

Gaceta Médica de México

PERIODICO DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Tomo LXI.

MEXICO, OCTUBRE DE 1930.

Núm. 10.

TRABAJOS REGLAMENTARIOS

LA FIEBRE DE LA ATROPINA

POR EL DR. ALFONSO G. ALARCON.
(DE TAMPICO)

DURANTE la investigación que emprendí respecto a la terapéutica de una afección del aparato digestivo infantil que tiene por base patológica, según es mi parecer, un desequilibrio del sistema nervioso órgano vegetativo, congénito en la especie humana, tropecé varias veces con un hecho clínico que no pudo menos que llamarme la atención.

Algunos lactantes (el 7 y $\frac{1}{2}$ por ciento de mi estadística) al tomar una pequeña dosis de sulfato de atropina, se encendían en una hipertermia acompañada de otros fenómenos, no menos ostensibles e inquietantes, como una marcada hiperemia cutánea, sequedad de la mucosa bucal, agitación y algunos ligeros espasmos laríngeos.

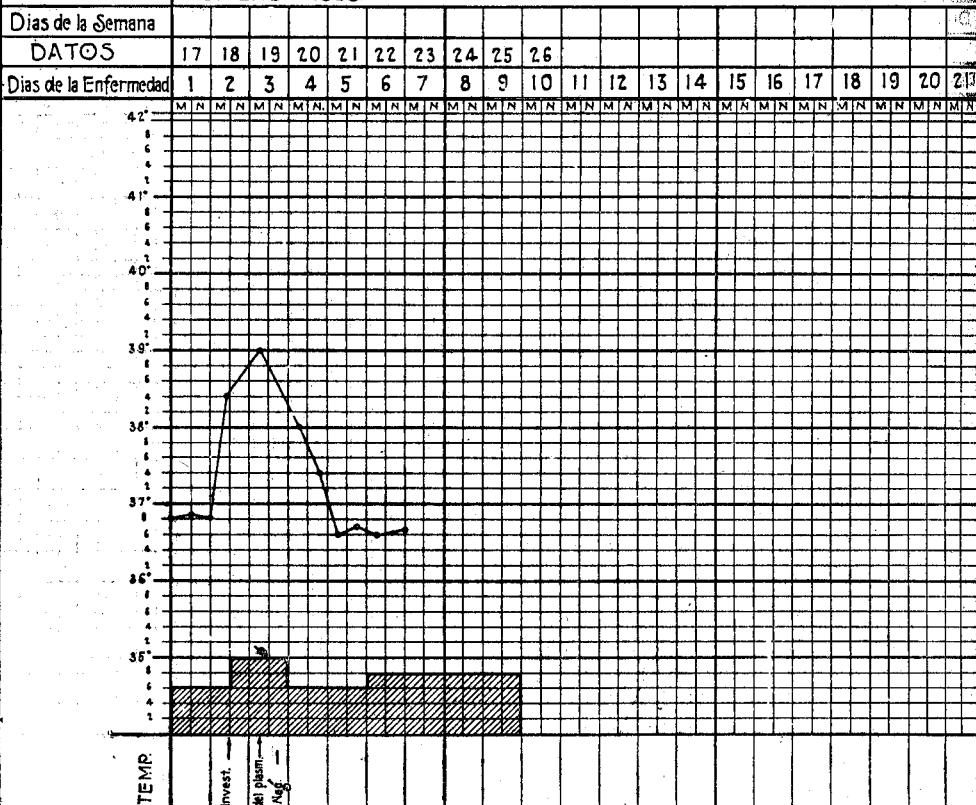
Me propuse estudiar el fenómeno dentro de mis posibilidades clínicas y es el resultado de mis observaciones en 120 lactantes y mis consideraciones de orden patológico, lo que constituye el objeto de este trabajo.

El empleo de la acción paralizante de la atropina sobre la función sensitiva del vago en los recién nacidos y lactantes víctimas de la afección neurodigestiva que he descrito con el nombre de «Dispepsia Transitoria de Lactantes» (1), me hizo ver que, por regla general, la acción del alcaloide mencionado en esos pequeños organismos tiene una acción específica en la corrección inmediata de la vagotonía nativa que los caracteriza. Es así como he logrado corregir las consecuencias patológicas del desequilibrio por medio de la acción paralizante sobre la función sensitiva.

Si bien a esta edad es frecuente observar extrañas alteraciones térmicas de naturaleza aun no bien explicada, y aun cuando mis observaciones se han efectuado en clima esencialmente palustre, en el que no es difícil tropezar con el paludismo congénito, la hipertermia que señalo se presentó a mi vista claramente definida en su causa y en su forma para que pudiera haber sido confundida con otros estados febriles. He cuidado, además, de

Nº 1 C. Y. - EDAD: 31 DIAS.

MES DE ENERO - 1928.



precaverme en lo posible, de los motivos de error para considerarme autorizado en mis observaciones y conclusiones.

No faltaron en mi estadística uno que otro factor febrígeno que interviniera al tiempo de la observación; pero han sido estos precisamente los que me han ayudado a definir el aspecto característico de la «fiebre de la atropina».

Nº 2 G.G. EDAD: 31 DIAS.

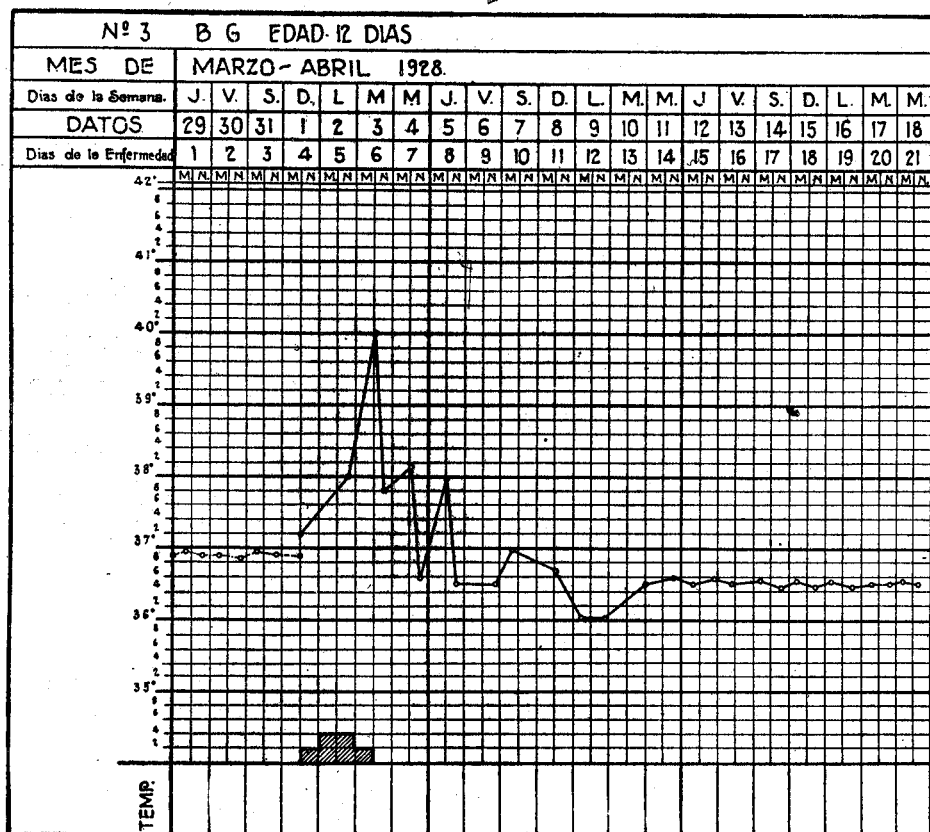
MES DE	FEBRERO - 1928.
--------	-----------------

TEMP:

La hipertermia es exagerada (39°, 40° y 41° 5) (Figs. 1, 3 y 6). En pocos instantes se enciende, manteniéndose así por espacio de varios días, para desaparecer rápidamente también sin dejar consecuencia alguna. (Fig. 8). La supresión del alcaloide la hace desaparecer, para reavivarse en caso de nueva administración. (Fig. 4): Y también la combaten con buen éxito

inmediatamente los recursos físicos empleados comunmente para el abatimiento de la fiebre, como la balneación y aun las simples lociones alcoholizadas.

Una vez provocada la hipertermia, si se suprime el tratamiento y la temperatura vuelve a la normal, se repite el fenómeno inicial cuantas veces se acuda a la atropina de nuevo, durante el periodo de tres a cinco días, que, conforme a la observación, dura el síndrome cuando se insiste a pesar



de la elevación térmica. (Fig. 4). Pero así que ésta desaparece durante el tratamiento, no vuelve a encenderse aun cuando se insista en la dosis inicial, o se prolongue su uso indefinidamente, o se intensifique dentro de los límites terapéuticos. (Figs. 4, 5 y 7).

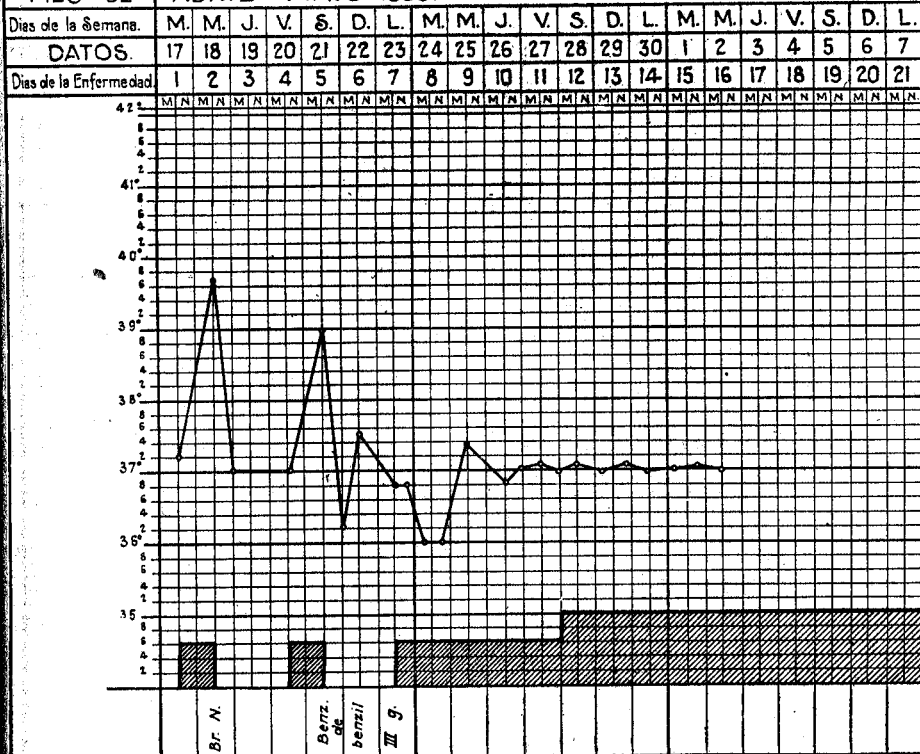
H. Lippmann (de New York) ha empleado la atropina en lo que llama «Restlessness in Infancy», (2) que no es otra cosa que el síndrome que he

descrito con el nombre de «Dispepsia Transitoria de los Lactantes», y hace notar la sensibilidad de algunos lactantes ante la atropina. Sensibilidad que puede crearse, según este autor, por un mecanismo comparable al de la anafilaxia.

Lippman ha visto el caso de un lactante que, habiendo recibido sin inconveniente 20 gotas por día de la solución al milésimo, súbitamente pre-

Nº 4 J A - 16 DÍAS

MES DE ABRIL - MAYO-1928.

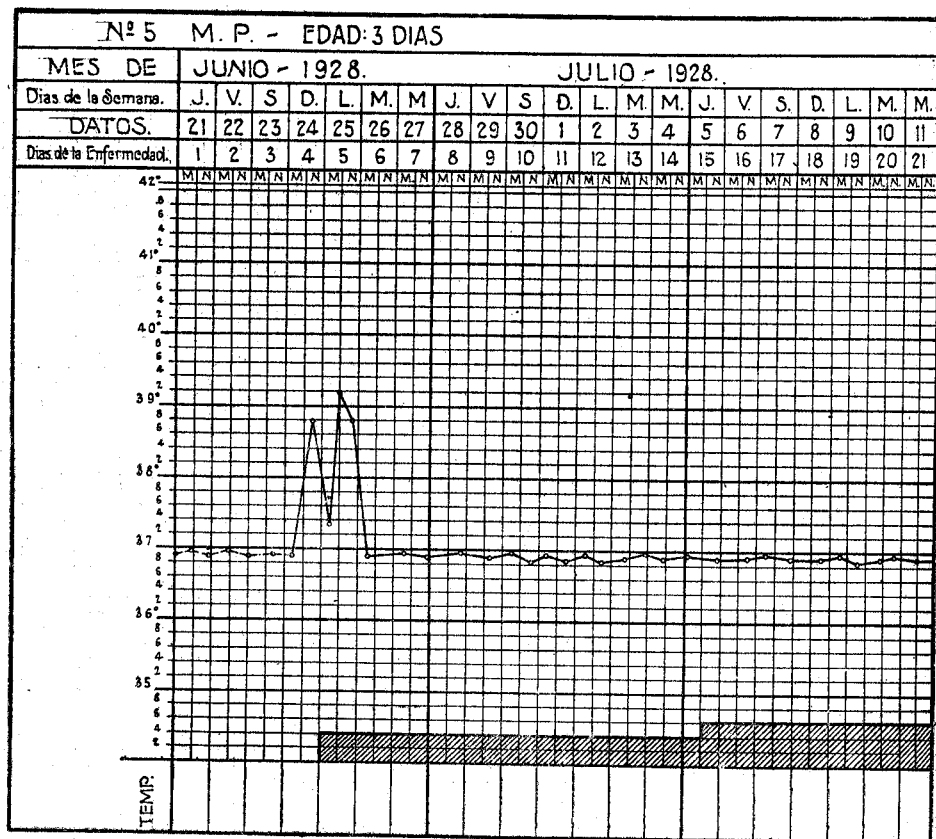


sentó signos de intolerancia con 2 gotas y posteriormente con una gota de la misma solución.

En 120 lactantes que he observado escrupulosamente, he encontrado nueve sensibles a la atropina y no me ha sido dable observar en ninguno de estos, fenómenos que pudieran calificarse de sensibilización; al contrario, me ha parecido siempre que el organismo de los lactantes primitivamente sensibles, llegaban a acostumbrarse a la atropina en algunos días, al cabo

de los cuales, aun cuando se siguiera administrando la dosis no bien tolerada al principio, cedían los signos de intolerancia. (Figs. 1, 4 y 5).

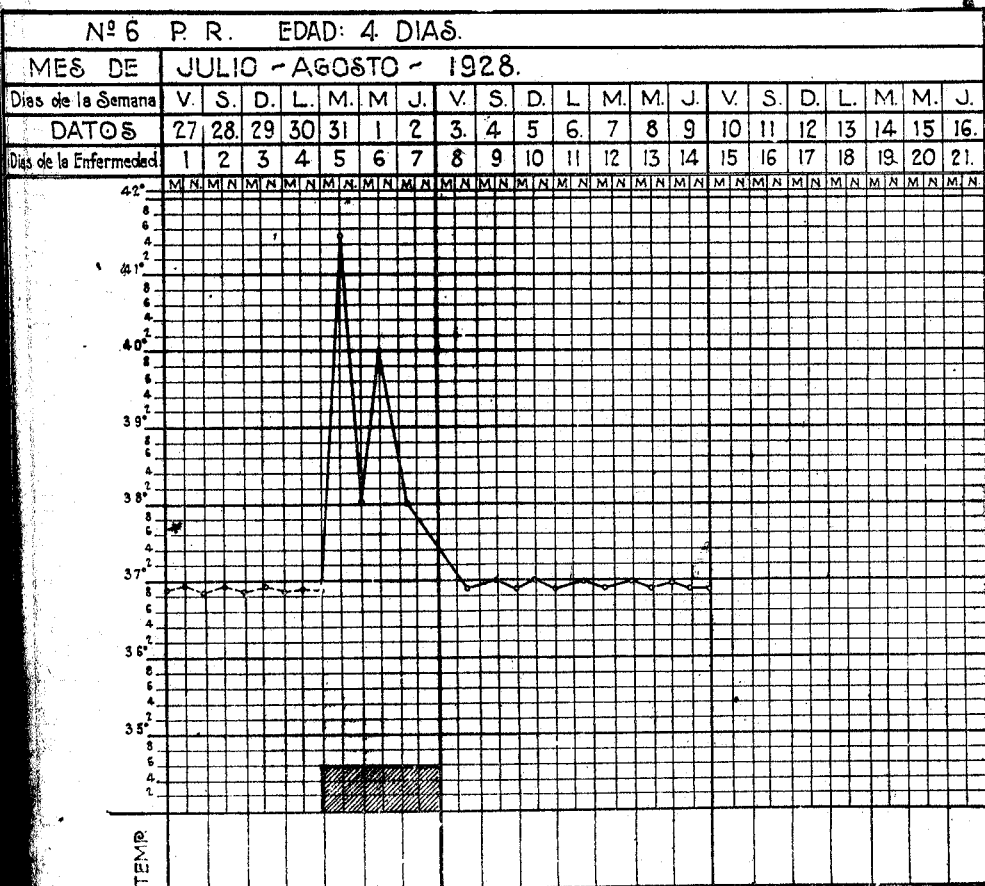
En la gráfica N° 5 puede verse que la hipertermia sobrevino al primer contacto con la atropina, y se sostuvo por espacio de tres días, que fué cuando cedió, no obstante que no se suspendió ni modificó la dosis inicial de tres gotas de la solución al 1 por 5,000. Once días más tarde se aumentó la dosis en una gota sin que se alterara la temperatura y doce días después de



este aumento se volvió a aumentar la dosis a cinco gotas sin que se observara modificación de la temperatura. Esta niña tomó el medicamento durante un mes, con lo que bastó para que se equilibrara su función digestiva. Se ve que en este caso hubo acostumbamiento al alcaloide.

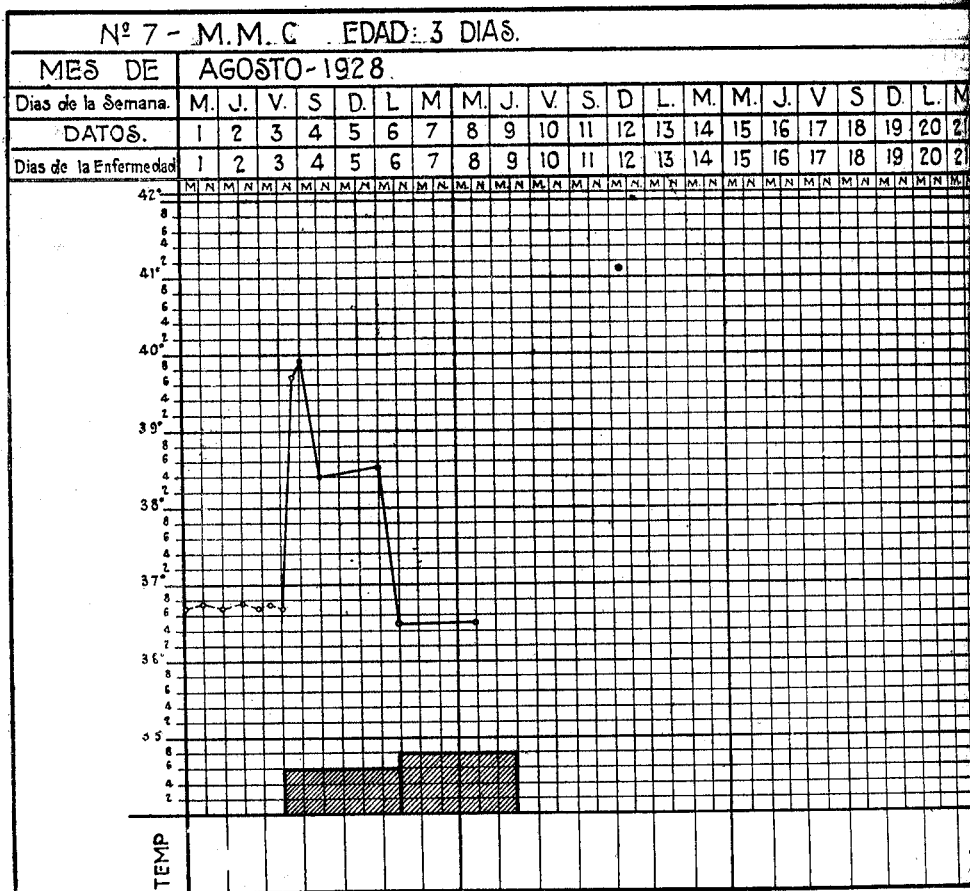
En otros casos he insistido en el uso de la atropina, una vez desaparecida la fiebre, hasta el tercer mes de edad. Por regla general he observado tendencia a adquirir la costumbre que se establece indefinidamente.

En un caso especial se prolongó el uso del alcaloide por espacio de nueve meses sin interrupción. El niño era un heredo-sifilítico vomitador y atrófico. Mientras no se pensó en la etiología de su estado, fué el niño un vomitador condenado a perecer. El empleo de la atropina como tratamiento sintomático tuvo un notable efecto y permitió sostener al niño a través de nueve meses, mientras el tratamiento específico llenaba gradual y len-



amente su papel regenerador. Todavía al año de edad el niño pesaba 3,000 gramos. En la actualidad cuenta tres años y es un niño que se distingue por su robustez. Este niño reaccionó con hipertermia al primer contacto con la atropina, pero mediante algunos tanteos, llegó a adquirir indefinidamente la costumbre.

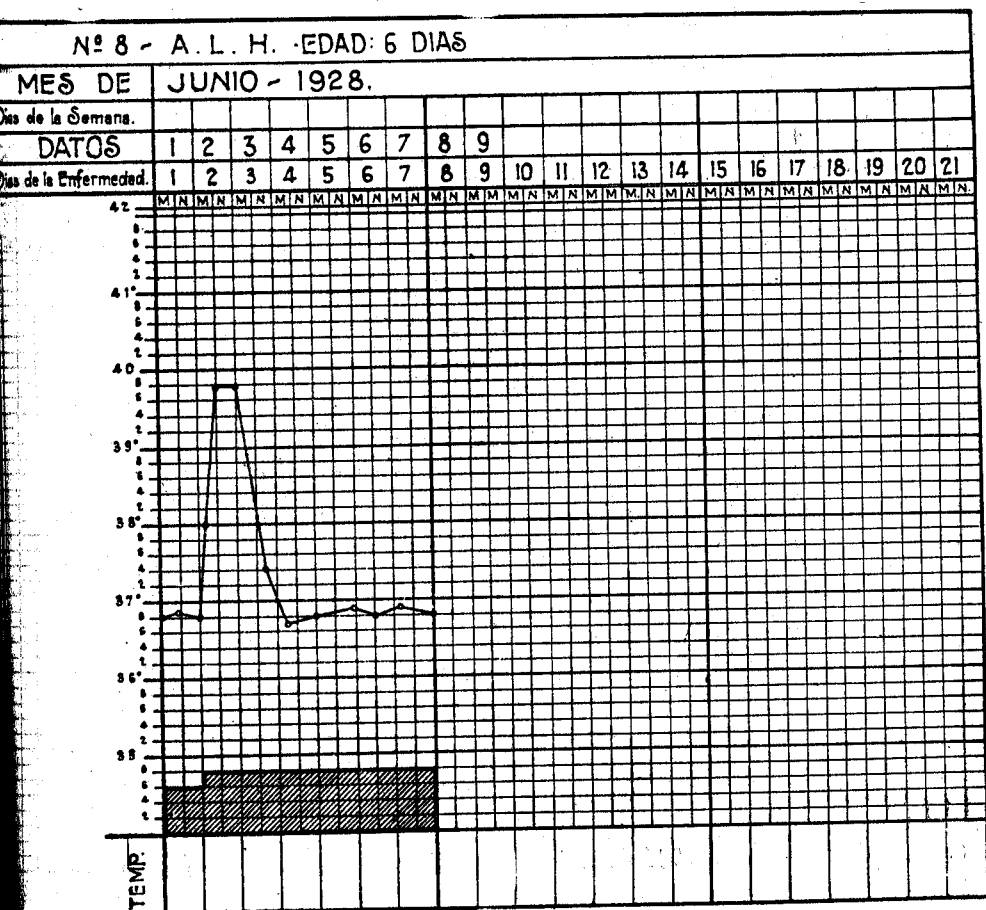
La manera particular de responder de algunos organismos a la ingestión de la atropina, es individual. Así como he encontrado niños muy sensibles, (Fig. 3) en los que una gota de la solución al 1 por 10,000 despertaba signos de intolerancia, tuve oportunidad de presenciar un caso en que accidentalmente fué administrada una dosis excesiva. Había yo prescrito cinco gotas de una solución al 1 por 2,500, veinte minutos antes de cada mama-



da, y por mala inteligencia se administraron veinte gotas, cinco minutos antes de cada mamada; es decir, que en ocho dosis había recibido 0,0016 gramos. Sin embargo, no se observaron en él ninguno de los síntomas que hemos mencionado ni se le notó la menor alteración en la temperatura.

Los autores americanos emplean una dosis fuerte en el tratamiento de

la estenosis pilórica y los fenómenos de gastroespasmo. P. J. White (3) y George F. Munns (4) usan la solución 1/1,000 y han observado con ella casos de hipertermia semejantes a los que me refiero. En 29 niños tratados en el hospital, cuatro han sufrido la hipertermia (13,8%). En la clientela privada White señala un 9.4% de casos. Munns hace notar un hecho importante y significativo: la fiebre de la atropina se presenta solamente en

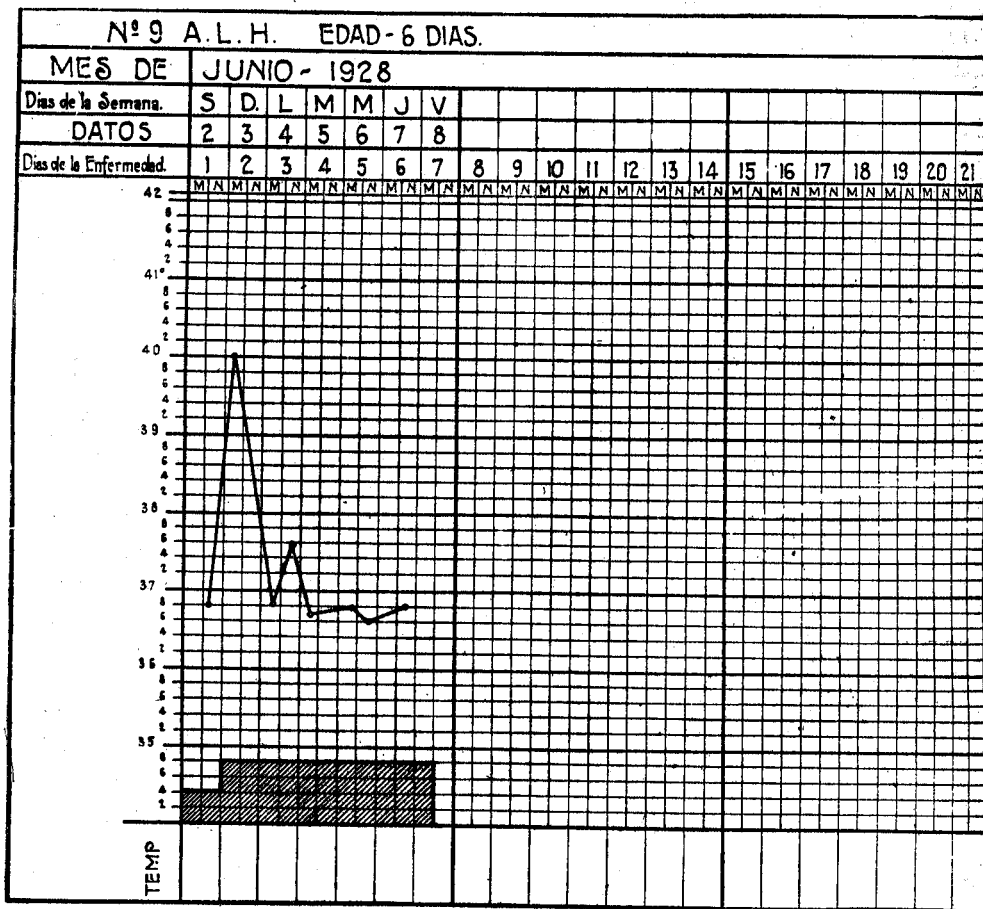


los niños menores de un mes. Sin embargo, White cita un caso en lactante de cinco semanas, y yo he observado la fiebre de la atropina en uno de 50 días.

En general, el síndrome es propio de los primeros días de la vida y Haas (5), que ha probado el uso de la atropina en numerosos niños meno

res de un mes, empleando las dosis 1 / 50 de grano, (0,0013 gr.) y 1 / 16 de grano (0,004 gr.) no ha observado un solo caso de hipertermia.

Mi estadística que se refiere a 120 lactantes menores de tres meses,



solamente registra un 7½ %, habiendo recibido todos ellos el mismo tratamiento con ligeros variantes y habiéndose empleado el mismo producto farmacéutico, recientemente preparado.

¿Cómo explicarse el mecanismo de la producción de esta hipertermia? He aquí la concepción hipotética que permiten los modernos conocimientos en Fisiología:

La atropina tiene una doble acción farmacodinámica sobre el sistema vago-simpático, según lo ha demostrado el Prof. Danielopolu: (6) excitante a pequeñas dosis y paralizante a dosis fuertes. Su anfotropismo la hace obrar sobre los dos grupos antagonistas, según las leyes que este mismo autor ha determinado.

La primera, y la que más interesa para el caso, es la de que la acción de la atropina no depende solamente de la dosis empleada, sino también del tonus vegetativo, es decir, del tonus absoluto del simpático y del para-simpático.

Por lo que hace al recién nacido y al lactante pequeño, su tonus vegetativo es exagerado en el sentido del vago. Son congénitamente vagotónicos. (7).

Las respuestas del organismo al estímulo de las pequeñas dosis de atropina son exageradas, proporcionalmente al tono vagal de que nace poseído. En esto obedece a una segunda ley farmacodinámica según la cual la acción excitante de una substancia será tanto más intensa, cuanto más elevado sea el tonus; la acción paralizante de otra substancia, tanto más débil cuanto el tono sea menor.

Cuando se administra la atropina al lactante por la vía oral, como se procede por dosis fraccionadas y sucesivas y la absorción se efectúa lentamente, la acción farmacodinámica tiene que pasar por la fase estimulatriz antes de que por la suma de pequeñas dosis se llegue a la fase paralizante. (8)

Tanto el simpático como el para-simpático son excitados, sólo que el segundo lo es en mucho mayor grado. De ahí la expresión clínica ante las primeras dosis: aumento del tonus muscular, que a Munns le ha impresionado bajo el aspecto de una distensión exagerada del abdomen, sobre la que llama particularmente la atención; la hiperemia cutánea, debida a una vaso-dilatación periférica activa; signo, sino de orden vagal, al menos de paralelismo fisiológico con el para-simpático; y ciertos espasmos laríngeos pasajeros que he observado al principio de esta terapéutica.

Estos tres signos, para no referirme más que a la expresión clínica tosca, traducen una excitación vagal, tan exagerada como la hipertonia del recién nacido y el lactante.

Por su parte el simpático, es también excitado por las pequeñas dosis, y la prueba de la función simpática exaltada es la hipertermia que se produce en estas condiciones.

El simpático preside las funciones hiperemiante y secretoria de la glándula tiroides. Que provenga la excitación de los centros vegetativos del mesocéfalo, vecinos de los centros termo-reguladores; que proceda de los centros vegetativos del bulbo o la médula; o que parta de los ganglios cer-

vicales, el resultado es una acción excitante del mismo orden sobre las demás secreciones: la hepática, la suprarrenal, etc., acción común que al decir de Garnier y Huguenin (9) «eclair beaucoup la synergie fonctionnelle des glandes endocrines».

Hiperemia e hipersecreción tiroideas, dan lugar a un hipertiroidismo pasajero, que, a su vez, obra estimulando el resto del simpático.

Consecuencia necesaria: activación del metabolismo, aceleración de las combustiones y producción de calor en grado proporcional a la exageración primitiva del tonus vago-simpático.

Esta concatenación de hechos fisiológicos tiene su comprobación, cualquiera que sea el punto de ella que se considere; acción excitante de la atropina a dosis débiles sobre los centros vegetativos, respuesta vagal por hipertonia para-simpática del organismo a la edad que se estudia, hipertiroidismo pasajero, hipermetabolismo, aceleración de las combustiones, hiperleucocitosis.

La noción de acostumbramiento que se desprende de la observación clínica, no es más que el paso de la fase excitatriz a la paralizante, que es propia de la atropina a dosis fuertes. Cuando éstas son alcanzadas, cambia diametralmente la condición del lactante y entonces, como se ha observado, el organismo infantil es indiferente a la acción simpático-tónica, dentro de los límites terapéuticos y es posible sostener la acción paralizante con el recurso de las pequeñas dosis.

Estas consideraciones están de acuerdo con la hipótesis que formulo y concuerdan con los datos clínicos que hay sobre el particular.

Munns habla, sin embargo, de casos de sensibilización que compara a los fenómenos de la anafilaxia. Asegura también que la hipertermia sobreviene con la duplicación de las dosis fuertes que emplea. Durante mi investigación no he tropezado con ningún caso que me haga pensar en una sensibilización. Y cuento en mi estadística con casos de uso prolongado del método por espacio de nueve semanas, que es la generalidad, con reacción o sin ella y un caso de administración prolongada por un lapso de nueve meses, que acabo de citar.

En cuanto a la provocación de la hipertermia por duplicación de la dosis fuerte, el autor americano ha retrocedido siempre ante la hipertermia y no es posible saber, por lo tanto, si el síndrome se hubiera sostenido bajo la verdadera acción paralizante de la atropina.

En las gráficas que presento podrá verse cómo:

- a).—La hipertermia sobreviene al primer contacto con la atropina.
- b).—Hay organismos que parecen más sensibles que otros a la acción farmacodinámica de la atropina.

- e).—El síndrome desaparece con la supresión del alcaloide.
- d).—La temperatura se eleva de nuevo, cada vez que se reanuda el uso de la atropina.
- e).—Transcurrido un plazo de 3 a 5 días de insistencia en la administración, la hipertermia cede espontáneamente aun cuando se insista en el uso del alcaloide.
- f).—Obtenida la acción paralizante, aun cuando se intensifique la dosis, el organismo infantil no reacciona febrilmente.

CONCLUSIONES :

La llamada «fiebre de la atropina», es una hipertermia simpática.

Se debe a la acción farmacodinámica de las pequeñas dosis de atropina que son excitantes del sistema vago-simpático, el cual obra por medio del simpático, estimulando la función glandular secretoria, principalmente la de la glándula tiroides.

El hipertiroidismo pasajero resultante, activa el metabolismo, acelera las combustiones y por estos dos medios determina la producción anormal de calor.

La hiperemia cutánea y la supresión del sudor, que acompañan a la hipertermia, son fenómenos de orden vagal, paralelos o consecuencias de ella, pero no pueden considerarse como causas del ascenso térmico exagerado, aun cuando contribuyan a su producción con los valores físicos que originan.

Interviene como factor principal en la producción de esta hipertermia, como en la llamada «fiebre transitoria de los recién nacidos», la termolabilidad del pequeño organismo, condición que, a su vez, se debe a la vagotonía nativa que le es propia, juntamente con su ineptitud transitoria para controlar y dirigir por medio de la corticalidad, su fisiología vegetativa.

BIBLIOGRAFIA.

- (1).—A. G. Alarcón. La dyspepsie transitoire des nourrissons. J. B. Baillière et fils. 1929.
- (2).—Hyman S. Lippmann. N. York.—The Journal of the American Medical Association.—December 15, 1928. Vol. 91, Nº 23. pág. 1848.
- (3).—Park J. White. St. Louis.—Atropine fever in early infancy. The Journal of the American Medical Association.—April, 1929. Vol. 37. pág. 755.
- (4).—George F. Munns. Atropine Hyperpyrexia in early infancy.—The Journal of the American Medical Association. July 20. 1929. Vol. 93. Nº 3. pág. 171.

- (5).—Haas, S. V.—Congenital Hypertrophie Stenosis and its treatment by atropine. Journal of the American Medical Association.—Oct. 14, 1922. Nº 79. pág. 1314.
- (6).—Prof. Danielopulu.—Principes de Thérapeutique végétative.—La Presse Médicale. 20 Mai 1926 40. pág. 657.
- (7).—Henry Lemaire.—Troubles de l'appareil neuro végétatif chez le nourrisson. Le Nourrisson. Novembre 1937. pág. 345.
Minet. Le Marc'hadour et Piquet. Le sympathique de l'enfant. Revue française de Pédiatrie, décembre 1926, t. II. Nº 6. p. 687,
M. Macon. De la syncope et du R.O.C. chez les enfants. Thèse de Paris. 1929.
- (8).—Danielopulu.—Loco citato.
- (9).—M. Garnier et R. Huguenin.—Traité de Physiologie Normale et Pathologique.—Tomo IV.—Glande tiroide. pág. 242.—Masson et Cie. 1928.