

## NOTAS CLINICAS

SINDROME DE INTOXICACION AGUDA  
POR DIHIDROESTREPTOMICINA*Presentación de un caso.*

M. DE ALDA CALLEJA.

El caso que vamos a relatar se refiere a una niña de seis meses, que por un error de interpretación en la dosis de dihidroestreptomycin (d) prescrita, se le inyectó, en cincuenta y seis horas, tres gramos y medio de esta droga, sobreviviendo al insulto perfectamente después de las incidencias que se describen en la siguiente historia clínica resumida:

M. J. E. G., de seis meses, natural de La Línea de la Concepción, reside en la misma localidad (2-IX-1952).

Desde hace cuatro o cinco días tiene catarro bronquial: tos y ruidos en el pecho al hacer los movimientos respiratorios.

La notan más triste que habitualmente; rechaza casi todos los alimentos; se registra ligero movimiento febril, unas décimas, que no pasan de 37 grados por la mañana y de 37,7 grados por la noche.

Antecedentes: Nació en parto normal, de multipara, un poco prolongado, por lo que se observa deformidad en hemirráneo derecho al estar hundido el parietal del mismo lado por la presión sufrida en el canal pélvico. Es un poco irritable; llora mucho; el sueño es breve y superficial; movimientos discretos de tipo coreico de extremidades y cabeza: son movimientos asincrónicos de pequeño desplazamiento. Los pequeños estímulos la sobresaltan muy visiblemente. Esto le ocurre por temporadas, que duran unas dos semanas, quedando después completamente tranquila.

Exploración: Bien nutrida, pesa siete kilos, desarrollo normal, buena coloración de piel y de mucosas, depresión craneal ya descrita; apuntan incisivos centrales superiores; faringe, normal. Temperatura, 37,5. Pulsaciones, 110 por minuto, rítmicas. Respiraciones, 28 por minuto, rítmicas. Auscultación de pulmón: Estertores de burbujas gruesas, audibles en todos los puntos de tórax, más intensamente durante la inspiración que durante la espiración. Auscultación de corazón: Tonos cardíacos puros y rítmicos, taquicardia. Reflejos cutáneos y tendinosos, normales. No se observan reflejos patológicos, no obstante haberlos buscado. Resto de exploración de órganos y aparatos, nada digno de mención.

Se recomienda un tratamiento a base de balsámicos, calcio y vitaminas. No mejora. La fiebre se eleva a 38,5 grados y dos días después aconsejamos un tratamiento combinado de penicilina, 100.000 cada cuatro horas día y noche y un cuarto de gramo de (d) cada doce horas mezclada con la penicilina correspondiente; pero se le inyecta un cuarto de gramo de (d) cada cuatro horas; cuando nos damos cuenta del percance han pasado cincuenta y seis horas y se ha inyectado a la criatura tres gramos y medio de la citada medicación por vía intramuscular.

La enfermita está inquieta, mira a todas partes sin fijarse en nada, obnubilada; a ratos mueve la cabeza y extremidades desordenadamente; otros momentos está más tranquila. Vómitos incoercibles. Varios ataques cló-

nico-tónicos que duran diez o quince minutos. Durante estos ataques pierde completamente la vista: la recobra al pasar este estado. Ligera palidez de piel y de mucosas. Temperatura, 38 grados por la mañana y 40 grados por la tarde. Pulsaciones, 150 por minuto, rítmicas. Respiraciones, 26 por minuto, rítmicas. Auscultación de pulmón: En base derecha, plano posterior, hay un punto donde se oyen algunos estertores de burbujas finas; roncus y sibilancias auscultables en todos los puntos del tórax. Auscultación de corazón: Tonos limpios y rítmicos, taquicardia. Reflejos normales, tanto los cutáneos como los tendinosos. No hay reflejos patológicos. Hipotonía muscular: Las extremidades se dejan mover como si fueran de trapo. Por el contrario, en la nuca, se observa ligera rigidez. Reacciones perezosas de ambas pupilas a la luz, isocóricas, en discreta midriasis.

Rubefacción y endurecimiento en ambas regiones glúteas donde se inyectó la (d).

Examen radioscópico de tórax: Campos pulmonares claros; contorno pleural, tanto costal como diafragmático, continuo, sin irregularidad alguna; en mediastino no se observa nada patológico; silueta cardíaca, normal.

Orina: Densidad, 1,013. Reacción, ácida. Albúmina, glucosa, acetona, negativas. Pigmentos biliares, positivos (+). Urobilina, positiva (++). Sedimentos: Cristales de fosfato amónico magnésico; fosfato tricálcico amorfo.

Hemáties: 4.200.000 por mm<sup>3</sup>. Hemoglobina, 80 por 100. Valor globular, 0,9. Leucocitos, 9.000 por mm<sup>3</sup>. Polinucleares, 29. Cayados, 1. Metamielocitos, 4. Mielocitos, 00. Eosinófilos, 00. Linfocitos, 49. Monocitos, 17.

Reacciones de aglutinación a bacilos de Eberth, Para. A, Para. B, Brucella melitensis y abortus, negativas.

Líquido cefalorraquídeo: Transparente, incoloro. Cloruros, 6 gr. por 1.000. Glucosa, 0,5 por 1.000. Urea, 0,2 por 1.000. Albúmina, 0,13 por 1.000. Reacciones de Noguchi, Weichbrodt, Pandey, Nonne-Appelt, negativas. Células por mm<sup>3</sup>, 2. No se observan gérmenes en las preparaciones teñidas por los métodos de Gram y Ziehl-Nielsen.

Los vómitos cesaron a las veinticuatro horas de suprimida la (d).

Los ataques le repitieron varias veces en la forma descrita, durante dos días, cesando después.

La fiebre duró quince días, remitiendo por las mañanas y elevándose por las noches.

El estado de intranquilidad y nerviosismo fué cediendo lentamente encontrándose completamente restablecida en el plazo de un mes.

Se hizo un tratamiento puramente sintomático.

## COMENTARIOS.

En los primeros momentos pudimos pensar que se trataba de un proceso infeccioso resistente a los antibióticos empleados, pero la negatividad que íbamos anotando en todas las pruebas que practicábamos nos hizo aferrarnos, cada vez con más insistencia, a la idea de que el cuadro clínico ante nuestra vista era debido a los efectos tóxicos de la (d), administrada en dosis excesivas, 21 centigramos por kilogramo cada veinticuatro horas, abonando este criterio el hecho de haber empleado cloromicetina y tetramicina sucesivamente sin resultado alguno.

La idea de que el proceso fuera debido a una encefalitis por virus fué desechada también, teniendo en cuenta la evolución del proceso hacia su total resolución sin la menor secuela.

Como ya dijimos antes, la dosis inyectada de (d) fué muy elevada, 21 centigramos por kilo de peso cada veinticuatro horas; menos mal que no se prolongó excesivamente el tiempo durante el cual se administró tan disparatada dosis; esto, unido a la menor toxicidad de la dihidroestreptomicina con relación a la estreptomicina, hizo posible que la enfermita pudiera vencer la situación. Los trabajos de HOBSON, TOMJEPT, MUSCHENHEIN y McDERMOTT, así como los de EDISON y cols., rubrican esta menor toxicidad de la (d).

Ya sabemos que las dosis comúnmente empleadas son de 20 a 30 miligramos por kilogramo de peso cada veinticuatro horas (TELLO VALDIVIESO). Las dosis hasta 19 miligramos por kilogramo de peso no dan síntomas tóxicos; pero sí los dan las dosis superiores a estas cifras, según opinión de TOMSETT (citado por A. OLIVÉ DE BADOSA), cuando el tratamiento es prolongado.

De acuerdo con todos los autores, observamos los síntomas locales siguientes: dolor, rubefacción y endurecimiento.

Como no es habitual la administración de dosis masivas del antibiótico que referimos, sólo una lamentable equivocación puede hacerlas posibles; los síntomas tóxicos que se describen, generalmente son debidos al empleo prolongado de la medicina, o bien a reacciones histamínicas, o también de sensibilización.

Los fenómenos tóxicos más importantes son los correspondientes a las alteraciones del sistema relacionado con el VIII par. En efecto, la estreptomicina puede dar lugar a lesiones celulares en el núcleo de Deiters o dorsal externo, núcleo de Bechterew o dorsal interno y en el ganglio de la rama vestibular llamado de Scarpa. También alcanza el efecto tóxico de la droga a otras zonas del sistema nervioso, como son: fascículo córticoespinal a su paso por la médula, bulbo, protuberancia pedúnculos cerebrales, fascículo espinotalámico-cerebeloso, fascículo vestibuloespinal, en los que se observan degeneración de las fibras que los constituyen, o de una parte de ellas, bajo la influencia del medicamento.

Los núcleos y fibras del III, V, VII y XII pares pueden sufrir alteraciones importantes.

SPIEGEL, MAGNUS y KLEIJN han encontrado aumento de la glía, degeneración de fibras nerviosas y pignosis celulares en los pedúnculos cerebelosos, vermis y cerebelo. Completan estos trabajos las investigaciones de WINSTON, LEWEY, PERENTEAU, MARDERS y CRAMER, que nos demuestran lesiones parecidas en los núcleos dentados, núcleos bulbares, cuerpo trapezoide y sustancia reticular.

Si el tiempo de impregnación por el antibió-

tico no es muy prolongado, se llega a la "restitutio ad integrum" poco tiempo después de interrumpir el tratamiento.

La clínica denuncia estas alteraciones con una rica sintomatología representada por vértigos, zumbidos de oídos, sordera, nistagmus, diplopia, ataxia, cefaleas, vómitos, náuseas, pariestesia del rostro y de las extremidades.

Los síntomas vestibulares se presentan con más frecuencia en los enfermos que reciben dos gramos diarios de estreptomicina que en los que se les pone un gramo en el mismo período de tiempo, según los casos estudiados por J. R. BIGNALL, J. W. CROFTON y J. A. B. THOMAS.

Un caso, en cierto modo semejante al nuestro, es el estudiado por T. HUNNICUTT, W. J. GRAF, M. HAMBURGER, E. B. FERRIS y J. M. SHEINKER, en el que destacan la obnubilación desorientación y movimientos atetósicos provocado por una encefalopatía estreptomícinica aparecida el quinto día de tratamiento y cuyo desenlace fué el óbito.

Hay que destacar asimismo influencias tóxicas sobre otros órganos y aparatos: HETTIE y ADCOCK, señalan un caso con hematuria; otro, con albuminuria y cilindros hialinos, manifestaciones que desaparecieron antes de los tres días de suspenderse el tratamiento estreptomícinico. LACKS, BRADFORD y SPURLING ofrecen observaciones con neutropenia y anemia aplásica. RUBENSKY y FISCHER muestran un caso con trombocitopenia. Es frecuente la presencia de eosinofilia en los pacientes sometidos a la medicación descubierta por SCHATZ, BUGIE y WAXMAN en 1944.

Alteraciones cutáneas han sido sorprendidas por V. C. HARRIS y R. V. WALLEY, tales como urticaria y dermatitis exfoliativa; por COHEN y GLUNSKY, queilitis y erupciones máculo-papulosas.

El edema de Quinke se presenta en algunos casos a los que se les inyecta estreptomicina.

En la boca han visto ulceraciones e hinchazón de la lengua los autores últimamente citados y R. A. PALLISTER, quien ha descrito además aftas y estomatitis.

BEHAM y PERR destacan las erosiones dolorosas en la mucosa bucal y de la lengua, fiebre, dermatitis, prurito, conjuntivitis, sofocos, edemas de las mucosas, etc., como síntomas de intolerancia para la estreptomicina.

Nuestro caso tiene la particularidad de haber padecido la influencia de dosis muy fuerte del medicamento durante un tiempo corto, por lo que se diferencia de todos los demás casos que en la literatura a nuestro alcance hemos podido estudiar.

Los síntomas que más destacaron en nuestra enfermita fueron: fiebre de tipo remitente, obnubilación, inquietud creciente, ataque tónico-clónico, que duraba diez o quince minutos, presentándose varias veces al día con intervalos variables entre cuatro y ocho horas; pérdida



de la vista durante los ataques, hipotonía muscular en las extremidades, ligera rigidez en la nuca, midriasis, reacción perezosa de las pupilas a la luz y vómitos pertinaces.

Todos estos síntomas revelan una impregnación intensa del sistema nervioso por la (d), que provocó una encefalo-mielo-neuritis tóxica, es decir, una pan-neuronitis.

Así, nos explicamos perfectamente todo el cuadro clínico observado: los fenómenos de excitación psicomotora, por la afectación de la neurona central; los de déficit funcional periférico (hipotonía muscular), por impregnación de la neurona periférica, y lo mismo todos aquellos síntomas que pudieran interpretarse como de irritación meníngea; ejemplo: la rigidez de nuca.

La apetencia del medicamento por todo el sistema nervioso hizo posible la presentación de unos síntomas de alarma antes que se afectaran otros órganos y aparatos más resistentes al preparado.

#### RESUMEN.

Se describe un caso que sufrió intoxicación aguda por dihidroestreptomicina administrada

en dosis muy elevadas. Se hacen algunos comentarios a propósito del mismo.

El curso seguido por el paciente fué favorable, resolviéndose sin secuela alguna.

#### BIBLIOGRAFÍA

- SEGOVIA DE ARANA, J. M. y PALACIOS MATEOS, J. M. DE.—Estreptomicina. Ed. Paz Montalvo, 1947.  
TELLO VALDIVIESO, R.—Rev. Clin. Esp., 37, 88, 1950.  
OLIVÉ BADOSA, A.—Rev. Clin. Esp., 39, 124, 1950.  
MARTÍNEZ DÍAZ, J.—Bol. Ins. Pat. Med., 1, 10, 1950.  
GARCÍA ROYO, J.—El organismo infantil y sus trastornos de nutrición. Segunda edic. Granada, 1947.  
BEHAN y PERR.—Journ. Am. Med. Ass., 138, 495, 1948. Ref. Rev. Clin. Esp., 30, 343, 1948.  
COHEN y GLINSKY.—Arch. Derm. & Syphil., 60, 373, 1949. Ref. Rev. Clin. Esp., 35, 204, 1949.  
RUDENSKY y FISCHER.—Journ. Am. Med. Ass., 147, 311, 1951. Ref. Rev. Clin. Esp., 43, 202, 1951.  
LACKS, BRADFORD y SPURLING.—Journ. Am. Med. Ass., 147, 308, 1951. Ref. Rev. Clin. Esp., 43, 202, 1951.  
RAUCHWERGER, S. M., ERSKINE, F. A. y NALLS, W. L.—Journ. Am. Med. Ass., 136, 28, II, 1948. Ref. Rev. Clin. Esp., 30, 58, 1948.  
PALLISTER, R. A.—Brit. Med. J., 4, 631, 1949. Ref. Rev. Clin. Esp., 38, 465, 1950.  
HARRIS, W. C. y WALLEY, R. V.—Lancet, 6, 595, 1950. Ref. Rev. Clin. Esp., 39, 229, 1950.  
WOMACK, C. R. y REIMER, C. B.—Ann. Int. Med., 34, 3, 1951. Ref. Rev. Clin. Esp., 44, 146, 1952.  
BIGNAFF, J. R., CROFTON, J. W. y THOMAS, J. A. B.—Brit. Med. J., 4, 707, 17 marzo 1951. Ref. Rev. Clin. Esp., 44, 218, 1952.  
HUNNICUTT, T., GRAF, W. J., HAMBURGER, M., FERRIS, E. B. y SHEINKER, J. M.—Journ. Am. Med. Ass., 137, 7, 1948. Ref. Rev. Clin. Esp., 32, 292, 1949.

#### LA INESPECIFICIDAD DE ALGUNOS SÍNTOMAS CLÁSICOS DE DIVERSAS ENFERMEDADES MALIGNAS

V. SORRIBES-SANTAMARÍA.

Profesor Adjunto por oposición.  
Valencia.

La tendencia a la supervaloración de cuadros clínicos recortados como fórmulas para diagnóstico ha pasado y el diagnóstico precoz, el diagnóstico etiológico, así como el diagnóstico diferencial, depende muchas veces del conocimiento de los rasgos comunes de distintas entidades nosológicas, de las variedades en las formas clínicas, de las variantes constitucionales e individuales..., y que más tarde confirma la endoscopia, la biopsia o la exploración auxiliar pertinente.

La utilidad del conocimiento de los hechos comunes a diversos procesos queda plasmada en la orientación que SELYE da a su obra. La inutilidad de la supervaloración de la recortada fórmula sindrómica queda bien patente en la pérdida actual del antiguo prestigio de que gozaban las grandes obras dedicadas al diagnóstico diferencial de las "species morbosas".

Algunos de los síntomas reconocidos como "clásicos" de algunas neoplasias o enfermedades sistematizadas malignas, queda bien patente que no lo son tanto cuando se estudia dete-

nidamente el síndrome común que presentan muchas de estas enfermedades, mientras que, por otra parte, pueden presentar síndromes que generalmente no se les concede importancia o sobre ellos no se hace énfasis en las obras descriptivas y, sin embargo, si se pensara en ellos



Fig. 1.

en las enfermedades malignas podrían constituir una gran ayuda en el diagnóstico precoz, ideal del patólogo como base para una eficaz terapéutica. En este sentido se pronuncian muchos autores de gran experiencia, y en nuestro país JIMÉNEZ DÍAZ publica recientemente el *Sín-*