

puede ser la siguiente: Seamos cautos en las autoprescripciones y administraciones. La penicilina tiene un índice muy bajo de intolerancia, pero esas manifestaciones pueden darse.

### RESUMEN.

Después de revisar las estadísticas que hablan de las intolerancias penicilínicas, se exponen los tres grupos de mecanismos por los que se puede llegar a esta respuesta desagradable. Seguidamente se presenta un caso de anafilaxia penicilínica mortal, ocurrido en un farmacéutico de antecedentes alérgicos cargados, que des-

pués de un primer episodio de intolerancia grave se autoadministró una pequeña cantidad de penicilina.

### BIBLIOGRAFIA

1. C. JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clín. Esp., 47, 143, 1952.
2. E. J. GORDON.—Journ. Am. Med. Ass., 131, 9, 727, 1946.
3. R. G. WEINER y otros.—Amer. Practit., 3, 377, 1956.
4. BOHN y E. KOCH.—Müch. Med. Wschr., 1956, 47, 1956.
5. B. N. HALPERN.—Therap. Umschau, Berna, 13, 186, 1956.
6. R. A. KERN y N. A. WIMBERLEY.—The Am. Journ. of the Med. Scs., 226, 4, 1953.
7. E. LÓPEZ-BOTET y D. ROBLES MARÍN.—Rev. Clín. Esp., 55, 31, 1954.
8. K. MAC LEAN.—Practitioner, 139, 45, 1955.
9. C. H. RAMMELKAMP y cols.—Am. Med. Sci., 205, 3, 1943.
10. G. LIEBEGOTT.—Beitr. Path. Anat., 115, 206, 1955.
11. W. J. MORGINSON.—Jour. Am. Med. Ass., 132, 15, 1946.
12. G. HUBER.—Dtsch. Ztschr. Nervenhe., 171, 460, 1954.
13. B. SÁNCHEZ-CUENCA.—Bol. Inst. Pat. Med., 4, 149, 1949 y 5, 36, 1950.

## REVISIONES TERAPEUTICAS

### TERAPEUTICA DE LAS PANCITOPENIAS

M. JIMÉNEZ CASADO.

Clínica de Nuestra Señora de la Concepción. Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas. Prof.: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Cada vez con mayor frecuencia vemos en Clínica cuadros caracterizados esencialmente por anemia, leucopenia y trombopenia, en general graves, que nos enfrentan con problemas diagnósticos y terapéuticos de gran importancia. El término de pancitopenias es el que mejor nos parece englobar estos casos por ser meramente descriptivo de una situación patológica, sin intentar definir el mecanismo por el que se ha llegado a dicha situación. La denominación de anemias aplásticas o anemias arregenerativas, ampliamente usada para calificar estos cuadros, habla solamente de la afectación de la eritrona, cuando muchas veces es la falta de plaquetas lo que ocupa un primer plano en el cuadro clínico. Otros términos se refieren más al estado de la médula ósea que al cuadro periférico —panmieloptosis—, presuponiendo que es el “vaciamiento” medular el productor del cuadro clínico, quedando entonces fuera una serie de procesos en los que la médula, lejos de ser hipocelular, es hiperplástica, y lo que falta con toda probabilidad es algún factor de maduración que hace inútil para las necesidades periféricas el esfuerzo central. WINTROBE y CARTWRIGHT<sup>1</sup> hablan de “fallo medular”, y en él incluyen los defectos de producción cuantitativos y cualitativos junto a la excesiva demanda y los trastornos en la síntesis.

PANIAGUA<sup>2</sup>, en su Ponencia sobre “Anemias aplásticas y sintomáticas de otras hemopatías” al II Congreso Nacional de Medicina Interna, considera que las “anemias aplásticas” representan un “cajón de sastre” que contiene cosas diversas y, efectivamente, entre todas las enfermedades que incluye su clasificación no hay más caracteres comunes que la

existencia simultánea de anemia, leucopenia y trombopenia (pancitopenia), y ello es lo que nos lleva a adoptar este término para enfrentarnos con el problema terapéutico que representan.

A esta desoladora situación de la sangre se puede llegar por diversos caminos, que en esencia pueden dividirse en dos grandes grupos: uno que corresponde a enfermedades bien individualizadas y conocidas, en cuya evolución puede presentarse la pancitopenia, sin que ello sea obligado, y otro en el que pancitopenia es el todo, sin más síntomas asociados que los que se derivan de ella. En este último grupo aún hay que distinguir otros dos, según se conozca su etiología como debida a agentes externos o surja el cuadro espontáneamente, sin ningún antecedente tóxico ni enfermedad asociada. Estos últimos casos son quizá los únicos a los que puede corresponder en propiedad el término de “anemias aplásticas”, añadiéndole los adjetivos “idiopática” por parecer primaria o criptogenética por ser de etiología desconocida. Junto a ellos existen otros casos en que hay base suficiente para pensar que se deben a un trastorno congénito, y hasta otros, como la anemia infantil de FANCONI, asociada a malformaciones congénitas, con evidente carácter familiar y hereditario.

De los agentes externos que con mayor frecuencia son susceptibles de provocar cuadros de pancitopenia hay que destacar en primer término la radiactividad. Esto ya era conocido a través de la frecuente afectación de radiólogos y de obreros que manipulaban pinturas luminosas a base de radio o torio, pero el uso con fines bélicos y pacíficos de la radiactividad en gran escala, hasta el punto de poder dar nombre a nuestro siglo, lo ha puesto de relieve de tal forma, que ha llegado hasta a hacer cundir la alarma en las opiniones públicas. Innumerables son los trabajos sobre las consecuencias sobre la hemopoyesis de las pasadas bombas atómicas y las experiencias en animales llevadas a cabo sobre este mismo problema. Igual efecto puede tener el uso de los isótopos radiactivos, de tan gran interés

en Medicina de no utilizarse con la debida discriminación. Entre ellos el más peligroso parece ser el torio, como ha señalado principalmente JOHANSEN<sup>3</sup>.

El segundo lugar en importancia entre los tóxicos capaces de producir pancitopenias es de conocimiento aún más antiguo; se trata del benzol y otros disolventes orgánicos volátiles (gasolina, bencina, xilol, etc.), achacándose por algunos autores el evidente aumento de estos procesos y de las leucemias a la abundancia de vapores de estos cuerpos que la motorización de la vida nos ha impuesto.

Por último, existe un grupo de aplasias que son debidas a medicamentos; esencialmente nos referimos a los llamados antimitóticos: mostaza nitrogenada, TEM, mercatopurina y antifólicos en general, pero también hay innumerables casos descritos por piramidón, cloromicetina, oro, arsenicales, etc.

Entre las pancitopenias sintomáticas de otras enfermedades tenemos esencialmente las infecciones crónicas: sífilis, tuberculosis, reumatismo, enfermedades del colágeno, infecciones focales; nefritis y cirrosis también parecen tener esta capacidad, si bien últimamente se está viendo, utilizando la técnica del cromato sódico marcado, que las anemias de muchas de estas afecciones son más bien de mecanismo hemolítico que propiamente aplásico. Igualmente casi todas las enfermedades que cursan con esplenomegalia son susceptibles de producir cuadros similares a través de la hiperesplenía mielofrenadora, y así, entre ellas, las tesaurosismos (GAUCHER, NIEMANN-PICK y SCHULLER-CHRISTIAN), el síndrome de Banti, las enfermedades parasitarias (paludismo, kala-azar) presentan casos de pancitopenias graves. Por último, el gran grupo de las hemopatías malignas (leucemias, linfogranulomatosis, linfosarcomatosis, reticulosis malignas y tumores con metástasis medulares) completa la lista de las enfermedades conocidas que pueden presentarse en Clínica con el problema acuciante de la pancitopenia.

No queremos dejar pasar la cuestión sin decir unas pocas palabras sobre el debatido tema de las posibles relaciones entre aplasias y leucemias. Su alarmante aumento de frecuencia (bien reflejado en la citada Ponencia de PANIAGUA), su aparición simultánea en las zonas irradiadas y su similar reparto por edades y sexo hablan de un cierto paralelismo entre ambos procesos. Tampoco cabe duda que en muchas ocasiones es bien difícil separarlos con el estudio hematológico y medular. Hemos visto casos en que solamente tras una evolución de meses de aplasia ha surgido la proliferación leucémica, lo que nos hace pensar que muchos casos fatales de "anemia aplásica" pudieran ser leucemias a las que no ha dado tiempo a manifestarse como tales. Bien es verdad que contamos con algunos datos para su diferenciación en la médula, fundamentalmente la presencia o no de mastocitos (como señalamos con PANIAGUA y GALIACHO<sup>4</sup>, y más tarde CARAL<sup>5</sup>), pero ello no es ni mucho menos un criterio absoluto. La única diferencia fundamental para nosotros entre las aplasias propiamente dichas y las fases aplásicas de las leucemias agudas es la de que entre las primeras hay algunas susceptibles de curar con nuestra terapéutica actual, mientras que las leucemias siguen siendo irremisiblemente fatales.

#### TERAPÉUTICAS ETIOLÓGICAS.

Se comprende que este apartado puede referirse exclusivamente a los casos cuya causa nos es cono-

cida, y aun dentro de ellos, es muy poco lo que podemos hacer causalmente. El único apartado sobre el que tenemos buena eficacia terapéutica es sobre el de las enfermedades infecciosas y parasitarias productoras de pancitopenia. Al aplicar el tratamiento específico, sea antibiótico o antiparasitario, podemos hacer retroceder no sólo la enfermedad primaria, sino el cuadro hematológico. Al tiempo que acabamos con el agente productor de la enfermedad, vamos viendo cómo las tres series sanguíneas van normalizándose; sin embargo, esto no ocurre siempre; cuando el cuadro aplásico llega a ser muy intenso, puede tomar vida propia y evolucionar desfavorablemente a pesar de la mejoría de la enfermedad inductora y el enfermo morirse de hemorragias o agranulocitosis, habiendo desaparecido la noxa bacteriana.

Las restantes enfermedades productoras de pancitopenias carecen asimismo de tratamiento etiológico, y los que habitualmente se emplean suelen ser inaplicables cuando se suma la aplasia a su cuadro clínico propio. La eficacia de la mostaza nitrogenada en la enfermedad de Hodgkin no puede ser discutida, pero precisamente cuando se presenta un cuadro de leucopenia y anemia intensas no haría más que precipitar la evolución fatal. Igual podríamos decir de los restantes antimitóticos y antimetabolitos aplicados en las reticulosis y leucemias, puesto que, al tiempo que atacarían la proliferación maligna, barrerían definitivamente el poco parénquima medular normalmente funcionante y agravarían sin solución el cuadro.

Ya hemos indicado que hay aplasias propiamente dichas o puras en que el agente etiológico es bien conocido; sin embargo, tampoco en estos casos contamos con remedio o antídoto alguno del tóxico. Nuestra actuación en sentido causal ha de limitarse a la supresión del contacto con el agente externo inculcado. En muchas ocasiones, cuando el cuadro es reciente y nos es dado descubrir su origen precozmente, esta medida puede ser suficiente para detener la evolución, pero éste es un caso poco frecuente y nuestra actitud nunca debe limitarse a esta separación del tóxico, sino que ha de comportar otras medidas que pueden variar el pronóstico sombrío de estos casos.

MILLER y ALTMAN<sup>6</sup>, estudiando un paciente con anemia hipoplástica congénita, han demostrado una alteración del metabolismo del triptófano con excreción urinaria de ácido antranílico. El suministro de triptófano por boca aumentaba dicha excreción. Este mismo hecho pudieron comprobarlo en otros enfermos y les llevó a la concepción de que había una asociación entre la anemia aplásica y un error congénito en el metabolismo del triptófano. A partir de estos hechos se han hecho esfuerzos terapéuticos dirigidos a modificar el metabolismo del ácido antranílico sin que, a pesar de disminuir la excreción de dicho ácido, se observara efecto alguno sobre la anemia. Este fracaso, sin embargo, no debe desalentar, se trata de un primer intento y el camino puede ser posteriormente más fructífero.

#### TRANSFUSIONES.

El fin primordial del empleo de las transfusiones en las pancitopenias es el de compensar por medio del aporte de hematíes la intensa anemia que puede llegar a límites incompatibles con la vida. Es de resaltar, sin embargo, que en estos enfermos se suele encontrar una tolerancia verdaderamente asom-



brosas a la anemia. Actualmente tenemos en tratamiento el caso de un niño de doce años que aseguraba encontrarse perfectamente al tiempo que veíamos su recuento con 480.000 hematíes y 10 por 100 de hemoglobina<sup>1</sup>, y no es infrecuente que con cifras de alrededor de los dos millones estos sujetos continúen haciendo una vida prácticamente normal. Gracias a la transfusión pueden evitarse cifras tan bajas y mejorar con ello el estado circulatorio y la posible anoxia de centros. Otro de los efectos de las transfusiones en estos casos es sobre las hemorragias; al tiempo que se reemplaza la sangre perdida se suministran plaquetas y los factores plasmáticos de la coagulación, y ello puede contribuir en gran manera a cohibir la hemorragia. Para ello es necesario que la transfusión sea de sangre fresca o conservada en sacos plásticos o botellas siliconizadas, pues de otra forma las plaquetas que inyectamos están aglutinadas y pierden toda capacidad funcional.

Algunos autores, FEINSTEIN<sup>7</sup> entre otros, consideran que el tratamiento de elección de estos casos se reduce meramente a transfusiones pequeñas y repetidas de concentrados de hematíes. Con ello piensan que se logra un efecto mieloestimulante que, repetido, puede poner en marcha la completa regeneración del tejido hemopoyético. Nos parece sumamente exagerada esta postura, y creemos que si bien las transfusiones tienen un puesto innegable en nuestro arsenal terapéutico frente a las pancitopenias, su papel queda reducido a medida de urgencia en las hemorragias intensas y de mantenimiento cuando, a pesar de los restantes tratamientos, los hematíes permanecen por debajo de una cifra tolerable. DAMESHEK lo indica también así en su comentario final a los "Panels of Therapy" del Blood sobre esta cuestión<sup>8</sup>. En su experiencia, aunque mejora la anemia, no hay aumento de reticulocitos ni plaquetas, y cree que como al discontinuar las transfusiones el sujeto ha de volver a ser anémico, no hay ninguna ventaja en tratar de llevar la hemoglobina a un nivel normal, sino que con dejarla en 8-9 gr. es suficiente para una vida activa razonable, en un sujeto crónicamente anémico.

Tampoco hay que olvidar que el uso repetido de transfusiones en una enfermedad de larga duración, que a veces ha de exigir una continuidad de tal terapéutica incluso durante años, no está desprovista de peligros. SMITH<sup>9</sup> llama la atención sobre la frecuencia de hemodilución en esos casos, y KAWAKITA<sup>10</sup> recoge también este hecho y añade los peligros de producción de autoanticuerpos que pueden dar origen a incremento de la hemólisis y a diátesis hemorrágicas por anticoagulantes circulantes.

Los puntos primordiales a resaltar, pues, sobre el uso de las transfusiones en estos casos, son: empleo solamente en caso de urgencia por hemorragia o para restablecer un nivel hemoglobínico demasiado bajo, preferencia de sangre fresca o siliconada y peligros de la reiteración de tal terapéutica.

#### ESTEROIDES.

El papel de los órganos endocrinos, especialmente de la hipófisis, sobre la hemopoyesis, ha sido una cuestión que ha despertado desde hace tiempo un gran interés. La experiencia de V. DYKE y colaboradores<sup>11</sup>, viendo que en el animal hipofisectomizado no hay respuesta hemopoyética a la anoxia y que esta falta de respuesta no se modificaba con el suministro de extractos tiroideos, gonadales ni supra-

renales, dejó pocas dudas de la realidad de la existencia en la hipófisis de una sustancia estimulante de la médula ósea. Los trabajos encaminados a aislar tal sustancia no han conocido aún el éxito. Hay muchos datos que la identifican con el ACTH puesto que todo extracto hipofisario con efecto mieloestimulante contiene en grandes cantidades la hormona corticotropa e, inversamente, la preparación más purificada de ACTH siempre conserva acción sobre el tejido mieloide<sup>12</sup>. Todos estos hechos movieron al empleo de esta hormona en los casos graves de pancitopenias y, posteriormente, dada la similitud de su acción, se emplearon también los esteroides corticosuprarrenales encabezados por la cortisona y más recientemente por la prednisona y prednisolona.

Infinidad de trabajos hablan de los resultados de esta terapéutica<sup>13</sup> y<sup>14</sup>, y de su análisis se deduce una gran irregularidad. Junto a casos en que se lograron curaciones y remisiones asombrosas existen otros en que no se observó el menor efecto benéfico. Ello ha llevado a algún autor<sup>8</sup> a considerar parte de estos cuadros como "esteroides-dependientes", cuando se consiguen remisiones completas con su empleo y recaídas al discontinuarlo, mientras que los restantes casos responden poco o nada.

A pesar de estos fracasos, consideramos que debe intentarse esta terapéutica en todos los casos y continuarla durante tres-cuatro semanas antes de considerar la necesidad de la esplenectomía. Pasado este tiempo es cuando se suele ver el aumento de reticulocitos, índice de regeneración, y la subida de las plaquetas. Aun en los casos en que esta subida no se presenta hay una evidente disminución del cuadro hemorrágico, probablemente a través de un mecanismo inespecífico sobre los vasos. Igualmente, aun sin regeneración, la anemia suele mejorar al disminuir la tendencia hemolítica que coexiste en muchos de estos casos, principalmente en los que han recibido múltiples transfusiones.

El medicamento a elegir y la pauta y dosificación es tema de discusión. Cada autor considera preferible una determinada, y dentro de ella, reconoce que hay siempre que obrar con poca rigidez, dada la diferencia individual de respuesta. SMITH<sup>9</sup> considera como superiores a la cortisona y prednisona, de las que aconseja dosis de 100 mgr. y 40 mgr., respectivamente, divididos en tomas cada seis horas. Una vez conseguida la respuesta aconseja ir disminuyendo paulatinamente, hasta encontrar una dosis de mantenimiento que ha de ser proseguida muy continuadamente y que suele corresponder a los 25 miligramos de cortisona y a los 10 mgr. de prednisona, aproximadamente. Para él el ACTH debe reservarse para los casos en que no se obtenga respuesta y emplearlo entonces en dosis diarias de 40 miligramos intramusculares, bien en forma de gel en una sola inyección o en solución acuosa, 10 miligramos cada seis horas.

Dentro de lo difícil que es objetivar las ventajas y desventajas de los diversos esteroides, cuya acción es tan similar, a nosotros nos ha parecido de mejor resultado el ACTH intravenoso que las restantes formas de administración. De esta forma no es necesario alcanzar tan grandes cantidades y los efectos secundarios son realmente escasos si se hace la inyección lentamente en 10 ó más c. c. de un suero salino o glucosado de confianza. De esta forma la dosis se puede reducir a 20-25 mgr. diarios y la respuesta quizá sea más rápida, observándose en los casos que van a responder bien una clara mejoría al final de la primera semana de tratamiento.

Después de unas 10 inyecciones seguidas pasamos a discontinuarlo, haciendo a continuación ciclos de cuatro-cinco días con intervalo similar de descanso o cambiando entonces a prednisona en dosis de 10-15 miligramos diarios, que mantenemos continuadamente.

Periódicamente se ha de interrumpir la medicación por unos días para determinar la capacidad del paciente de establecer una función hemopoyética espontánea.

Los peligros de los esteroides a estas dosis son realmente escasos y solamente conviene recordar la frecuencia de reactivaciones tuberculosas durante su empleo, para que siempre se tenga en cuenta esta posibilidad y pueda ser tratada adecuadamente.

#### ESPLENECTOMÍA.

Tampoco existe unanimidad al referir los resultados de la esplenectomía en casos de pancitopenia. Esta misma divergencia de resultados con todas las medidas terapéuticas empleadas vienen a reforzar la creencia de que bajo este nombre se agrupan procesos muy distintos.

La esplenectomía se basa en el principio de que un bazo anormal puede deprimir la función eritropoyética de la médula ósea. Aunque en las anemias aplásticas idiopáticas no suele encontrarse el bazo aumentado de tamaño, hay autores que consideran que el trastorno primario puede residir más en este órgano que en la médula misma. Aunque esto no fuera así la experiencia demuestra que la extirpación esplénica hace más eficaz el trabajo hemopoyético de la médula y al tiempo reduce la destrucción periférica. Otros hechos que inclinan a considerar oportuna la esplenectomía en estos casos son la gran frecuencia con que coexiste un factor hemolítico (muchas veces producto de las transfusiones repetidas), que llega a producir una esplenomegalia y que desaparece al desaparecer ésta.

Muchos autores, aun de la categoría de WHITBY<sup>15</sup>, no consideran indicada esta operación, pero son muchos más numerosos<sup>16</sup> y<sup>17</sup> los que refieren resultados inigualados por otra terapéutica.

Creemos que cuando han fallado las demás medidas debe aconsejarse la esplenectomía. La operación en manos hábiles es sencilla y prácticamente desprovista de riesgo, y lo peor que puede ocurrir es que el cuadro no cambie. La mayoría de las veces por lo menos se consigue poder espaciar más las transfusiones y disminuir mucho la tendencia hemorrágica; en los más afortunados se llega a conseguir una verdadera curación.

Para valorar los resultados hay, sin embargo, que esperar un plazo largo, en ocasiones superior al año, puesto que los primeros recuentos suelen ser desconcertantes para poco a poco ir remontándose y llegar a cifras no conseguidas hasta entonces.

KAWAKITA<sup>10</sup> presenta su estadística de 19 enfermos, de los cuales 13 presentaron una clara mejoría, llevando dos de ellos diecisiete años operados, a lo largo de los que han llevado una vida completamente normal.

Lo que sí se desprende generalmente de todos los trabajos es que la respuesta es un poco predecible con arreglo al estado de la médula ósea, siendo mucho mejores los resultados obtenidos cuando en el tejido medular persisten islotes de células nucleadas y algunos megacariocitos que cuando el cuadro es uniformemente aplástico.

#### OTRAS MEDIDAS.

Unos cuantos medicamentos pueden considerarse de interés como coadyuvantes a estas tres grandes armas terapéuticas: transfusiones, esteroides y esplenectomía. Entre ellos es de destacar el cobalto que, según FOUNTAIN y DALES<sup>18</sup>, es capaz por sí solo de conseguir curaciones en casos de anemia hipoplástica resistente a otras terapéuticas. Otros autores no han conseguido comprobar su eficacia y, además, señalan con cierta frecuencia efectos secundarios (anorexia, náuseas, bocio) que impiden usarlo a dosis elevadas.

Foy y KONDI<sup>19</sup> trataron un caso de anemia aplástica exclusivamente con riboflavina consiguiendo una remisión de todo el cuadro. Emplearon dosis de 10 miligramos tres veces al día. No hemos encontrado referencias de más casos tratados similarmente.

Antes de la aparición de los esteroides ya se venía utilizando el complejo B, y especialmente la vitamina B<sub>12</sub>, como mieloestimulante, y también ha sido empleado en el mismo sentido el ácido fólico. Su uso está desprovisto de inconvenientes y puede ser útil su asociación al tratamiento.

#### TRASPLANTACIÓN DE MÉDULA ÓSEA.

Aunque empleada solamente de forma experimental y estar aún lejos su posible aplicación a la clínica, no queremos dejar de nombrar aquí unas experiencias que nos parecen abrir un camino lleno de posibilidades para el futuro. CONGDON y colaboradores<sup>20</sup> demostraron que ratones irradiados con dosis letales podían ser salvados con la inyección de material medular. El mérito de LOUTIT y su grupo<sup>21</sup> reside en que supusieron, y posteriormente demostraron, que ello no era debido a factores humorales, como se había pensado, sino a que el material medular inyectado "re poblaba" la médula vaciada por la radiación. Un paso más fué el comprobar que ello también ocurría en ratones leucémicos letalmente radiados. La radiación destruía la proliferación leucémica junto a la hemopoyesis normal, pero ésta era reanudada por las células medulares inyectadas.

Curiosamente, además, la radiación destruía los mecanismos inmunológicos de especie y podía inyectarse médula procedente de otros animales, y esta médula ajena, de un animal de especie distinta "re poblaba" la médula deshabitada por la irradiación<sup>22</sup>.

Quizá aún esté lejos el día que estos hechos encuentren una aplicación práctica, pero es fascinante pensar el horizonte que abren sobre una posible terapéutica "sustitutiva" en las leucemias y en estas anemias aplásticas, que hoy por hoy hemos de seguir tratando con transfusiones, esteroides y esplenectomía, cuando el caso lo requiera.

#### BIBLIOGRAFIA

1. M. M. WINTROBE y G. E. CARTWRIGHT.—Congreso Internacional de Hematología. París, 1955.
2. G. PANIAGUA.—Las anemias aplásticas y sintomáticas de otras hemopatías. Ed. Paz Montalvo, 1955.
3. CH. JOHANSEN.—Congreso Internacional de Hematología. París, 1955.
4. G. PANIAGUA, E. LÓPEZ GALIACHO y M. JIMÉNEZ CASADO.—Rev. Clin. Esp.
5. P. CAZAL.—Congreso Internacional de Hematología. París, 1955.
6. K. I. ALTMAN y G. A. MILLER.—Nature, 172, 868, 1953.
7. F. E. FEINSTEIN.—Blood., 12, 191, 1957.
8. W. DAMESHEK.—Blood., 12, 197, 1957.
9. C. M. SMITH.—Blood., 12, 303, 1957.
10. Y. KAWAKITA.—Blood., 12, 195, 1957.



11. C. VAN DYKE, A. N. CANTOPOULOS, B. S. WILLIAMS, M. E. SIMPSON, J. H. LAWRENCE y H. M. EVANS.—*Acta Hematol.*, 11, 203, 1954.
12. G. GASSER.—*Schweiz. Med. Wchnschr.*, 81, 1.241, 1951.
13. L. K. DIAMOND.—*Year Book in Pediatrics*, Year Book Publishers, pág. 308, 1954-55.
14. L. WHITBY y C. J. BRITTON.—*Disorders of the blood*. Blakiston ed., 1950.
15. P. CROIZAT, L. REVOL, M. BERGER y R. CREYSSEL.—*Congreso Internacional de Hematología*, París, 1955.
17. V. LOEB, C. V. MOORE y R. DUBACH.—*Amer. J. Med.*, 15, 499, 1953.
18. J. R. FOUNTAIN y M. DALES.—*Lancet*, 1, 541, 1955.
19. H. FOY y A. KÖNDL.—*J. Path. & Bact.*, 65, 559, 1953.
20. C. C. CONGDON, D. UPHOFF y E. LORENZ.—*J. Nat. Canc. Inst.*, 13, 73, 1952.
21. D. W. H. BARNES y J. F. LOUTIT.—*Nucleonics*, 12, 68, 1954.
22. C. C. CONGDON y E. LORENZ.—*Amer. J. Physiol.*, 176, 297, 1954.

## NOVEDADES TERAPEUTICAS

**Propiedades antieméticas de la proclorperazina.**—FRIEND y McLEMORE (A. M. A. *Arch. Int. Med.*, 99, 732, 1957) describen un nuevo agente antiemético, la proclorperazina cuya fórmula combina los rasgos estructurales de la clorpromazina y de la ciclizina, cada uno de los cuales es un inhibidor eficaz de las náuseas y vómitos. Esta nueva droga ha demostrado su eficacia en 25 casos de náuseas y vómitos de diferentes etiologías a la dosis de 10 mg. por vía oral o intramuscular cada cuatro o seis horas o bajo la forma de supositorios de 50 mg. una vez al día. En dos enfermos con síndrome de Ménière consiguió efectivamente hacerles desaparecer el vértigo. Si se prolonga la terapéutica puede ocasionalmente presentarse una irritación gástrica leve y en dosis muy altas origina confusión, vértigos y desmayo. No han observado ictericia, agranulocitosis ni otros efectos tóxicos graves. Como es eficaz en dosis más pequeñas que la clorpromazina, existe la posibilidad de que produzca menos efectos tóxicos.

**Combinación de prednisolona-hidroxizina en la artritis reumatoide.**—Como las grandes dosis de prednisolona pueden provocar efectos adversos, es aconsejable reducir la dosis de esteroides, pero combinándola con otros agentes. WARTER (J. M. Soc. New Jersey, 54, 7, 1957) administra unas tabletas que contienen 5 mg. de prednisolona y 10 mg. de hidroxizina. Utilizando esta combinación fué posible reducir sustancialmente la dosis de mantenimiento de prednisolona en 12 de los 21 enfermos en quienes se ensayó sin sacrificar el efecto terapéutico en ningún caso y con mejoría continuada en la mayoría de los enfermos. Se consiguió la mejoría clínica, la reducción de la dosificación de esteroides o ambos efectos en 18 de los 21 enfermos y disminuyeron de intensidad los efectos colaterales de los esteroides. En la mayoría de los enfermos se produjo un efecto tranquilizador sin somnolencia.

**Actividad antituberculosa de la sulfoniazida.**—BARIETY y CHOUBRAC (*Presse Méd.*, 65, 21, 1957) subraya que este nuevo agente antituberculoso, la sulfoniazida, actúa como una molécula y no simplemente por la liberación de isoniazida. De 31 enfermos tuberculosos tratados con dicha droga, 13 mostraron un aclaramiento radiológico significativo de las le-

siones pulmonares y la consiguiente mejoría clínica; sólo 6 enfermos fueron considerados como fracasos terapéuticos. La droga se tolera bien y no han observado fenómenos tóxicos.

**Acción antileucémica de la reserpina.**—Como las dosis grandes de reserpina producen marcadas alteraciones en los patrones metabólicos normales, se planteó la posibilidad de que esta droga altere el metabolismo de las células orales más extensamente que el de las células normales y, por lo tanto, ser perjudicial para el tumor. JOLDIN y cols. (*Science*, 125, 156, 1957) han estudiado el efecto de la reserpina en ratones blancos inoculados con suspensiones de células leucémicas y a las que se permitía desarrollarse hasta que el tumor local alcanzara un diámetro de 9 a 12 mm., en cuyo momento la enfermedad es tanto local como general. A los cinco días de la administración de reserpina, cuando todos los animales controles habían muerto, la modificación del diámetro medio del tumor era inverso a la dosis de reserpina administrada; en ocasiones esta droga consiguió hacer desaparecer por completo el tumor local en el sitio de inoculación, aunque el trasplante del bazo de varios animales condujo a un crecimiento leucémico, indicativo de que la infiltración general no se había suprimido totalmente. Asimismo han visto que la reserpina parece retardar la habitual leucocitosis terminal en la sangre periférica. Los experimentos previos indican que un régimen de tratamiento diario con dosis pequeñas de reserpina puede ser mejor que con una dosis grande pero única de la droga. No se sabe cuál es el mecanismo por el que la reserpina ejerce su acción antileucémica.

**Arginina en el coma hepático.**—El acúmulo excesivo de amoníaco constituye un factor importante en los trastornos metabólicos que intervienen en el coma hepático, y como la l-arginina ha demostrado su eficacia en la protección de ratas contra dosis tóxicas de acetato amónico, MANNING y DOLF (J. Kansas M. Soc., 58, 18, 1957) han empleado esta sustancia en 3 enfermos en coma hepático por vía intravenosa. Los 3 enfermos curaron mucho más rápidamente que los otros enfermos tratados por métodos diversos. La arginina ejerce probablemente su efecto beneficioso y protector aumentando el ritmo del turnover del clásico ciclo de la urea en el hígado.