

HOSPITAL PROVINCIAL DE MADRID

Servicio médico del Profesor Enríquez de Salamanca

Servicio quirúrgico del Profesor Campos Guereta

APLICACION INTRAMEDULAR E INTRAMUSCULAR DE LA PENICILINA EN UN CASO DE OSTEOMIELITIS Y CURACION CONSECUTIVA

Por los

Dres. P. Trincado Dopereiro y A. Aznar Reig

LA clínica de las osteomielitis es de sobra conocida para que se puedan hacer aportaciones de interés; pero las circunstancias tan especiales que concurren en este caso, que se ha desarrollado desde un principio bajo el control médico y con registro concreto y objetivo, lo realzan extraordinariamente, ya que confirman la aceptada patogenia de la enfermedad, y de otro lado los resultados tan favorables, como luego se verá, que hemos obtenido con la terapia penicilínica, justifican su publicación.

Recientemente se presentó a nosotros un muchacho de seis años, J. L. M., natural de Madrid, que nos cuenta la siguiente historia: Hace aproximadamente unos cuatro meses, y encontrándose previamente bien, en sus juegos con otros chicos le dieron un golpe en el antebrazo derecho, causándole un vivo dolor y quedándole dolorido y con dificultad para toda clase de movimientos, por lo que fué llevado a la casa de socorro, en la que se diagnosticó clínicamente de fractura de cúbito. A los dos días del traumatismo le hicieron una radiografía, pues aunque la sintomatología clínica había casi desaparecido, la familia realizó este deseo, con objeto de asegurar el diagnóstico. Sin embargo, a los ocho días, las molestias no habían desaparecido por completo, y la madre, a instancia de unos vecinos, le llevó a una curandera para que le diera masajes.

Al cabo de cinco días de "tratamiento" con masajes y unturas se le inflamó el antebrazo y la mano, apareciendo fiebre alta, escalofríos, etc. En estas condiciones es visto por uno de nosotros, y ante el cuadro clínico y teniendo presente la radiografía anterior es diagnosticado de flemón difuso de antebrazo y tratado como tal, practicándole amplias incisiones, por las que salió abundante pus de aspecto cremoso, amarillento y maloliente, que, enviado al laboratorio, resultó ser producido por estafilococos. Tratado con sulfatiazol, sigue un curso normal y es dado a poco de alta por curación.

A los dos meses vuelve, contando que poco después de haber sido dado de alta padeció una intensa amigdalitis, que fué tratada con bismuto, y que hace ocho días ha empezado con nueva sintomatología en el antebrazo, el cual aparece hinchado, caliente, doloroso, con dolor a la presión y dificultad en los movimientos. Se le hace nueva radiografía, en la cual se aprecia una clara osteomielitis de cúbito con fractura por su tercio inferior. Fractura que consideramos espontánea, ya que no aparece en la radiografía posterior al traumatismo, y más tarde no hubo motivo traumático que la justifique.

La restante exploración del enfermo en sus diferentes aparatos es por completo normal.

Los análisis de laboratorio son los siguientes en el momento de la intervención:

Hematíes, 4.200.000.

Hemoglobina, 0,78 por 100.

V. globular, 0,95.

Leucocitos, 11.500.

Metamielocitos 1

En cayado 8

De dos núcleos 36

De tres núcleos 16

De cuatro núcleos ... 6

De cinco núcleos ... 3

Eosinófilos 2

Basiófilos..... 2

Linfocitos 24

Monocitos 4

V. de sedimentación: 50 (índice de Kat 2).

Hemocultivo: Negativo.

Examen de pus: Estafilococopiógeno aureus.

Calcemia: 9.75 miligr.

P. específico del suero: 1.0296 (normal, 1,0308, según investigaciones de Trincado y Aznar).

Wasserman y complementarios en sangre: Negativos.

Vemos, pues, que por unas afortunadas circunstancias podemos reconstruir la patogenia de este osteomielitis, a nuestro modo de ver, así:

a) Traumatismo sin lesión macroscópica apreciable, que produce un "locus minus resistencieae".

b) Fijación de una infección de origen probablemente endógeno, quizá el foco amigdalino, con formación de lesiones típicas de osteomielitis con posterior fractura espontánea.

c) Localización típica del proceso.

En estas circunstancias se planteaba la indicación quirúrgica, que fué llevada a cabo realizando la intervención que a continuación se describe.

Basándonos en que las bacterias no desaparecen fácilmente de las lesiones mientras existan tejidos muertos, tales como escaras o secuestros, ni tampoco cuando no es completo el acceso del medicamento, ya que, como dice Florey, hace falta para que actúe el medicamento: a) organismo sensible, b) dosis adecuada, c) ausencia de tejido muerto, y d) buen acceso al lugar de la infección, practicamos con anestesia etérea una incisión que, siguiendo el eje del miembro, pone el cúbito al descubierto, se inspecciona y comprueba la existencia del foco de osteomielitis y de la fractura, no encontrándose secuestros libres; raspamos un poco el foco, dos traveses de dedo, por encima del cual practicamos un orificio hasta llegar a la cavidad medular, por el que introducimos una aguja larga orientada en dirección al foco osteomielítico, dejando la aguja colocada y lavando el foco con penicilina en una solución de 10.000 unidades en 100 centímetros cúbicos de suero salino fisiológico, no usando antisépticos, que la inactivarían; respetamos el periostio y cerramos por completo, con la cual, al rellenarse de sangre, serviría de límite y de trama a la reconstrucción del hueso. La aguja la dejamos colocada, y por ella se inyectó penicilina durante seis días, 50.000 u. diarias por vía intramedular, y por vía intramuscular, gota a gota, durante los tres primeros días, 50.000 u. diarias.

Terminada la operación, se escayoló el antebrazo, manteniéndose este yeso durante mes y medio, al cabo del cual se le quitó, por considerarle totalmente curado; en el intervalo se le practicó una radiografía (con la escayola) y otra más, ya sin ella, en la que se apreciaba un callo de cicatrización con hipertrofia perióstica y una soldadura perfecta; aun puede verse una rarefacción del tejido óseo alternando con condensación ósea y osteoesclerosis reaccionales y reparadoras.

Los resultados tan magníficos que obtuvimos es lo que nos ha movido, a pesar de ser tan sólo un caso, a comunicar esta nota previa, ya que hasta ahora tan precarios han sido los resultados obtenidos en el tratamiento de las osteomielitis con los

más distintos e innumerables procedimientos, técnicas y medicamentos.

Después del relativo fracaso de la quimioterapia, las sulfonamidas y en particular los tiazoles, cuyos resultados fueron comunicados por Mc. Keown (1), que entre otros autores trató con sulfatiazol y diversos tipos de intervención quirúrgica una serie de 26 casos de osteomielitis hematógena aguda, y en 17, que recibieron pronto el sulfatiazol y se hizo trepanación ósea, el grado de alteración del hueso fué mínimo (empleó un gramo por cada nueve kilos de peso durante ocho días, repitiendo la serie otras tres semanas); su tratamiento quirúrgico consistió en practicar agujeros múltiples en las metafisis, entre el segundo y el octavo día de la enfermedad, pareciendo reducirse la duración del proceso en estos casos favorables en un 60 por 100; en los restantes casos no se modificó la gravedad de la infección ósea con la quimioterapia; todas las esperanzas se cifraron en las nuevas sustancias antibacterianas generales por hongos—en concreto, la penicilina—, y más, después de las investigaciones de su eficaz acción “in vitro” sobre las distintas clases de estafilococos, medidas por nefelometría fotoeléctrica, aun a dosis de 0,1 a 0,2 unidades de penicilina por centímetro cúbico, en medios de sangre íntegra (Rammelkamp (2), Rantz y Kirby (3).

La mortalidad de la bacteriemia estafilocócica, que se había reducido con el empleo de las sulfamidas del 85 al 65 por 100, llega, en los casos tratados con penicilina, del 14,3 al 34 por 100 (Herrell (4), Keefer y colaboradores (5).

Ante estos resultados no podía por menos de aplicarse a las osteomielitis procesos por lo general estafilocócicos, y así White (6) recomienda que las osteomielitis agudas deben ser tratadas un tiempo prudencial con penicilina antes de la operación, a menos que algún absceso requiera drenaje.

Rigger (7) ensaya la penicilina en las osteomielitis estafilocócicas con resultados desalentadores, e igualmente comunican

Bentley y colaboradores (8), que emplean la penicilina en tratamiento local y general y no consiguen resultados apreciables, atribuyéndolo a que la penicilina se muestra ineficaz cuando coexisten secuestros.

Es sorprendente nuestro éxito ante los fracasos que registran la escasa bibliografía existente, y hemos de confesar sinceramente que los primeros sorprendidos fuimos nosotros mismos; pero como los datos objetivos que poseíamos eran incontroversibles, nos dimos a pensar cuáles eran los factores que habían podido influir en nuestro caso en esa marcha tan favorable del proceso.

De un lado teníamos que considerar los factores del terreno y de otro los de la infección; sujeto joven (seis años), buen estado de nutrición y de sus defensas (véanse las fórmulas y recuentos), en franco contraste con el precario estado de las osteomielitis crónicas, puesta de manifiesto por la baja del peso específico del suero y su consiguiente hipoproteinemia (Aznar Reig (9) y coexistiendo con disproteínemia, exteriorizada por el estudio espectrográfico del suero (Trincado (10), poca cronicidad del proceso, que aun no había llegado a la fase de secuestros. Y por otro lado aun teníamos un tercer factor a considerar: el tratamiento realizado, medicamentos utilizados y vías de administración.

El tratamiento fué una recopilación de varios, ya que se efectuó la intervención quirúrgica, aunque mínima; anteriormente se le había dado sulfatiazol a dosis de tres gramos diarios, que de pasada diremos que no solamente no contraindica a la penicilina, sino que la favorece, y por fin penicilinoterapia.

En cuanto a esta última, fué aplicada por dos vías, las dos muy poco usadas, al menos en España: una, la intramuscular, gota a gota, como preconizan Mc. Adam, Duguid, Challinor (11) en la cantidad de 100.000 unidades diarias, cantidad doble de la usada corrientemente en niños (50.000 unidades diarias), y a la

vez se hicieron aplicaciones intramedulares, según dijimos, previa introducción de una aguja en la cavidad medular.

Es precisamente a esta vía a la que atribuimos nosotros gran parte del éxito obtenido, pues aunque existen datos de la aplicación local de la penicilina (Bentley), concretamente esta vía, que sepamos, no ha sido usada hasta nosotros.

En una publicación reciente de Ortiz de Landazuri y Perianes (12), de la Comisión Española del Control de la Penicilina, hacen una recopilación de conjunto de este medicamento, de sus vías de aplicación y citan la intramuscular, subcutánea, oral, focal, en cavidades serosas e inhalaciones, y no citan esta vía. También se ha usado la vía rectal, pero por su escasa absorción dejó de emplearse.

Para comentar el resultado obtenido es necesario que recordemos el mecanismo de acción de la penicilina y el de la cicatrización ósea, cuyas modernas concepciones nos facilitarán la interpretación del mismo. En cuanto al mecanismo de acción de la penicilina parece ser que ya va habiendo unificación de criterios, en contra de la dualidad de concepción de un principio, entre los que la consideraban como bactericida (Dawson (13), Herrell (14), Meyes Chaffee (15) y los que suponían era bacterioestática (Chain (16), Abraham y colaboradores (17). Levaditi (18) recoge los recientes estudios e indica lo siguiente:

1.º Que la penicilina no es ni absorbida ni destruida por las bacterias antes, durante o después de su acción antibiótica (Hobby, Meyer, Chaffer). Se comporta, pues, como las enzimas, que se regeneran a medida que cumplen sus funciones.

2.º No actúa más que sobre los microbios en su fase de división, es decir, en la fase logarítmica de su multiplicación, rasgo éste común con los bacteriófagos. Es preciso que los gérmenes comiencen a segmentarse para que su vulnerabilidad se revele. Nitti y Faguet (19) han medido biofotométricamente la

acción de la penicilina sobre los gérmenes, y encuentran las siguientes fases:

a) Multiplicación inicial de gérmenes que alcanzan su máximo a las dos horas.

b) Lisis incipiente progresiva, con un máximo a las cuatro horas con clarificación del medio, de lisis aparentemente total y permanente. En ciertas circunstancias la destrucción de los gérmenes no es total y después de una bacterioestasis de duración variable la proliferación sigue su curso según un ritmo irregular; y

c) Recidiva.

Parece ser que la penicilina inactiva los centros que presiden la división microbiana a la manera de las radiaciones ionizantes de rayos roetgen, rayoh del radio, radiaciones ultravioleta, provocando la detención de la multiplicación pero respetando a su vez la vitalidad celular (muerte diferida, persistencia de la respiración).

Esto lo confirmó anteriormente Dubos (20) afirmando que no queda inhibido el desarrollo de los gérmenes, sino que tan sólo actúa sobre los que se encuentran en división celular, en tanto que se forman en el mismo cultivo microorganismo gigantes. A estos gérmenes que sobreviven los llama Bigger "persistentes", y sus características son el aumento de volumen, hipertrofia eférica de las células, y en el estreptococo Schmidt, Gardner y Flemig han observado alargamiento de las cadenas; estas formas, contra lo que se supuso, no se hacen peniciloresistentes. Schmidt lo atribuye a modificaciones estructurales de la membrana y Gardner a bloqueo de ciertos compuestos del sistema enzimático, en particular a los que aseguran la división.

Los estudios de Chain y Duthie (21) sobre el consumo de oxígeno en suspensiones bacterianas puestas en contacto con la penicilina sería el de interferir alguna función metabólica que se realiza en las primeras etapa del desarrollo bacteriano.

Tras estos conceptos se justifican las opiniones de Knox, que dice que el mayor valor terapéutico de la penicilina es en las infecciones agudas, en las que existe un rápido crecimiento bacteriano, y la de Bigger, que propone en las osteomielitis curas penicilínicas intermitentes para impedir la pululación de las bacterias "persistentes" que pueden dar lugar a recidivas. Igualmente Chain y Duthie han visto que la sulfanilamida y sulfametacina, en vez de actuar impidiendo la completa acción de la penicilina, la refuerzan, ya que tienen un efecto sinérgico, verosímilmente por acción sobre estos gérmenes "persistentes".

Llamó nuestra atención también la rapidez y perfección con que había soldado la fractura espontánea en pleno infección, pues sabido es que ésta retrasa a aquella, principalmente por disminución de la fosfatasa en el hematoma (Tollmann, Drummond, Mc. Intyre y Bisgard (22), y Drummond, Tollmann, Bisgard y Ross (23). Por el contrario, en las fracturas experimentales en conejos, Boterell y King (24) observaron existía un aumento de contenido en fosfatasa durante cincuenta o sesenta días, en tanto que Stirling (25) vió que el contenido en fosfatasa era el mismo que en la sangre.

A este respecto la penicilina en sus efectos se separaría de las sulfonamidas—como igualmente se han visto que eran distintos sus mecanismos de acción—, ya que éstas ejercen una acción inhibidora sobre la actividad de la fosfatasa (Blum (26), y la penicilina parece que no se conduce como tal, ya que a pesar de la aplicación local e intramedular cursó su cicatrización en tiempo relativamente corto, como si al inhibir la infección la fosfatasa, que por tal motivo estaba disminuída, hubiese vuelto a la normalidad y tal vez hubiese sido activada o aumentada por irritación local del agente antibiótico, así como si al mismo tiempo se hubiera activado la osteogenesis por los elementos celulares propios. A este respecto conviene recordar los resultados obtenidos por Bohm y Flyger (27) por inyección de

procaína en fracturas del peroné, localmente, a intervalos regulares, y constataron que este procedimiento favorecía la consolidación del callo.

Florey señala en sus trabajos, que merecen ser especialmente mencionados, los aspectos radiológicos de huesos infectados tratados con penicilina. Según él, se produce una rarefacción muy rápida del hueso afecto y la radiografía a los tres o cuatro días podría sugerirnos la idea de un empeoramiento, siendo realmente indicio de la rápida absorción del tejido óseo dañado, y la clínica demuestra que el proceso séptico se yugula. Posteriores radiografías muestran la rápida reformación del hueso y la mayor rareza de la formación de sequestros. Si éstos ya existían con anterioridad al tratamiento con penicilina, la rarefacción se produce alrededor del sequestro de tal forma que su presencia y situación resultan más claras para el cirujano.

Igualmente se ha de tener presente en este caso que el niño tenía un estado floreciente de nutrición y, por lo tanto, no existían las influencias deprimentes de la avitaminosis C sobre la reparación ósea (Bourne (28) y avitaminosis B.

Como consecuencia de estos resultados, en la actualidad están en observación una serie de casos tratados de la misma manera, cuyos resultados comunicaremos.

RESUMEN

Se comunica la curación de un caso de osteomielitis subaguda estafilocócica con fractura espontánea de cúbito en un niño de seis años, de la que se tenía control radiográfico desde antes de su nacimiento, por aplicación intramuscular e intramedular de penicilina en dosis de 50.000 unidades, achacando los resultados favorables a lo reciente de la infección, buen estado de nutrición del sujeto y a la acción inhibidora de la infec-

ción por la penicilina, con aumento de la fosfatasa "in situ"—por el contrario de la acción de las sulfamidas—y estimulación de las células encargadas de la osteogenesis, aunque sin excluir la necesidad de la intervención quirúrgica. [per "Medicina", XIV, núm. 2 (III)].

- (1) McKeown (K. C.), "British J. of Surg.", 31, 13; 1943.—(2) Rammelkamp, "An. J. M. Science", 205, 342; 1943.—(3) Ranzl (L. M.) y Kirby (W. M.), "J. of Immunology", 48, 335; 1944.—(4) Herrell (W. E.), "J. A. M. A.", 224, 263; 1944.—(5) Keefer (C. S.), Blake (F. G.), Marshall (E. K.), Lockwood (J. S.) y Wood (W. B.), "J. A. M. A.", 122, 1.217; 1943.—(6) White (W. L.), "Symposium on recent advances in Surg.", Philadelphia, 1944.—(7) Bigger, "Lancet", 247, 497; 1944.—(8) Bentley (F. H.), "Lancet", 6.339, 233; 1945.—(9) Aznar Reig (A.), "Tesis doctoral", 1943.—(10) Trincado Dopereiro (P.), "Tesis doctoral", 1945.—(11) McAdam (I. W. J.), Duguid (J. P.) y Challinor (S. W.), "Lancet", 6.315, 396; 1944.—(12) Ortiz de Landazuri (E.) y Perianes Carro (J.), "Rev. Clín. Esp.", 17, 361; 1945.—(13) Dawson, "Ann. Int. Med.", 19, 707; 1943.—(14) Herrell, "Proc. Staff Meet Mayo Clinic", 18, 65; 1943.—(15) Meyer, Hobby y Chaffee, "Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.", 50, 281; 1942.—(16) Chain, "Lancet", 2, 226; 1940.—(17) Abraham y Col, "Lancet", 2, 177; 1941.—(18) Levaditi (C.), "Presse Med.", 69; 1945.—(19) Nitti y Faguet, "Ann. Inst. Pasteur", 69, 126; 1943.—(20) Dubos, J. A. M. A., 124, 633; 1944.—(21) Chain (E.) y Duthie (E. S.), "Lancet", 1, 652; 1945.—(22) Tollmann (J. P.), Drummond (D. H.), McIntyre (A. R.) y Bisgard (J. D.), "Arch. Surg.", 40, 43; 1940.—(23) Drummond (D. M.), Tollmann (J. P.), Bisgard (J. D.) y Ross (D.), "Arch. Surg.", 40, 49; 1940.—(24) Boterell (E. H.) y King (E. S.), "Lancet", 1, 1.267; 1935.—(25) Stirling (R. I.), "Trans. Med. Chir. Soc. Edimb.", 46, 203; 1931.—(26) Blum (G.), "Lancet", 2, 75; 1944.—(27) Bhom (E.) y Flyger (G.), "Acta Chir. Scand." 89, 97; 1943.—(28) Bourne (G.), "J. Physiol.", 102, 319; 1943.