

y de agranulocitosis después del empleo de dichos compuestos. Estas drogas se caracterizan también por la producción de una sedación menor o nula, en contraste con la cloropromazina y reserpina, pero tienen un efecto beneficioso mayor sobre las manifestaciones psicóticas, como delusiones y alucinaciones y excitación patológica. El principal efecto neurológico, el parkinsonismo, es con frecuencia, aunque no siempre, en cierto grado un acompañante necesario del beneficio terapéutico en el tratamiento de la psicosis y debe tratarse por el empleo adicional de cogentin. Las citadas drogas son particularmente eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia, psicosis maniacodepresivas en el grupo maníaco, y sinérgicamente con el electroshock en el grupo depresivo; asimismo en el delirio orgánico. Concluye diciendo que este grupo de preparados representa un evidente avance en el tratamiento farmacológico de las psicosis.

Anfotericina B en la coccidioidomicosis.—Señalan LITTMAN y cols. (Am. J. Med., 24, 568, 1958) que la administración de anfotericina B en cuatro enfermos con coccidioidomicosis produjo un efecto clínico beneficioso administrado por vía intravenosa. Pudieron reducirse al mínimo los efectos tóxicos de la medicación intravenosa por la administración lenta

en solución de glucosa en días alternos, desapareciendo al suspender temporalmente el antibiótico. También han administrado la droga por otras vías además de la intravenosa, como la intraarticular, intratecal, intrapulmonar, intratorácica y oral. Se juzgó necesaria la terapéutica intravenosa prolongada a causa de la naturaleza y cronicidad de la enfermedad. La toxicidad de la anfotericina B se manifiesta primariamente en el riñón; así, las dosis excesivas o demasiado frecuentes originan una uremia progresiva, que no ocurre, sin embargo, cuando se da el antibiótico en días alternos o se emplean dosis menores. No se observaron efectos tóxicos con la medicación intravenosa sobre el corazón, hígado o médula ósea, y no se presentaron síntomas neurológicos o cutáneos. Se consiguió una cifra máxima en el suero de 1,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$. administrando intravenosamente la anfotericina B en dosis de 1,2 mgr./kg./día, que desciende a 0,9 al día siguiente. *In vitro* se inhibe el crecimiento de la *C. immitis* por 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Durante y después de la terapéutica se apreció un descenso en el título de fijación del complemento para la coccidioidomicosis. La anfotericina B por vía oral se absorbe muy mal por el tracto gastrointestinal y no produce, por tanto, cifras en el suero mensurables, y demostró que carecía de valor en un enfermo al administrarla por dicha vía.

EDITORIALES

REACCION DE PRECIPITACION PARA EL DIAGNOSTICO DEL LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO

De todas las pruebas actualmente en uso para la confirmación diagnóstica del lupus eritematoso diseminado sólo es realmente específica la determinación del fenómeno L. E. Sin embargo, recientemente se ha podido ver que puede también presentarse este fenómeno en otros procesos y asimismo que las células L. E. no pueden demostrarse con frecuencia hasta que la enfermedad está ya muy avanzada; además, el fenómeno L. E. requiere personal muy especializado, que con frecuencia no está a disposición del médico general.

Refieren JONES y THOMPSON que en el curso de una determinación de colesterina apreciaron la producción de un grueso precipitado; el suero correspondía a una enferma que ulteriormente desarrolló el cuadro completo de lupus eritematoso diseminado. La prueba consiste en la adición de 0,1 c. c. de suero o plasma a 2 c. c. de un reactivo que contiene una solución al 12 por 100 de ácido p-toluenosulfónico en ácido acético glacial. Animados por esta observación casual han ampliado su experiencia. Y, en efecto, han podido ver que no se produjo ningún precipitado al realizar la prueba en 65 de 66 sujetos sanos; en el restante, apareció un ligero precipitado que persistió veinte minutos, pero se redissolvió tras la agitación. Aplicada la prueba en 30 enfermos en diversos estadios del lupus eritematoso diseminado se observó la aparición de precipitados cuyo volumen y carácter iban paralelos con la intensidad de la enfermedad. Así, en 12 de 13 enfermos en estadio agudo se produjo un precipitado grueso; cuando éste aparecía como un gel que resistía a la fricción y agitación se graduó

como de cuatro cruces. En conjunto, han realizado 760 pruebas en 311 sujetos, obteniéndose muy pocos resultados falsos.

Han realizado la prueba en diversas enfermedades del colágeno. Entre ellas, fué positiva en los 30 enfermos con lupus eritematoso, incluso meses antes de la aparición del fenómeno L. E. en la sangre periférica. La prueba fué negativa en varios enfermos con periarteritis nodosa generalizada, de esclerodermia y dermatomiositis. De los pacientes con diversos procesos reumáticos, sólo seis de los 66 enfermos con artritis reumatoide crónica y dos de los cinco enfermos con artritis reumatoide juvenil crónica dieron pruebas ligeramente positivas; en los restantes 74 enfermos la prueba fué negativa, así como también en los enfermos con osteoartritis, artritis gótica y artritis gonocócica. Igualmente la prueba fué negativa en diversos procesos generalizados como sífilis, tuberculosis avanzada, diabetes mellitus, carcinoma metastásico, leucemia mieloide, cirrosis hepática, nefrosis, glomerulonefritis aguda, coccidioidomicosis no diseminada, cardiopatía, endocarditis bacteriana, etc.

Del estudio realizado por dichos autores parece evidente que los enfermos con lupus eritematoso diseminado no tratado en fase aguda dan resultados de dos a cuatro cruces con dicha prueba, mientras que los que están sometidos a una intensa terapéutica con corticoestroides o ACTH pueden dar resultados negativos o a lo sumo de una cruz, a menos que la enfermedad progrese, en cuyo caso los resultados se positivizan más. A su juicio, esta prueba es diagnóstica antes de que pueda demostrarse el fenómeno L. E. y que la positividad del resultado indica la intensidad y el progreso de la enfermedad.

Entre los resultados positivos falsos destacan los observados en la hepatitis, en la coccidioidomicosis diseminada con afectación ósea y en el mieloma múltiple fulminante en fase terminal. Asimismo se obtiene un precipitado que desaparece al agitar en el suero de enfermos con artritis reumatoide crónica grave, pero el precipitado que se obtiene en los enfermos de lupus eritematoso diseminado es notablemente diferente y característico. Han observado que cuando dicha prueba es fuertemente positiva toma generalmente un característico color verde oliva en la determinación de la colesterolina coincidiendo con una cifra baja de esta última.

La identidad de la sustancia que origina la precipitación no es conocida por el momento y los autores se preguntan por qué aparece en el lupus eritematoso diseminado y no en otras enfermedades ampliamente diseminadas como la sifilis, esclerodermia generalizada y la periarteritis nodosa, y también por qué aparece en el lupus eritematoso diseminado y no en otros procesos inflamatorios como la tuberculosis pulmonar avanzada, la artritis reumatoide y la fiebre reumática. Es curioso que aparezca la precipitación en el lupus eritematoso diseminado, en el mieloma múltiple grave y en la hepatitis. Estos problemas no tienen explicación actualmente, pero parece ser que dicha sustancia puede ser peculiar a ciertas modificaciones bioquímicas básicas que se producen en dichos procesos y que se hacen aparentes sólo cuando dichas alteraciones se hacen diseminadas y la sustancia llega en cantidades apreciables a la sangre.

Están realizando estudios para identificar dicha sustancia. Los estudios electroforéticos del suero de los enfermos con lupus eritematoso diseminado muestran frecuentemente un aumento en la globulina alfa-2 y en la globulina gamma; uno de sus enfermos de lupus eritematoso diseminado que mostró una reacción positiva fuerte exhibía una marcada inversión del cociente albúmina-globulinas y un aumento de la globulina alfa-2, pero, sin embargo, los sueros que dan un aumento de la fracción gamma globulina no siempre dan una reacción positiva con dicha prueba.

BIBLIOGRAFIA

JONES, K. K. y THOMPSON, H. E.—J. A. M. A., 166, 1.424, 1958.

UN SINDROME DE ICTERICIA, HIPERLIPEMIA Y ANEMIA HEMOLITICA

En los últimos ocho años, ZIEVE ha tenido la oportunidad de observar 20 enfermos que exhibían un síndrome de ictericia, hiperlipemia y anemia hemolítica en asociación con hígado graso alcohólico y cirrosis; como vemos, se trata de un grupo interesante de manifestaciones que hasta el momento actual no se había reconocido como un síndrome distinto de curso predecible.

Los aspectos clínicos esenciales consisten en ictericia, hiperlipemia o hipercolesterinemia y anemia hemolítica. La enfermedad se presenta consecutivamente a excesos alcohólicos y se mejora rápidamente tan pronto como se suspende la ingestión de alcohol; la hiperbilirrubinemia y la hipercolesterinemia tardan algunas semanas en su evolución hacia la normalidad. En cambio, es poco intensa o moderada y no persistente. Las pruebas de función hepática están ligeramente alteradas en la mayoría de los casos y se normalizan rápidamente. Desde el punto de vista anatómico, las anormalidades histológicas halladas en las biopsias hepáticas por punción consisten en infiltración grasa con grados leves o moderados de cirrosis portal.

Hasta que el síndrome pudo ser establecido, los enfermos constituyan generalmente difíciles problemas diagnósticos. Al principio se sospechaba frecuentemente la existencia de una ictericia obstructiva e incluso en un

caso se realizó una exploración quirúrgica. Aunque la anemia existía en todos los casos, no se pensó en que tuviera un carácter hemolítico; los exámenes repetidos de las heces para la investigación de hemorragias ocultas fueron constantemente negativos. En un caso se estudió al enfermo desde el punto de vista exclusivo de su anemia hemolítica sin reconocimiento claro de las alteraciones concomitantes en los lípidos sanguíneos o de la función hepática.

Un aumento de los lípidos en el suero, incluyendo la colesterolina, fosfolípidos y grasa neutra, es ya conocido desde THANNHAUSER como presente en el hígado graso alcohólico, aunque generalmente ha sido considerado como una anomalía muy ligera o a lo sumo moderada. En la literatura publicada hasta el presente la referencia a tales alteraciones es muy escasa y no se insiste generalmente en la intensidad de las modificaciones en la colesterolina o en la lipemia. Sin embargo, ya en 1918 FEIGL observó aumentos muy marcados en todas las fracciones de los lípidos sanguíneos en el alcoholismo agudo grave; apreció una hiperlipemia visible en la quinta parte y aumento de la concentración sanguínea de lípidos en las dos terceras partes de 30 alcohólicos crónicos. ZIEVE demuestra hiperlipemia en la mitad de sus enfermos y aumento de la colesterolina por encima de los 500 mg. por 100 c. c. en las tres quintas partes. Probablemente éstas son las cifras mínimas, puesto que posiblemente las observaciones no se hicieron en un momento óptimo del curso de la enfermedad; en efecto, una vez que el enfermo suspende la ingestión de alcohol comienza la mejoría y todo cursa favorablemente, y es por ello por lo que no puede evitarse un retraso, que oscila entre una y cuatro semanas, por la demora del enfermo en solicitar asistencia médica.

El aumento de la colesterolina del suero, y presumiblemente de los otros lípidos, es mucho menos extenso cuanto más crónicas y más marcadas sean las alteraciones cirróticas en la biopsia hepática y más intensa sea la disfunción. Por el contrario, cuando más agudo sea un episodio y menos evidentes las alteraciones cirróticas, más intensa es la hiperlipemia y más rápida se establece la mejoría después de la hospitalización. En este sentido citan un enfermo en el que un episodio de ictericia asociado con extensas anomalías funcionales, así como anatómicas, no se acompaña de hipercolesterinemia y mejoró muy lentamente, mientras que un episodio anterior y cuatro ulteriores se asociaron con alteraciones funcionales y anatómicas de carácter leve, pero con hipercolesterinemia y mejoría rápida.

En el momento actual solamente puede especularse sobre los mecanismos que intervienen en la presentación de dicho síndrome. La hiperlipemia parece estar claramente relacionada con un episodio de infiltración grasa del hígado; sin embargo, no puede decirse con seguridad si la hiperlipemia se produce antes o después del comienzo del proceso de curación. Probablemente el factor etiológico primario lo constituye el aumento en la movilización de los lípidos, bien hacia el hígado o desde el hígado; considerando la existencia de las modificaciones de los lípidos del suero en relación con las historias clínicas y los hallazgos exploratorios de los enfermos, parece más verosímil que la hiperlipemia sigue a la liberación de los lípidos del hígado graso durante la fase precoz del proceso de curación.

Otro factor etiológico posible estriba en una disminución en el aclaramiento de los lípidos del suero; dos sustancias de importancia conocida en este sentido lo constituyen la heparina o las sustancias heparinoides y las albúminas del suero. En estas circunstancias ambos productos pueden ser deficitarios y, en efecto, las albúminas del suero están marcadamente disminuidas en algunos casos; sin embargo, no puede considerarse esto como una explicación suficiente de la hiperlipemia, puesto que los cirróticos con una mayor disfunción e hipalbuminemia más profunda que tales enfermos no muestran elevación de los lípidos.

Verosimilmente el déficit de factores nutritivos puede contribuir a la anemia observada en dichos enfermos; sin embargo, a ZIEVE no le parece que el déficit sólo explique dichos hallazgos. Se sabe que la anemia hemolítica

tica puede presentarse en una cirrosis crónica bien desarrollada con esplenomegalia, aunque ha sido considerada como rara hasta los recientes estudios sobre la supervivencia de los eritrocitos; todavía no sabemos cuál es su incidencia exacta, aunque muchísimo más frecuente que lo que anteriormente se creía. La anemia hemolítica en estos cirróticos es, en general, relativamente persistente y se asocia con una disfunción o descompensación hepática prolongada de carácter moderado o grave y no se asocia con hiperlipemia o hipercolesterinemia.

La anemia hemolítica en el síndrome que nos ocupa es de duración breve y no se asocia con disfunción hepática marcada o persistente ni con una esplenomegalia indudable, pero, en cambio, cursa con hiperlipemia o hipercolesterinemia transitorias. Considera ZIEVE que los eritrocitos están alterados posiblemente por un lípido anormal que los hace frágiles. El lípido en que lógicamente debe pensarse es la lisolecitina. Este potente agente hemolítico difiere de la lecitina, el fosfolípido predominante en el suero, sólo en la sustitución de un ácido graso por un grupo hidroxilo. La conversión de una en otra puede realizarse por la lipasa pancreática, que también, incidentalmente, tiene una acción de aclaramiento. Como cantidades mínimas de lisolecitina pueden afectar significativamente a los hematies, se necesitaría sólo un indicio de lipasa circulante en presencia de lípidos aumentados para producir una hemólisis significativa. Y termina diciendo dicho autor que aunque no ha podido determinarse en dichos enfermos una pancreatitis segura con amilasemia y no se han hecho determinaciones de lipasa en dichas circunstancias, tiende a sugerir este mecanismo en el alcoholico, que llega a la situación de hígado graso, hiperlipemia y dolor en el alto abdomen.

BIBLIOGRAFIA

ZIEVE, L.—Ann. Int. Med., 48, 471, 1958.

DETERMINACION DE HAPTOGLOBINAS EN EL DIAGNOSTICO DE LAS ENFERMEDADES HEMOLITICAS

Como ya citamos en otro editorial, el término "haptoglobinas" fué introducido por POLONOVSKI y JAYLE para designar un grupo de mucoproteínas que pertenecen a las proteínas alfa-2 y caracterizadas por una pronunciada afinidad para la hemoglobina. En las enfermedades que se acompañan de alteraciones inflamatorias, neoplásicas o degenerativas en los tejidos, está aumentada la cifra de haptoglobinas en el suero, y este aumento constituye una buena medida de la actividad de la enfermedad. Asimismo se han publicado algunos trabajos sobre cifras bajas de haptoglobulinas en las anemias hemolíticas, anemia perniciosa e insuficiencia hepatocelular.

Con el fin de determinar el valor de las cifras de haptoglobinas en la investigación de las anemias, NOSSLIN y NYMAN han estudiado la cifra de haptoglobinas y la duración de la vida de los eritrocitos con el fin de observar si existía o no una correlación demostrable. Estudiaron 33 enfermos en los que clínicamente se sospechaba la hemólisis; en cuatro de ellos se hizo el examen antes y después del tratamiento. Todos los enfermos estaban en equilibrio hematológico, a juzgar por los valores del hematocrito y las curvas de supervivencia de los eritrocitos. Los resultados indican que cuando el tiempo de supervivencia es normal no estaba descendida la cifra de haptoglobinas, mientras que los enfermos con un 50 por 100 de tiempo de supervivencia inferior a 17,5 días demostraron tener una ahaptoglobinemia, esto es, no tenían cantidades detectables de haptoglobina en el suero. En el grupo intermedio con el 50 por 100 de tiempo de supervivencia de 17,5-22 días, la cifra de haptoglobinas en el suero era normal o estaba disminuida, mostrando una tendencia a variar paralelamente con el tiempo de supervivencia.

La depresión de la cifra de haptoglobina puede deberse a un descenso en la producción o a un aumento en la eliminación de las haptoglobinas. La hemoglobina inyectada por vía intravenosa forma un complejo con la haptoglobina, la cual es eliminada de la corriente sanguínea y después de ello no se recupera la cifra normal hasta que pasan varios días.

Estas observaciones pueden explicar la ahaptoglobinemia en las enfermedades que se asocian con una liberación intravascular de hemoglobina. A juzgar por la aparición de metahemalbúmina en el suero, sólo dos de sus enfermos tenían hemólisis intravascular y ambos mostraban ahaptoglobinemia. Aunque no puede ofrecerse una explicación segura sobre la depresión de la cifra de haptoglobinas en el suero en los casos restantes, parece razonable presumir la existencia de un aumento en el consumo como consecuencia de un aumento en el tumor de la hemoglobina.

La ahaptoglobinemia es rara fuera de la anemia hemolítica y perniciosa. Se ha encontrado en la insuficiencia hepatocelular, donde, sin embargo, está aumentada la destrucción de los hematies, y en unos pocos casos excepcionales sin anemia. Asimismo la terapéutica hormonal puede influenciar la cifra de haptoglobinas.

Los resultados previos de NOSSLIN y NYMAN demuestran que la determinación de la cifra de haptoglobinas es útil en la investigación de las anemias. Una cifra normal o aumentada habla fuertemente en contra de hemólisis, mientras que una cifra baja, siempre que no haya enfermedad hepática, indica una hemólisis. La determinación de la cifra de haptoglobinas es sencilla y rápida y es posible mediante determinaciones repetidas seguir el curso de una enfermedad, incluso en enfermos que no están en equilibrio hematológico y en los que es difícil valorar el tiempo de supervivencia de los eritrocitos.

BIBLIOGRAFIA

NOSSLIN, B. F. y NYMAN, M.—Lancet, 1, 1.000, 1958.