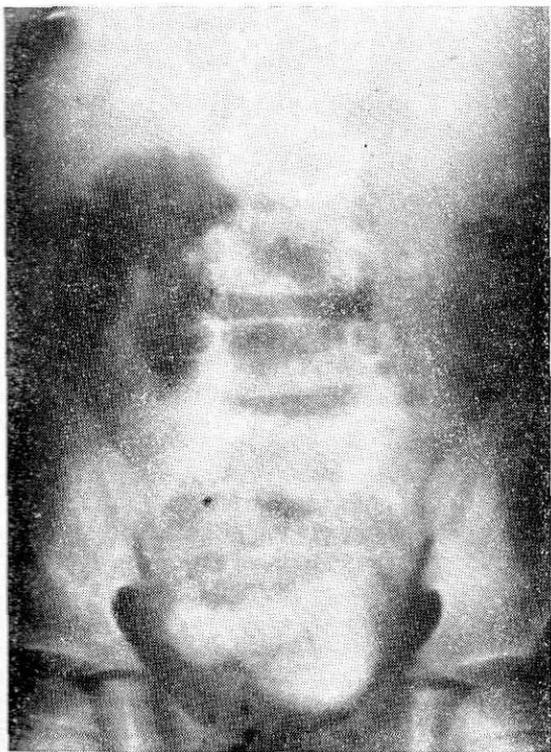


FIGURA 1

(tipo epitelial), sugiriéndose investigar patología ovárica.

Se planteó así la conveniencia de realizar una segunda laparotomía con la finalidad de explorar ovarios, efectuar la resección lo más amplia posible del tumor y asegurar una vía para la posterior introducción de una sustancia radiactiva con el fin de actuar en superficies sobre las localizaciones peritoneales.

Durante la intervención se observaron ovarios sanos y siguiendo el plan preestablecido se dejaron dos sondas de polietileno (K 33) en cavidad peritoneal, una ubicada en epigastrio y otra en fondo de saco de Douglas. Por éstas, se introdujo a las 24 horas de intervención fosfato crómico radiactivo en vehículo acuoso (9,5 Mc en total; $\frac{2}{3}$ en epigastrio y $\frac{1}{3}$ en fondo de saco de Douglas), retirándose las inmediatamente. La medicación fue perfectamente tolerada y el scanning de abdomen realizado 15 días

más tarde demostró su distribución en todo el peritoneo. Veinte días después de la primera aplicación se inyectó nuevamente sustancia radiactiva (9 Mc) a través de vía vaginal, en fondo de saco de Douglas, utilizando esta vez como vehículo polivinil pirrolidona a 50°C para tratar de mantener la máxima concentración en el mayor cúmulo celular. A los 15 días la paciente es dada de alta con buen estado general y exámenes de sangre normales. Hasta el momento actual no sufrió complicación alguna, no repitió ascitis y los exámenes radiológicos efectuados periódicamente muestran una acentuación de las opacidades del puntillado, que podría corresponder a calcificación de las mismas. La paciente sigue evolucionando de acuerdo con su edad, cumple escolaridad normal y lleva una vida activa como corresponde a una niña sana.

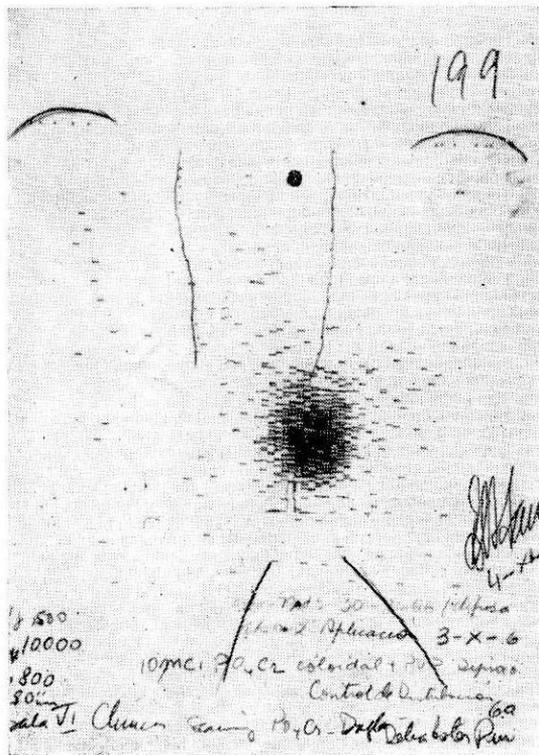


FIGURA 2

Discusión

La utilización de un coloide radiactivo de fosfato crómico con P32 como emisor, como fuente no metabolizable de irradiación para el tratamiento de esta niña se fundamentó en las características del tumor que padecía. La extensión y límites imprecisos del proceso proliferativo y la particular topografía de la cavidad peritoneal descartaban la irradiación externa convencional, ya que requería un número excesivo de campos, lo que llevaba implícito el riesgo de no alcanzar dosis terapéuticas.

Por su parte la irradiación externa de la masa tumoral que ocupaba el fondo del saco de Douglas, si bien técnicamente posible implicaba el peligro de provocar graves secuelas sobre recto, vagina, vejiga, ovarios, y pelvis ósea. Por tales motivos consideramos preferible intentar una terapéutica radioisotópica de contacto, seleccionando a tal fin un emisor β puro que garantizaba la no irradiación del tejido sano que rodeaba al tumor.

El P32 cumplimentaba a nuestro juicio estas condiciones por emitir exclusivamente radiaciones β (electrones) con una

energía de 1,7 mega-electrón-voltio cuya penetración promedio es de 4 a 5 mm extendiéndose su vida media a 14,3 días, además el tratarse de un coloide con partículas de 5 a 15 micrones aseguraba su dispersión por toda la superficie del peritoneo sin solución de continuidad, permitiendo así una acción directa y sostenida. Sin embargo, el escaso poder de penetración de las radiaciones β hacía improbable su efectividad en el tratamiento de la masa tumoral que ocupaba el fondo del saco de Douglas, razón por la cual se decidió actuar sobre la misma infiltrándola con el radio coloide con finalidad de actuar en el seno del tumor. Los centellogramas seriados que permitieron evidenciar la adecuada distribución del radioisótopo, al par que evaluar la persistencia de su actividad, avalaron la corrección de nuestro razonamiento apriorístico y la evolución de la paciente confirmó la utilidad de la terapéutica en afecciones como la que nos ocupa. Por tales motivos hemos creído oportuno la presentación de este trabajo, pese a la exigüidad de la casuística, con la única finalidad de transmitir una experiencia que por lo exitosa consideramos merece ser intentada en procesos similares.

Tratamiento del síndrome nefrótico con ciclofosfamida

HECTOR VECCHIO
ANGEL PLAZA

Los enfermos con síndrome nefrótico corticoide resistente o corticoide dependiente atendidos en la Unidad de internación Nº 1 de clínica pediátrica del Hospital de Niños de Buenos Aires son medicados con ciclofosfamida desde hace tres años.

Para realizar este estudio se consideró:

- 1) El tratamiento previo con corticoide, tipo de esteroide empleado, tiempo de administración y la respuesta al mismo.
- 2) Complicaciones de la corticoterapia.
- 3) Motivo de la indicación de ciclofosfamida.
- 4) Dosis de ciclofosfamida.
- 5) Tiempo de administración.
- 6) Simultaneidad de la administración de prednisona.
- 7) Respuesta al tratamiento con ciclofosfamida.
- 8) Tiempo transcurrido entre la administración de ciclofosfamida y la aparición de la respuesta.
- 9) Complicaciones atribuidas a la ciclofosfamida.
- 10) Incidencia de leucopenia.
- 11) Tiempo de enfermedad al iniciar el tratamiento con ciclofosfamida.

12) Relación entre respuesta terapéutica y signos histológicos.

13) Relación entre respuesta terapéutica e inmunoelectroforesis urinaria.

14) Recaídas después del tratamiento con ciclofosfamida.

15) Tiempo transcurrido entre la suspensión de ciclofosfamida y la recaída.

Resultados

Todos los enfermos recibieron tratamiento previo con corticoides. Once de ellos tomaron prednisona a 2 mg/kg/día y el otro niño fluprednisolona a 6 mg diarios. La administración fue diaria en los períodos de infiltración y en forma discontinua, tres días por semana durante la remisión clínica-humoral.

El tiempo de corticoterapia previa osciló entre 2 meses y 33 meses en varias series.

La respuesta a la corticoterapia fue:
Favorable con recaídas posteriores 7
Mejorados sin llegar a aproteinuria 2
Desfavorable 3

Complicaciones por la corticoterapia se presentaron en 10 niños.

Cushing secundario acentuado	6
Hipotrofia muscular	3
Osteoporosis	2
Moniliasis	1
Hipertensión arterial	1

Motivo del tratamiento con ciclofosfamida:

Corticoide resistencia	6
Corticoide dependencia	6

Dosis de endoxán: 2 mg/kg/ día por vía oral.

Se administró prednisona simultáneamente a la dosis de 1 mg/kg/día 3 veces por semana excepto en un niño con hipertensión arterial que cedió al suprimirla.

La respuesta al tratamiento fue:

Favorable: 9 casos. Sin recaída posterior, 7. Con recaída posterior, 2.

Desfavorable: 1 caso.

Mejorado: 2 casos. Sin disminuir la proteinuria, 1. Con proteinuria mínima, 1.

El tiempo transcurrido entre la iniciación del tratamiento con ciclofosfamida y la aparición de la respuesta favorable osciló entre 16 días y dos meses.

La duración del tratamiento fue de 2 meses a 8 meses (un solo caso), con un promedio de 6 meses.

Complicaciones por el tratamiento con ciclofosfamida se presentaron en 5 niños.

Tuvieron *leucopenia*: 4 enfermos y el otro celulitis en herida de lumbotomía a los 7 días de iniciar el tratamiento. La leucopenia apareció entre los 25 y los 90 días con promedio de 68 días. En estos casos se suspendió la administración para reiniciarla con la normalización del hemograma.

Recaídas después del tratamiento con endoxán se presentaron en dos niños, uno a los 3 meses y en el otro a los 12 meses de haber suspendido la medicación.

Se estudió la inmunoelectroforesis urinaria en 5 enfermos. Dos tenían proteinuria selectiva, dos proteinuria escasamente selectiva y uno proteinuria medianamente selectiva.

Los dos primeros tuvieron respuesta favorable sin recaída posterior, en uno de ellos después de 29 meses de haber suspendido el tratamiento. De los que tenían proteinuria escasamente selectiva uno falleció y el otro tiene evolución favorable sin recaída después de 12 meses. La niña que tenía proteinuria medianamente selectiva tuvo respuesta desfavorable.

Conclusiones

1) En el síndrome nefrótico debe iniciarse la terapéutica con drogas que producen ablación del S.R.E. en los enfermos que son corticoide resistentes, corticoide dependientes y en aquellos que presentan complicaciones a la corticoterapia importantes.

2) En nuestra experiencia hemos usado ciclofosfamida a la dosis de 2 mg/kg/día durante 4 a 6 meses.

3) Debe realizarse control hematológico 2 veces por semana. Si aparece leucopenia menor de 4.000 debe suspenderse la droga hasta la normalización del hemograma.

4) La ciclofosfamida se administra simultáneamente con prednisona 1 mg/kg/día, en esta forma se disminuye la frecuencia de la leucopenia.

Glomerulitis proliferativa: 5	} Favorable sin recaída: 3 Favorable con recaída: 1 Mejorado: 1	
Glomerulonefritis regresión: 1		Favorable
Glomerulonefritis focal: 2		} Favorable sin recaída: 1 Mejorado con protein.: 1
Lesiones glomerul. mínimas: 3	} Favorable sin recaída: 2 Desfavorable: 1	

5) Se observó que la respuesta favorable es independiente de la leucopenia.

6) La aparición de la respuesta favorable no es inmediata. Se observó entre los 16 y los 60 días de iniciado el tratamiento con ciclofosfamida.

7) La complicación más frecuente es la leucopenia. Puede presentarse además caída del cabello, cistitis y reactivación de infecciones.

8) La respuesta fue favorable en 9 de los 12 enfermos que completaron la serie de ciclofosfamida. Dos tuvieron mejoría, uno en su estado general, con disminución de los edemas y normalización de la tensión arterial pero con persistencia de la proteinuria, falleció un año más tarde; otro niño presenta proteinuria mínima.

El fracaso al tratamiento se presentó en una niña con lesiones glomerulares mínimas y con proteinuria medianamente selectiva.

9) Los pacientes corticoide resistentes y corticoide dependientes con lesiones glomerulares mínimas y con proteinuria selectiva son los que tienen la posibilidad "a priori" de mejor respuesta a la terapéutica con ciclofosfamida.

RESUMEN

El uso de las drogas llamadas inmunosupresoras en el síndrome nefrótico corticoide resistente o dependiente o en aquellos enfermos con reacciones secundarias importantes a la corticoterapia, constituye una ayuda eficaz en el tratamiento de esta afección.

Los enfermos así tratados deben estar bajo control médico frecuente para pesquisar precozmente las complicaciones secundarias.

Valoración clínica de la kanamicina por vía oral en el tratamiento de la enterocolitis infantil

LUIS A. MARQUEZ
FELIPE J. de ELIZALDE
RAFAEL R. L. SAMPAYO
AMERICO F. ARRIOLA
JULIA HIGA

La kanamicina, por poseer desoxiestreptamina, es un antibiótico vinculado químicamente a la neomicina y paramomicina.

Los detalles estructurales no son aún bien conocidos, evidenciando los recientes estudios de Irving Hooper sobre este particular, una mayor resistencia a la hidrólisis ácida y la presencia de una molécula de ribosa en su constitución, que la diferencia de las otras dos.

Su espectro antibacteriano es amplio, siendo especialmente eficaz frente a los gérmenes gramnegativos aunque también competente ante un gran número de grampositivos, incluyendo al estafilococo. De igual modo sustituye a la estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis en aquellos casos resistentes a dicho antibiótico de primera línea.

Entre los gérmenes gramnegativos sensibles a la kanamicina se encuentran fundamentalmente *pseudomona*, *S. marcescens*, *Proteus*, *E. coli*, *A. aerogenes*, *A. faecalis*, *K. pneumoniae*, *E. freundii* y *Alk. dispar*, al igual que *Shigella* y *Salmonella*. Sin embargo sobre estos 2 últimos géneros la eficacia es menor que la de la am-

pilina, como lo han comprobado Nelson y Haltalin.

Con respecto a su utilización por vía digestiva está perfectamente demostrado que la droga es pobremente absorbida a través del tracto intestinal, obteniéndose concentraciones hemáticas del orden de los 0,5 mg/ml luego de una dosis única de 500 mg y alcanzando concentraciones del orden de los 0,5 a 2 mg/ml luego de dosis elevadas (más de 6 gramos diarios), en adultos con función renal normal.

El presente trabajo tiene por objetivo evaluar la acción del sulfato de kanamicina combinado con aminopectamina, pectina, subcarbonato de bismuto y atapulguita, medicación efectiva en una serie de afecciones del tracto digestivo.

A tal fin se estudiaron 32 niños internados por afecciones diarreicas cuya etiología pudiera presumiblemente atribuirse a un agente sensible a la kanamicina. Sus edades oscilan entre 1 mes y 5 años y su peso entre 2 y 12 kg, siendo el 56 por ciento varones y el 44 por ciento niñas.

El diagnóstico clínico fue en todos de enterocolitis aguda y los gérmenes aislados fueron en orden de frecuencia:

Escherichia coli enteropatógeno, *Proteus*, *Aerobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella alkalescens*, *Providencia* y *Pseudomonas pyocyanea*.

La medicación se administró por vía oral, variando la dosificación entre 20 y 50 mg/kg/día, fraccionada en tres o cuatro tomas. Las dosis totales variaron entre 1 y 5 g/diarios.

Los pacientes se controlaron cotidianamente, colectándose muestras de heces, sangre y orina previas y posteriores al tratamiento a fin de estudiar la respuesta bacteriológica y realizar exámenes hematológicos, urinarios y hepatogramas, a fin de detectar efectos colaterales.

Resultados

Del análisis de los resultados del estudio puede afirmarse que la respuesta clínica fue excelente ya que el 90 por ciento de los casos curaron, el 6 por ciento mejoraron, en solo 1 caso (3 %) empeoró, falleciendo al quinto día sin que se evidenciase efecto alguno de la medicación.

Con referencia a la rapidez de respuesta se evidenció desaparición de la fiebre dentro de las 48 horas en el 84,3 por ciento de los casos, remitiendo en el resto dentro de las 96 horas con la única excepción del niño fallecido. En cuanto al lapso en el que la sintomatología se redujo en forma ostensible fue menor de 48 horas en el 59,3 por ciento y menor de cuatro días en el 31,2 por ciento; encuadrándose dentro de la primera semana en el porcentaje restante.

No se observó en ningún paciente signos o síntomas de recurrencia de la enfermedad.

Desde el punto de vista bacteriológico se obtuvo normalización de la flora intestinal en el 81 por ciento de los casos, persistiendo el germen patógeno original

en el 19 por ciento restante sin que se evidenciase aparición de resistencia en el antibiograma postratamiento.

Finalmente valorando la inocuidad de la mediación puede afirmarse que en ninguno de los pacientes se evidenciaron signos o síntomas de intolerancia a la misma, no mostrando los exámenes de laboratorio alteraciones en el sistema hematopoyético ni en el aparato urinario, aun en los casos en que se utilizaron dosis elevadas o por períodos prolongados con cifras totales mayores a las comunes.

Conclusiones

La respuesta clínica fue excelente, obteniéndose un 90 por ciento de curaciones con una reducción de la fiebre y de la sintomatología inicial entre los 2 y 4 días de tratamiento.

La respuesta bacteriológica se tradujo en un 81 por ciento de los casos en normalización de la flora intestinal, por erradicación de los gérmenes considerados patógenos.

En el 19 por ciento restante si bien persistió el germen inicialmente hallado, no se evidenció desarrollo de resistencia.

En la totalidad de los casos la medicación fue bien aceptada por los pacientes, no existiendo dificultades para su administración y dosificación correcta.

No se evidenciaron en ningún caso fenómenos de intolerancia ni efectos desfavorables atribuibles a la terapéutica. No poniéndose tampoco de manifiesto en los exámenes de laboratorio, alteraciones en los sectores renal y hematopoyético ni aun en los niños que recibieron dosis superiores a las consideradas útiles en forma unitaria por kg de peso o en forma global a lo largo de su tratamiento.

Tratamiento de las neumopatías de primera infancia con IgG digerida con pepsina (gamma-venina) por vía endovenosa

J. CRAVIOTTO
V. M. GIRAUDI
R. H. de LELLIS

Es sabido que la respuesta inmune del lactante es de tipo primario con bajos niveles iniciales de anticuerpos y deficiente focalización del proceso infeccioso. La confrontación sucesiva con los mismos gérmenes irá condicionando a través del tiempo, una respuesta más ágil con rápida síntesis de anticuerpos y mejor localización de la infección debido al establecimiento previo de una hipersensibilidad retardada hacia uno o varios antígenos de determinada bacteria.

Habitualmente el equilibrio germen-terreno o germen-inmunidad que condiciona la salud, que no es un estado, sino una condición sujeta a variabilidad constante, se ve alterada con frecuencia desecadenándose procesos infecciosos generalmente leves, excepcionalmente graves. Dichas infecciones radican generalmente en vías respiratorias superiores, pero pueden alcanzar el nivel broncopulmonar favorecidas por las características inmunológicas de esta etapa de la vida. Dentro de estas características, se destaca el bajo nivel de Ig fácilmente objetivable y por lo tanto sumamente útil para valorar el aspecto humoral de la inmunidad adaptativa.

De todo lo anterior se deduce la importancia que adquiere en las enfermedades del

niño pequeño, el aporte de Ig a fin de compensar uno de los déficit más significativos, que caracteriza a la inmadurez inmunitaria de estos enfermos. Con tal fin se aportó a los niños englobados en el presente estudio y afectados de patología broncopulmonar aguda, gammaglobulina por vía intravenosa. Posibilitó tal vía de administración el empleo de una preparación en la cual mediante la descomposición de la molécula de gammaglobulina ha sido separado el fragmento Fc parcial o casi totalmente de la molécula. La degradación de la antigenicidad de la misma y sobre todo la carencia de acción anticomplementaria, permite su uso intravenoso sin consecuencias desfavorables. Además esta vía de administración procura elevar en forma inmediata y con un máximo de eficacia la tasa de anticuerpos circulantes, completando de tal modo la terapéutica antimicrobiana habitual en este tipo de infecciones.

Material y métodos

Se estudiaron 44 enfermos de primera infancia con infecciones agudas pulmonares pertenecientes a la Sala III del Hospital de Pediatría, sección Inmunopatología.

A un lote de 25 niños se administró gammaglobulina intravenosa a una dosis promedio de 500 mg, además de la terapéutica habitual estudiándose 19 niños de la misma sala como testigo.

Ambos conjuntos se desdoblaron en dos subgrupos cada uno, agrupándose las neumonías plurifocales por un lado y las unifocales y neumonitis por otro. A 16 de los niños tratados se efectuó estudio inmunoproteico, repitiéndose el mismo a las 48 horas. Para el fraccionamiento proteico se empleó la inmunoelectroforesis según técnica de Scheidegger, con el fin de controlar el sistema gamma, y las proteínas alfa₁ y alfa₂, que se modifican habitualmente en los procesos inflamatorios y verificar el comportamiento de la beta 1 C, cuya disminución indicaría actividad de descomplementación en el preparado terapéutico de gammaglobulina intravenosa.

Resultados

Edad: Distribuyendo el lote de los 44 enfermos estudiados en 3 grupos etáreos de 0 a 6 meses, de 6 a 12 meses y de 12 a 24 meses, se comprobó mayor incidencia de esta patología en los 2 primeros semestres, asimismo mayor frecuencia de lesiones diseminadas y más alto índice de mortalidad en el primer semestre.

Tasa de letalidad: Según el valor del chi cuadrado hallado, la probabilidad (p) para el total de las neumonías tratadas es menor que 0,01.

Estado nutritivo: En el grupo de enfermos tratados hubo en franco predominio de distróficos (64 por ciento) de 1°, 2°, y aun 3°. En el grupo control la frecuencia de distrofia fue menor (37 por ciento) y ello no parece haber influido mayormente en el índice de mortalidad.

Estadía hospitalaria: El promedio de días de internación en las neumonías tratadas fue de 15, mientras que en grupo control fue sólo de 12. Similar diferencia se observó en las neumonías unifocales y neumonitis. Para explicar esta diferencia es preciso considerar el mayor porcentaje de distróficos en el grupo tratado, asimismo la más elevada incidencia de patología asociada: 71 por ciento en las neumonías plurifocales tratadas y 45 por ciento en los testigos mientras que en las

neumonías unifocales y neumonitis fue de 78 por ciento y 43 por ciento.

Regresión de la sintomatología: En 10 neumonías plurifocales del grupo tratado la sintomatología funcional respiratoria regresó por lo menos parcialmente dentro de las 48 horas de la aplicación de la gammaglobulina intravenosa, 5 casos no mejoraron (4 fallecieron y 1 fue retirado) y en 2 la mejoría se manifestó tardíamente. Dentro del grupo testigo 7 niños no mejoraron y fallecieron, presentando los restantes un período promedio hasta la regresión de la sintomatología de 7 días. En las neumonías unifocales y neumonitis, 6 niños mejoraron a las 72 horas de la aplicación de la gammaglobulina intravenosa, 1 falleció y 1 mejoró tardíamente. En el grupo testigo 5 niños alcanzaron la mejoría dentro de los 5 primeros días y 2 fallecieron.

Efectos sobre la temperatura: Fue realmente llamativo el descenso térmico dentro de las 48 horas en los niños tratados. En las neumonías plurifocales se observó este efecto en un 90 por ciento de los tratados mientras que en las unifocales y neumonitis en un 85 por ciento.

Discusión

El tipo peculiar de infecciones durante los 2 primeros años de vida especialmente, parece ser el resultado de infecciones que dan lugar a un tipo primario de respuesta con relativa pobreza de síntomas, lesiones más bien extendidas, y tendencia a la diseminación. Estos fenómenos son habituales en la patología del niño pequeño y particularmente del lactante con frecuente asociación de síntomas y evolución desfavorable, sobre todo en el primer semestre de vida como se comprueba en el grupo de niños estudiados. Considerando estas características inmunológicas se empleó como complemento de la medicación antimicrobiana en lactantes con infecciones pulmonares agudas, un preparado de gammaglobulina intravenosa. El resultado más evidente positivo luego de esta terapéutica se observó en el grupo de neumonías plurifocales donde la regresión de la sintomatología funcional respiratoria, y el descenso térmico mostraron una diferencia significativa con el grupo testigo. Igual comprobación aunque

menos notoria se evidenció en las neumonías unifocales y neumonitis.

El estudio inmunoproteico demostró aumento de la alfa₁ glucoproteína ácida, alfa₁ antitripsina y alfa₂ haptoglobina como suele ocurrir en los procesos inflamatorios. La alfa₂ macroglobulina en cambio aumentó con menos frecuencia y la beta₁ C se presentó con características normales.

Dentro del sistema gamma, la desviación más frecuente estuvo vinculada a una disminución del sector rápido de la IgG, más frecuente en las neumonías plurifocales. La IgM mostró una llamativa tendencia al ascenso sobre todo en la segunda determinación.

El estudio de la tasa de letalidad por último, ofrece diferencias estadísticamente significativas a favor del lote de niños tratados.

RESUMEN

Se realizó el estudio clínico e inmunoproteico de un lote de 25 niños de primera infancia con infecciones pulmonares agudas, tratados con gammaglobulina intravenosa además de la terapéutica antibacteriana habitual. Se comparó con un lote testigo de 19 niños con patología similar.

La mayor incidencia de esta patología durante el primer semestre de vida y la evolución frecuentemente desfavorable en esta edad, coinciden con los déficit de IgG comprobados en el análisis inmunoelectroforético de los sueros. Esta situación inmunodeficiente vinculada a la edad adquiere las características de una respuesta de tipo primario.

Tal situación justifica el empleo de una terapéutica de terreno a través del empleo de gammaglobulina intravenosa. La utilización de la vía intravenosa de administración es posible al separar de la molécula de gammaglobulina el fragmento Fc.

Los resultados favorables obtenidos en la presente patología, evidenciado sobre todo por el descenso de la temperatura, la regresión precoz de la sintomatología y la diferente tasa de letalidad con el grupo testigo, podrían estar vinculados al ingreso de un importante tenor de anticuerpos neutralizantes para los gérmenes grampositivos, etiología habitual de estas infecciones, a través de la IgG que constituye la totalidad del preparado empleado. La dosis promedio utilizada fue de 500 mg de gammaglobulina intravenosa y la tolerancia, muy buena, se corroboró al comprobarse inmodificada la línea de precipitación de la beta₁ C en el suero de los niños estudiados.

La mucosa respiratoria como vía de suministro de medicamentos en pediatría

HORACIO Z. MACERA

LUIS E. LEIVA

LUIS A. MARQUEZ

Al analizar el aparato respiratorio como vía de incorporación de medicamentos, habrán de considerarse por una parte la mucosa nasal y por otra dos sectores fundamentales: el canalicular representado por el árbol traqueobronquial, y el de intercambio, constituido por la extensa superficie de los sacos alveolares.

El epitelio que tapiza las fosas nasales, ricamente vascularizado, posee una capacidad de absorción importante, pudiendo usarse por esta vía no sólo soluciones o suspensiones, sino también sustancias finamente pulverizadas. No obstante, su alta sensibilidad es capaz de provocar una hipersecreción que, al disminuir la superficie y abreviar el período de contacto, dificulta parcialmente el pasaje del fármaco a su través y resta posibilidades a su empleo. En caso de decidir su utilización, habrá de tenerse presente que la brusca incorporación de ciertas drogas en solución es capaz de provocar accidentes serios como los conocidos por instilación de nafazolina, en tanto que en otros casos, la retención parcial del fármaco en la zona cutánea de las narinas puede dar como resultado el fracaso de la medicación. Finalmente, al instituir terapéutica

de acción local, habrá de valorarse la posibilidad de provocar fenómenos de sensibilización general.

Laringe, tráquea y bronquios carecen de importancia como vía de suministro en razón de su escaso poder de absorción; sin embargo, detergentes y mucolíticos pueden ser utilizados por ella con el objeto de desobstruirla permitiendo el acceso a niveles inferiores.

A través de los sacos alveolares es posible incorporar diversos medicamentos gaseosos, volátiles y en solución.

Los gases que alcanzan su superficie son rápidamente incorporados al torrente circulatorio a través de un simple mecanismo de difusión, distribuyéndose por todo el organismo. En esta forma se utilizan el oxígeno y la gran mayoría de los anestésicos generales. En cuanto a las volátiles, sujetas al mismo mecanismo, requieren para su utilización la presencia de un vehículo como el vapor de agua, el aire u otros gases que los transporten, facilitando así su llegada a la superficie pulmonar.

El agua destinada a humidificar las vías respiratorias inferiores o transportar medicamentos en solución, habrá de ser

dispersada previamente en partículas cuyo tamaño les permita alcanzar las zonas más profundas del parénquima pulmonar. El logro de micropartículas cuyo tamaño oscile entre 0,5 y 3 micrones, únicas capaces de cumplir esta misión, constituye la mayor dificultad para este tipo de terapéutica. Tal como lo expusieramos en trabajos anteriores resulta prácticamente imposible obtener nieblas de estas características con la mayor parte de los nebulizadores comunes. Aun el método que anteriormente preconizáramos, consistente en el uso combinado de dos o tres aparatos de acción continua dentro de una carpa cerrada, resultó en la práctica relativamente ineficaz, por lo que desde hace algún tiempo preferimos los aparatos conocidos con la denominación de nebulizadores ultrasónicos. De ellos, hemos experimentado el Devilbiss, el que consiste en esencia en una fuente de poder ultrasónico que desarrolla una corriente eléctrica de aproximadamente 1,85 megaciclos, la que es conducida a través de un transformador piezoeléctrico; la energía vibracional así generada es transmitida al agua contenida en un primer compartimiento provocando su dispersión en microgotas dentro de la cámara de nebulización. El aerosol así obtenido, es impulsado mediante un ventilador a través de un tubo de plástico semi-rígido que puede conectarse a una mascarilla, carpa o incubadora. En casos especiales, las sustancias aerosolizadas pueden transportarse por otros medios tales como la corriente aérea provocada por un respirador de presión positiva (Bird), oxígeno o gases anestésicos, con la única precaución de evitar aquellos inflamables o explosivos.

El aparato comentado posee una gran versatilidad en razón de disponer de dos

diferentes cámaras de nebulización cuya capacidad permite el uso ininterrumpido por lapsos variables, lo que lo adecua a las terapias continuas o intermitentes.

En las diapositivas siguientes pueden apreciarse las características del aparato y la calidad de la niebla con él obtenida.

La experiencia acumulada en nuestro servicio, permite aseverar en base a la respuesta clínica, la neta superioridad de este sistema con respecto a los usados precedentemente, impresión que se ve corroborada por los trabajos de Wolfsdorf y colaboradores, quienes demuestran la mayor profundidad de penetración de partículas acuosas marcadas con isótopos radiactivos.

No obstante, algunos inconvenientes deben ser tenidos en consideración: en primer lugar, la posibilidad de sobrehidratación en aquellos niños sujetos a una terapéutica hidroelectrolítica estrictamente balanceada, lo que hace aconsejable evitar estas circunstancias mediante la práctica de sesiones breves de nebulización. Ligado a éste existe el riesgo de provocar hipernatremias, en caso de utilizarse soluciones conteniendo sodio. Finalmente, la infección, consecutiva a la contaminación de las soluciones empleadas, obliga a extremar las medidas precautorias.

Creemos de esta forma haber hecho una descripción somera de las posibilidades que ofrece la mucosa respiratoria como vía de suministro de medicamentos en Pediatría, limitando las indicaciones a aquellos casos en los que las características del fármaco, las propiedades del epitelio y la perspectiva de la llegada de aquél a éste, se aúnen para obtener una acción terapéutica previsible y deseada.

Tratamiento hiposensibilizante en las enfermedades alérgicas

RAUL DANIEL BURSZTYN

Según la teoría más aceptada hasta estos momentos, toda afección alérgica está producida por el choque del antígeno con el anticuerpo previamente formado en las células del paciente, con la liberación de sustancias químicas llamadas intermediarios químicos, responsables de la sintomatología.

El tratamiento específico estará dirigido a impedir este choque.

Algunos de los alérgenos responsables, una vez identificados, podrán ser fácilmente eliminados, pero otros, como el polvo doméstico, epitelios de animales, lanas, plumas, hongos anemófilos aerógenos, tabaco, etc., o bien bacterias que constituyen la flora saprófita, no podrán ser eliminados más que en forma parcial, por lo cual los pacientes seguirán con su sintomatología.

Es bien sabido que mediante extractos de estos alérgenos, aplicados al enfermo en cantidades que estén por debajo de su umbral de reactividad clínica y sintomatológica, podremos obtener una hiporreactividad a los mismos.

El mecanismo consiste en que, la introducción parenteral de un antígeno, provoca un estímulo en las células inmunocom-

petentes del enfermo, que reaccionan en forma diferente a como lo hacen habitualmente con la introducción espontánea de antígenos, produciendo anticuerpos llamados protectores o bloqueantes, que se unen en la corriente sanguínea con los antígenos, evitando que éstos lleguen a los órganos de choque, y se produzcan los síntomas que caracterizan a las enfermedades alérgicas.

A este tratamiento se lo denomina hiposensibilización, pues, aunque el paciente esté libre de sus síntomas, si tomamos un extracto alérgico y realizamos un pequeño habón intradérmico, obtendremos una reacción de tipo urticariano igual o casi igual a la que obtuvimos antes de comenzar el tratamiento.

Se receta en la forma habitual para la farmacopea corriente para su preparación en laboratorios especializados, y una vez preparados se aplica con intervalos cortos, como los indicamos en el cuadro 1, recordando que los inhalantes comunes y los hongos anemófilos producen reacciones de tipo inmediato.

Si con el interrogatorio y exámenes otorrinolaringológicos y bacteriológicos y por medio de intradermorreacciones demos-

CUADRO 1

Esquema de tratamiento con inhalantes y hongos aerógenos

Solución 1/1000		Solución 1/10	
Día	ml	Día	ml
1	0,05	46	0,05
3	0,10	50	0,10
5	0,15	54	0,15
7	0,20	58	0,20
9	0,25	62	0,25
11	0,30	66	0,30
13	0,40	70	0,40
15	0,50	74	0,50
17	0,60	78	0,60
Solución 1/100		Solución 1/1	
19	0,05	83	0,05
22	0,10	88	0,10
25	0,15	93	0,15
28	0,20	98	0,20
31	0,25	105	0,25
34	0,30	112	0,30
37	0,40	119	0,40
40	0,50	126	0,50
43	0,60	133	0,60

tramos que también nuestro enfermo presenta alergia bacteriana, se pueden utilizar autovacunas extraídas de nariz, fauces, garganta o focos sépticos amigdalinos o esputo.

Generalmente, la concentración es de 3.000 millones de cuerpos bacterianos por ml y las indicaciones de aplicación no son las correctas, ya que en pocos días el enfermo se está aplicando cantidades siderales de bacterias que, si son las que realmente necesita, exacerbarán su sintomatología, confundiendo al médico no experimentado en estos problemas y por lo general el enfermo abandonará el tratamiento. Eso es debido a que hay una confusión en lo que se quiere lograr con las vacunas.

Se busca hiposensibilizar y no inmunizar contra la infección. La hiposensibilización se debe realizar con cantidades pequeñas de cuerpos bacterianos y que se encuentren por debajo del umbral de reactividad del enfermo, para ir aumentando en forma paulatina, como lo indicamos en el cuadro 2.

Por otro lado, no sabemos si realmente la vacuna que le estamos aplicando a nues-

CUADRO 2

Esquema de tratamiento con vacunas bacterianas

Solución 1/1000		Solución 1/10	
Día	ml	Día	ml
1	0,05	85	0,05
4	0,10	91	0,10
8	0,15	97	0,15
12	0,20	103	0,20
16	0,25	109	0,25
20	0,30	115	0,30
24	0,40	121	0,40
28	0,50	127	0,50
32	0,60	133	0,60
Solución 1/100		Solución 1/1	
37	0,05	140	0,05
42	0,10	147	0,10
47	0,15	154	0,15
52	0,20	161	0,20
57	0,25	168	0,25
62	0,30	175	0,30
67	0,40	182	0,40
72	0,50	189	0,50
79	0,60	196	0,60

tro enfermo es la que realmente necesita, por lo que aconsejamos, cuando se está lejos de un centro de alergia, la mezcla con una vacuna bacteriana stock apropiada en su fórmula y diluida lo suficiente.

Como podremos ver, las vacunas bacterianas difieren de las del cuadro anterior. Es también común observar que algunos médicos indican vacunas diarias o cada 2 días. Debemos recordar que las vacunas bacterianas son de hipersensibilidad tardía, es decir de 12 a 48 horas y a veces hasta 72. Si antes de transcurrido este tiempo volvemos a aplicar vacuna, lo que lograremos es una suma de efectos que posiblemente sobrepasen el umbral de reactividad de nuestro enfermo con la aparición de sintomatología que confundirá al médico tratante.

En nuestro servicio, utilizamos sólo las bacterias que resulten positivas de las intradermorreacciones o una mezcla de autovacuna con las mismas, efectuando las diluciones correspondientes, siguiendo los esquemas anunciados en los cuadros 1 y 2 con resultados realmente favorables en una cantidad apreciable de enfermos que se presentan a la consulta, por padecer enfermedades alérgicas.

Tratamiento específico de la alergia a drogas

RAUL DANIEL BURSZTYN
ENRIQUE MATHOV

En determinadas ocasiones, aunque sabemos que una droga puede ser alérgica para el enfermo que deba recibirla, la utilización de la misma es necesaria. En este caso en especial, se nos plantea el problema de cómo lograr la hiposensibilización o desensibilización del paciente respecto al alérgeno. Los éxitos obtenidos mediante hiposensibilización con pequeñas dosis de alérgenos en los casos de alergia a inhalantes, condujeron a repetir la misma técnica en la alergia a drogas.

Debemos, en primer término, establecer con exactitud si una droga es alérgica para el sujeto que la recibe, pudiendo encontrar la respuesta a este interrogante mediante la prueba de provocación progresiva controlada que nos podrá decir si nos encontramos con una hipersensibilidad +++ o menor. En el primer caso, se podrá intentar la hiposensibilización mediante los métodos clásicos empleados para la alergia a los inhalantes comunes, pólenes, epitelios, etc., pero utilizando cantidades de droga muy pequeñas y en grandes diluciones. En el caso

de la penicilina, podemos comenzar con 1/1.000.000 de unidad (0,000.001 U).

Cuando la alergia es de tipo inmediato (edema, urticaria, asma, rinitis) los síntomas se presentan a los pocos minutos, horas o días de administrada la droga, como ocurre en la enfermedad de tipo sérico, y es posible provocar reacciones conjuntivales, cutáneas y de transmisión pasiva de Prausnitz-Kuestner.

Suponemos entonces, fundadamente, que el sujeto es productor de reagentes para la droga problema y también suponemos fundadamente que será productor de anticuerpos protectores o bloqueantes cuando se le inyecte ese alérgeno en pequeñas dosis por vía subcutánea.

La experiencia de muchos autores, como así también la nuestra, nos indica que en estos casos bien delimitados, un número bastante apreciable de pacientes llega a perder su sensibilidad clínica a la droga y están en condiciones de recibirla nuevamente luego de un tratamiento que varía según el sujeto, entre 2 meses y 1 año.

CUADRO 1

Hiposensibilización a la droga por el método lento (vía subcutánea)

Día	1/10.000.000	Día	1/10.000	Día	1/10
1	0,05 ml	32	0,05 ml	95	0,05 ml
3	0,10 ml	35	0,10 ml	101	0,10 ml
5	0,20 ml	38	0,20 ml	107	0,20 ml
7	0,40 ml	41	0,40 ml	113	0,40 ml
9	0,60 ml	44	0,60 ml	119	0,60 ml
1/1.000.000		1/1.000		Concentrada	
11	0,05 ml	48	0,05 ml	126	0,05 ml
13	0,10 ml	52	0,10 ml	133	0,10 ml
15	0,20 ml	56	0,20 ml	140	0,15 ml
17	0,40 ml	60	0,40 ml	147	0,20 ml
19	0,60 ml	64	0,60 ml	154	0,30 ml
161				161	0,50 ml
1/100.000		1/100			
21	0,05 ml	69	0,05 ml		
23	0,10 ml	74	0,10 ml		
25	0,20 ml	79	0,20 ml		
27	0,40 ml	84	0,40 ml		
29	0,60 ml	89	0,60 ml		

Están perfectamente documentados tratamientos satisfactorios para penicilina, estreptomycin, piramidón, etc. (cuadro 1). Es también cierto que en un número apreciable de enfermos, a pesar de contar con las condiciones descriptas anteriormente, no se pueden conseguir resultados satisfactorios.

La lógica indica que, muy posiblemente, así como hay enfermos que genéticamente están capacitados para producir tanto reagentes como anticuerpos protectores o cualquier otro mecanismo de protección, hay otros que, también genéticamente tienen disociada esta capacidad, es decir elaboran reagentes pero carecen

de la capacidad de elaborar anticuerpos protectores o cualquier otro mecanismo de hiposensibilización.

También cabe señalar que hay un número importante de enfermos en que a pesar de presentar reacciones de hipersensibilidad inmediata, las pruebas conjuntivas y cutáneas, así como las de trans-

misión pasiva son negativas. Es en estos casos en que las manifestaciones alérgicas no corresponden a la droga en sí, sino a un producto derivado de la misma, resultante de su metabolismo, donde tiene la capacidad de comportarse como haptene, ligado a los aminoácidos, lisina y cisteína de las proteínas sanguíneas. En

CUADRO 2

Hiposensibilización ¿o acostumbramiento? a la droga por el método rápido

Día	Tiempo (hrs.)	Solución	Cantidad (ml)	Vía
1	8	1/10.000	0,05	Intradérmica
	10	1/10.000	0,10	Intradérmica
	12	1/10.000	0,15	Subcutánea
	14	1/10.000	0,20	Subcutánea
	16	1/10.000	0,40	Subcutánea
	18	1/10.000	0,60	Subcutánea
	8	1/1.000	0,05	Subcutánea
	10	1/1.000	0,10	Subcutánea
2	12	1/1.000	0,20	Subcutánea
	14	1/1.000	0,40	Subcutánea
	16	1/1.000	0,60	Subcutánea
	18	1/100	0,05	Subcutánea
	8	1/100	0,05	Subcutánea
	10	1/100	0,10	Subcutánea
	12	1/100	0,20	Subcutánea
	14	1/100	0,40	Subcutánea
3	16	1/100	0,60	Subcutánea
	18	1/10	0,05	Subcutánea
	8	1/10	0,05	Subcutánea
	10	1/10	0,10	Subcutánea
	12	1/10	0,20	Subcutánea
	14	1/10	0,40	Subcutánea
	16	1/10	0,60	Subcutánea
	18	Concentrada	0,05	Subcutánea
4	10	Concentrada	0,05	Subcutánea
	12	Concentrada	0,10	Subcutánea
	14	Concentrada	0,20	Subcutánea
	16	Concentrada	0,40	Subcutánea
	18	Concentrada	0,60	Subcutánea
	1	Concentrada	0,05	Intradérmica
	10	Concentrada	0,10	Subcutánea
	12	Concentrada	0,20	Subcutánea
5	14	Concentrada	0,40	Subcutánea
	16	Concentrada	0,60	Subcutánea
	18	Concentrada	1	Intradérmica

En caso necesario (alergia al yodo en radiología) debe seguirse un día más antes de probar la vía venosa. Debe ser realizada personalmente por

este caso no podemos esperar que la desensibilización con la droga sea exitosa puesto que el enfermo no es sensible a la misma, sino a un derivado complejo.

La única posibilidad, bastante incierta de éxito, reside en que la inyección graduada de pequeñas cantidades de droga, se transformen en el organismo en un derivado realmente alergénico, excitando como tal al sistema inmunocompetente, en cada aplicación, a formar anticuerpos protectores, método que entraña escasas posibilidades de éxito.

En otras ocasiones, la necesidad de aplicar una droga (penicilina, suero antitetánico, etc.), es urgente y su uso debe decidirse en pocos días. En este caso, debemos aplicar un método rápido que no dure más de 4 ó 5 días. A este método no se le puede llamar de hiposensibilización pues es imposible que en tan pocos días se formen anticuerpos, es mejor entonces, llamarlo método de acostumbramiento o bien de tolerancia (cuadro 2).

Es posible en este caso que la inyección repetida del alérgeno sature los anticuerpos séricos existentes, produciendo pequeños choques. Cuando la sensibilidad a la droga no es del tipo descripto, de alergia inmediata por anticuerpos sé-

ricos, sino que es de alergia tardía, hematológico o visceral (papulides tardías, eritema nodoso, plaquetopenias, leucopenia, hematemesis, etc.) no es aconsejable la hiposensibilización, sino sólo el tratamiento inespecífico, pues no contamos en estos momentos, con una metodología que nos indique el grado de sensibilidad del enfermo, es decir, las dosis mínimas de alérgeno capaz de provocar los menores síntomas. Correremos entonces el riesgo de provocar aun con una inyección supuestamente vaccinal una reacción alérgica, con el agravante de que en estos cuadros los síntomas son muy intensos y muchas veces entrañan riesgo vital para el enfermo.

Podemos resumir lo expuesto, diciendo entonces que frente a una sensibilización por drogas la conducta difiere según la forma clínica de la alergia. Si es de tipo inmediato o de la enfermedad del suero, puede intentarse la hiposensibilización por los métodos lento o rápido. Si después de un tiempo los resultados no son satisfactorios, es aconsejable abandonar el método. Si la sensibilización se manifiesta como sintomatología vascular o hematológica, el tratamiento consiste en la supresión de la droga y la aplicación de la terapéutica inespecífica.

El aparato digestivo como vía de suministro de medicamentos en pediatría

LUIS A. MARQUEZ
HORACIO Z. MACERA
LUIS E. LEIVA

Los fármacos destinados a ejercer una acción general, encuentran en las diversas mucosas que tapizan el tubo digestivo, una vía de acceso cuya jerarquía varía de acuerdo al sector que se considere.

La mucosa que tapiza la cavidad bucal posee, en razón de su estructura, una elevada capacidad de absorción, lo que permite la penetración de sustancias que se depositen en su superficie, ya sea en soluciones adecuadas o en formas sólidas previa dilución por la secreción salival que la baña. En la infancia su utilización se ve sin embargo dificultada por la falta de colaboración del paciente, razón por la cual su aprovechamiento está bastante limitado.

El estómago puede considerarse bajo dos aspectos diferentes: como superficie de absorción y como órgano de pasaje y permanencia más o menos prolongada de todo medicamento que ingresa por vía digestiva. Su capacidad de absorción se encuentra limitada por la volatilidad del fármaco y por la vehiculización en un solvente adecuado, ya que el agua no es absorbida a este nivel y sí lo son los alcoholes y por consiguiente las sustancias en ellos disueltas. El ácido acetilsalicílico, el

piramidón, la cafeína, la belladona, diversos barbitúricos y opiáceos permiten su incorporación al organismo desde este órgano.

El hecho de que muchos medicamentos deben permanecer por lapsos variables en este órgano expuestos a la acción de su secreción netamente ácida y de las enzimas digestivas presentes a este nivel, es capaz de condicionar diversas modificaciones beneficiosas a veces, e indeseables otras, con respecto a sus propiedades físico-químicas, capaces muchas veces de alterar profundamente su acción farmacológica. Esta circunstancia habrá de tenerse en cuenta al prescribir medicamentos a fin de adoptar las precauciones que el arte farmacéutico aconseja para evitar la interacción de las secreciones precipitadas. Así también esta misma condición será aprovechada en los casos en los que se pretenda obtener un efecto medicamentoso "in situ" tal como ocurre con los neutralizantes de acidez y los protectores de mucosa, los cuales se prescribirán preferentemente en forma de gel que al afectar el estado coloidal dificulta la absorción y permiten un contacto prolongado de la droga activa con la mucosa enferma.

Estos conceptos nos llevan a ocuparnos de la oportunidad de la administración del medicamento con relación al estado de repleción o vacuidad del órgano.

Así se administrarán en ayunas o con antelación adecuada a la comida medicamentos tales como alcalinos, antiespasmódicos, anestésicos locales y algunos antibióticos con los que se pretende lograr una acción rápida e intensa sobre la mucosa gástrica, o medicamentos cuyo tránsito rápido hacia el intestino resulte aconsejable, tales como: hormonas, digitálicos, vitaminas, etc., destinados a ser absorbidos en esa zona. Por el contrario, se administrarán durante o inmediatamente después del alimento, aquellos fármacos cuya acción tienda a colaborar en el proceso digestivo modificando alguno de sus mecanismos, hallándose en esta situación la pepsina, el ácido clorhídrico, los anticolinérgicos, los eupépticos y carminativos.

Pese a la aparente rigidez del esquema enunciado, el pediatra habrá muchas veces de apartarse del mismo por cuanto es sobradamente conocido el hecho de que ciertos medicamentos (jarabes), suministrados antes de las comidas, son capaces de provocar a posteriori el rechazo de la misma por la sensación de repleción que el vehículo provoca en los niños; y en otras circunstancias, fórmulas de sabor desagradable brindadas consecutivamente a la ingesta pueden ocasionar náuseas o vómitos, todo lo cual dejará librado al arte médico el decidir la oportunidad de su suministro.

Como es lógico, la vía gástrica se excluye por sí misma en caso de vómitos iterativos, o cuando existan obstáculos a nivel esofágico; sin embargo, en esta última circunstancia puede recurrirse a la gastrostomía, neoboca que será usada hasta tanto se solucione el problema de fondo.

Del intestino delgado, es el yeyuno en razón de su gran superficie, multiplicada por sus repliegues valvulares y sus velloidades, el sector que posee mayor capacidad de absorción, no obstante la misma está limitada por las características físicas del medicamento, ya que sólo son ab-

sorbidos aquellos solubilizados en agua o en lípidos, proceso que se cumple a veces a través de un simple mecanismo de diálisis y en otras circunstancias mediante complejos procesos enzimáticos. Asimismo posee importancia fundamental la velocidad del tránsito, ya que en caso de hiperperistaltismo el pasaje rápido de la droga a través del tubo intestinal disminuye la posibilidad de absorción, mientras que la existencia de un íleo provoca la creación de un tercer espacio en el que queda secuestrado el medicamento. Ambas circunstancias habrán de ser tenidas muy en cuenta a fin de evitar la insistencia en la aplicación de una terapéutica en busca de un efecto que será imposible lograr por esta vía.

La vehiculización de lo absorbido a este nivel se cumple por diferentes caminos, capilar o linfático, siendo un hecho importante el pasaje obligado en el primer caso a través del hígado, con las consiguientes modificaciones que ello puede ocasionar en el efecto terapéutico. Similares consecuencias puede tener la interacción de las diversas enzimas contenidas en los jugos digestivos y las drogas activas cuya acción pueden llegar a inhibir en forma definitiva; tal es el caso de la insulina, la adrenalina, algunas vitaminas y antibióticos.

En términos generales podemos considerar al intestino delgado como una vía útil para el suministro de fármacos con los que se pretenda ejercer una acción terapéutica sostenida y regular a través de una concentración hemática constante, siendo ejemplos típicos los antibióticos y quimioterápicos.

Para poder cumplimentar lo hasta aquí expuesto es necesario disponer de las formas farmacéuticas adecuadas, que permitan la llegada del fármaco ya sea a estómago o a intestino, las cuales habrán de reunir ciertas características especiales en razón del tipo de pacientes a los que están destinadas. Así, las formas líquidas tales como soluciones, suspensiones, emulsiones y jarabes tendrán prioridad sobre las sólidas, debiendo asimismo adecuarse las condiciones organolépticas

a las preferencias del pequeño paciente. Sólo así podrá lograrse una voluntaria cooperación que facilitará el tratamiento y evitarse situaciones psicológicamente traumáticas que pueden condicionar trastornos que posteriormente serían difíciles de corregir.

Las formas farmacéuticas sólidas podrán ser fraccionadas en papeles que permitan adecuar la dosis y faciliten su vehiculización por medio de bebidas o alimentos, pudiéndose de esta forma obviar el inconveniente que surge del rechazo o incapacidad de deglución, cuando aquellas estén formalmente indicadas.

La vía recto-colónica, denominación justificada ampliamente por razones anatomofisiológicas, puede ser utilizada con ventajas para incorporar medicamentos en forma rápida y eficaz. La misma se utiliza cada vez con mayor frecuencia en razón de evitar el efecto desfavorable que sobre múltiples medicamentos ejercen las secreciones digestivas, ser practicable en caso de vómitos o alteraciones del tránsito gastrointestinal, facilitar la incorporación de fármacos de olor o sabor desagradables y finalmente eludir la barrera hepática, clásico concepto que se ve desvirtuado por las mismas consideraciones que motivaran la denominación actual.

Sin embargo, la imposibilidad práctica de asegurar la vacuidad de esta porción del intestino, la sensibilidad de su mucosa que la hace proclive a sufrir procesos inflamatorios (recto-colitis), la falta de humedad suficiente para asegurar la disolución de ciertos vehículos y la provo-

cación de reflejos que tienden a expulsar su contenido, son todos factores que conspiran contra la posibilidad de una terapéutica prolongada y la obtención de concentraciones humorales útiles y sostenidas. Esta irregularidad en la velocidad de absorción es capaz de condicionar situaciones paradójicas consistentes en falta de efecto inicial, seguidas de fenómenos tóxicos consecutivos a una absorción masiva, situación que hemos observado con el uso de supositorios conteniendo aminofilina.

Si se considera por otra parte que el uso de supositorios es muy frecuente en la época en que los niños se hallan en la etapa anal de su desarrollo psicológico, su aplicación reiterada puede contribuir a fijar la atención en la zona erógena citada, dificultando el pasaje normal a la etapa siguiente. Asimismo, en niños que ya han superado esta etapa, el uso iterativo de esta forma farmacéutica puede ser un estímulo más, que sumado a otros factores no gratificantes, condicionen una vuelta a la etapa anal.

Por todo lo expuesto consideramos que el uso de esta vía deberá reservarse para circunstancias especiales en las que se requiera la utilización de un medicamento de tipo sintomático, destinado a superar un episodio agudo, como etapa previa a medidas terapéuticas más trascendentales.

Este relato ha pretendido delimitar las ventajas e inconvenientes que presenta al aparato digestivo, como indiscutible vía prioritaria en el suministro de medicamentos en la infancia.

El clorhidrato de emetina en el tratamiento de virosis

Nuestra experiencia y la de otros autores

B. M. DEL PUERTO

J. C. TATO

O. M. BURES

El empleo de nuevos agentes antivirales, se ha visto frenado frecuentemente por la dificultad de encontrar fármacos activos contra los virus e inocuos para las células huéspedes. Teniendo en cuenta estas circunstancias nos referiremos a nuestra experiencia con respecto a la acción terapéutica de la emetina; avalado por los resultados clínicos y algunos exámenes complementarios que aportan una evidencia sugestiva de los efectos antivirales de este alcaloide.

Farmacología

Se utiliza el clorhidrato de emetina y más recientemente el clorhidrato de dihidroemetina, sal ésta más activa y menos tóxica. Recordemos que la dosis terapéutica útil es de 1 mg/kg/día, 20 veces menor que la dosis tóxica, lo que confiere al empleo del clorhidrato de emetina un amplio margen de seguridad.

Siendo la emetina una droga acumulativa es muy importante recordar el no pasar de 10 inyecciones por serie y no

repetir la misma sin haber transcurrido dos meses.

Mecanismo de acción

Wagner y otros clasifican las sustancias antivirales de acuerdo a la etapa de su desarrollo que inhibe.

Penetración y eclipse: adamantamina, de la síntesis del ácido desoxirribonucleico (DNA): mitomicina-C y pirimidinas alogenadas, de la síntesis del ácido ribonucleico dependiente: actinomicina-D, de la síntesis proteica: puromicina, flucifenil-alanina, inhibidores selectivos de la multiplicación viral: bencimidazoles, guanidina, biguanida, de la maduración: proflavina, isatino-beta-tiosemicarbazona, de la liberación viral: ácido-amino-p-metoxifenol-metansulfónico.

Nosotros y otros autores veníamos utilizando el clorhidrato de emetina en alguna virosis, de acuerdo con los resultados clínicos favorables que obteníamos con el empleo de la misma, sin tener su efecto tóxico por todos conocido, pero a

la dosis utilizada en nuestros pacientes jamás observamos; sospechando que la alteración que producía en el metabolismo de la célula inhibía el desarrollo de ciertos virus, sin provocar la muerte de las mismas.

Esto lo confirmó Grollmann (1966 - Medical Journal of New York) demostrando que las sales de emetina en cultivo de células de animales mamíferos, se unían fuertemente al ARN de transferencia inhibiendo la síntesis proteica, por lo tanto el clorhidrato de emetina tendría una acción análoga con los antibióticos glutarimidos en su acción antiviral.

Nuestra experiencia: estomatitis herpética

En el año 1961 realizamos en nuestro servicio, un trabajo de investigación clínica en la estomatitis herpética. Se trataba de niños en pleno período de estado: con fiebre, reacción ganglionar, halitosis, disfagia, sialorrea y vesículas en mucosa yugal, lengua y piel de región peribucal; las edades correspondían a menores de 2 años (62,50 %), entre 2 y 6 años (26,78 %), y mayores de 6 años (10,71 %).

Del estudio de estos 56 casos observamos con respecto a los testigos medicados con analgésicos y antibióticos, el acortamiento del período de evolución, rápida sedación del dolor y recuperación del apetito. No observamos complicaciones meníngeas, encefálicas ni reacción local o general al fármaco empleado.

Hepatitis viral

En el año 1938, el Dr. Smith Bunge, la emplea por primera vez en un niño afectado de amebiasis que presenta además ictericia, acolia y coluria (ictericia catarral), observando una rápida remisión de la sintomatología.

Desde entonces continuó con esta medicación en el tratamiento de la hepatitis viral del niño (600 casos hasta 1966).

Durante la epidemia de 1966 realizamos un estudio evolutivo de 30 casos tratados con emetina y cocarboxilasa y un grupo testigo de 10 casos con cocarboxilasa sin emetina. Se efectuaron estudios clínicos y de laboratorio, comparativos, que pusieron en evidencia:

1) Mejoría del estado general y del psiquismo del 3º al 5º día con recuperación del dinamismo y apetito.

2) Normalización de la bilirrubinemia al 10º día; grupo control 26 días.

3) Desaparición de la acolia-hipocolia y coluria entre el 3º y 5º día, control 12 días.

4) Normalización de la TGO y TGP entre el 10º y 14º día, control 30 días.

En cuanto a la reacción del timol, Kunkel, Hanger y cadmio, así como el dosaje de fosfatasa alcalina, lípidos, colesterol total y sus ésteres, la diferencia en cifras no ha sido tan demostrativa.

A 10 casos tratados con emetina se les efectuó E.C.G. y a 5 E.E.G. al comienzo de la enfermedad y a los 14 días. Los trazados han sido siempre normales.

El eficaz y a veces espectacular resultado de los casos tratados nos permite asegurar que nos hallamos ante un tratamiento específico de la enfermedad.

Experiencia de otros autores

Grollmann, en abril de 1965, comunica el espectacular resultado obtenido en 4 casos de granulomas inespecíficos intraabdominal y retroperitoneal, tratados con emetina.

Malbrán J. y D'Alessandro C. en 1965 publican el excelente resultado obtenido en las virosis oculares (zona oftálmico) querato-conjuntivitis epidémica, y herpes simple.

En 1952 Vidal publica un caso de herpes zoster y disentería amebiana con mejoría rápida de la erupción cutánea al ser tratada con emetina.

Raynon M. en 1954, emplea la emetina en el tratamiento del zona oftálmico.

Hannisch J., en 1963, obtiene excelentes resultados en la querato-conjuntivitis epidémica.

Las mucosas como vías de suministro de medicamentos

Consideraciones generales

HORACIO Z. MACERA

LUIS E. LEIVA

LUIS A. MARQUEZ

Cuando el médico se decide a utilizar una mucosa para la administración de un determinado fármaco, es que persigue alguna de las siguientes finalidades: obtener un efecto in situ, a través de las medicaciones conocidas como tópicas, o bien ejercer una acción a distancia, la que requerirá un proceso de absorción previo.

De las diversas mucosas que tapizan los distintos sectores del organismo, la ocular, la ótica y la nasal constituyen ejemplos clásicos sobre las que se busca el primer tipo de acción; la digestiva es la más importante de aquéllas en las que se persigue la segunda finalidad, mientras que la respiratoria baja puede ser incluida entre las intermedias o mixtas.

Sin embargo, al planificar un tratamiento en base a un pretendido modo de acción, deberá considerarse que el efecto deseado dependerá del tipo de droga a utilizar, de la forma farmacéutica en la que aquélla está incluida, de las características anatómicas y fisiológicas de la mucosa sobre la que se debe actuar, de las posibilidades de obtener

un contacto adecuado entre droga y superficie epitelial, del tipo de alteración patológica que aquélla puede presentar, de la tolerancia, como asimismo del estado previo de la mucosa (en reposo, en absorción, bañada de secreciones, etc.) y de la medicación anterior, concomitante y posterior.

La dosis y las características físico-químicas de la droga marcarán una pauta que permitirá buscar con su uso, un determinado efecto terapéutico. Sin embargo, las diversas sustancias que constituyen la forma farmacéutica podrán modificar, aun profundamente, su modo de actuar llegando en casos a la anulación de éste o a la producción de un efecto pseudoparadójico. Al asociar dos o más drogas, estas eventualidades son todavía más probables pues puede producirse un sinérgismo de suma, de potenciación o de facilitación, o por el contrario, un antagonismo competitivo y no competitivo.

Teniendo en cuenta la estructura y el funcionamiento normal de las diversas mucosas, se procurará que el medicamen-

to destinado a ejercer su acción sobre ellas, reúna una serie de condiciones que lo adecuen a las mismas y que pueden resumirse así: isotonía, isonidroionía, isoionía, isoterminia y estado coloidal compatible.

La isotonía de la solución, con respecto a las secreciones que bañan la mucosa sobre la cual ha de aplicarse, es una condición que deberá cumplimentarse en forma estricta, primordialmente cuando se trate de mucosas muy sensibles, como la ocular y la uretral, pudiendo en cambio admitirse variaciones más amplias en aquellas menos sensibles como la bucal, vaginal, etc.

El pH de las soluciones deberá adecuarse al de las superficies sobre las que ha de actuar, existiendo en cada caso un margen de tolerancia dentro del cual es preciso manejarse. Pese a ello, ciertos estados patológicos condicionan la necesidad de modificar el mismo con fines terapéuticos.

La isoionía, consistente en el equilibrio de los componentes minerales del medicamento con relación a la constitución del medio interno, aunque de menor importancia que los anteriores, resulta a veces útil para facilitar la absorción.

Dado que las variaciones de temperatura son capaces de provocar, a través de modificaciones vasculares (vasodilatación o vasoconstricción), alteraciones en la absorción, el respeto de la isoterminia constituye otro factor a tener en cuenta.

Por último, el estado coloidal deberá ser compatible con el de la secreción mucosa a fin de evitar irritaciones y consecutiva disminución de los mecanismos de defensa locales.

Se elegirá la forma farmacéutica adecuada para posibilitar la llegada de la droga a la zona que se desea y en la que será absorbida.

Al haber obtenido los fines anteriores, se habrá logrado que el fármaco produzca una respuesta de acuerdo al nivel donde actúe (modo de acción), mediante una interacción con su receptor celular es-

pecífico (mecanismo de acción), por medio de fenómenos de equilibrio químico, cinética química y termodinámica química, cumpliendo entonces con los pasos que engloba el proceso de transferencia, hasta aquí comentado, y que incluye absorción, distribución, biotransformación y excreción.

Se tendrá especial cuidado en tratar de precisar el tipo de lesión probable que presenta la mucosa, pues el mismo influirá notablemente en el efecto buscado. Así, variará el grado de absorción si aquélla está hipersecretante, o edematosa, o con pérdida de su membrana superficial, etc.

La tolerancia, sea natural o adquirida, se produce por cuatro factores: absorción deficiente, excreción rápida, inactivación rápida y adaptación celular. Los dos primeros son en realidad mecanismos de pseudotolerancia, no obstante todos ellos deberán ser considerados al indicar un medicamento, para evaluar la posible eficacia del mismo.

Uno de los mayores problemas que se presentan al prescribir una droga, es el vinculado a la intolerancia y a la alergia medicamentosa, riesgos que pueden disminuirse notablemente balanceando los elementos ya señalados y cuya problemática, por lo compleja y extensa, excede el marco de este relato.

Finalmente, el estado de funcionamiento de la mucosa, como asimismo la medicación previa, concomitante o posterior, pueden modificar profundamente las condiciones de la misma y por consiguiente su capacidad de utilización como vía de suministro, transformándose en riesgoso o inútil su uso.

Al tener presente los conceptos hasta aquí expuestos, se será prudente en la prescripción, cauto en la asociación medicamentosa y plenamente conciente del defecto terapéutico buscado y de las posibilidades de obtenerlo, aprovechando al máximo las ventajas que ofrecen las mucosas como vías de administración de medicamentos.

Farmacogenética

A. F. GANDOLFI

P. RINALDI de CHIERI

Aspectos genéticos

Dos son los conceptos básicos de genética que hay que comprender para explicar los mecanismos de la farmacogenética, estos son: mutaciones y polimorfismo.

El DNA es el material hereditario por excelencia capaz de dictar a través de otros mediadores, la estructura molecular de proteínas específicas.

Ciertos genes "estructurales" determinan la secuencia de los aminoácidos en las proteínas. Otro grupo de genes llamados "regulares" controlan la cantidad de síntesis proteica.

El mecanismo genético por el cual se tendría como resultado una deficiencia enzimática sería la mutación de un gen estructural. Esto podría resultar en una sustitución de un solo aminoácido en la cadena polipeptídica. Hasta ahora no ha sido posible identificar reemplazos en las variaciones enzimáticas como en el caso de las hemoglobinas.

Polimorfismo. En todo complejo genético de un organismo perfectamente ajustado a su ambiente cualquier mutación génica será en general desventajosa y tenderá a ser eliminada.

Sin embargo, en ciertos casos una mutante puede ser beneficiosa cuando coincide al mismo tiempo con un cambio

ambiental. En estas circunstancias la mutante se extenderá y en ciertos casos llegará a suplantar por completo al tipo de alelo anterior. Por otra parte, esta mutante puede ser beneficiosa hasta un cierto punto, y entonces su frecuencia y la del alelo normal permanecen en un estado de equilibrio. Cuando tiene lugar este fenómeno, nos encontramos ante un sistema polimórfico que puede definirse como: la existencia simultánea en la misma región de dos o más formas discontinuas de una especie, en proporciones tales, que la menos frecuente de ellas no puede mantenerse por mutación recurrente, por lo tanto éstas gozarán de una supervivencia distinta en condiciones diferentes según las especies.

Aspectos clínicos

Veget creó el término farmacogenética en 1959 para definir una nueva disciplina que estudia, en el terreno experimental y clínico, la respuesta a las drogas resultante de diferencias genéticas entre los individuos.

Si bien su conocimiento data de Fox (1932), fue Albores el primero en introducirlo entre nosotros ("Terapéutica Infantil", tomo I, pág. 35, Bs. As. 1969).

Agrupamos a las farmacogenesias en base a la enumeración de Naranjo, lige-

ramente modificada (la mayoría son enzimopatías).

1) *Por alteraciones de la estructura química.*

a) *Anemia hemolítica* por Hb "H" o "Zurich" (sulfamidas).

b) *Sensibilidad a la succinilcolina* por una pseudocolinesterasa atípica.

2) *Por deficiencia enzimática.*

a) *Anemia hemolítica* por déficit de G-6-F-D (varias drogas, favismo).

b) *Intolerancia a la isoniazida* por déficit de una acetil-transferasa a partir de la coenzima A.

c) *Acatalsia* por ausencia de catalasa (agua oxigenada).

3) *Por superproducción enzimática.*

a) *Porfiria hepática* por exceso de sintetasa del ácido delta-amino levulínico (pentobarbital).

Anemia hemolítica por hemoglobina "H" o "Zurich". Luego de 3 a 5 días de ingerir sulfas, reaccionan con una crisis hemolítica grave. En la electroforesis se encuentra una mezcla de Hb A y un nuevo tipo de Hb ("H" o "Zurich") que difiere por el reemplazo de la histidina por la arginina. La anemia mejora con transfusiones y cede al suspender la droga.

Sensibilidad a la succinilcolina. Normalmente, la relajación muscular que provoca la succinilcolina dura de 2 a 3 minutos debido a que es rápidamente hidrolizada por la pseudocolinesterasa sérica.

Los sensibles presentan apnea prolongada ya que poseen una enzima distinta (pseudocolinesterasa atípica). Dicha apnea se combate mediante plasma fresco o conservado, ya que la enzima es muy estable.

Anemia hemolítica por déficit de G-6-F-D. Estos individuos son sensibles a ciertas drogas y alimentos (antimaláricos, sulfamidas, nitrofuranos, aspirina, BAL, azul de metileno, naftaleno, vitamina K, cloramfenicol, habas, etc.). En ellos se produce, luego de 2 a 4 días, una anemia hemolítica aguda con hemoglobinuria e ictericia que dura 1 semana. El tratamiento supletorio en el momento agudo y profiláctico a posteriori.

En el recién nacido se ha descrito un síndrome con anemia hemolítica, ictericia y kernicterus por vitamina K hidrosoluble. Sería de origen genético debido a "inestabilidad" de la G-6-F-D (que se modifica ante la escasa disponibilidad de glucosa) más que a deficiencia de la misma.

Intolerancia a la isoniazida. La isoniazida se elimina por orina en dos formas: libre o acetilada. Son "inactivadores rápidos" los que presentan en orina poca droga libre activa e "inactivadores lentos" los que eliminan gran cantidad de isoniazida libre. En estos últimos, la isoniazida puede originar neuritis, reacciones psicóticas y convulsiones, por interferencia del metabolismo de la piridoxina en el S.N. Estos trastornos se previenen administrando piridoxina.

Acatalsia. Se manifiesta antes de los 2 años, con lesiones úlcero-necróticas de la boca debidas a estreptococos y algunos neumococos productores de H₂O₂. La Hb de la sangre, en ausencia de catalasa, se oxida irreversiblemente y no cumple su función de transportar O₂, produciéndose la necrosis.

Con esta exposición intentamos llamar la atención de los pediatras sobre la posibilidad de que un medicamento produzca reacciones sorprendidas y desagradables, que no se deben a la droga en sí, sino a un trastorno genético.

Tratamiento del lactante con otoantritis

A. F. GANDOLFI
C. A. MARTINEZ MEYER
A. KOLTAN
J. M. CARREGA
J. RIBO
L. CALDENTEY
T. P. OTS

De acuerdo al criterio de la III Cátedra de Pediatría y Puericultura, el lactante con otoantritis constituye un problema general, y no sólo una afección local, cuyo tratamiento integral corresponde al pediatra, el cual solicitará la colaboración del otólogo infantil, teniendo presente que la solución no radica únicamente en el avenamiento del foco, sino también en modificar los factores que actuaron nocivamente sobre el niño, ya que no se trata de un oído enfermo sino de todo un organismo desviado de su equilibrio biológico.

A tal efecto hemos esquematizado una serie de pasos a seguir en el estudio y tratamiento de estos lactantes.

1) *Orientación diagnóstica.* Se tendrá en cuenta una serie de signos de presunción, a saber: 1) detención o descenso de la curva ponderal; 2) diarrea crónica o recidivante; 3) vómitos repetidos; 4) deshidrataciones frecuentes; 5) febrícula o picos febriles; 6) otalgia; 7) otitis media crónica o recidivante; 8) anorexia pertinaz.

2) *Búsqueda de otros focos infecciosos.* Se pesquisarán la infección urinaria, ade-

noiditis, bronconeumopatías y alteraciones de piel y tejido celular subcutáneo.

3) *Confirmación diagnóstica.* En casos de otitis media a la otoscopia o en los que decida el otólogo, se hará primero paracentesis bilateral con bacteriología y antibiograma. Si la paracentesis es positiva y no se observa mejoría luego de 5 días de tratamiento antibiótico específico, se efectuará punción de antro (con examen bacteriológico y antibiograma) y antrografía bilateral. Con punción antral positiva y antrografía patológica pasar a la etapa siguiente.

4) *Tratamiento médico.* Se basará en 4 aspectos: 1) del estado general (dietética, vitaminas y eventualmente transfusiones y gamma globulina); 2) de otros focos (infección urinaria, bronconeumopatías, etc.); 3) de las interurrencias (sepsis, deshidratación); 4) de la otoantritis (antibióticos según el antibiograma de secreción antral).

5) *Antrotomía.* Se la indicará en enfermos con punción de antro positiva y antrografía patológica que permanezcan estacionarios o empeoren luego de 5 días de

tratamiento médico. Establecemos como contraindicaciones la edad (menos de 1 mes) y el peso (menos de 3 kg.).

6) *Tratamiento postantrotomía.* Será local a cargo del otólogo y general por el pediatra (antibioticoterapia específica, dietética y vitaminas).

Se consideran *curados* los niños cuyo foco no supure y aumenten de peso, *mejorados* los que sin supurar no aumenten de peso y *estacionarios* los que siguen su-
purando.

De acuerdo con los postulados anteriores se ha estudiado un grupo numeroso de enfermos, de los cuales presentamos 50 casos, internados en la III Cátedra de Pediatría y Puericultura (Profesor Titular Dr. José M. Albores) entre el 1/I/68 y el 30/VI/70.

Según el sexo, 27 eran varones y 23 niñas; del total 42 pertenecían al primer semestre y 8 al segundo. Las edades límites fueron 18 días (2 casos) y 11 meses (1 caso). De acuerdo al peso tuvimos 9 eutróficos y 41 distróficos (26 de primer grado, 12 de segundo grado y 3 de tercer grado). Como vemos, el 82 % eran distróficos del primer semestre. Se constató diarrea en 45 niños, vómitos en 38 y deshidratación en 27; 24 tuvieron fiebre, 33 otalgia, 39 otoscopia patológica y la totalidad anorexia.

Presentaron infección urinaria 17 lactantes.

Destacamos que la cifra señalada por Albores (12 a 15 %) de infecciones urinarias en distróficos, se eleva al 34 % en los distróficos con O.A.

La paracentesis se realizó en 41 niños, siendo negativa en 2 casos y positiva en 39. Se efectuaron 46 punciones de antro (44 positivas y 2 negativas) y 42 antrografías, siendo 39 patológicas y 3 normales. Por lo tanto la punción negativa y la antrografía normal por sí solas, no excluyen la O.A.

Se llegó a la antrotomía, que confirmó la afección, en 47 casos. De los 3 restan-

tes, 1 mejoró con tratamiento médico, 1 falleció y 1 fue retirado. En 25 se cultivó el material de antrotomía, obteniéndose resultado positivo en 22. En los otros 3, el pus de antro fue estéril, hecho que se puede atribuir al tratamiento antibiótico previo; sin embargo, pensamos que la reabsorción de toxinas continuó, incidiendo sobre el mantenimiento de las distrofia.

Los gérmenes hallados fueron (cuadro 1):

CUADRO 1

Germen	Numero de casos
Pseudomonas aeruginosa ..	7
Proteus	6
E. coli y estafilococo aureus	5
Estafilococo albus	2
Citrobacter	1
Aerobacter neumococo y E. beta hemolítico	1

De los 22 casos, en el 45 % se comprobó coincidencia entre la flora del pus ótico y del material antral.

Un sólo antrotomizado presentó complicaciones postoperatorias (hemorragia por herida a los 7 días).

La condición al alta de nuestros enfermos se detalla en el cuadro 2.

CUADRO 2

—	Curados	32	
1	Mejorados	5	
—	Estacionarios	1	ANTROTO-
1	Retirados	1	MIZADOS
1	Fallecidos	8	

Lo cual arroja una mortalidad del 18 % y un 76 % de resultados favorables.

Creemos que el enfoque propuesto para estudiar y tratar al lactante con O.A. mejora sensiblemente el pronóstico de estos niños; que sin diagnóstico ni terapéutica integral y adecuada evolucionan azarosa y desfavorablemente pudiendo llegar hasta la sepsis generalizada, como hemos tenido ocasión de comprobar.

Oxazepan en pediatría

Nuevos estudios

ADOLFO KOLTAN
JOSE M. ALBORES
NORMA CORMELLINI

Introducción

El desarrollo de la personalidad, así como el crecimiento físico y la adaptación social, pueden ir acompañados en una gran proporción de niños por períodos de trastornos de conducta, caracterizados fundamentalmente por una disminución de la capacidad intelectual, y además una dificultad para la convivencia en un medio social. Dennis advierte que, si estas pautas desajustadas, persistieran como conductas inadecuadas, sin cooperación profesional, ni consejo, pueden ser internalizadas como estilo de vida.

Varias otras autoridades han comentado sobre las dificultades de la conducta observada en niños de inteligencia aparentemente normal, y con un ambiente familiar estable, así como también han sugerido lo aconsejable de la atención profesional. Se han estimado, por ejemplo, que sólo en los Estados Unidos de Norteamérica, hasta 4 millones de niños de todas las edades, y por lo menos un 10 por ciento de la población de las escuelas públicas elementales, necesitan de ayuda médica para establecer una conducta útil y mejorar su ajuste social,

situación ésta, que con diferencias inherentes al medio, se dan en nuestro país.

Objetivo

Es motivo de este trabajo, informar nuestra experiencia clínico-farmacológica, con un nuevo psicofármaco, el oxazepan,* derivado éste de las benzodiazepinonas.

Farmacología del oxazepan

El oxazepan es un producto de investigación, a los fines de perfeccionar las benzodiazepinas. Es el primero de una serie de fármacos clínicamente nuevos, las 3-hidroxi benzodiazepinonas. Las benzodiazepinonas que le precedieron causaban una prolongada retención en el organismo. El nuevo concepto se basó, en que introduciendo un grupo hidroxilo, en posición 3 de la molécula de benzodiazepina podía obtenerse un producto de fácil conjugación con los agentes antitóxicos naturales. En el caso del oxazepan, la

* Oxazepan: PRAXITEN de John Wayeth, a quien agradecemos la provisión de la droga.

única reacción necesaria es la conjugación del grupo 3-hidroxilo, con ácido glucurónico, la cual contribuye a su escasísima toxicidad, como se ha observado en estudios con animales de laboratorio y en los ensayos clínicos.

Material y método

Se obtuvo la muestra al azar, de niños que concurrían al Servicio de Consultorio Externo de la III Cátedra de Pediatría y Puericultura de la U.N.B.A., con sede en el Hospital de Pediatría "Pedro de Elizalde", de Buenos Aires.

Presentaban estos niños síntomas que tenían estrecha relación con la esfera psíquica, y con conflictos sociales.

Se entrevistaron 137 niños, de los cuales 100 finalizaron la experiencia. Fueron estudiados en una investigación de doble ciego. De esto resultó que al finalizar el estudio, a 53 niños habíaseles administrado la droga, y a 47 el placebo. Del primer grupo resultaron 32 varones y 19 mujeres, del segundo grupo 32 niños y 15 niñas. Las edades oscilaron entre 3 y 12 años. La duración del tratamiento, entre 4 y 5 semanas.

El método fue el siguiente. A un primer grupo de niños estudiados, compuesto por 50 casos, —que fue motivo de un informe preliminar, presentado por nosotros, en el Simposio de Psicopatología Infantil, realizado en Buenos Aires entre el 9 y el 11 de junio de 1969— para descartar posibles efectos tóxicos imputables a la droga, se les investigó a nivel orgánico: con el hemograma la actividad medular; con la T.G.P. la función hepática, y la actividad renal, mediante el sedimento, proteína y densidad urinaria, y se complementó con urea en sangre. Esta metódica se realizó antes y al finalizar la experiencia.

En base a que no hallamos modificaciones de las esferas investigadas, por efectos indeseables atribuibles al fármaco en estudio, excluimos los estudios bioquímicos en los restantes 50 niños, evitando así la situación de por sí agresiva que

resulta de la técnica de obtención del material para el laboratorio.

En todos los pequeños se investigó la esfera psíquica, igual que la anterior antes y después de administrado el tratamiento. Se empleó el Test de Matrices Progresivas, para medir el nivel de capacidad intelectual, por ser éste en su escala especial, de rápida aplicación y, básicamente por no ser un test verbal, tiene una buena validez para la evaluación de sujetos que provienen de hogares donde hay muy poca estimulación social.

Test de la figura humana de Machover, con cuestionario reducido, centrándonos en el análisis de las estructuras de la imagen corporal.

Entrevista con la madre, o el familiar que acompañaba al niño, en la que se investigaba: el motivo de la consulta, el manejo tanto del paciente como del grupo familiar de lo que podríamos llamar las 4 situaciones básicas de la vida cotidiana: trabajo, ocio, relaciones sociales y afectivas, y lo higiénico-nutricional.

Posología y vía de administración

Hasta el momento de iniciar nuestra experiencia, no había bibliografía en relación a la dosis a utilizar en pediatría. Basados en trabajos realizados con adultos, elaboramos la dosis de 1 a 2 miligramos por kilogramo y por día. La dosis variaba según la edad del niño, mayor en el más pequeño y viceversa. La vía de administración fue la bucal; los intervalos de 6 a 8 horas, y la preparación farmacéutica, comprimidos con 15 mg de principio activo.

Resultados

Informamos nuestros resultados en forma global (tablas 1 y 2).

La escala de valoración de cambios por efectos de la droga y/o el placebo va de 0 a 3:

0: *nada*, sin cambio.

TABLA 1
Resultados globales

	Excelente	Bueno	Regular	Malo
Oxazepan	25	17	8	3
Placebo	14	18	10	5
Oxazepan	47,2 %	32,1 %	15,1 %	5,6 %
Placebo	29,6 %	38,3 %	21,3 %	10,8 %
	<i>Favorables</i>			
Oxazepan	79,3 %			
Placebo	67,9 %			

1: *leves*, equivalente a una valoración de regular; aquí se tuvieron en cuenta los cambios habidos en un sólo aspecto.

2: *moderados*, equivalente a una valoración de bueno. Este grupo señala la presencia de 2 ó más cambios en las situaciones problema que aparecieron en la primera toma.

3: *excelente*, cuando se observaron cambios notables.

TABLA 2
Respuesta a síntomas significativos

Oxazepan	Excelente	Bueno	Regular	Malo	Peor
Ansiedad	8	23	8	2	—
Tensión	8	22	8	1	—
Irritab.	9	29	10	1	—
Agitación	5	14	4	1	—
Totales	30	88	30	5	—
Placebo					
Ansiedad	4	22	13	12	—
Tensión	5	20	12	3	—
Irritab.	4	24	12	5	—
Agitación	2	13	9	2	—
Totales	15	79	36	22	—

Conclusiones

En base a los resultados globales obtenidos, pensamos que el oxazepan es un elemento terapéutico a tener en cuenta para el tratamiento de niños con trastornos de conducta, agregado a la ventaja que representa en pediatría, su óptima tolerancia y falta de efectos colaterales, dada su escasa toxicidad en la dosis por nosotros empleada.

Hetacilina

Valoración de su eficacia y tolerancia en pediatría

RAFAEL R. L. SAMPAYO
LUIS A. MARQUEZ
AMERICO F. ARRIOLA
JULIA HIGA

Hetacilina es el nombre genérico de un nuevo derivado del ácido 6-aminopenicilánico, cuya denominación química correspondiente es 6-(2,2 dimethyl-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl) ácido penicilánico. Se presenta como cristales blancos, hidrosolubles y es el resultado de la reacción química entre ampicilina y acetona, en exceso de esta última. En solución acuosa, la hetacilina hidroliza en sus componentes, siendo más rápido este proceso a pH neutro y a 37°C.

El espectro de actividad antibacteriana de la hetacilina abarca tanto a gérmenes grampositivos como gramnegativos, siendo en consecuencia un antibiótico de amplio espectro.

Es similar en este aspecto a la ampicilina y algunos autores opinan que su eficacia sería debida a la ampicilina que es liberada por hidrólisis en el organismo.

La hetacilina se absorbe bien por vía oral y parenteral alcanzando los máximos niveles séricos a las 3 horas de la ingestión y persistiendo concentraciones significativas aún a las 8 horas de su administración *per os*, por lo que es posible la dosificación en 3 tomas diarias.

La droga se excreta fundamentalmente por vía renal. Su toxicidad es casi nula y experimentalmente con dosis superiores a 1.000 mg/Kg/día dados a perros, conejos y ratas durante 3 meses, no se evidenciaron efectos tóxicos gastrointestinales, hematológicos, cardiovasculares, hepáticos ni renales.

Los objetivos perseguidos en el presente trabajo pueden resumirse así:

1) Determinar la eficacia de la medicación en las dosis y vías recomendadas juzgándola a través de: a) respuesta clínica; b) respuesta bacteriológica.

2) Discernir la seguridad, inocuidad y tolerancia de la droga en estudio mediante la observación de incidencia y tipo de efectos secundarios.

Se estudiaron 28 pacientes cuyas edades variaron de 1 mes a 13 años, con pesos entre 3 y 32 Kg y de las cuales el 67,8 % eran varones y el 32,1 % niñas.

Los diagnósticos clínicos fueron variados al igual que el agente etiológico mostrando un franco predominio en los exámenes bacteriológicos el estreptococo y el estafilococo.

La droga en estudio se suministró por vía oral en 3 pacientes e intramuscular en los 25 restantes en dosis que oscilaron entre 15 y 50 mg/Kg recibiendo el 82 % la generalmente aconsejada de 20 a 25 mg/Kg. El intervalo entre dosis fue de 12 horas en el 75 % de los casos, de 8 en el 10,7 % y de 6 en el 3,5 %; estudiándose el tratamiento por lapsos variables de 5 a 53 días y alcanzándose dosis totales de hasta 18 g.

Los pacientes fueron observados cotidianamente realizándose exámenes bacteriológicos, hematológicos, hepatograma y análisis urinario, a fin de evaluar la respuesta al tratamiento y posibles reacciones secundarias.

Resultados

Del análisis de los resultados obtenidos en el presente estudio puede afirmarse que la respuesta clínica fue excelente dado que el 82,1 % de los niños curaron, el 7 % mejoró y sólo 1 caso (3,5 %) fue rotulado como empeorado. Sin embargo consideramos que la normalización de la flora que se obtuvo con la terapéutica, pese a la falta de respuesta clínica en este enfermo debe hacer presumir una etiología viral, constituyendo por ende un error diagnóstico y no un fracaso terapéutico.

Con respecto a la rapidez de respuesta se observó desaparición de la fiebre dentro de las 48 horas de iniciada la medicación en el 75,8 % de los casos y dentro de las 96 horas en el 14,2 % reduciéndose la sintomatología al 50 % preestablecido como patrón a las 48 horas en el 5 % de las observaciones, a las 96 horas en el 32,1 % y en lapsos mayores en el 17,7 % restante abarcan de este último grupo las afecciones rotuladas como crónicas.

En ningún caso se puso en evidencia signos o síntomas de recurrencia de la enfermedad durante o después de suspendida la medicación.

Desde el punto de vista de la respuesta bacteriológica la flora considerada patógena se normalizó en el 82,1 % de los

exámenes y persistió en el 14,2 % observándose infección sobreagregada en el 3,5 %; no se evidenció en ningún caso aparición de resistencia bacteriana.

Finalmente valorando la inocuidad del producto puede afirmarse que en ninguno de los pacientes se observaron signos o síntomas de intolerancia general o local no mostrando los exámenes de laboratorio alteraciones renales, hepáticas o hematológicas atribuibles a la medicación, ni aun en los casos en que se utilizó la misma por períodos prolongados con dosis totales superiores a las habituales.

Resumen y conclusiones

Luego de analizar desde el punto de vista clínico y de laboratorio los resultados obtenidos mediante el tratamiento con hetacilina (15 a 50 mg/Kg/24 horas) de 28 niños internados por afecciones diversas cuyo agente etiológico era un germen sensible a dicho antibiótico es posible concluir:

1) La respuesta clínica puede considerarse excelente, habiéndose obtenido un 82,1 % de curaciones con una reducción de la fiebre y la sintomatología inicial entre 2 y 4 días de tratamiento en la gran mayoría de las observaciones.

2) La respuesta bacteriológica se tradujo en el 82 % de los casos en erradicación de la flora considerada patógena.

En los restantes, en los cuales no se logró dicho objetivo, no se evidenció aparición de resistencia a la droga en los sucesivos antibiogramas.

3) La medicación fue bien aceptada cuando se la suministró por vía oral y su aplicación intramuscular; no ofreció inconvenientes de inyección ni dosificación.

4) No se evidenciaron en ningún paciente fenómenos de intolerancia, ni efectos desfavorables atribuibles a la terapéutica. No poniendo tampoco de manifiesto los exámenes de laboratorio alteraciones hepáticas renales o hemáticas ni aun en las que recibieron a lo largo de su tratamiento dosis globales muy superiores a las habituales.

Tratamiento de las meningitis purulentas con ampicilina sódica y hetacilina potásica

A. E. LARGUIA*

E. MENTASTI**

En los últimos años se han usado con excelentes resultados, dos antibióticos relativamente nuevos, como tratamiento único de la meningitis purulenta en la infancia. Uno de ellos es la hetacilina potásica, que es una penicilina semisintética, derivada del ácido 6-aminopenicilánico, en el cual el grupo 6-amino forma parte de un grupo imidazolidínico. El otro es la ampicilina, también derivado del ácido 6-aminopenicilánico. Ambos antibióticos son bactericidas y con un amplio espectro de actividad contra microorganismos grampositivos y gramnegativos. Los niveles sanguíneos obtenidos con ambas drogas son elevados y adecuados, tanto en la administración intramuscular e intravenosa. La acción bactericida es sumamente activa, sobre todo contra el *Diplococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, que son los agentes etiológicos más frecuentes de meningitis purulenta en nuestro medio.

Teniendo en cuenta las ventajas enumeradas, se realizó un estudio comparativo para evaluar la eficacia y seguridad de ambas drogas como tratamiento "único" de las meningitis supuradas, y en relación al tratamiento convencional con una triple medicación antibacteriana.

Material y métodos

Se trataron 21 lactantes y niños con meningitis aguda bacteriana, admitidos al Departamento de Pediatría del Hospital Materno Infantil R. Sardá, de más de 2 meses de edad (0 a 1 año, 11 casos; 1 a 5 años, 9 casos y 5 a 10 años, 2 casos).

Al ingreso se efectuó un estudio completo clínico, radiológico y de laboratorio. Este último consistió en hemograma completo, examen de orina, hepatograma, pruebas mínimas de funcionalismo renal, punciones lumbares cada cuatro días y estudio químico, citológico y bacteriológico con identificación de germen y pruebas de sensibilidad antimicrobiana en el líquido cefalorraquídeo. Estos controles de laboratorio fueron efectuados antes y después del tratamiento.

La gravedad de la infección meníngea fue evaluada en el día de admisión, de acuerdo a la escala de Thrupp y col., modificada. Se excluyeron del estudio los pacientes que habían recibido tratamiento antimicrobiano en los últimos 4 días, que recibían medicación antimicrobiana concomitante, o cuando los cultivos y el antibiograma demostraron gérmenes no sensibles.

Iguals requisitos se observaron en el grupo de meningitis bacterianas tratadas con la triple medicación (cloramfenicol, penicilina y

* Jefe del Dto. de Pediatría. Hospital M.I. Ramón Sardá. Buenos Aires.

** Médico del Departamento de Pediatría.

Duración, tratamiento, promedio

	Días Ampicilina	Días Hetacilina	Días Triple medicación
<i>H. influenzae</i>	11-13-10-18-9-10-11	16-11-14-11-9	40
<i>N. meningitidis</i>	15	12-12-15-11-15	13-15-16-14
<i>D. pneumoniae</i>		18-11-14	20-28
<i>E. desconocida</i>			16-12-20
Promedio	12,1	13	18,4

sulfas), presentados en el cuadro adjunto con fines comparativos.

Tratamiento

Los antibióticos utilizados fueron hetacilina potásica en frasco ampolla de 250 mg por vía intravenosa (venoclisis intermitente cada 6 horas) los primeros días, y luego hetacilina potásica con lidocaína por vía intramuscular, cuando mejoraba el cuadro clínico hasta terminar el tratamiento. La ampicilina sódica en frasco ampolla de 250 mg. El tratamiento se inició en todos los casos, sin esperar los resultados de las pruebas bacteriológicas y demás estudios de laboratorio. Las dosis administradas fueron 200 mg/kg/día en las primeras 24 horas y luego 150 mg/kg/día (vía intravenosa o intramuscular) hasta la terminación del tratamiento.

Discusión y resultados

Los resultados obtenidos fueron muy satisfactorios, lográndose la curación de todos los casos tratados. La rapidez de la respuesta clínica fue evaluada en base a los siguientes datos: a) duración de la fiebre desde la iniciación del tratamiento; b) normalización del líquido cefalorraquídeo; c) mejoría clínica y humoral. Se ha comprobado que la duración promedio de fiebre después de iniciada la medicación ha sido de 2,25 días con ampicilina, 3,4 días con hetacilina y 8 días con triple medicación. Los gérmenes aislados en el líquido cefalorraquídeo fueron: *Diplococcus pneumoniae* 5 casos, *Hemophilus influenzae* 9 casos, *N. meningitidis* 13 casos y de etiología sin determinar 4 casos. En los casos tratados con ampicilina y hetacilina, los gérmenes eran sensibles al antibiótico y al finalizar el tratamiento el líquido cefalorraquídeo fue estéril en todos los casos. La duración del trata-

miento osciló entre los 11 y 18 días con valores promedio de 12,1 para la ampicilina y de 13 días para la hetacilina.

En los casos tratados con triple medicación el promedio fue de 18,4 días con límites de 12 a 28 días. La evolución fue favorable en todos los casos tratados con ampicilina y hetacilina, observándose como única complicación una efusión subdural.

Resumen y conclusiones

Se presentan 21 casos de meningitis purulenta tratados con ampicilina (8 casos) y hetacilina (11 casos) como única medicación antibiótica, y 10 casos tratados con triple medicación. El análisis estadístico de los datos clínicos, de laboratorio, complicaciones y evolución, hallados en los dos grupos de pacientes tratados con ampicilina o hetacilina, no demostró diferencia significativa. En cambio, los resultados fueron superiores a los observados en los casos tratados con triple medicación.

Ambas drogas fueron administradas a razón de 200 mg/kg/día por vía intravenosa durante 3 a 7 días, seguidas de administración intramuscular hasta finalizar el tratamiento. La tolerancia en todos los casos fue excelente y no se observaron reacciones tóxicas, sistémicas o secundarias en los pacientes tratados. En todos estos casos se obtuvo la curación sin secuelas neurológicas.

A pesar del número limitado de casos tratados, puede deducirse que, tanto la hetacilina como la ampicilina, son drogas valiosas como única medicación, en el tratamiento de la meningitis bacteriana, causada por *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *D. pneumoniae*. Tienen además la ventaja de la sencillez del tratamiento sobre la triple medicación convencional, y ausencia de posible toxicidad.

Infecciones ginecológicas de la niñez y adolescencia

Observadas durante diez años en un consultorio de la especialidad

ISIDORO KOFMAN
NELIDA BOSIO
AZUCENA C. de TADEI

Se consideran en el presente trabajo, las observaciones realizadas durante diez años en el Consultorio de Ginecología Pediátrica y del Adolescente del Servicio de Pediatría del Policlínico Prof. Dr. Gregorio Aráoz Alfaro.

Tratamos en total 809 casos, de los cuales 442 fueron infecciones genitales: correspondieron 404 a vulvovaginitis, 25 a conglutinaciones vulvares y 13 a mastitis, es decir que el 54 por ciento de nuestra estadística perteneció a infecciones genitales y de ellas el 49 por ciento a vulvovaginitis.

A) En la niña la infección vulvar es extremadamente rara o injertada por enfermedades eruptivas o infecciones generales, generalmente la infección vulvar es secundaria a la vaginal por ello se las ha agrupado constituyendo una entidad clínica, las vulvovaginitis.

En el momento del nacimiento la niña está protegida por los estrógenos maternos que han atravesado la placenta, los cuales en pocos días son excretados y eliminados. En ese momento se observa una ligera precocidad sexual, caracterizada por turgencia de la vulva e himen y un espesamiento de la

mucosa vaginal que trae como consecuencia: la aparición del glucógeno, la acidificación del medio y la presencia del lactobacilo de Döderlein.

El bacilo de Döderlein que representa la defensa biológica de la vagina está condicionado a la influencia estrogénica y desaparece con ella del décimo al decimoquinto día del nacimiento, siendo reemplazado por cocos gramnegativos, bastoncitos difteroides y modificaciones del pH hasta 7 u 8, que constituyen la reacción normal hasta poco antes de la menarca.

La vagina de la niña con un pH alcalino desde el decimoquinto día del nacimiento hasta su despertar hormonal, 8 a 9 años, está en inferioridad de condiciones para ser atacada por cualquier agente nocivo.

Según su etiología las hemos dividido en vulvovaginitis inespecíficas, específicas y traumáticas.

Las inespecíficas se producen por la proliferación espontánea de la flora soprófita, originada en el inadecuado nivel estrogénico propio de la niñez.

Sí bien las específicas responden a un agente etiológico determinado encuentra en

la vagina infantil un medio apto para su desarrollo sin mayores inconvenientes.

Los cuerpos extraños (trozos de madera, papel, alfileres) o agentes químicos (detergentes, cáusticos, etc.) son los responsables de las vulvovaginitis traumáticas.

Instalada la infección el material para el estudio de la secreción vulvovaginal, nosotros lo extraemos previa limpieza de los genitales externos con suero fisiológico, con una pipeta estéril que lleva adosada en uno de sus extremos una perita de goma para hacer presión.

El material así extraído lo colocamos en 4 portaobjetos: al primero le agregamos suero fisiológico, lo montamos con un cubre y lo observamos inmediatamente al microscopio (tricomona); el segundo para gérmenes, hongos, se extiende y se colorea con Gram; el tercero para gonococos se extiende y se colorea con azul de metileno, y el cuarto para sistología se fija en alcohol y se realiza la coloración del Shorr.

Nosotros hemos hallado: 204 vulvovaginitis inespecíficas, o sea el 25 por ciento de nuestra estadística, 200 específicas el 25 por ciento: de las cuales, 85 tricomonósicas el 10 por ciento; micóticas el 7 por ciento; 44 gonocócicas; el 5 por ciento; 3 parasitarias, el 0,3 por ciento y a cuerpo extraño, el 0,8 por ciento.

Para los tratamientos nos hemos basado en un conjunto de normas, que las hemos utilizado en todas las vulvovaginitis:

Tratamientos de orden general.

Tratamientos de orden local.

Tratamientos de orden biológico.

Tratamientos específicos.

Los primeros involucran el lavado de las prendas de la niña evitando detergentes, o aguas con lavandinas, las ropas deben ser de tipo permeables, evitando las de material sintético.

Los segundos se realizan con la limpieza externa de la vulva con agua y jabón; en caso de intensa reacción inflamatoria, baños con malva o manzanilla. Prohibiendo el uso de talco en la zona genital.

El tratamiento biológico tiende a aumentar las defensas que mejoran el trofismo vaginal. Producen descamación epitelial, favoreciendo así la liberación de glucógeno-glucosa-ácido-láctico. Acidificando el medio se crea una barrera protectora que impide la penetración

de nuevos gérmenes, lo cual obtenemos con el suministro de estrógenos.

Utilizamos primeramente estrógenos sintéticos (benzoginestril) total de dosis 7 mg, 1960-1964, más tarde aparecen los naturales 16 hidroxiestrona y el estriol con los mismos beneficios, pero sin los inconvenientes de los primeros, la dosis utilizada es de 500 a 1000 mg durante 20 a 25 días.

Los tratamientos de orden general, local y biológico los realizamos en todas las vulvovaginitis y aplicamos los tratamientos específicos adecuados a cada una de ellas de acuerdo a su etiología. Tomando como referencia el antibiograma del flujo para aplicar antibióticos, de acuerdo a la resistencia del germen, cuando en las inespecíficas fallan los tres primeros tratamientos.

En las gonocócicas los tratamientos fueron primeramente a base de penicilina, luego con penicilinas benzetacínicas y oxitetraciclinas. Actualmente utilizamos rifampicina 900 mg en total durante dos días.

Utilizamos los imidazoles (flagyl) en la dosis de 250 a 500 mg diarios por vía oral, durante diez días en las vulvovaginitis a tricomonas y realizamos insuflaciones vaginales con nistatina (micostatin), reforzando la flora intestinal por vía oral durante 20 días en las micóticas.

Se investiga el agente causal en las parasitarias y se medica de acuerdo a su etiología, teniendo en cuenta que muchas veces solucionando la infección intestinal, se pone fin a la vulvovaginitis. De allí que el análisis de materia fecal debe ser realizado como un elemento más de diagnóstico.

La extracción de un cuerpo extraño puede resultar muy dificultosa, a tal punto que es aconsejable anestesiarse a la niña para estar seguro de su total extracción y en caso contrario observar la cavidad vaginal con el virginoscopio.

B) La conglutinación vulvar es una alteración ginecológica que aparece en lactantes y niñas pequeñas, debida a afecciones inflamatorias de los labios menores.

Obedecen a pequeñas lesiones erosivas que por su situación anatómica, oponen su superficie despulida soldándose al cicatrizarse, no existiendo un verdadero tejido entre estas

adherencias sino un simple engrosamiento de los labios por el proceso inflamatorio.

Los factores predisponentes son las fricciones irritativas de los pañales mantenidos por muchas horas mojados, el uso de prendas fabricadas con material sintético en contacto con los genitales, el aseo insistente o por el contrario el desaseo y las vulvovaginitis.

Pueden estas adherencias cubrir total o parcialmente las formaciones vestibulares subyacentes; las oclusiones parciales cursan sin síntomas, no así las totales, que desvían la orina hacia vagina distendiendo la membrana inflamatoria, produciendo dolor y anuria refleja.

La acumulación de orina en vagina simula una incontinencia ya que la orina se evacua por gotas y la cistitis llega como consecuencia ulterior de este cuadro.

Nosotros hemos hallado 25 conglutinaciones vulvares ó sea el 3 por ciento.

El tratamiento es el desbridamiento del proceso inflamatorio que lo hemos realizado con una sonda acanalada, no ha sido necesari-

rio en ninguno de nuestros casos la disección cruenta.

Las superficies liberadas por lo común sangran, por ello se deben tomar medidas para que no se vuelvan a unir. Utilizamos inmediatamente pomadas a base de antibióticos y corticoides locales, por vía oral damos estriol 500 a 100 mg diarios durante 20 a 25 días.

C) Los procesos infecciosos mamarios debidos a infecciones generales o locales que actúan sobre la mama de la niña, los hemos observado en 13 casos; el 3 por ciento se medicaron con antibióticos de uso general.

Los resultados obtenidos fueron con respecto a las vulvovaginitis el 85 por ciento positivos, un 12 por ciento recibido a los 3 ó 4 meses y un 3 por ciento resultados negativos. En las recidivas insistimos con el tratamiento cuyos resultados fueron positivos, y en un 3 por ciento el resultado fue negativo. Con las conglutinaciones vulvares y las mastitis los resultados fueron positivos en su totalidad.

Evaluación clínica en pediatría de un corticoide dermoespecífico

PASCUAL LENGE

En las dermatopatías pediátricas, el médico actuante, sobre todo si se trata de afecciones del lactante, debe considerar la posibilidad de corregir dichos trastornos con la aplicación tópica de medicaciones a base de corticosteroides.

Estos por su actividad antiinflamatoria tienen manifiestos efectos antialérgicos, desensibilizantes y antipruriginosos.

Principal característica de la medicación instaurada deberá ser el hecho de que la misma actúe produciendo marcada vasoconstricción con el fin de reducir la hiperemia y el edema, reducidos éstos se disminuirán, en gran parte, la flogosis y el prurito.

La corticoterapia dérmica, desde su aparición, ha resultado un elemento ventajoso en el tratamiento de las dermatopatías del lactante; sobre todo si se tiene en cuenta que dada la edad del paciente tratado toda terapia por otra vía resulta dificultosa y la mayor parte de las veces creadora de secundarismos manifiestos.

La aparición de secundarismos con la topoterapia debidos éstos a absorción del fármaco a través de la piel o de una pérdida de sustancia de ésta ha sido motivo de que el pediatra tuviera cautela en la recomendación del preparado a usar.

Siempre, el médico actuante ha pensado en la dificultad de disociar la acción tópica de la sistémica, en los corticoides de uso local.

Este temor evidente fue motivado por la aparición de secundarismos luego de la aplicación dérmica de cremas o ungüentos, a base de derivados cortisónicos.

Al aparecer en el mercado farmacéutico una forma tópica de terapia corticoidea donde químicamente se ha obtenido una completa disociación entre la acción local y la sistémica, fue nuestro objeto verificar tal realidad.

Material y método

Como droga a evaluar usamos el formocortal, derivado fluorurado cortisónico 680 veces más activo que el acetato de hidrocortisona.

La droga activa fue usada en forma de crema al 0,025 por ciento en excipiente hidrófilo.

Elegimos al formocortal basándonos en los trabajos efectuados con el mismo, probatorios de su prácticamente nula acción sistémica.

El formocortal aplicado bajo vendaje oclusivo en concentraciones de 20 y 40 g no provoca ninguna alteración sobre la excreción diaria de los 17-hidroxycorticosteroides y los 17-cetoesteroides urinarios.

La aplicación de formocortal marcado, sobre lesiones de la piel ha demostrado la aparición de éste en la orina sin metabolizarse, lo que es probatorio de su nula actividad sistémica.

En nuestra evaluación, el formocortal fue usado en 2 a 3 aplicaciones diarias en lactantes cuyas edades iban desde los 5 a 12 meses con una media de 8 meses.

Las entidades clínicas sobre las que se efectuó la comprobación clínicoterapéutica fueron:

Dermatitis del pañal:	21 casos
Dermatitis retroauricular:	6 casos

Como parámetros de su valorización tuvimos en cuenta el lapso de tiempo entre su aplicación y la obtención de la curación total.

De acuerdo al tiempo de aparición de la afección hasta la llegada a consulta el promedio de días de la entidad clínica variaba desde 5 a 15 con una media de 7 días.

El promedio de horas para la total desaparición del cuadro clínico fue de 24 a 72 horas.

Los resultados obtenidos en el total de los casos tratados fueron altamente satisfactorios. En todos los pacientes se notó rápida disminución de la flogosis y del eritema acompañada de desinfiltración dérmica.

Resumen y conclusiones

Hemos usado en 27 lactantes de ambos sexos, en edades comprendidas entre 5 y 12 meses al formocortal en forma de crema conteniendo a la droga activa al 0,025 por ciento en excipiente hidrófilo.

Las entidades clínicas tratadas correspondieron a 21 casos de dermatitis del pañal y a 6 casos de dermatitis retroauricular.

En todas ellas se obtuvieron resultados satisfactorios —lo que hace al 100 por ciento de

los casos tratados— en lapsos que iban desde 24 a 72 horas

Con dos o tres aplicaciones diarias; en todos los casos obtuvimos rápida disminución de la inflamación, del critema y franca desinfiltración dérmica.

El marcado efecto antirreactivo del fármaco evaluado y la prontitud de su acción tópica nos permite manifestar, no obstante la breve casuística presentada, que estamos en presencia de un agente antiinflamatorio, desensibilizante y antipruriginoso de real acción terapéutica.

REFERENCIAS

- 1 BALDRATTI, G., CAMERINO, B., GONSONNI, A., FACCIANO, F., MANCINI, F., PALLINI, U., PATELLI, B., SCLAKY, R., SUCHOWSKY, G. K., TANI, F.: *Experiencia*, 22: 468-469, 1966.
- 2 SAKAMOTO, K., IIDA, M.: *Hifu to shinryo (skin and Urology)*, 28, (4), 569-574, 1966.
- 3 SUCHOWSKY, G. K.: *Congr. Dermatologgy*, 31, 7-5.8.67. Munich, Alemania.
- 4 BONELLI, M.: *Congr. Dermatology*, 31, 7-5, 8.67. Munich, Alemania.
- 5 SUCHOWSKY, G. K., BALDRATTI, G.: *Excerpta Med. Internat. Congress. Serv.* Nº 332, 536-540.
- 6 VIARA, M.: *Reumatismo*, 17, 175-181, 1965.
- 7 VIGLIOGLIA, P. A.: *Congr. Dermatology*, 31, 7-5, 8.67. Munich, Alemania.
- 8 CARVALLO BRUN, J.: *Actas "LVI Convenio Farmitalia sobre Formocortal"*, Buenos Aires, 26, 4, 1969.
- 9 SALA, G., GACTEGNARO, E.: *Actas "LVI Convenio Farmitalia sobre Formocortal"*, Buenos Aires, 26, 4, 1969.
- 10 FREGNAN, G. B., SUCHOWSKY, G. K.: *J. Pharmacol.*, 3, 251-256, 1968.