

REVISIONES TERAPEUTICAS

VACUNACION ANTIGRIPAL

(Esquema inmunológico.)

F. MORENO DE VEGA.

Director Científico del Instituto Llorente.

CONOCIMIENTOS ANTERIORES AL AISLAMIENTO DEL VIRUS DE LA LLAMADA GRIPE ASIÁTICA

En 1918, CH. NICOLLE y LE BAILLY y DUJARRIC DE LA RIVIÈRE demostraron que la gripe tenía por agente etiológico un virus.

Las aportaciones de C. H. ANDREWES, W. SMITH y P. P. LAIDLAW (1933), demostrativas de la transmisión del virus gripal al hurón y el cultivo de dicho virus en el embrión del pollo, por BURNET (1935), fueron pasos trascendentales que, unidos al hecho de que la influenza producía cierto grado de inmunidad, llevaron a considerar legítima la aspiración de obtener una vacuna antigripal.

En rigor, con los primeros aislamientos de virus (1933), se inició la profilaxia activa, utilizando virus atenuados, virus desvitalizados por el formol, con o sin coadyuvantes (aceites, alúmina, etc.). Se ensayó la administración por las vías respiratorias, por la piel (inyección intradérmica), bajo la piel y en el seno de los músculos.

La vía respiratoria fué un intento de BURNET, en Australia, utilizando virus atenuados por su cultivo en el embrión del pollo, aplicados mediante pulverización intranasal. Los rusos han empleado este recurso inmunizante.

El empleo de los virus atenuados no ha prosperado, por los riesgos que ofrece.

De 1942 a 1945, en América, se practicó (Fuerzas Armadas) la vacunación con una vacuna polivalente, desvitalizada por el aldehído fórmico y concentrada (adsorción del virus por los hematies y concentración por elución o por centrifugación). Los resultados fueron alentadores. A estos ensayos siguieron otros homólogos en Inglaterra (ANDREWES, DUDGEON, STUART-HARRIS).

HIMMELWEIT (Inglaterra) utilizó el virus desvitalizado adsorbido por alúmina, con resultados mejores que los predecesores que habían empleado la solución acuosa.

SALK, en 1948, empleó una vacuna constituida por virus desvitalizado por el aldehído fórmico, con un aceite mineral, como estimulante, y un emulgente. Los resultados experimentales obtenidos en el mono y en la especie humana fueron muy superiores a los conseguidos con vacunas acuosas. CATENNE, siguiendo tal técnica, obtuvo, tres semanas después de la inoculación, títulos de anticuerpos específicos, inhibidores de la hemoaglutinación, superiores al 1/640. Con todo, no es lícito generalizar este

CUADRO I (DAVENPORT.)

AÑO	Tipo prevaliente	Concentración de la vacuna	Vacunados			No vacunados			Relación de protec- ción (1)
			Núm.	Casos	Coefic.	Núm.	Casos	Coefic.	
1943.....	A	5.000 U. H.	5.806	114	1,96	5.776	408	7,06	3,6
1945.....	B	5.000 U. H.	1.150	10	0,87	2.150	241	11,21	12,9
1947.....	A'	5.120 U. H.	10.328	743	7,19	7.615	616	8,09	1,1
1950.....	A'	300 CCA	670	8	1,2	2.082	78	3,7	3,1
1951.....	A'	500 CCA	2.596	13	0,5	5.228	105	2,01	4
1952.....	B	700 CCA	207	15	7,24	430	83	19,32	2,7
1953.....	A'	750 CCA	5.994	57	0,95	5.527	316	5,7	8,1
1953.....	A'	750 CCA	2.616	16	0,61	4.865	135	2,77	4,5
1955.....	B	50 CCA	2.000	43	2,2	2.000	70	3,5	2,2
1957.....	A'	750 CCA	1.188	11	0,92	1.216	62	5,1	5,5
1957.....	Asiático	250 CCA	916	20	2,18	1.448	55	3,79	1,7
1957.....	Asiático	Monovalente 200 CCA	775	46	5,93	806	121	15,01	2,5
1957.....	Asiático	Monovalente 400 CCA	649	12					
		Monovalente 400 CCA	564	9	1,73	1.238	65	5,25	3
		Polivalente							2,3
1957.....	Asiático	200 CCA	1.869	62	3,32				
		Monovalente 750 CCA	1.665	29	1,74	1.665	126	7,61	4,4
		Monovalente							4,1
1957.....	Asiático	200 CCA	1.080	43	3,98				
		Monovalente 750 CCA	1.031	95	9,21	1.444	234	16,2	1,8
		Polivalente sin estirpe asiática							

(1) Coeficiente de morbilidad en los no vacunados/Coeficiente de morbilidad en los vacunados.

CUADRO II

Anticuerpos inhibidores hemoaglutinantes dos semanas después de la aplicación de diferentes vacunas (MEIKLEJOHN y MORRIS).

Potencia	Número de sueros (1)	% con título de					% con título de 1 : 16 ó más
		8	8	16	32	64	
200	45	60	20	14	4	2	20
400	50	20	20	18	28	14	60
200 × 2 (2)	40	0	15	12	30	43	85

(1) Todos tienen menos de 1 : 8 antes de la vacunación.

(2) Se aplicó la segunda inyección de la misma vacuna seis semanas después de la primera.

procedimiento, que lleva implícito el empleo de una sustancia no reabsorbible, de posible aptitud cancerígena.

Ofrecen sumo interés los datos expuestos por MEIKLEJOHN y MORRIS en el Symposium sobre la Gripe (39ª sesión anual del American College of Physicians, Atlantic City, New Jersey, 28 abril 1958). Citan los autores el buen éxito obtenido de 1933 a 1944 con la estirpe A (Comisión de la Gripe. Consejo de Epidemiología de las Fuerzas Armadas), y los aún más satisfactorios conseguidos en 1947 con la estirpe B, recordando la aparición de trabajos atinentes a la A-prima, en 1955.

Indudablemente, esta repetición de apariciones antigénicas nuevas complicaba la situación, porque las vacunas preparadas con la estirpe A no eran eficaces contra la infección producida por la A-prima. Sin embargo, esta estirpe era eficaz. Se empleó desde 1947 hasta 1957 en que surge la A Singapur.

GRIPE ASIÁTICA.

Ha tenido la virtud de ilustrarnos en muchos aspectos, que han sido de gran interés para el conocimiento de la vacuna antigripal.

— Demostración de la eficacia de las vacunas preparadas con el virus prevaleciente (Véase cuadro I).

— Demostración de la relación directa entre dosis y grado de inmunidad conseguido (Véase cuadro II).

— Demostración de que, desde el punto de vista antigénico, la estirpe asiática no constituye una absoluta novedad, estando estrechamente relacionada con la gripe A, habiéndose comprobado por los estudios serológicos, que en la grave pandemia de 1889-1890 prevaleció un virus *asianoide*.

— Demostración de que las estirpes surgidas en tiempos pasados pueden recomenzar su ciclo muy ulteriormente.

— El antígeno asiático A tendría una acción inmunizante menor que las otras estirpes; es decir, que sería un mal antígeno. Sin embargo, ciertas experiencias dan a entender claramente que los resultados de las vacunaciones son ciertamente alentadores. A este respecto, consideremos, por ejemplo, los resultados expuestos por DAVENPORT (Cuadro I) y los publicados por GORDON MEIKLEJOHN y ALTON J. MORRIS, referentes a dos series de estudios realizadas en Lowry Air Force, Base en Denver, Colorado. En la primera serie se emplearon 200 CCA unidades a primeros de julio de 1957. En la segunda, 200, en 24 de septiembre de 1957. En ambas se aplicó por inyección de 1 c. c. bajo la piel.

Los autores sintetizan las dos series de observaciones en el cuadro III.

CUADRO III

Sumario del plan de observación de las serie I y II

Series	Vacuna administrada	N.º de unidades de la estirpe asiática	N.º de sujetos (Oct. 1-1957)
I (1)	Asiática (monovalente)	200	821
	Sol. salina formolada	—	815
II (2)	Asiática (monovalente)	400	616
	Asiática (polivalente)	400	540
Total de vacunados			1.156
	Estirpe B	—	605
	Sol. salina formolada	—	548
Total de testigos			1.153

(1) Vacunados del 29 al 30 de julio de 1957.

(2) Vacunados el 24 de septiembre de 1957.

Del resultado de la primera serie informa la gráfica primera.

Se consignan en dicha gráfica los números de bajas de infección gripal por semana (vacunados y no vacunados). La morbosidad es mayor en los no vacunados. La vacunación se había practicado dos meses y medio antes.

El resultado de la segunda serie se expresa en la gráfica segunda.

La vacuna se administró cuando había aparecido la gripe en la base. Se observa que si bien la morbosidad es la misma en vacunados y no vacunados durante los diez primeros días siguientes a las inyecciones vacunantes, ulteriormente la diferencia es notoria a favor del grupo vacunado.

En la gráfica tercera se consigna la morbosidad precisamente a partir del décimo día de la vacunación.

Es de interés comparar los resultados de estos estudios (estirpe asiática) con la observación verificada en enero de 1957 durante una epidemia de A-prima, en la misma base militar. Se vacunó con una potente vacuna constituida por una estirpe que

era una "variante" de la A-prima. Por tanto, difería el antígeno de la estirpe causal del constituyente de la vacuna. No obstante esto, el cociente de protección (grupo no vacunado/grupo vacunado) fué de 5,5; *considerablemente mayor que el conseguido en las observaciones referentes a la estirpe asiática.*

COMENTARIOS.

Es innegable que las pequeñas diferencias antigénicas entre la estirpe productora de la infección y la constitutiva de la vacuna, presta al recurso profiláctico que nos ocupa una eficacia patente; efica-

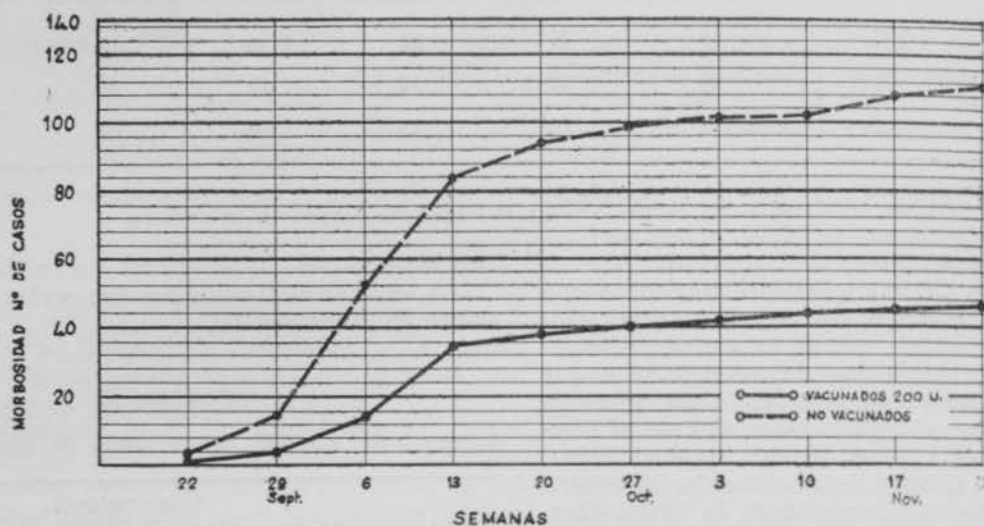


Fig. 1.

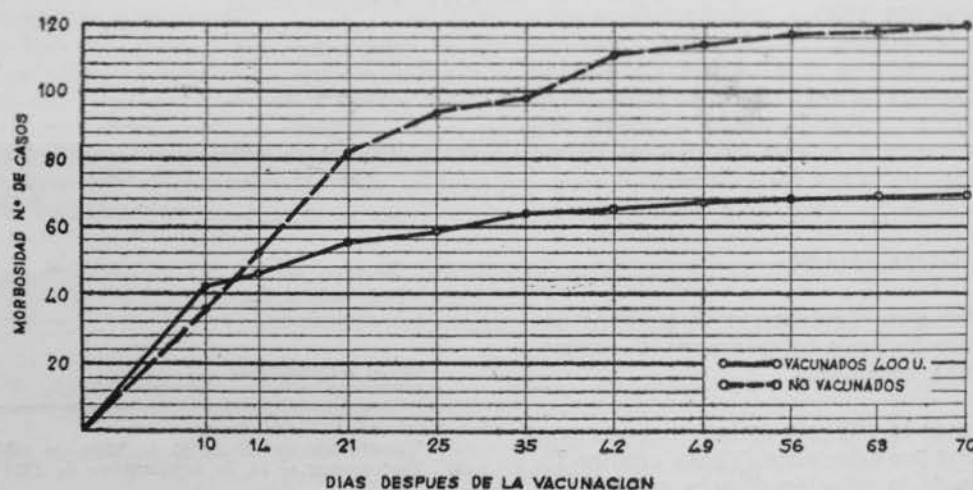


Fig. 2.

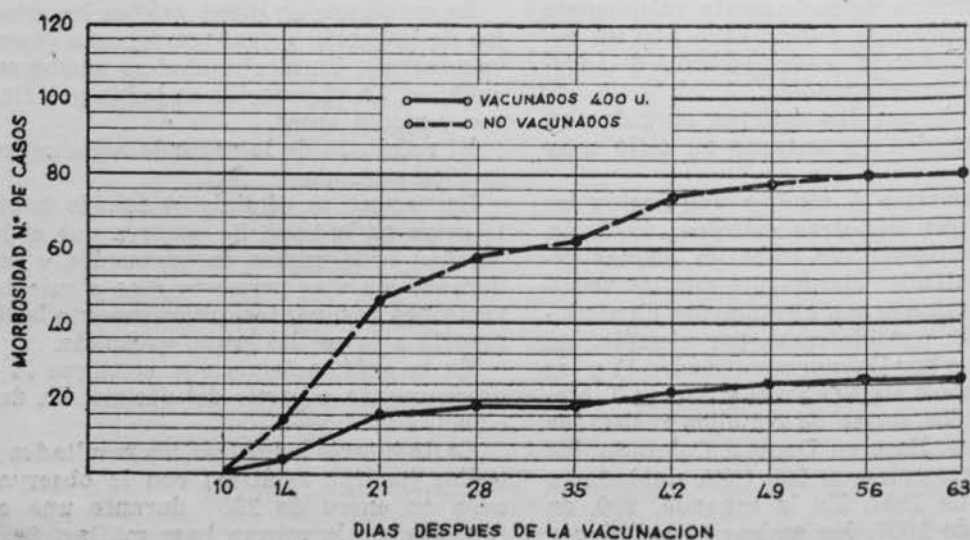


Fig. 3.

cia que se reduce cuando las diferencias antigénicas son notorias. Así, pues, si el número de familias viriásicas, dotadas de gran analogía, privara en todas las epidemias, el problema de la protección activa quedaría resuelto en un futuro muy próximo.

En los últimos tiempos los inmunólogos aconsejan el empleo de vacunas dotadas de virus A y B, asociando desde 1957 la A Singapur 1/57.

Hay virus de excelente poder antigénico. Tal es el A/PR., el A'/FM., el B/LEE. El A Singapur es de menos aptitud antigénica. No obstante, hemos visto en los trabajos citados anteriormente que el grado de protección que presta es verdaderamente de gran consideración.

El Comité de Expertos de la O. M. S. creyó conveniente limitar las subdivisiones de los virus gripales a los grupos principales, reconociendo en 1938 la existencia de las diferencias antigénicas entre las estirpes y recomendando la subdivisión de los virus así:

Tres grupos principales (1)	A	WS (1933)
		PR ₂ (1934)
		FM ₁ (1947) (2)
Dos grupos principales	B	LEE (1940)
		BON (1943)

(1) El virus de la gripe del cerdo se asemeja antigénicamente al A de la especie humana.

(2) Arquetipo del grupo denominado A'.

Era perfectamente admisible que se descubrieran nuevas estirpes que decidieran la aceptación de nuevos grupos. Así aconteció (A' y A/Singapur).

CUADRO IV (DAVENPORT.)

A Ñ O	Virus	Morbosidad
1943.....	A	Alta
1944.....	No aislado	Baja
1945.....	B	Alta
1946.....	No aislado	Baja
1947.....	A'	Alta
1948.....	A'	Baja
1949.....	A'	Baja
1950.....	A'	Baja
1951.....	A'	Alta
1952.....	B	Alta
1953.....	A'	Alta
1954.....	B	Baja
1955.....	B	Alta
1956.....	A'	Baja
1957.....	A' y asiático	Alta

Del virus C se conoce bien un grupo antigénico estirpe 1.233, 1947).

Naturalmente, la variación antigénica crea problemas para el buen éxito de la vacunación antigripal, habiendo dos caminos para lograr aquél:

a) Empleo de la estirpe viriásica reinante; b) Utilización de vacunas polivalentes con antígenos de las familias A y B.

Los estudios de MULDER (1) indican que la mayo-

(1) *Lancet*. (En prensa cuando se ha publicado el Symp. Vir., en el que aparece el trabajo de DAVENPORT, donde se hace esta cita.)

ría de los antígenos predominantes en tiempos, pueden reaparecer cíclicamente, sugiriendo, como se dice en otro lugar de esta exposición, que el virus del año 1890 estuviera, desde el punto de vista antigénico, estrechamente emparentado con el asiático de la pandemia surgida en 1957.

Es indudable que las vacunas de amplio espectro antigénico proporcionarían incalculables beneficios: facilidad de obtener vacunas en grandes proporciones, siempre puestas al uso, y, sobre todo, impregnación poliantigénica, creadora de una inmunidad de mayor o menor grado, pero positiva, como se tiene ejemplo en las personas de edad que han tenido ocasión de adquirir multiplicidad de anticuerpos por infecciones repetidas originadas por estirpes de varias familias de virus gripales.

Un recurso útil le constituye la adición de determinadas sustancias coadyuvantes. HIMMELWEIT, del Instituto Wrigth-Fleming, de Londres, como expusimos anteriormente, recomendó la adsorción con hidrato aluminico, observando mejores resultados que con el empleo de las vacunas simplemente acuosas. Así han procedido otros inmunólogos (Instituto Milanés, CATEIGNE, etc.). La sustancia coadyuvante tendría la ventaja de poder reducir la proporción de virus en las vacunas. El hidróxido aluminico, al igual que en otras vacunas, favorece el acarreo leucocítico que desencadena la respuesta inmunizante.

Significación que puede tener el virus A/Singapur en años venideros y directrices de la O. M. S.

El Comité de Expertos en los procesos viriásicos de las vías respiratorias de la O. M. S., ha manifestado, en el mes de agosto de 1958 (reunión verificada en Estocolmo), que prevé que en los recrudecimientos de gripe que puedan producirse en años venideros predomine la estirpe A, Singapur 1/57, la cual es, antigénicamente, muy dispar de las otras estirpes aisladas a partir del año 1933. Dicho tipo viriásico no se ha caracterizado, ciertamente, por la malignidad; pero no puede asegurarse que no la adquiera, y por ello los sanitarios deben tomar las medidas conducentes a que la mayor cantidad posible de sujetos disponga de cierto grado de inmunidad, habida cuenta de que, por ser un virus diferente a los conocidos con anterioridad, una gran parte de la población universal no posee recursos preventivos propios.

Dicho Comité señala la necesidad de que la vacuna se aplique cuando menos unos quince días antes de que la gripe inicie su brote epidémico en la región de que se trate.

Aun aceptando que los brotes sucesivos que puedan surgir sean de índole benigna, es obvio que la difusibilidad del proceso y, por tanto, la infección simultánea de un gran número de personas, crea grandes conflictos en la vida ciudadana, colapsando el trabajo, los servicios públicos de todo orden, etc., no siendo los menos trascendentales los que afectan al personal sanitario.

Lo probable no es, según los expertos de la O. M. S., que la gripe de ulteriores brotes se manifieste dentro de una escasa virulencia, sino que conviene contar con que el virus se exalte, por las mutaciones que pueda experimentar a su paso por los sujetos receptibles, con escasa o nula impregnación antigénica por parte de la estirpe indicada.

Interesa sobremanera que el número de afectados sea el menor posible, no sólo por los efectos apun-

tados, sino porque de este modo se reducen intensamente las fuentes de contagio. Por tanto, si bien la vacuna no preserva al 100 por 100 de los vacunados, aceptándose solamente una protección del 60 al 70 por 100, los efectos que se logren serán de incalculable utilidad.

Precisa, evidentemente, que el estado defensivo se cree antes de la explosión epidémica. De lo contrario, es decir, si se espera a que surja el brote, los resultados serán mucho menos evidentes.

Serán objeto de especial atención en cuanto a la aplicación de la vacuna el personal sanitario, empleados de servicios públicos y aquellas personas en las que la afección gripal pueda ser más perniciosa; por ejemplo, los pacientes de procesos respiratorios y circulatorios crónicos, sujetos de edad avanzada, etcétera.

Hay que contar con que la vacuna despliega su acción dos a tres semanas después de ser administrada, estableciéndose que los efectos, traducidos en una eficiente representación de anticuerpos, perduran durante un plazo mínimo de medio año; estado defensivo que puede intensificarse reinyectando el remedio profiláctico al término de un mes de haber aplicado la primera inyección.

Tipo aconsejable de vacuna antigripal. Su actividad.

Las vacunas actuales están constituidas por los virus cultivados en el embrión del pollo, concentrándolos, por adsorción, por los hematíes del mismo embrión y elución subsiguiente, de modo que en un volumen de 1 c. c. vaya el virus correspondiente al líquido alantoideo de medio o de un embrión.

Deben intervenir virus A, incluido el asiático, A' y B, de estirpes bien acreditadas como antigénicas.

Son de preferir las vacunas adsorbidas con el hidróxido de aluminio.

El líquido alantoideo del embrión de pollo, infectado por el virus gripal, aglutina los hematíes, singularmente los de esta especie animal. Tal propiedad permite valorar la actividad de las vacunas.

Los virus así cultivados se desvitalizan por el alcohólo fórmico para preparar la vacuna.

La actividad de las vacunas se determina disponiendo diluciones seriadas en un volumen de 0,5 c. c. que se mezclan con 0,5 c. c. de suspensión de glóbulos al 0,5 por 100, expresándose las unidades por el grado mínimo de dilución de la vacuna que aglutina los glóbulos de un modo neto. También se procede fotométricamente determinando el punto límite 50 por 100 de aglutinación (unidades CCA).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN LOS VACUNADOS ENTRE LA GRIPE Y OTROS PROCESOS ASEMEJABLES.

La reacción hemaglutinante de los virus es inhibida por el suero de los sujetos vacunados (reacción de Hirst), lo que se demuestra palmariamente a los veintiún días de la segunda aplicación de vacuna.

La discriminación entre la infección gripal y otros procesos confundibles con ella que puedan aparecer en los vacunados, es fundamental para contribuir a fijar el valor de la vacuna.

Reacción de Hirst y reacción de fijación del complemento.

La reacción de fijación del complemento aclarará el diagnóstico en las infecciones agudas. Por otra

parte, el valor de la vacunación puede apreciarse mediante la reacción de Hirst, midiendo el poder neutralizante del suero del sujeto vacunado respecto de la multiplicación del virus, de estirpe homóloga, por el ensayo de diluciones del suero sobre dicha estirpe viriásica y observación del resultado del inóculo de las mezclas (virus + suero) en el embrión del pollo.

También se puede probar la eficacia de la vacuna inoculándola al ratón y observando su comportamiento frente a la inoculación de la estirpe virulenta específica adaptada a dicho animal.

Es factible descubrir una infección gripal en un vacunado.

El elemento o partícula vírica está integrado por una hemoaglutinina y una sustancia soluble fijadora de la alexina, la cual se demuestra antes, más precozmente, que la hemoaglutinina.

La actividad de la fracción soluble alexicofijadora, goza de especificidad de grupo, se amenguan sus efectos por la ribonucleasa y está considerada como un antígeno de naturaleza nucleínica. Cuando el elemento o partícula viriásica que origina una infección gripal se fragmenta y solubiliza, suscita anticuerpos, los cuales pueden descubrirse por la reacción de Bordet-Gengou, sirviéndose del antígeno específico. Dichos anticuerpos fijoalexínicos, no se producen en los vacunados, y en los enfermos de gripe surgen y desaparecen pronto, en oposición a los anticuerpos inhibidohemoaglutinantes; por esto su comprobación permite diagnosticar las infecciones gripales agudas. La hemoaglutinación no se descubre sino en las partículas maduras, y tiene cualidades de proteína. Dichas partículas maduras constituyen la vacuna y sus anticuerpos respectivos inhiben la hemoaglutinación (r. de Hirst).

RESUMEN PRÁCTICO.

Una vacuna antigripal de garantía, en el momento epidemiológico actual, debe tener la siguiente composición:

— *Virus*: A, A', A Singapur 1/57 y B, con una sustancia coadyuvante (1).

— *Eficacia*: Protección en el 60 por 100 al 70 por 100 de los vacunados.

— *Epoca de su aplicación*: Noviembre a diciembre (2).

— *Dosis*: Adultos, 1 c. c. por vía subcutánea o intramuscular (3); niños, 0,25 a 0,50 c. c.

Se agitará la ampolla enérgicamente antes de abrirla para recoger la dosis.

— *Repetición de la inyección con mitad de dosis (facultativa)*: A las dos semanas (refuerza la inmunidad, y está especialmente indicada en los niños, menos susceptibles de haber recibido impregnaciones antigénicas).

— *Revacunación*: A los seis meses.

— *Reacciones*: A veces se producen algunas manifestaciones reaccionales; cefalea, malestar, elevación térmica, enrojecimiento local, etc., que son de naturaleza alérgica. En los hipersensibles a la al-

(1) Coadyuvante de elección: Hidróxido de aluminio. El empleo de esta sustancia fué propuesto por HIMMELWEIT, del Instituto Wright-Fleming, de Londres.

(2) Cuando se tiene noticia de amenaza epidémica, por existir ya en otros países, la vacuna se debe aplicar antes de que surja la infección en el propio país o zona geográfica; cuando menos unos quince días antes (O. M. S.).

(3) Varios autores prefieren esta vía, entre ellos CASTIGNE.

búmina del huevo se prescindirá de la vacunación. Lo mejor es tantear la susceptibilidad individual inyectando *intradérmicamente* dos décimas de una dilución al décimo de la vacuna (aspírense 9 décimas de sol. salina estéril y después una décima de vacuna, agitando la jeringa antes de aplicar la inyección de las dos décimas de mezcla). A la media hora se hace la lectura y si la reacción es intensamente positiva, convendrá, cuando no la abstención, administrar la dosis de vacuna en dos o tres veces (0,3

décimas cada vez), con intervalos de varias horas, estando el sujeto desde la víspera bajo la acción de algún antialérgico acreditado.

BIBLIOGRAFIA

- GENEVIEVE CATEIGNE.—Rev. du Practicien, 8, 13; 1958.
GORDON MEIKLEJOHN y ALTON J. MORRIS.—Ann. Int. Med., 49, 529; 1958.
FRED M. DAVENPORT.—(Universidad de Michigan, Am. Arbor.) Symposium Viruses, Modern Medicine, julio, 1, 115; 1953.
F. y A. MORENO DE VEGA.—An. Inst. Llorente, 15, 5; 1958.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Espiramicina en la osteomielitis crónica.—MARCHIS y QUARTA (*Riforma Med.*, 72, 499; 1958) comparan los resultados en 16 enfermos de osteomielitis crónica, a los que se administró espiramicina, con otros 8, en los que se dieron otros antibióticos. La dosis de espiramicina fué de 2,5 grs. el primer día y después 2 grs. durante un período de siete días. Con la espiramicina se vió una remisión total de la inflamación en dos enfermos y parcial en los catorce restantes. A estos últimos se les hizo la intervención quirúrgica, y las heridas se suturaron por completo o se dejó un drenaje durante 2-4 días. Se observó la curación clínica completa en todos los enfermos a los 10-20 días de la operación. En los ocho enfermos restantes se hizo un tratamiento simultáneo de antibióticos y cirugía, con el fin de valorar la eficacia de la espiramicina. Se vió regresión parcial de la inflamación en seis enfermos y disminución de la leucocitosis, y la curación clínica, después de la intervención quirúrgica, exigió un período mucho más prolongado que en el grupo anterior. Los autores deducen que la espiramicina es un agente terapéutico eficaz para el tratamiento de la osteomielitis crónica y que, además, demuestra la ventaja de que los enfermos toleran perfectamente la droga, incluso aunque sea en períodos prolongados.

Orfenadrina en el parkinsonismo.—BERGGREEN (*JAMA*, 168, 208; 1958) ha encontrado que la orfenadrina es tan eficaz para tratar el parkinsonismo que sólo cuando fracasa puede sustituirse o administrarse conjuntamente con otra droga. Da una dosis habitual de 5-7 tabletas diarias de 50 mgrs. y, aunque se toleran bien 12 tabletas, no se obtiene una mejoría mayor por subir la dosis por encima de ocho tabletas diarias. Los efectos colaterales no fueron nunca tan intensos como para exigir la supresión de la droga, y consistieron en sequedad de la boca en 19 enfermos, embotamiento de la visión en 3, escorzo de los ojos en 4, estreñimiento en 7 y ligera dispepsia en 6. En conjunto, 16 enfermos mostraron diversos grados de mejoría, 8 no mejoraron y 1 empeoró. Prácticamente, todos los enfermos que mostraron mejoría prefirieron esta droga a las otras que habían ensayado previamente.

Habitación al meprobamato.—HAIZLIP y EWING (*New England J. Med.*, 258, 1181; 1958) han realizado un estudio doble-ciego en tres grupos de 25 enfermos

que recibían placebos o meprobamato en dosis de 6,4 ó 3,2 grs. al día. Las observaciones clínicas demostraron intensos efectos sedantes durante los tres primeros días, ya que 35 de los 47 enfermos mostraron inestabilidad en la marcha o incapacidad para andar sin caerse. Al cabo de cuarenta días pasan a todos los enfermos subrepticamente al régimen de placebos y entonces aprecian un síndrome de abstinencia en 44 de los 47 enfermos que habían recibido previamente el meprobamato. El síndrome típico de supresión exhibía diversos grados y ataxia. En ocho enfermos se vió un cuadro de alucinosis con marcada ansiedad y temblores, que simulaba el delirium tremens; tres enfermos presentaron ataques de gran mal. Los efectos y el síndrome de supresión del meprobamato fueron estadísticamente significativos. Concluyen que el meprobamato simula estrechamente los efectos de los barbitúricos, pero que muestra ventajas sobre éstos. Aconsejan comenzar lentamente la administración de la droga y ulteriormente disminuirla, también lentamente, para impedir la presentación de los síntomas de supresión.

Novobiocin en la meningitis estafilocócica.—Administrar GIUSTI y MORI (*Riv. Clin. Pediat.*, 61, 177; 1958) el novobiocin en dosis diarias de 10-40 mgrs. por vía ventricular, lumbar o intracisternal, junto con la vía oral, a seis enfermos con meningitis estafilocócica, de los que cuatro eran niños, un adolescente y un adulto. En dos enfermos se trataba de la forma primaria de la enfermedad y en los cuatro restantes de una complicación purulenta de una meningitis tuberculosa activa. El novobiocin, combinado con otros antibióticos, produjo una remisión completa de la enfermedad en el plazo de seis a ocho días del tratamiento. No se observaron efectos colaterales después de la supresión de la quimioterapia. Los autores creen que la meningitis estafilocócica puede ser tratada in situ, y que el novobiocin es superior a todos los restantes antibióticos, con la excepción de la eritromicina.

Yodo radioactivo en la angina pectoris.—Se refieren SEGAL y cols. (*Am. J. Cardiol.*, 1, 671; 1958) al tratamiento de 65 enfermos eutiroides con angina pectoris intratable. Se obtuvieron excelentes resultados, con desaparición del dolor y reanudación de vida normal en 15 enfermos, a quienes se dió una dosis de 24 mc. de I^{131} y que retenían 12,5 mc. del