

REVISIONES TERAPEUTICAS

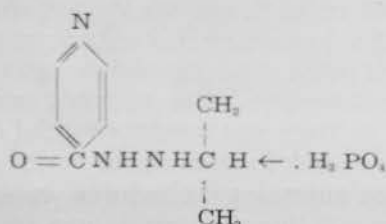
IPRONIAZIDA

JOSÉ L. PELÁEZ CUETO.

Clinica Médica Universitaria del Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

La iproniazida es el fosfato de l-isonicotinil-isopropil hidrazida (fig. 1), y fue descubierta en el año 1951 por el doctor H. H. FOX en los laboratorios Hoffmann-la Roche cuando se hallaba trabajando en la síntesis de nuevos productos para el tratamiento de la tuberculosis. Se introdujo originalmente en el tratamiento de esta enfermedad (GRUNBERG y SCHNITZER¹, BOSWORTH, WRIGHT, FIELDING y WILSON²), pero por su acción estimulante central, que podía desembocar en una franca psicosis, fue pronto abandonada (SELIKOFF, ROBITZEK y ORNSTEIN³, O'CONNOR, HOWLETT y WAGNER⁴, COATES, BRICKMAN y MEADE⁵), dando preferencia así a la isoniazida.

En abril de 1957 tres grupos de investigadores dieron a conocer, en una reunión de la American Psychiatric Association, los resultados obtenidos con



esta droga en diversos estados depresivos. KLINE, SAUNDERS y LOOMER la señalaron como de cierta eficacia en los enfermos con depresión. CRANE notó cambio del carácter en los enfermos tuberculosos que tomaban iproniazida. SCHERBEL, SCHUCHTER y HARRISON vieron que los enfermos con artritis reumatoide que tomaban el medicamento, mejoraban extraordinariamente.

Desde estas comunicaciones se generalizó el empleo de la iproniazida en el tratamiento de diversas afecciones psiquiátricas.

Fue un hecho casual el que dio lugar a que esta nueva droga se usara en la terapéutica de la angina de pecho. A mediados de 1957, CESARMAN⁶ observó la desaparición del dolor en un enfermo que padecía depresión y angor pectoris, y al que se había administrado la droga, y que reaparecía con igual intensidad al suspenderle la administración del fármaco. Este hecho le llevó a ensayar el medicamento en otros enfermos anginosos, encontrando en todos ellos el resultado conseguido en el primero. Uno de estos pacientes refirió al doctor COSSIO, de la Argentina, que, habiendo sido tratado en Méjico por el doctor CESARMAN con iproniazida, le habían desaparecido los dolores, lo que motivó que este autor, sin conocer las experiencias que estaban desarrollando en Méjico, iniciara otras en Buenos Aires⁷.

Los jalones que acabamos de referir, y el hecho demostrado por ZELLER y colaboradores⁸, en 1952, de que la iproniazida inhibe la monoamino oxidasa, marcan las tres direcciones en que se ha orientado el extraordinario e intenso estudio que ha alcanzado

la iproniazida: *tratamiento de diversas psicosis, tratamiento de la angina de pecho e investigación de papel de ciertas aminas: noradrenalina y serotonina.*

Estudios bioquímicos y mecanismo de acción.

La hipótesis general que se ha lanzado sobre el mecanismo de acción de la iproniazida es la siguiente: la adrenalina, noradrenalina y serotonina intervienen normalmente en el estado de alerta y vigilia, estimulando los centros nerviosos; la degradación metabólica de estas aminas se lleva a cabo, entre otras enzimas (citocromo oxidasa, DOPA oxidasa y conjugasas), principalmente por la monoamino oxidasa (MAO), lo que hace que cuando la actividad de esta última se halle aumentada, sea baja la concentración de noradrenalina y 5-hidroxitriptamina en el cerebro; si contamos con una droga, la iproniazida, que inhiba la actividad de la MAO, aumentará el nivel de estas aminas simpaticomiméticas, y obtendremos los resultados de una estimulación del S. N. C.

La monoamino oxidasa fue descubierta en el año 1928 por BERMHEIN⁹, y se encuentra en cantidades significativas en los túbulos renales, hígado, mucosa intestinal y cerebro, y en pequeñas cantidades en otros órganos y tejidos. ZELLER⁸ y¹⁰ demostró la inhibición de la MAO por la iproniazida, y también que esta inhibición no sólo se realiza "in vitro", sino "in vivo".

Sus experiencias demuestran que después de la administración de 10 miligramos de la droga por kilogramo de peso, a ratas, la actividad de la MAO en el hígado homogeneizado, mitocondrias de hígado y cerebro, está muy baja cuando se compara con los animales control. La inhibición es irreversible.

BLASCHKO y colaboradores¹¹ demostraron que la MAO oxida la adrenalina, y que la efedrina inhibe la oxidación por competición¹², y GALDUM y KWIATKOSKI¹³, que esta inhibición lleva como resultado la acumulación de adrenalina y noradrenalina liberada en los nervios simpáticos. A este respecto, es interesante señalar los trabajos de FRIEND y colaboradores¹⁴, que pensaron que si la MAO juega un papel importante en la inactivación de la noradrenalina en los normales, su inhibición por la iproniazida debe resultar en una potenciación de los efectos fisiológicos de ésta sobre el pulso, presión arterial, etc., y que deberían encontrarse aumentados sus niveles plasmáticos, y de eliminación por la orina, especialmente después de una infusión intravenosa. Los autores hicieron un estudio en 10 sujetos normales, con inyección intravenosa de noradrenalina, antes y después de la administración de iproniazida (10 miligramos/Kg. de peso), y demostraron que el pulso, presión arterial, niveles plasmáticos y eliminación por la orina, no sufrían ningún cambio. Para explicar esta discrepancia sugieren la hipótesis de que, a semejanza con lo que ocurre en los estudios con serotonina¹⁵ pudiera ser que, "in vivo", la iproniazida tuviera efecto sobre el metabolismo de estas aminas en el cerebro, pero ninguno o muy pequeño sobre el metabolismo periférico.

La serotonina se localiza en el cerebro, principalmente en el área hipotalámica; la formación reticular del cerebro medio y los componentes del rinencéfalo, que son consideradas como partes del substrato anatómico de la emoción¹⁶. La oxidación de la 5-hidroxitriptamina por la MAO representa el principal, si no el único, paso inicial de su metabolismo. La administración de una sola dosis grande de iproniazida (100 mgr/Kg. de peso) a animales de experimentación, causa una subida en la serotonina cerebral y un aumento menor en la concentración de noradrenalina¹⁷, sin obtener resultados farmacológicos; menores dosis (25 miligramos por kilogramo de peso) durante tres-cuatro días hacen que en los animales aparezcan signos de excitación, midriasis y otros signos de estimulación simpática, aumentando la concentración cerebral de las aminas simpaticomiméticas dos veces la cantidad normal; con 50 miligramos por kilogramo de peso, diarios, se presenta intensa excitación alrededor del día tercero de la administración, y los niveles de serotonina y noradrenalina aumentan 2-3 veces lo normal. Se demuestra, pues, que existe una relación entre los efectos farmacológicos de la iproniazida y el aumento de los niveles de estas aminas en el cerebro, y no parece que los efectos sobre el cerebro puedan atribuirse a una acción de la droga "per se", ya que la inyección de una sola dosis grande no va seguida de efectos farmacológicos. Otros trabajos demostrando el aumento de los niveles de serotonina y noradrenalina en el cerebro de animales a los que se les administra la droga, han sido comunicados por SPECTOR y colaboradores¹⁸, UDENFRIEND y colaboradores¹⁹, PLETSCHE²⁰ y BERNSOHN y LOZAITYTE²¹, entre otros.

La administración por KABAKOW, WEINSTEIN y ROSS²² de iproniazida a un enfermo con tumor carcinoide le aumentaba la "hiperserotoninemia", con acentuación clínica del "flushing" y de la diarrea. Concomitantemente disminuyó la excreción de ácido 5-hidroxiindol acético (producto final del metabolismo de la serotonina) en la orina, volviendo a elevarse su eliminación cuando se suspendió la medicación. Esta disminución del ácido indolacético en la orina cuando se administra la iproniazida ha sido vista también por otros autores en los animales de experimentación, aunque la serotonina se esté destruyendo en la misma proporción que en los no tratados, y WEISSBACH²³, con serotonina radioactiva, parece haber demostrado otra ruta de metabolismo, diferente del indol acético, en estas condiciones.

Un aspecto muy interesante es el que se refiere a si el beneficio de la administración de iproniazida en el tratamiento de la angina de pecho depende del aumento de estas aminas en el corazón, y PLETSCHE y PELLMONT²⁴ han visto este aumento en experiencias hechas sobre cobayas; la máxima cifra se alcanza a las dieciséis horas de la administración intraperitoneal de 100 miligramos por kilogramo de peso, y el aumento de las catecolaminas permanece elevado ciento veinte horas. ¿Es su causa un aumento del flujo coronario? Pues se sabe que las catecolaminas aumentan el flujo coronario, y se ha demostrado que también tiene esa acción la iproniazida sobre el corazón aislado y perfundido. Pero ello va en discordancia sobre otras acciones: la administración de iproniazida hace caer la presión intraventricular y en la arteria femoral, mientras que la noradrenalina las eleva. En este apasionante problema se han sugerido otras hipótesis: aumento del umbral del dolor por estimulación central²⁵ y aumento de la ef-

ciencia del músculo cardíaco⁶, sin llegar a ninguna conclusión.

Otros problemas del metabolismo de los catecoles, en cuyo estudio ha contribuido la iproniazida, puede verse en los trabajos de AXELROD²⁶ y RESNICK y colaboradores²⁷, y en un reciente editorial del *Lancet*²⁸, LIEPINS y colaboradores²⁹ han demostrado, en experiencias hechas en perros, un aumento de la secreción gástrica cuando a los animales se les administra iproniazida. Pero este aumento no se debe a la inhibición de la MAO, sino de la diamino oxidasa.

INDICACIONES PSIQUIÁTRICAS.

Después de las primeras comunicaciones ya comentadas, KLINE³⁰ ha insistido en los buenos resultados que se obtienen en las depresiones agudas, en las que cree puede reemplazar al electrochoque. Recomienda la administración de 50 miligramos tres veces al día, disminuyendo después la dosis a 10-25 miligramos diarios. Si los síntomas reaparecen, debe aumentarse la dosis de nuevo. Sugiere que los médicos prácticos la empleen en las fases agudas de la depresión, enviando al paciente al especialista si al cabo de unos meses no se obtiene un resultado favorable. ROBIE³¹ ha comunicado su experiencia de 65 casos: 19 con psicosis maniaco-depresiva, 8 con melancolía involutiva, 14 con depresiones diversas, 7 neurosis de obsesión, 11 esquizofrénicos y otras 6 psicosis. La dosis inicial es la misma recomendada por otros autores: 50 miligramos tres veces al día, bajando progresivamente, para alcanzar a la tercera-cuarta semana de tratamiento, una dosis total diaria de 75 miligramos, y al cabo de dos-tres meses, 20-30-40 miligramos diarios. Su experiencia, aunque limitada, le hace decir que esta forma de terapéutica puede ser útil en casos resistentes a otros métodos de tratamiento y, a menos de que haya peligro de suicidio inminente, recomienda que se haya una prueba con iproniazida de cuatro semanas, antes de aplicar el electrochoque, pues éste es el tiempo que ha de pasar antes de que se presente el efecto de la droga.

GOLDMAN³² obtiene buenos beneficios en los enfermos deprimidos y ansiosos. Sin embargo, no ha conseguido mejoría en el tratamiento de las manifestaciones psicóticas en los casos de esquizofrenia crónica, posiblemente porque el proceso ya está muy avanzado.

GEYER³³ trata 32 enfermos con reacciones depresivas y diversos grados de excitación obteniendo buenos resultados y considerándolo un buen coadyuvante de las medidas terapéuticas orgánicas clásicas.

Ciento treinta y un casos, que incluyen 99 depresiones, 24 estados de ansiedad, 6 de obsesión y 2 de anorexia nerviosa, han sido publicados por DALLY³⁴, administrando una dosis inicial diaria de 150 miligramos, que se reduce 50 miligramos cada mes, hasta que el enfermo deja de tomarla. Si experimenta de nuevo síntomas, se aumentan 50 miligramos semanalmente hasta que quede libre de síntomas, descendiendo luego la dosis otra vez. Este autor considera la nueva medicación de utilidad en las depresiones de tipo medio asociadas con pérdida de peso, y encuentra con frecuencia en estos casos una mejoría espectacular. No ha obtenido buenos resultados en la depresión grave, y cree que puede ser peligrosa en los enfermos agitados, en los que piensa debe hacerse sin demora el tratamiento con electrochoque.

MAURER³⁵ ha tratado 57 enfermos psiquiátricos hospitalizados. El 65 por 100 de los enfermos depresivos mejoraron, y, en cambio, 4, de 19, esquizofré-

nicos crónicos, consiguieron beneficios, y en 2 casos de esquizofrenia subaguda se obtuvieron buenos resultados. El autor cree que la principal acción de la iproniazida es la de estimular la actividad mental, aumentando también el apetito y el peso.

LAUER y colaboradores³⁶ han hecho una experiencia administrando iproniazida y l-triptófano a 7 enfermos esquizofrénicos, por un período de seis semanas, encontrando aumento de la actividad y energía, y mejoría en las relaciones sociales, mostrándose los enfermos más afectuosos.

SCHOPBACH³⁷, VOELKEL³⁸ y FORCADA³⁹ han comunicado resultados similares.

Es interesante señalar que KLINE⁴⁰ ha observado que los pacientes con esclerosis en placas a los que se administra la droga, muestran exarcebaciones de su enfermedad, y considera que este hecho pudiera ser útil en la investigación del origen de esta enfermedad.

TRATAMIENTO DEL ANGOR PECTORIS

CESARMAN⁶ emplea la iproniazida como único tratamiento de la angina de pecho en 41 enfermos. Con una dosis de 50 miligramos tres veces al día desaparece el dolor en todos los enfermos entre el cuarto y el doceavo días. Si la droga se interrumpe reaparecen los síntomas al tercero-octavo días, volviendo a desaparecer si se reanuda la administración. La disminución de la dosis a 75 miligramos diarios no tiene, según este autor, efecto sobre el control del síndrome. La prueba de los 2 escalones de Master se vuelve negativa después de que se ha conseguido la respuesta total. La administración prolongada del medicamento (por encima de los cinco meses) no tiene acciones tóxicas importantes.

COSSIO⁴¹ ha comunicado los resultados de una experiencia con 120 enfermos. En 1/3 de los pacientes desapareció total o casi totalmente el dolor entre los tres-siete días, y en otro 1/3 disminuyeron la frecuencia, intensidad y duración de los ataques. Indica dos pautas de tratamiento: dar 50 miligramos tres veces al día y bajar progresivamente a la mínima dosis eficaz, o bien administrar la primera semana 25 miligramos tres veces al día; dar luego, durante un mes, 50 miligramos diarios dos veces al día, y seguir posteriormente con 50 miligramos tres veces al día, hasta que se obtenga la respuesta eficaz.

TOWERS y WOOD⁴² administran 50 miligramos diarios dos o tres veces al día a 40 enfermos con angor que tenían E. K. G. (excepto en 5) de infarto previo o insuficiencia coronaria. Diecisiete casos mejoraron a las dos semanas de tratamiento, y al cabo de un mes la mayoría de los enfermos podían hacer esfuerzos sin que se les presentase el dolor. En cuatro casos no se obtuvo ningún resultado positivo. El E. K. G. se modificó favorablemente en 9, y en la mayoría no sufrió ninguna variación. Creen que la desaparición del dolor entraña el peligro de que los pacientes hagan más esfuerzos y den lugar a la presentación de un infarto de miocardio, y sugieren que no debe emplearse esta medicación en las anginas de pecho de tipo medio.

Cincuenta y ocho hombres y 16 mujeres, con típica historia de angina de pecho, han sido tratados por MASTER²⁵ durante un tiempo que varió de una semana a cinco meses. En 13 casos desapareció el dolor totalmente, y en 28, casi totalmente; en 4 enfermos los resultados fueron dudosos, y en 29 no se obtuvo ninguna mejoría. La dosis fue de 150 miligramos diarios. No sufrieron modificación alguna por el tra-

tratamiento ni el E. K. G. de reposo, ni con la prueba de 2 escalones, de Master.

SCHWEIZER y VON PANTA⁴³ administran 150 miligramos diarios de la droga a 100 enfermos con angor pectoris. En 48 desapareció el dolor, mejorando bastante 49 casos; en 3 la droga no tuvo ningún efecto positivo. La mejoría se notó a los dos-dieciocho días de tratamiento, alcanzándose el beneficio óptimo antes del segundo día, y manteniéndose en 98 pacientes durante todo el período de la experiencia. Después de la suspensión de la iproniazida, el dolor reapareció en 74 enfermos, en un período que varió de diez a veinte días. El E. K. G. de reposo no sufrió alteración alguna en 57 casos, en 30 disminuyeron las alteraciones isquémicas y en cambio empeoraron en 13.

CASELLAS BERNAT⁴⁴ ha publicado 8 casos de insuficiencia coronaria tratados con 150 miligramos diarios. En todos los enfermos habían fracasado los tratamientos anteriores, y el E. K. G. mostraba alteraciones de infarto, bloqueo de rama izquierda o isquemia anterolateral. Se obtuvo en todos los casos una recuperación parcial de la capacidad funcional, y el dolor desapareció generalmente entre el cuarto y el treceavo días de tratamiento. La disminución progresiva de la dosis no hizo desaparecer las molestias, excepto en 1 enfermo.

OTRAS INDICACIONES.

BOSWORTH⁴⁵ ha comunicado buenos resultados en la *tuberculosis cutánea* resistente a la estreptomina, en 1 caso de infección tuberculosa de rodilla también resistente a este antibiótico, en 1 enfermo con tuberculosis y lupus eritematoso y en enfermos con peritonitis y meningitis de la misma etiología. Sin embargo, en esta afección de da preferencia a la isoniazida.

Es beneficiosa, en ocasiones, en *heridas* resistentes a la cicatrización, y puede acelerar la curación de las *fracturas*⁴⁵, aunque puede ser discutido el que su acción en estos casos se deba más a su efecto de euforia, bienestar y estimulante que ejerce sobre los enfermos.

SCHERBEL⁴⁶ ha comunicado buenos resultados en el tratamiento de la *artritis reumatoide*, y cree que ello depende de que mejoran las manifestaciones nerviosas que aparecen en esta enfermedad: cansancio y fácil fatigabilidad, inestabilidad emocional, depresión, anorexia, trastornos vasomotores y atrofia muscular en presencia de lesiones articulares mínimas.

BLEIBERG⁴⁷ ha usado la iproniazida en el tratamiento, solo o combinado, del *acné vulgaris*. Los resultados obtenidos le hacen decir que esta droga es de un valor adyudante en el tratamiento de la afección.

BATEMAN⁴⁸ la ha administrado como tratamiento paliativo de los *enfermos cancerosos*, y encuentra que la administración del medicamento ocasiona mejoría del carácter y aumento de peso, y a veces hace que se pueda disminuir la dosis de narcóticos.

Fundado en la acción hipotensiva que ocasiona el tratamiento con iproniazida, ha sido usada en la *hipertensión arterial* por diversos autores, entre los que mencionamos a HALLWRIGHT⁴⁹, que ha tratado 15 enfermos con dosis de 50 miligramos tres veces al día. La tensión arterial bajó en 14 casos y es descrita como "suave y prolongada", alcanzando su máximo a la cuarta semana, y presentándose principalmente como manifestación postural".

La capacidad de la iproniazida para inhibir la actividad de la monoamino oxidasa fue utilizada por DAWSON y SHERLOCK⁵⁰ para disminuir el nivel de amoníaco sanguíneo en enfermos con lesiones hepáticas, y aunque se consiguió bajar en 13, de 17 enfermos en que se usó, 1 entró en coma hepático.

Se ha hablado de una acción anabólica de la iproniazida, pero más bien parece ser que sus efectos sobre el apetito y peso se deben a la estimulación psíquica que produce el medicamento.

EFFECTOS SECUNDARIOS.

Durante la administración de la iproniazida se producen efectos secundarios que generalmente no tienen graves consecuencias, como son el estreñimiento, sequedad de boca, dificultades en la micción, palpitaciones, edemas periféricos, molestias gástricas, anorexia, dolores abdominales, disturbios en el carácter, diaforesis, visión borrosa, fenómenos de neuritis periférica y cansancio muscular. A veces se presenta hipotensión, con mareos y síncope. Se ha señalado la presentación de anemia hipocrómica. La impotencia es relativamente frecuente y ha sido vista por varios autores.

La más importante de las complicaciones surgidas en el empleo de la iproniazida es la lesión hepática, cuya frecuencia se calcula en 1 caso por cada 2.000 enfermos que reciben la droga, con una mortalidad del 15 por 100⁵¹.

BOSWORTH y colaboradores⁵² encuentran 4 casos de ictericia entre 142 enfermos tratados con iproniazida, y SCHERBEL⁵³ encuentra retención de la bromosulfotaleína y disminución de la colinesterasa, aunque él no ha visto casos de ictericia⁵⁴.

BENAIM y DIXON⁵⁵ han comunicado 2 casos de ictericia entre 60 enfermos tratados; los dos se recuperaron, y en la biopsia de uno de ellos encontraron que se trataba de una ictericia hepatocelular y no obstructiva.

DE VERTEUIL y LEHMANN⁵⁶ describen el caso de una enferma de cuarenta y nueve años, que a las seis semanas de tratamiento con iproniazida desarrolló una ictericia con pruebas de función hepática positivas, y que al quinto día de hospitalización moría en coma hepático. Las alteraciones anatomopatológicas fueron semejantes a las de la hepatitis aguda, y difieren de las que se presentan en el tratamiento con clorpromazina, que tienen el aspecto de una ictericia obstructiva.

FRANTZ⁵⁷ ha publicado la presentación de ictericia fulminante con el cuadro de atrofia amarilla de hígado en un hombre de cuarenta y siete años que recibía la droga, y también describe los hallazgos histológicos como muy parecidos a la hepatitis aguda.

ZETZEL y KAPLAN⁵⁸ han visto 3 casos de ictericia en mujeres que seguían tratamiento con la droga. Las alteraciones macro y microscópicas en un caso fatal corresponden a los de una hepatitis viral fulminante o a la hepatopatía grave que se presenta en la intoxicación por el fósforo o tetracloruro de carbono.

Y PARE y SANDLER⁵⁹ refieren 2 casos de hepatopatía aguda por tratamiento con esta medicación, con recuperación de 1 caso y evolución fatal del otro. Además han visto que entre 29 enfermos en los que se dosificó la transaminasa glutámica oxalacética, aunque no tenían ningún signo ni síntoma de lesión hepática, estaba elevada mientras recibían el medicamento.

POPPER⁶⁰ ha hecho una revisión de 13 biopsias y 16 autopsias practicadas en los Estados Unidos en casos de ictericia por este medicamento. Cree que la dosis administrada no guarda relación con la presentación de la ictericia, y en cuanto a su patogenia piensa que la droga puede actuar activando una hepatitis viral latente, opinión que no comparten la mayoría de los autores.

CONTRAINDICACIONES.

Se recomienda no administrar la iproniazida⁶¹ a enfermos con historia anterior de ictericia o enfermedades hepáticas. No debe darse a sujetos epilépticos ni tampoco a pacientes renales (por el efecto de acumulación). Por la potenciación de sus acciones no debe ser usada junto con alcohol, éter, barbitúricos, meperidina, cocaína ni procaina. Es peligrosa en los sujetos de edad avanzada por el efecto hipotensor, que ocasiona fracturas, etc.

SÍNTOMAS DE SUSPENSIÓN.

En ocasiones se presenta, a las cuarenta y ocho horas de suspender la medicación, dolor de cabeza, sueños exagerados, vértigo, nervosismo, hiporreflexia, irritabilidad, insomnio y depresión. Por ello, la suspensión de la droga debe hacerse de una manera gradual⁶¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. GRUNBERG, E. y SCHNITZER, R. J.—Quart. Bull. Sea View Hosp. 13, 311, 1952.
2. BOSWORTH, D. M., WRIGHT, H. A., FIELDING, J. W. y WILSON, H.—J. Bone and Joint Surg. 35 A, 577, 1953.
3. SELIKOFF, I. J., ROBITZEK, E. H. y ORNSTEIN, G. G.—Quart. Bull. Sea View Hosp., 13, 17, 1952.
4. O'CONNOR, J. B., HOWLETT, K. S. y WAGNER, R. R.—Am. Rev. Tub., 68, 270, 1953.
5. COATES, E. O., BRICKMAN, G. L. y MEADE, G.—Arch. Int. Med., 93, 541, 1954.
6. CESARMAN, T.—Arch. Inst. Card., 27, 563, 1957.
7. COSSIO, P.—Prens. méd. arg., 44, 2.679, 1957.
8. ZELLER, E. A., BARSKY, J., FOUTS, J. R., KIRSCHMEYER, W. F. y ORDEN, L. S.—Experientia, 8, 349, 1952.
9. BERMHEIN, M. H. y HARE, M. L.—Biochem. J., 22, 968, 1928.
10. ZELLER, E. A.—Jour. of Clin. exp. Psychop. and Quart. Rev. of Psych. and Neurol. 19, supl. 1, 27, 1958.
11. BLASCHKO, H., RICHTER, D. y SCHLOSSMANN, H.—J. Physiol., 90, 1, 1937.
12. BLASCHKO, H.—J. Physiol., 93, 7, 1938.
13. GALDUM, J. H. y KWIATKOSKI, H.—J. Physiol., 94, 87, 1938.
14. FRIEND, D. G., ZILELI, M. S., HAMLIN, J. T. y REUTTER, F. W.—J. of clin. exp. psychop. and quart. rev. of psych. and neurol. 19, supl. 1, 61, 1958.
15. UDENFRIEND, S., WEISSBACH, H. y BOGDANSKI, D. F.—J. Pharmac. and exp. Therap., 120, 255, 1957.
16. HIMWICH, H. E.—Science, 127, 59, 1958.
17. SHORE, P. A.—J. of clin. and exp. psychop. and quart. rev. of psych. and neurol. 19, supl. 1, 56, 1958.
18. SPECTOR, S., PROCKOP, D., SHORE, P. A. y BRODIE, B. B.—Science, 127, 70, 1958.
19. UDENFRIEND, S., WEISSBACH, H. y BOGDANSKY, D. F.—Am. New York Acad. Sc., 66, 602, 1957.
20. PLETSCHER, A.—Helv. Physiol. et Pharm. Act., 14, 676, 1956.
21. BERNISOHN, J. y LOZAITYTE, I.—Fed. Proc., 17, 189, 1958.
22. KARAKOW, B., WEINSTEIN, B. y ROSS, G.—Fed. Proc., 17, 382, 1958.
23. WEISSBACH, H.—J. of clin. and exp. psych. and quart. rev. of psych. and neurol. 18, supl. 1, 32, 1958.
24. PLETSCHER, A. y PELLMONT, B.—J. of clin. and exp. psychop. and quart. rev. of psych. and neurol. 19, supl. 1, 163, 1958.
25. MASTER, A. M.—Am. Heart Journal, 56, 570, 1958.
26. AXELROD, J.—J. of clin. and exp. psychop. and quart. rev. of psych. and neurol. 19, supl. 1, 68, 1958.
27. RESNICK, O., FREEMAN, H. y ELMADJIAN, F.—Science, 127, 1.116, 1958.
28. EDITORIAL.—Lancet, 1, 1.080, 1959.
29. LIEPINS, K. W., IVY, A. C. y SUZUKI, R.—Am. J. of Physiol., 195, 209, 1958.
30. KLINE, N. S.—J. of clin. and exp. psychop. and quart. rev. of psych. and neurol. 18, supl. 1, 72, 1958.
31. ROBIT, T. R.—J. of clin. and exp. psychop. and quart. rev. of psych. and neurol., 19, supl. 1, 90, 1958.
32. GOLDMAN, D.—J. of clin. and exp. psychop. and quart. rev. of psych. and neurol. 19, supl. 1, 80, 1958.

33. GEYER, H. W.—J. of clin. and exp. psychop. and quart. rev. of psych. and neurol. 19, supl. 1, 86, 1958.
34. DALLY, P. J.—Brit. Med. Jour., 1, 1,338, 1958.
35. MAURER, H.—Schweiz. Mediz. Wochens., 88, 617, 1958.
36. LAUER, J. W., INSKIP, W. M. BERNSTERN, J. y ZELLER, E. A.—Arch. of neurol. and psych., 80, 122, 1958.
37. SCHOFAC, R. R.—Am. J. Psych., 114, 838, 1958.
38. VOELKEL, A.—Comunicación presentada al II Congreso Internacional de Psiquiatría, Septiembre 1957, Zurich.
39. FORCADA, A.—Comunicación al IV Congreso Internacional de Psicoterapia, Barcelona, Septiembre 1958.
40. KLINE, N. S.—J. of exp. and clin. psychop. and quart. rev. of psych. and neurol. 19, supl. 1, 183, 1958.
41. COSSIO, P.—Am. Heart Jour., 56, 113, 1958.
42. TOWERS, M. K. y WOOD, P.—Brit. Med. Jour., 2, 1,067, 1958.
43. SCHWEIZER, W. y PANTA, P.—Schweiz. Med. Wochens., 88, 882, 1958.
44. CASILLAS BERNAT, A.—Med. Clin., 30, 322, 1958.
45. BOSWORTH, D. M.—J. of clin. and exp. psychop. and quart. rev. of psych. and neurol., 19, supl. 1, 11, 1958.
46. SCHERBEL, A. L.—J. of clin. and exp. psychop. and quart. rev. of psych. and neurol. 19, supl. 1, 118, 1958.
47. BLEIBERG, J.—J. of clin. and exp. psychop. and quart. rev. of psych. and neurol. 19, supl. 1, 126, 1958.
48. BATEMAN, J.—J. of clin. and exp. psychop. and quart. rev. of psych. and neurol. 19, supl. 1, 123, 1958.
49. HALLWRIGHT, G. P.—New Zeland. Med. J., 57, 213, 1958.
50. DAWSON, A. M. y SHERLOCK, S.—Lancet, 1, 1,332, 1957.
51. EDITORIAL.—New Eng. J. of Med., 258, 1,225, 1958.
52. BOSWORTH, D. M., WRIGHT, H. A., FIELDING, J. W. y WILSON, H. J.—J. Bone and Joint Surg., 35, 577, 1953.
53. SCHERBEL, A. L.—Cleveland Clin. Quart., 24, 90, 1957.
54. SCHERBEL, A. L.—J. of clin. and exp. psychop. and quart. rev. of psych. and neurol., 19, supl. 1, 118, 1958.
55. BENAIM, S. y DIXON, M. F.—Brit. Med. Jour., 1, 1,068, 1958.
56. DE VERTEUIL, R. L. y LEHMANN, H. E.—Canad. Med. Ass. J., 78, 131, 1958.
57. FRANTZ, A. G.—J. Am. Med. Ass., 167, 987, 1958.
58. ZETZEL, L. y KAPLAN, H.—New Eng. J. Med., 258, 1,209, 1958.
59. PARE, C. M. B. y SANDLER, M.—Lancet, 1, 282, 1959.
60. POPPER, H.—J. Am. Med. Ass., 168, 2,235, 1959.
61. COUNCIL ON DRUGS.—J. Am. Med. Ass., 168, 286, 1958.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Prednisolona en el anemia asociada con macroglobulinemia.—PITNEY y colaboradores (*Brit. Med. J.* 2, 1,508, 1958) han ensayado los efectos de la prednisolona en un caso de macroglobulinemia que mostraba una intensa anemia. La dosis utilizada fue al principio de 40 miligramos diarios, que se redujo rápidamente a la mitad. Con ello se consiguió no solamente hacer desaparecer la anemia, sino que también se observó la disminución de las cifras de las macroglobulinas en sangre.

Ictericia por iproniazida.—POPPER (*J. Am. Med. Ass.*, 168, 2,235, 1958) ha realizado el estudio de las biopsias hepáticas en 27 enfermos que desarrollaron ictericia después de haber tomado iproniazida en dosis totales de 600 a 19,200 miligramos durante períodos de tratamiento entre cuatro y ciento veintiséis días. En el estudio histológico se apreció una hepatitis necrótica diseminada grave con o sin necrosis, y en el estudio de autopsia de 16 casos se vio una hepatitis necrótica masiva aguda o una hepatitis subaguda con colapso masivo y submasivo. Clínicamente, los hallazgos fueron los de una hepatopatía parenquimatosa difusa, la mayoría sin fiebre, corrientemente con hepatomegalia y terminando en coma hepático en los casos fatales. En algunos casos la ictericia apareció hasta veinte días después de haber suspendido la terapéutica. Considera dicho autor que la iproniazida pudo activar una hepatitis viral subclínica previamente existente o bien que fuese capaz de producir alteraciones morfológicas estrechamente similares a las de la hepatitis viral. Subraya que en uno u otro caso es necesario tener presente la posibilidad de provocar una forma insidiosa de hepatopatía con alta mortalidad por la administración de iproniazida.

Púrpura por clorotiazida.—Hasta el presente sólo se han registrado efectos colaterales de clorotiazida

en relación con el desequilibrio hidroelectrolítico que puede provocar esta droga. Recientemente, JAFFE y KIERLAND (*J. Am. Med. Ass.*, 168, 2,264, 1958) describen dos casos observados en la Clínica Mayo, que desarrollaron un cuadro de púrpura trombopénica a los dos días de administrar la droga en un caso, y a los seis meses, en el otro.

Andrógenos locales en el síndrome de kraurosis leucoplasia vulvar.—RICHARDSON y WILLIAMS (*Am. J. Obst. Gynec.*, 76, 791, 1958) han tratado 25 enfermas con kraurosis, leucoplasia o ambos procesos mediante la aplicación local de propionato de testosterona en aceite. Todas las enfermas observaron una mejoría sintomática satisfactoria en cuanto al prurito e irritación al cabo de una a seis semanas, lo que se acompañó de la curación de las abrasiones y fisuras; regresaron las grandes placas leucoplásicas, aunque algunas exigieron varios meses. Al suspender la terapéutica reaparecieron los síntomas. No se registraron efectos colaterales.

Temaril, un nuevo antiprurítico oral.—En 90 enfermos con prurito intenso refractario total o parcialmente a las otras formas de terapéutica, WILLIAMS (*Northwest Med.*, 57, 1,162, 1958) ha utilizado el nuevo antiprurítico trimeprazina (temaril), que es el tartrato de la dl-10-(3-dimetilamino-2-metilpropil)-fenotiazina. La dosis inicial consistió en un comprimido de 2,5 miligramos, dos o tres veces al día. Como único efecto colateral pudo observarse la somnolencia, pero que podía suprimirse en gran parte tomando la droga inmediatamente antes de las comidas. La impresión del autor es que la trimeprazina es un antiprurítico eficaz por vía oral y que puede administrarse en pequeñas dosis diarias; no produce efectos colaterales serios, incluso en administraciones prolongadas, y permite una reducción en la terapéutica concomitante.