

tipo de encefalopatía. El tratamiento con ACTH y cortisona consiguió una rápida mejoría de los síntomas.

**Diclorfenamida en el tratamiento de la acidosis respiratoria.** — THOMPSON, RICHARDSON y WINGO (*Am. J. Med. Sci.*, 236, 603, 1958) describen el efecto de la diclorfenamida, un potente inhibidor de la carbónicoanhidrasa en el tratamiento de 8 casos de enfisema pulmonar crónico con acidosis respiratoria. Durante un período de tratamiento de diez días se vio una disminución en el contenido de  $\text{CO}_2$  arterial con un descenso concomitante en el  $\text{pCO}_2$ , de forma que el pH se hizo estable o tendió a aumentar después de la depresión inicial. Asimismo se vio que aumentaba la saturación arterial de oxígeno, la reserva alcalina y los cloruros, no modificándose el sodio y el potasio. Se vio un aumento en la eliminación de sodio, potasio, carbónico y cloro por la orina. Al tiempo se apreció una mejoría clínica significativa en todos los casos. Por ello, concluyen que la diclorfenamida, en unión con los métodos actuales de tratamiento parece constituir un método utilizable para el tratamiento de los enfermos con enfisema pulmonar crónico y acidosis respiratoria.

**Fibrinolisis en la trombosis.** — SOKAL, AMBRUS y AMBRUS (*J. Am. Med. Ass.*, 168, 1.314, 1958) han estudiado en varios enfermos la posibilidad de disolver un trombo reciente mediante la administración intravenosa de una enzima fibrinolítica. Al tiempo, han realizado 114 infusiones de fibrinolisis a 37 voluntarios, la mayoría de los cuales tenían cáncer incurable. En 13 episodios de tromboflebitis aguda ocurridos en 10 enfermos, se vio la resolución com-

pleta en 5 de los 8 casos en los que la edad del trombo era de tres días o menos; cuando se produjo la mejoría, la pauta de respuesta fue muy uniforme, mejorando el dolor en las primeras veinticuatro horas, recuperándose el color normal y desapareciendo el dolorimiento inmediatamente después, con reducción paulatina del edema en pocos días. La fibrinolisis fue totalmente ineficaz cuando se administró una semana o más después de la primera manifestación de la trombosis y, además, impide la formación de trombos frescos. Subrayan que el mecanismo de su acción sobre los coágulos sanguíneos "in vitro", así como las experiencias clínicas referidas, hablan en favor de la administración simultánea de anticoagulantes con fibrinolisis en el tratamiento de las trombosis agudas.

**Ristocetina en la endocarditis estafilocócica.** — WEBER (*J. Am. Med. Ass.*, 168, 1.346, 1958) ha tratado con ristocetina y eritromicina dos casos de endocarditis bacteriana estafilocócica, consiguiendo la curación clínica y bacteriológica. En ambos enfermos se produjo una intensa leucopenia con neutropenia después de la administración de 44 y 42 gramos, respectivamente, de ristocetina en trece días; no se alteraron las cifras de hemoglobina ni los recuentos de plaquetas; los recuentos de blancos se normalizaron gradualmente. También se produjo una tromboflebitis en ambos enfermos durante la administración intravenosa del antibiótico; esta tromboflebitis fue intensa y responsable de la persistencia de la fiebre en uno de los enfermos. Concluye que la ristocetina es un antibiótico eficaz en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas.

## EDITORIALES

### EFFECTO ULCEROGENO DEL TRATAMIENTO CONTINUADO CON PREDNISONA

El concepto de que los esteroides intervienen en la producción de úlceras viscerales procede de dos orígenes. En primer lugar, los autores que han presentado datos experimentales y proponen una teoría endocrina por la patogenia de la úlcera péptica, y en segundo lugar, los datos clínicos que indican la producción o exacerbación de la úlcera péptica durante los estados de hipercorticalismo provocados por la droga.

El concepto hormonal de la úlcera péptica fue señalado por GRAY y cols., quienes demostraron aumento de la actividad gástrica después de la administración de corticoesteroides, midiéndolo por un aumento en la eliminación de uropepsina urinaria, así como aumento de la secreción de clorhidrato y pepsina; la vagotomía no modifica tales alteraciones, indicando la ausencia de un control neurógeno. Pensaron que el stress aumenta la secreción gástrica con posterior producción de úlcera a través del eje hipotálamo, hipófisis y suprarrenal. De acuerdo con este concepto estaría la clínica, señalando que es muy rara la úlcera en los addisonianos y frecuente en el síndrome de Cushing. Sin embargo, a este concepto endocrino se ha opuesto que la determinación de uropepsina es un método inseguro, ya que su eliminación es inconstante y hay fluctuaciones amplias de las

cifras. Asimismo, otros autores no han podido ver variaciones en el volumen, acidez y producción enzimática tras el tratamiento con hormonas corticales. Asimismo, la incidencia de úlceras en perros sometidos a la experiencia de Mann-Williamson no aumenta por el tratamiento con ACTH o cortisona. Estadísticas más intencionadas no han podido ver un aumento en la incidencia de úlcera péptica en el síndrome de Cushing.

En cuanto a los datos clínicos de enfermos sometidos a terapéutica con esteroides, son en la literatura muy confusos. Es por ello que MELTZER y cols. han realizado un estudio de dos grupos de enfermos: Uno, de 55 enfermos, que venían siendo tratados con prednisona, y otro, de 60, estudiado antes de iniciar este tratamiento. En el primer grupo pudieron ver que la incidencia de úlcera péptica era de 10,9 por 100, de la cual consideran que el 3,6 por 100 se produjo durante un promedio de 11,2 meses de terapéutica con promedio de 13,8 miligramos diarios de prednisona. En el segundo grupo la incidencia total antes y después de la terapéutica (5,2 meses con promedio de 14,2 mg. diarios) fue la misma (10 por 100), pero la incidencia de formación de nuevas úlceras o reactivación de las antiguas fue cero. Combinando ambos grupos se completa un total de 115 enfermos, de los que sólo dos mostraron úlcera péptica activa, lo que supone una incidencia del 1,7 por 100.

Es, por lo tanto, importante comparar la incidencia

del grupo de enfermos tratados con esteroides con la incidencia de úlcera péptica en la población general. Aunque no se pueden obtener datos muy exactos sobre este último grupo, se ha presumido que el 5-10 por 100 de la población puede desarrollar úlcera péptica durante su vida. Sobre la base de este estudio parece que la incidencia total de úlcera péptica durante la terapéutica esteroidea no es más alta que la que cabría esperar de la población general, y el hecho de que no se desarrollaran nuevas úlceras en un grupo controlado habla en contra de la posibilidad de que la prednisona pueda ser ulcerógena.

De los 12 enfermos con evidencia radiográfica de úlcera (ambos grupos) sólo un enfermo mostró signos de reactivación mientras recibía los esteroides, lo que supone un índice de recidivas del 8,3 por 100 con un promedio de 10,1 meses de terapéutica; considerando la historia natural de la enfermedad, esta incidencia es evidentemente inferior al porcentaje posible de recidivas, que generalmente se establece aproximadamente en el 40 por 100 en un año.

En conclusión, MELTZER y cols. señalan que los hallazgos de su estudio no apoyan la teoría corticovisceral de producción de la úlcera y que considerando que la actividad cortical promovida por las drogas es probablemente de potencia muy superior a la actividad provocada por el stress, parece invértil que tales rasgos endocrinos puedan tener habitualmente significación en la etiología de la enfermedad ulcerosa.

#### BIBLIOGRAFIA

MELTZER, L. E., BOCKMAN, A. A., KANENSON, W. y COHEN, A.—*Gastroenterology*, 35, 351, 195.

#### ACTH Y ESTEROIDES PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ICTERICIA "OBSTRUCTIVA"

La ictericia como consecuencia de hepatitis con retención biliar prolongada o como complicación de la terapéutica con cloropromazina y otras drogas puede tener rasgos clínicos y bioquímicos indiferenciables de los que corresponden a la obstrucción biliar extrahepática. Existen observaciones de que la administración de ACTH o esteroides durante cuatro a siete días, al influenciar la cifra de la colemia, podría establecer una distinción entre estos dos grupos de procesos, ya que si bien descende en los casos de hepatitis, en cambio no se influencia en la ictericia obstructiva extrahepática. No obstante, se ha podido ver que la ACTH y esteroides en la hepatitis tienen un efecto muy variable y que, por el contrario, puede verse una reducción considerable de la colemia en la obstrucción biliar extrahepática.

SUMMERSKILL y AVERY JONES se plantean recientemente este problema y comunican sus resultados en 12 enfermos con ictericia obstructiva de causa no conocida. Estos hallazgos coinciden con las observaciones previas de que la ACTH y esteroides influencian la ictericia, tanto de la hepatitis como de la obstrucción extrahepática, y van en contra de la conclusión de que las drogas no tengan aplicación con el fin del diagnóstico diferencial entre los dos procesos; así, cuatro de cinco enfermos con ictericia obstructiva intrahepática por hepatitis mostraron reducciones en las cifras de colemia superiores a las que se produjeron en enfermos con obstrucción extrahepática por tumor. La cifra "crítica" en sus casos supuso un descenso en la bilirrubina del suero del 8 por 100 ó más al día en un período de cuatro a ocho días y la revisión de los estudios previos en enfermos con obstrucción biliar extrahepática demuestran que esta respuesta a la ACTH es muy rara en tales casos. Sin embargo, la importancia práctica del procedimiento reside en la administración continuada de las drogas a aquellos que han demostrado una respuesta definida a la prueba inicial, ya que la mejoría sostenida permite un diagnóstico

fidedigno de hepatitis. La ACTH o los esteroides constituyen el tratamiento de elección para tales enfermos, aunque la mejoría histológica no vaya paralela a la recuperación clínica o bioquímica.

El fracaso en la mejoría con el tratamiento no excluye el diagnóstico de hepatitis, aunque no pueda explicarse la respuesta variable de los enfermos con este proceso a la terapéutica esteroidea. En la hepatitis por virus puede existir cierta proporción de enfermos con rasgos clínicos, bioquímicos e histológicos variables de obstrucción y éstos son los que dominan el cuadro. De esta manera, seis enfermos con estos hallazgos "colangiolíticos" respondieron al ACTH muchísimo mejor que los 49 enfermos restantes de hepatitis del grupo observado por SEGOROV y cols.; igualmente otros autores han comentado la rápida mejoría en los casos de hepatitis con rasgos obstructivos tras la terapéutica con ACTH.

Esta susceptibilidad de los enfermos con hepatitis y retención biliar intrahepática a responder al ACTH explica probablemente el éxito de estas hormonas como prueba diagnóstica para la ictericia obstructiva en estos casos. Ciertas drogas, especialmente la cloropromazina, pueden producir rasgos idénticos de retención biliar intrahepática prolongada, pero esto se demuestra fácilmente interrogando al enfermo o a su médico; en cuanto al efecto del ACTH o esteroides sobre la ictericia de este tipo los resultados han sido muy variables. Además, es verosímil que existan otros agentes que produzcan el síndrome de retención biliar intrahepática, y así, vemos algunos enfermos en los que no puede encontrarse un factor decisivo.

Sigue siendo incierto el modo de acción de la ACTH y esteroides en cuanto a su efecto reductor de la colemia. El concepto original de una acción colerética puede invalidarse por la observación de que la prednisona o cortisona no originan un aumento en el urobilinógeno y bilirrubina fecales, a pesar de la reducción de las cifras de bilirrubina en el suero y en la orina. Ocasionalmente el tratamiento puede coincidir con una mejoría espontánea de la ictericia. De otra manera, cabe concebir la desviación del metabolismo de la hemoglobina a compuestos que no reaccionan con el reactivo diazoico o que aumentaron el depósito de bilirrubina en el sistema reticulonodular y otros tejidos, pero la disminución coincidente en este trabajo de las cifras de fosfatasa alcalina en el suero, que se piensa se elimina fundamentalmente por la bilis, son más compatibles con un aumento en la actividad excretoria. Añaden dichos autores que la utilidad del ACTH y esteroides para la diferenciación entre ictericia intra y extrahepática les ha animado a incorporar esta prueba en la investigación de la ictericia obstructiva de causa insegura. Después de haberse hecho las investigaciones habituales, realizan un ensayo de cinco días con ACTH o esteroides si el diagnóstico sigue dudoso. Consideran que la prednisona por vía oral (20 miligramos diarios) puede ser la droga de elección, ya que llega directamente al hígado por la sangre portal, mientras que el ACTH tiene la desventaja de la potencia variable en relación con el lote de los preparados. Si se obtiene una respuesta favorable con esta medida, entonces debe continuarse el tratamiento. En los enfermos que no responden, y en los que no hay contraindicación hematológica, puede realizarse la biopsia hepática con menor peligro que la laparotomía en un enfermo icterico.

Desgraciadamente, los casos que son equívocos desde el punto de vista clínico y bioquímico tienen frecuentemente rasgos histológicos inespecíficos. Sin embargo, la dilatación de los grandes conductos biliares intrahepáticos y la extravasación de bilis sugieren la obstrucción extrahepática, mientras que la existencia de lesión hepatocelular y la infiltración celular habla en favor de la hepatitis; además, puede demostrarse en la biopsia una cirrosis u otra lesión no sospechada. Si el diagnóstico permanece dudoso todavía, la laparotomía con coangiografía pueden resolver las dudas. Hay que reconocer que la ictericia obstructiva no es peligrosa y puede esperarse razonablemente unas ocho semanas a que se produzca una posible mejoría, mientras que en los casos de hepatitis la operación se tolera peor. En ocasiones, es inevitable la laparotomía, como por ejemplo, en enfer-

mos en los que ulteriormente se demuestra que tenían una hepatitis, pero en los que la ausencia relativa de lesión hepacelular y la falta de datos clínicos, bioquímicos e histológicos, permite probablemente a estos enfermos soportar la operación mejor que otros con el mismo proceso, pero rasgos distintos.

## BIBLIOGRAFIA

SUMMERSKILL, W. H. J. y AVERY JONES, F.—*Brit. Med. J.*, 2, 1.499, 1958.

ANEMIA MEGALOBLASTICA DEL EMBARAZO  
Y PUERPERIO

Señalan GILES y SHUTTLEWORTH la apreciación en su región de Inglaterra de gran cantidad de enfermas embarazadas con anemia y, además, que una proporción relativamente alta de enfermas que no respondían a la terapéutica con el hierro tenían una médula megaloblástica. En vista de ello, al comienzo de 1957 iniciaron una investigación de la anemia del embarazo con el fin de averiguar la incidencia de anemia megaloblástica del embarazo y puerperio, al tiempo encontrar un medio útil y seguro para el diagnóstico de tales casos y, finalmente, buscar las líneas que contribuirían a aclarar la etiología de la enfermedad. Durante este periodo han estudiado 474 casos de anemia de embarazo tardío y puerperio por medio de la punción esternal, recuentos sanguíneos y determinaciones del hierro en el suero; de todos estos casos, en 90 se encontró una médula megaloblástica, de los cuales 28 durante el puerperio. Todos los casos fueron tratados con ácido fólico y la crisis reticulocitaria y el descenso en la cifra de hierro en el suero reflejaron la respuesta al tratamiento en la mayoría de las enfermas. Han podido ver que las anemias con una hemoglobina inferior al 45 por 100 eran con mayor frecuencia megaloblásticas que normoblasticas. En el 37 por 100 de los casos se vio aquilia y estaba alterada la absorción de grasas en cuatro casos. No han visto incidencia estacional, el promedio de edad de sus enfermas era de 28,9 años y el 80 por 100 de las mismas eran multiparas. Fueron raros los síntomas gastrointestinales y la incidencia de complicaciones no fue sustancialmente mayor que en las anemias normoblasticas. En el 42 por 100 de las mujeres la dieta era pobre en comparación con el 12 por 100 de los casos de anemia normoblastica y el 4 por 100 de los controles sanos; la diferencia era incluso mayor al hacer la comparación respecto a la ingestión de carne. No han encontrado factores locales que expliquen esta alta incidencia en sus casos.

Como resultado de este estudio ha podido estimarse con exactitud razonable la incidencia de anemia megaloblástica del embarazo. Para algunos autores esta proporción puede ser extraordinariamente alta y plantea el problema de si existiría en el resto del país una incidencia similar. Piensan que apurando los medios diagnósticos la incidencia que actualmente se encuentra en las estadísticas puede aumentarse considerablemente. Pienzan que debe hacerse el tratamiento de rutina con ácido fólico a todas las mujeres durante el último trimestre del embarazo; en este sentido, LOWENSTEIN y cols. no han visto más casos del proceso después de adoptar dicha terapéutica. Al tiempo, señalan que si no hay facilidades para un examen hematológico completo debe administrarse ácido fólico a todos los casos de anemia en el embarazo tardío que no responden rápidamente al hierro. Es debatible si deben administrarse pequeñas dosis de vitamina B<sub>12</sub> en adición al ácido fólico en las enfermas de los grupos de edad más alta, puesto que el ácido fólico sólo está contraindicado en la anemia perniciosa.

El cuadro hemático en la anemia megaloblástica del embarazo rara vez proporciona un diagnóstico definido. En presencia de una intensa anemia, el estudio de los

frotis puede demostrar megaloblastos y, así, obviar la necesidad de una punción esternal, pero en la mayoría de los casos este último procedimiento es necesario y puede realizarse con facilidad. Las determinaciones de hierro en el suero y los recuentos de reticulocitos ayudan a confirmar el diagnóstico y a valorar la respuesta al tratamiento. Es aconsejable la prueba de la histamina, especialmente en mujeres de más de treinta años, para detectar la presencia de ácido clorhídrico libre, lo cual elimina la presencia de una anemia perniciosa.

En cuanto a la patogenia de la enfermedad se han expuesto diferentes puntos de vista. Debido a la alta incidencia de casos en los que se asocia una dieta pobre durante el embarazo, es lógico señalar a esta forma de anemia como una enfermedad carencial que se precipita por el aumento en las exigencias de ácido fólico por el feto en crecimiento rápido; esto se refleja en las cifras de ácido fólico en el suero de los recién nacidos y el aumento de la frecuencia de la enfermedad en los embarazos gemelares. Sin embargo, esto no constituye la única explicación, puesto que se presentan anemias megaloblásticas en las enfermas que han tomado una dieta perfectamente buena durante el embarazo y, al contrario, existen mujeres que no toman más que pan y patatas y en cambio conservan una hemopoiesis normal.

También la enfermedad puede deberse a una absorción defectuosa del ácido fólico durante el embarazo y los diferentes estudios realizados son totalmente discordantes, aunque la determinación de las cifras de ácido fólico en el suero en embarazadas con y sin anemia megaloblástica sugiere que se debe a un empeoramiento en la absorción de esta vitamina, incluso en los embarazos normales o aparentemente normales.

Otros autores han explicado la etiología de la anemia en términos de resistencia a la acción del ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> durante el embarazo o a la interferencia de factores desconocidos con el metabolismo del ácido fólico, presumiblemente en su conversión a ácido folínico, pero, de todas formas, se ha demostrado que dosis muy pequeñas de ácido folínico son eficaces para establecer una eritropoyesis normoblastica y que algunos casos no requieren, incluso, una dosis de mantenimiento.

Como se demostró que el ácido ascórbico es necesario para la reducción del ácido fólico a folínico, algunos autores tratan ahora la anemia del embarazo con grandes dosis de vitamina C; sin embargo, se ha visto que el papel de la vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y ácido ascórbico en el mantenimiento de la eritropoyesis normal y del metabolismo nucleico general es extremadamente complejo y hasta que se conozca la interrelación exacta de todos estos factores es inverosímil que se comprenda totalmente la etiología de la anemia megaloblástica del embarazo.

BADENOCH y cols. han postulado que la infección y la toxemia preeclámptica predisponen a la anemia megaloblástica al interferir con la absorción o utilización del ácido fólico; sin embargo, en los casos de GILES y SHUTTLEWORTH la incidencia de sepsis e infección urinaria era muy baja y la anemia generalmente precedió a los signos de preeclampsia, la que, además, se presenta tan frecuentemente en las anemias normo como en las megaloblásticas; esto sugiere que la anemia "per se" predispone a la toxemia preeclámptica más bien que ésta última interfiera con la eritropoyesis normal.

A la luz de los conocimientos actuales parece razonable señalar a la anemia megaloblástica del embarazo como un grupo de procesos relacionados y no como una entidad única. En algunos casos la dieta pobre, especialmente en proteínas animales, desempeña indudablemente una gran parte en la etiología de la enfermedad; en otros, una mala absorción del ácido fólico puede agudizarse como resultado de las altas exigencias del feto, y, por último, la incapacidad para utilizar el ácido fólico puede producir la anemia megaloblástica. En suma, uno o todos estos factores enunciados pueden actuar en un caso particular.

## BIBLIOGRAFIA

GILES, C. y SHUTTLEWORTH, E. M.—*Lancet*, 2, 1.341, 1958.