

RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

TRATAMIENTO DE LA AGRANULOCITOSIS

J. M. ROMEO ORBEGOZO

Clínica Médica Universitaria. Madrid. Profesor
C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Es tan funesto el pronóstico de la agranulocitosis, que su tratamiento ha constituido un problema que durante mucho tiempo viene preocupando intensamente. En el transcurso del tiempo, la mortalidad, que oscilaba, según las diferentes estadísticas (HARKINS, JACKSON y TIGHE, DOAN), entre el 70 y 90 por 100 antes de los intentos terapéuticos, de los que más tarde hablaremos, descendió aproximadamente al 25 por 100 con la introducción del tratamiento con nucleótidos, para reducirse casi a cero con el empleo de la penicilina. Este descenso de la mortalidad es tanto más de destacar puesto que significa no solamente un progreso terapéutico, sino además supone un medio eficaz de controlar las graves complicaciones de tipo agranulocítico a que ha conducido el empleo sistemático o inmoderado de ciertas drogas, como las sulfonamidas y el tiouracilo.

Como ya hicimos notar en nuestra revisión etiopatogénica de la agranulocitosis, dentro de las drogas que son capaces de producir esta enfermedad existen tres que por su actual frecuente empleo deben tenerse en cuenta preferentemente, y son el piramidón, las sulfonamidas y el tiouracilo. También hicimos ver que la presentación de agranulocitosis durante la administración de dichas drogas puede hacerse en cualquier momento, pero que existen casos en los que aparece el cuadro bruscamente después de la toma de una pequeña dosis del medicamento, lo que sugiere una sensibilización previa, o bien cuando la administración se mantiene durante bastante tiempo, lo que puede deberse a una sensibilización adquirida, a un efecto tóxico directo sobre la médula ósea o indirecto a través de la inhibición de la síntesis bacteriana de ciertos factores leucopoyéticos. Estas breves consideraciones sugieren la importancia que hemos de dar a la administración de dichos preparados en cuanto suponga una tendencia con fines profilácticos. En efecto, también citábamos que la llamada de atención de PLUM en Dinamarca sobre la relación entre la incidencia de agranulocitosis y consumo de piramidón, supuso el restringir el empleo de éste, con lo que aquélla disminuyó considerablemente; nos parece exagerada la medida tomada por algunos autores y países de exigir receta oficial para el

despacho de piramidón, pero nos mostramos conformes en que este preparado se emplee únicamente cuando se considere que sus efectos no se puedan lograr con otros preparados o que exista intolerancia para éstos. Respecto a las sulfonamidas, debemos manifestar que son preparados que tienen indicaciones estrictas, y que, por lo tanto, no deben emplearse más que cuando sean absolutamente necesarios; su vulgarización condujo a una conducta insospechada e inmoderada de su administración, e incluso de automedicación, no solamente ya con fines curativos, sino también con fines profilácticos y administración para combatir enfermedades de las que se tenía conciencia de que su eficacia podía muy bien ponerse en duda. La administración de sulfonamidas no solamente reviste importancia en lo que se refiere al gran número de fenómenos tóxicos que puede producir, sino también en que puede producir una sensibilización a dichas drogas que incapacite al sujeto para una nueva administración dirigida certeramente, además de los perjuicios que dicha sensibilización irrogaría. Es preciso, pues, emplear las sulfonamidas cuando exista una indicación precisa y no dar mayor cantidad de la necesaria para el tratamiento de la enfermedad en la que están indicadas. En cuanto al tiouracilo, la indicación terapéutica queda reducida prácticamente al tratamiento del hipertiroidismo, y también aquí han de extremarse los cuidados para establecer la dosis mínima necesaria o dosis de mantenimiento. Cuando por diferentes causas la administración de dichas drogas ha de sostenerse durante un tiempo más o menos largo, es conveniente el practicar frecuentes recuentos leucocitarios con el fin de objetivar lo antes posible la presencia de una tendencia leucopénica, y aunque efectivamente se observan durante el tratamiento, en ocasiones, leucopenias transitorias, que desaparecen, no obstante seguir administrando la droga, sin embargo, salvo que la leucopenia sea muy llamativa o la tendencia leucopénica sea rápidamente progresiva, no debe procederse a la suspensión de la droga, cosa que haremos siempre en estas condiciones o cuando se presenten otros fenómenos tóxicos. La profilaxis dirigida en otro sentido, esto es, la administración de dichas drogas en unión de factores leucopoyéticos no ha producido, contra lo que se esperaba, buenos resultados, y de ello nos ocuparemos más adelante.

Uno de los procedimientos terapéuticos empleados desde el principio en el tratamiento de la agranulocitosis ha sido la transfusión sanguínea. La impresión terapéutica es muy diversa,

pues desde autores como HEILMEYER, que cree que el método más activo para tratar la agranulocitosis es la transfusión sanguínea, a JACKSON, PARKER y TAYLOR, que opinan que las transfusiones son habitualmente perjudiciales más que beneficiosas, hay opiniones para todos los gustos. A nuestro juicio, creemos que la postura exacta está en un término medio, pues aun admitiendo que la transfusión no interviene directamente sobre la reaparición de los granulocitos, sin embargo no puede objetarse que dicha transfusión pueda actuar favorablemente sobre el estado circulatorio del enfermo, aporte de líquidos y proteínas, mantenimiento o elevación de la presión arterial, etc. La transfusión puede hacerse, como recomienda el citado HEILMEYER, administrando 500 a 800 c. c. cada dos días y tres a cinco veces en total, o bien empleando dosis menores, pues, como señala GONZÁLEZ CALVO, se presentan frecuentemente intolerancias en estos enfermos.

Uno de los efectos que se pretendía con la transfusión sanguínea era suministrar leucocitos al enfermo que de ellos carecía, cosa que, como veremos más adelante, se puede conseguir más fácilmente con otros medios, pero, de todas formas, dentro de la terapéutica con transfusiones, DEGLMANN y BOCK han propuesto un procedimiento que, aunque realmente no es factible en la mayor parte de las ocasiones, sin embargo no deja de ser lógico. Se trata de la transfusión de sangre de leucémicos, desde luego con leucemia mieloide. Este procedimiento, patrocinado primitivamente por SCHITTENHELM, conseguiría aumentar el número de leucocitos, disminuir la tendencia a la necrosis y al propio tiempo aportar sustancias estimulantes de la leucopoyesis a partir de los productos de la desintegración de los leucocitos transfundidos; manifiesta Bock haber conseguido hacer positivo el balance leucocitario de un enfermo con agranulocitosis después de 14 transfusiones de sangre procedente de un enfermo con leucemia mieloide crónica, que tenía un recuento de 270.000 leucocitos por milímetro cúbico.

Dentro del mismo orden de hechos, STRUMIA declara que un tratamiento eficaz de la agranulocitosis consiste en la inyección intramuscular de lo que él llama "crema leucocítica"; la "crema" se obtiene centrifugando sangre normal citrada y separando la capa grisáceo-blancuecina, constituida fundamentalmente por leucocitos. A pesar de ello, no sabemos que nadie se haya ocupado de este procedimiento preconizado por STRUMIA. Desconocemos la eficacia de las transfusiones de sangre de febricitantes, procedimiento defendido por LAINER, aunque no creemos que sus efectos difieran de los que se obtienen con sangre normal.

También se han ensayado los preparados a base de médula ósea, como, por ejemplo, con papilla (TUDYKA) o extractos totales (BAUMANN), con los que no parecen conseguirse buenos resultados. Sin embargo, los concentrados de mé-

dula ósea amarilla han conseguido éxito en manos de MARBERG y WILES y de GIFFIN y WATKINS, quienes recomiendan dosis diarias de 13 a 20 gr. hasta que el recuento se haga normal y continuando con 3 a 7 gr. diarios durante tres o cuatro meses para prevenir la recidiva; pero otros autores no han confirmado estos resultados, a pesar de que experimentalmente CALDWELL y colaboradores consiguen una respuesta inmediata y curación completa en catorce días de los conejos intoxicados con benceno, cosa que no ocurrió con otros preparados ensayados, lo que también comprobó DIAMOND en un caso de agranulocitosis con tres recidivas.

Constituyó un gran progreso en la terapéutica de la agranulocitosis la introducción por JACKSON y colaboradores del producto denominado K 96, que contiene una mezcla de mononucleótidos del tipo del ácido nucleínico de la levadura, sustancias que químicamente son una combinación de una base púrica (adenina, guanina) o pirimidina (citosina, uracil) con una pentosa (d-ribosa) y ácido fosfórico. El tratamiento se hace poniendo cuatro o cinco inyecciones diarias de 10 c. c. por vía intramuscular; los resultados comienzan a manifestarse a partir del segundo o tercer día y la eficacia alcanza su máximo al cuarto o quinto; en general no se produce reacción, aunque algunas veces se presentan molestias respiratorias o cardíacas, o, como señala JIMÉNEZ DÍAZ, en un caso suyo se presentó una crisis con escalofríos y malestar intenso seguido de mayor elevación febril, que pasó sin consecuencias. Los citados JACKSON y colaboradores revisaron 69 casos tratados por este método en Norteamérica por 40 médicos diferentes, y los resultados muestran la mayor reducción en la mortalidad desde que fue descrita la enfermedad, insistiendo JACKSON en la importancia de la dosificación, que no se aparta de la que más arriba hemos indicado, pero recomienda que debe continuarse hasta que haya un aumento evidente en el recuento de granulocitos y después administrar diariamente cantidades más pequeñas hasta que el recuento sea normal durante varios días consecutivos; dada la intensa gravedad del proceso y que los efectos del pentanucleótido no se manifiestan hasta pasados unos días de su administración, es de resaltar la gran importancia que reviste la iniciación lo más precoz posible de esta terapéutica. Los resultados alcanzados al comienzo de esta nueva época del tratamiento de la agranulocitosis fueron alentadores en manos de diferentes autores, y así, por ejemplo, DOAN, en una estadística de 44 casos, declara haber reducido la mortalidad al 25 por 100 de los casos. En nuestra Clínica, BIELSCHOWSKY y PUIG LEAL prepararon un producto obtenido por la transformación del polinucleótido en mononucleótidos (mielosanil) de gran eficacia terapéutica, y JIMÉNEZ DÍAZ consiguió la curación de los cuatro casos tratados con dicho producto.

Para evitar las reacciones desagradables con-

secutivas a la inyección de los nucleótidos, WITTS recomienda utilizar el método de infusión intravenosa continua gota a gota, para lo cual disuelve 20 c. c. del pentanucleótido en un litro de suero fisiológico y la administración se hace a un ritmo nunca superior a 50-100 gotas por minuto.

Aunque de ninguna manera negamos la utilidad de estos preparados, sino que, por el contrario, creemos que en gran parte de los casos su eficacia es indiscutible, sin embargo los resultados obtenidos por diferentes autores no son tan uniformes ni satisfactorios como parecía deducirse de las primeras y alentadoras comunicaciones. Por ejemplo, ROHR y HEILMEYER señalan que no han obtenido resultados convincentes; FETTES y WHITBY, en Inglaterra, manifiestan haber fracasado en algunos casos, y WHITBY y BRITTON, de 11 casos tratados sólo 5 curaron. Hay que reconocer que se ha instalado una gran desconfianza en este método, y en todos los casos descritos recientemente en la literatura puede verse que ninguno de los autores lo emplea como única medicación, sino siempre asociada a otros procedimientos cuya eficacia tampoco es muy demostrativa, indicando la intención un tanto empírica de conseguir el efecto deseado a base de administrar muchos productos, y lo que aún es peor, ponen en duda la eficacia del pentanucleótido en los casos curados. Nuestra impresión es, naturalmente, que con los nucleótidos no hemos conseguido una panacea de la agranulocitosis, puesto que hay casos que no responden a él, pero que, sin embargo, hay otros en los que la respuesta es brillante y que, por lo tanto, no está nunca de más el utilizar esta terapéutica, ya que, en general, no puede hacerse por el cuadro hemático una diferenciación entre los diferentes tipos de agranulocitosis, y lógicamente no puede esperarse nada del pentanucleótido en las neutropenias malignas con aplasia de la médula ósea, pero sí, en cambio, en los otros tipos de médula normal o hiperplástica, en los que la causa de la agranulocitosis parece ser la falta de la movilización y liberación a la sangre circulante de los granulocitos.

Dentro de este mismo tipo de terapéutica debemos señalar el empleo del sulfato de adenina preconizado por REZNIKOFF; se trata de un producto no tóxico, y que solamente algunas veces produce reacciones leves; la dosificación para un adulto es de un gramo en 35 a 40 c. c. de suero fisiológico, administrado por vía intravenosa y a una temperatura suficiente para evitar la precipitación, y esto se repite tres veces al día durante tres días por lo menos, ya que generalmente se presenta un claro aumento de los neutrófilos en el espacio de cuarenta y ocho horas. Los resultados señalados por REZNIKOFF indican una relativamente buena eficacia en los casos considerados como idiopáticos (11 curaciones de 15 casos tratados), y solamente dos

curaciones de 20 casos considerados como secundarios.

RUSKIN, en un trabajo referente al estudio de las lesiones de las mucosas, tan pronunciadas en las enfermedades caracterizadas por leucopenia y agranulocitosis y sobre el papel de los nucleótidos en su terapéutica, declara que la extensa investigación fisiológica del ácido adenílico ha demostrado, entre otras cosas, que su administración se acompaña de un aumento de todo el cuadro hemático (hemoglobina, glóbulos rojos y leucocitos) y después de hacer una consideración sobre la química del ácido nucleico, concluye diciendo que lo fundamental en la agranulocitosis es la alteración en el metabolismo del ácido nucleico, hipótesis que a todas luces es absurda e imposible de mantener desde todos los puntos de vista; comunica haber tratado cuatro casos, uno de agranulocitosis y tres de leucopenia intensa, por sulfonamidas con adenilato de hierro, con curación en todos ellos.

Antes de pasar adelante quisiera referirme, aunque brevemente, al procedimiento introducido por FRIEDEMANN, esto es, la irradiación de los huesos largos con la vigésima parte de la dosis eritema. Dicho autor señaló la curación de cuatro casos así tratados, observando una mejoría de los síntomas y del cuadro hemático a partir de las veinticuatro-treinta y seis horas de la aplicación. Posteriormente el propio FRIEDEMANN y ELKELES refirieron nuevos éxitos, mientras que TAUSSIG y SCHNOEBELN y WATERS y FIROR señalan la curación de seis de nueve casos tratados, y RIDPATH obtiene también una reacción granulocítica inmediata, aunque utilizando una dosificación diferente. Es difícil precisar la dosis correcta, puesto que depende necesariamente del tamaño del enfermo y de otras variables. DOAN considera que los rayos X actúan únicamente en los casos de médula hiperplástica, puesto que al destruir focos de tejido mieloide liberan nucleótidos autógenos; es posible que se produzcan nucleótidos o algún otro factor por la acción de los rayos sobre otras células del organismo y no necesariamente sobre las células mieloides; otros autores sugieren que el efecto de los rayos X se debería a una acción estimulante directa sobre las propias células mieloides. No obstante los buenos resultados obtenidos con la radioterapia, su generalización no es posible y sólo en contadas ocasiones puede emplearse y naturalmente debemos hacer constar que no deja de ser un procedimiento peligroso, pues la dosificación excesiva en general y en particular en los casos de aplasia medular puede ser realmente perjudicial.

Otro de los métodos empleados en el tratamiento de la agranulocitosis es la administración de preparados de hígado. Fueron FORAN y colaboradores los que primeramente emplearon un preparado de hígado por vía intravenosa seguido de la administración oral de un extracto hepático, señalando la curación al sexto día de cinco casos de agranulocitosis, y obteniendo si-

multáneamente un marcado aumento de los granulocitos. Estos resultados fueron confirmados posteriormente por VON BONSDORFF utilizando un extracto hepático por vía intramuscular. La intención terapéutica del empleo de los extractos de hígado era primitivamente el conseguir un aumento de los granulocitos circulantes sin que por entonces se tuviera idea de su modo de actuación, pero recientemente se ha aclarado este problema al producir experimentalmente agranulocitosis en las ratas por la adición de cantidades conocidas de sulfonamidas a dietas purificadas por DAFT y colaboradores y AXELROD y colaboradores, y confirmados por otros autores (KORNBERG y colaboradores, WILSON y colaboradores, WAISMAN y ELVEHJEM y CAMPBELL y colaboradores). La leucopenia y agranulocitosis que aparecen en los animales que reciben sulfoguanidina con dietas purificadas pueden prevenirse o curarse por la adición de hígado o de su eluido por norita; parece deducirse que el hígado actuaría a través de su contenido en ácido fólico. Sin embargo, los resultados con los extractos de hígado no son siempre aceptables, posiblemente por tratarse de preparados muy purificados, y en los que habría disminuído su contenido en ácido fólico. Es verosímil que el ácido fólico no sea el único factor de los extractos de hígado, punto de vista sostenido por HILL, SCOTT y colaboradores, quienes manifiestan la necesidad de la asociación del ácido fólico con una lactona derivada de la piridoxina; VILTER y colaboradores consiguen la desaparición de la neutropenia en enfermos de anemia perniciosa con inyecciones intravenosas de piridoxina; CARTWRIGHT y colaboradores observaron leucopenias en animales sometidos a dietas privadas de piridoxina. CANTOR y SCOTT consiguieron muy buenos resultados clínicos en un caso de neutropenia por sulfetiazol con inyecciones intravenosas diarias de 125-200 mgr. de piridoxina durante seis días, e igualmente señala TAYLOR en un caso de agranulocitosis por tiouracilo. Por otro lado, MENTEN y GRAFF hicieron un tratamiento combinado con un preparado de hígado cuyo contenido en ácido fólico era de 48 microgramos por gramo de peso y piridoxina en 22 niños, y un adulto con granulocitopenia consecutiva a la terapéutica con sulfonamidas; en 13 se pudo ver una respuesta favorable, que sólo se mantuvo en la mitad de los casos, y atribuyen sus poco brillantes resultados a que la dosificación del factor del L. casei no fué la adecuada. KNUTSON y colaboradores no obtuvieron buenos resultados con la administración de piridoxina. Además, NEWMAN y JONES refieren la presentación de agranulocitosis a pesar de la administración de grandes dosis profilácticas de ácido fólico.

La conducta terapéutica en la agranulocitosis ha variado radicalmente a partir de la comunicación de DAMESHEK y WOLFSON. Estos autores señalaron que la desaparición de los granulocitos de la sangre circulante conduce, efectivamente, a la producción de ulceraciones cutáneas

y mucosas, donde se instala la infección, que rápidamente se difunde por faltarles a los tejidos sus mecanismos defensivos, constituidos por los leucocitos neutrófilos, y cuya consecuencia es la presentación de una sepsis fulminante, que, por un lado, inhibe la producción y salida a la sangre circulante de los granulocitos, y, por otro, conduce rápidamente a la muerte; su tesis es que lo primordial en la agranulocitosis es combatir la infección y no preocuparse de la médula ósea, ya que si se pueden controlar la infección y la toxemia se regenerará espontáneamente la producción y liberación de los neutrófilos, y aconsejan que ante todo caso de agranulocitosis aparecida en el curso de una terapéutica con sulfonamidas, no solamente no debe suspenderse la droga, sino que debe continuarse su administración, pues la aparición de los leucocitos, suprimida la infección, se realizará espontáneamente. Un punto de vista similar sustentaban FITZHUGH e IVES, quienes aconsejaban la administración de sulfonamidas en el tratamiento de las infecciones asociadas con granulopenia e incluso con agranulocitosis, y HEILIG y VISVESWAR recomiendan la sulfopiridina para el tratamiento de las infecciones muy tóxicas del tracto urinario, hasta en presencia de granulocitopenia, y que para el empleo de las sulfonamidas no constituye contraindicación la existencia de agranulocitosis.

En un importante trabajo, NIXON, ECKERT y HOLMES refieren la curación de tres casos de agranulocitosis por sulfodiazina, en los que el tratamiento con transtufiones, pentanucleótido y extractos hepáticos no consiguieron nada absolutamente, y que curaron continuando con la administración de sulfodiazina. Sus conclusiones son que la agranulocitosis por sulfodiazina aparecida durante las infecciones agudas debe tratarse con más sulfodiazina, que puede tener lugar la regeneración espontánea de los neutrófilos durante el tratamiento con dicha droga, que ésta es capaz de controlar la sepsis que acompaña a la agranulocitosis y que puede emplearse en la agranulocitosis si existe infección o es inminente; creen que al enfermo que desarrolla una agranulocitosis sin especificar su causa no debe privarse de los medios más eficaces para combatir la sepsis que la complica, y especialmente debe recomendarse la sulfodiazina en cantidad suficiente para mantener un nivel sanguíneo de 10-20 mgr. por 100 hasta que desaparezca la depresión temporal de la médula ósea y funcionen nuevamente los mecanismos normales de defensa. Personalmente, y desde un punto de vista teórico, repugna ante un caso de agranulocitosis por sulfonamidas seguir administrando el preparado que sabemos es la causa de aquélla, y nuestra tendencia natural sería suspenderla; pero, claro está, cabe pensar en un caso dado que quizá no sea posible dictaminar el papel que desempeñan en la producción de la agranulocitosis los dos factores que posiblemente entran en juego, esto es, la infección y la

droga y, naturalmente, no parece lógico suprimir ésta si conocemos su eficacia para combatirla, ya que conseguiríamos el empeoramiento de la infección y de la agranulocitosis.

Este dilema, así planteado, ha tenido, afortunadamente, una inmejorable solución, y es el empleo terapéutico en la agranulocitosis de la penicilina. Los primeros estudios sobre la penicilina revelaron que no afecta para nada a la actividad leucocítica. Ya en 1941 ABRAHAM y colaboradores comunicaron el caso de un niño que presentó en el curso de una pielonefritis grave un cuadro de agranulocitosis por la administración de sulfopiridina; el tratamiento con penicilina consiguió la curación de la infección, y pudo verse cómo espontáneamente se regeneraban los leucocitos. Dos años más tarde, HERRELL demostró también que podía usarse la penicilina sin ningún peligro en los casos de granulopenias e incluso de agranulocitosis por infecciones graves; en efecto, comunicaba el caso de un enfermo con celulitis nasal y facial que desarrolló una agranulocitosis tóxica no medicamentosa, y para controlar la infección le dió penicilina, observando cómo conforme iba desapareciendo la infección aumentaban progresivamente los neutrófilos.

Vemos, pues, que en estos dos casos citados la penicilina fué usada sin tener en cuenta la agranulocitosis y no para combatirla, pero en estos tres últimos años este antibiótico se viene empleando específicamente. Descritos están en la literatura bastantes casos y de diferente etiología; así, por ejemplo, agranulocitosis por sulfonamidas, por arsenicales, por tiouracilo, por piramidón, sales de oro, etc. La lectura de todas las comunicaciones, entre las que destaca la de nuestros compatriotas TORRES GONZÁLEZ y Díez MELCHOR, ilustra la gran importancia de controlar la infección secundaria en la agranulocitosis, pues al hacerlo se proporciona a la médula ósea la posibilidad de curar espontáneamente; la penicilina actúa como un sustituto temporal de la actividad fagocitaria de los granulocitos hasta que se renueve la granulopoyesis.

Al principio no se administraba exclusivamente la penicilina, sino que se la asociaba con uno o más agentes leucopoyéticos. Sin embargo, la tendencia actual es a emplearla como único remedio; la dosificación total de penicilina osciló entre 132.000 y 6.480.000 unidades, administradas en cuatro a veintidós días, y la curación tuvo lugar entre los cuatro y diez días. Según VORHAUS y ROTHENDLER, es necesario por lo menos administrar un millón de unidades para controlar la agranulocitosis por el tiouracilo. La dosificación total de penicilina y el tiempo de su administración variará, naturalmente, según las características del proceso motivador de la agranulocitosis, ya que se requerirán mayores dosis de penicilina para tratar, por ejemplo, una sepsis por agranulocitosis asociada a una infección grave, que la consecutiva a la administración de

tiouracilo. La administración de penicilina se hará por vía intramuscular y a la dosis de 30-35.000 unidades cada tres horas, mantenida el tiempo necesario para observar un recuento leucocitario normal permanente. Los resultados no pueden ser más brillantes; todos los casos tratados con penicilina curaron, salvo aquellos en los que la terapéutica se inició tardíamente o la dosificación fué insuficiente.

Por último, no debemos olvidarnos de los cuidados locales y generales que requieren los enfermos de agranulocitosis. Hay que mantener una limpieza extremada de la boca y en general de todas las cavidades naturales; en el caso de necrosis, extirpar únicamente las partes necrosadas respetando las no afectas. Conviene administrar una dieta líquida y nutritiva, no sólo por la dificultad que para tragar tienen estos enfermos, sino también con el fin de reponer sus pérdidas. Al mismo tiempo deberán administrarse vitaminas, especialmente las del complejo B y vitamina C. Finalmente, para calmar los dolores, debe recurrirse a la morfina o sus derivados (codeína).

BIBLIOGRAFÍA

- ABRAHAM, E. P., CHAIN, E., FLETCHER, C. M., GARDNER, A. D., HEATLEY, N. G., JENNINGS, M. A. y FLOREY, H. W.—*Lancet*, 2, 177, 1941.
- ALLEN, R. L. y JACKSON, J. E.—*M. Bull. Vet. Admin.*, 19, 460, 1943.
- AXELROD, A. E., GROSS, P., BOSSE, M. D. y SWINGLE, K. F.—*J. Biol. Chem.*, 148, 721, 1943.
- BAKER, B. A. y FENNER, F.—*M. J. Australia*, 1, 347, 1943.
- BAUMANN.—*Munch. Med. Wschr.*, 1, 204, 1938.
- BAYER.—*Fortschr. Ther.*, 18, 228, 1942.
- BEIERWALTES, W. H. y STURGIS, C. C.—*Am. J. Med. Sci.*, 212, 513, 1946.
- BIELSCHOWSKY, F. y PUIG LEAL, J.—*Anales de la Clínica Prof. J. Ménez Díaz*, 7, 419, 1942.
- BLUE, J. A.—*Am. J. Med. Sci.*, 207, 473, 1944.
- BOCK, H. E.—*Fortschr. Ther.*, 13, 537, 1937.
- BOLAND, E. W., HEADLEY, N. E. y HENCH, P. S.—*Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 21, 197, 1946.
- BONSDORFF, E. von.—*Acta Med. Scand.*, 91, 555, 1937.
- CALDWELL, J. E., SIFFERD, R. H., PORSCHKE, J. D. y FENGER, F.—*Am. J. Med. Sci.*, 209, 717, 1945.
- CAMERON, J. D. y EDGE, J. R.—*Brit. Med. J.*, 2, 688, 1945.
- CANTOR, M. M. y SCOTT, J. W.—*Science*, 100, 543, 1944.
- CARLEY, P. C. y REID, P. E.—*Urol. Cutan. Rev.*, 46, 19, 1942.
- CARTWRIGHT, J. C., WINTROBE, M. M., BUSHKE, W. H., FOLIS, R. H., SUKSA, A. y HUMPHREYS, S.—*J. Clin. Invest.*, 24, 268, 1945.
- CATARINICH, F. y HURLEY, J. J.—*M. J. Australia*, 1, 511, 1943.
- DAMESHEK, W. y WOLFSON, L. E.—*Am. J. Med. Sci.*, 203, 819, 1942.
- DAMESHEK, W. y KNOWLTON, H. C.—*Bull. New England Med. Center.*, 7, 142, 1945.
- DELMANN, T.—*Dtsch. Med. Wschr.*, 63, 1694, 1937.
- DIAMOND, J. L.—*M. Bull. Vet. Admin.*, 19, 424, 1943.
- DOAN, C. A.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 99, 194, 1932.
- FAVORITE, G. O., REINER, L. y LONDON, R.—*J. Lab. Clin. Med.*, 29, 899, 1944.
- FEITES, J. y WHITBY, L. E. H.—*Lancet*, 1, 205, 1935.
- FISH, J. E. y CONRAD, H. A.—*Am. J. Surg.*, 70, 109, 1945.
- FITZ-HUGH, T.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 111, 1643, 1938.
- FORAN, F. L., SHEAFF, H. M. y TRIMMER, R. W.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 100, 1917, 1933.
- FRIEDEMANN, U.—*Dtsch. Med. Wschr.*, 53, 2193, 1927.
- FRIEDEMANN, U. y ELKELES, A.—*Dtsch. Med. Wschr.*, 56, 497, 1930.
- FRANKS, A. G. y DAVIS, M. I. J.—*Am. J. Syph. Gonorr. Ven. Dis.*, 27, 314, 1943.
- GABRILOVE, J. L., KERT, M. J. y SOFFER, L. J.—*Ann. Int. Med.*, 23, 537, 1945.
- GIFFIN, H. Z. y WATKINS, C. H.—*Minnesota Med.*, 21, 62, 1938.
- GONZÁLEZ CALVO, V.—*Rev. Clin. Esp.*, 13, 20, 1944.
- GRANT, A.—*Brit. Med. J.*, 1, 577, 1944.
- HARFORD, C. G., MARTIN, S. P., HATEMAN, P. O. y WOOD, W. B.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 127, 325, 1943.
- HARKINS, H. N.—*Arch. Int. Med.*, 47, 408, 1931.
- HECK, F. J.—*Cit. HERRELL*.
- HEILIG, R. y VISVESWAR, S. K.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 122, 591, 1943.
- HEILMEYER, L.—*Tratado de Medicina Interna de v. Bergmann*, Tomo II, 1946.

- HERRELL, W. E.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 18, 65, 1943.
 HERRELL, W. E.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 21, 197, 1946.
 IVES, R. F.—Ann. Int. Med., 12, 882, 1938.
 JACKSON, H., PARKER, F. y TAYLOR, F. H. L.—Am. J. Med. Sci., 184, 297, 1932.
 JACKSON, H.—Ann. Int. Med., 9, 26, 1935.
 JACKSON, H. y TIGHE, T. J. G.—New England J. Med., 220, 729, 1939.
 JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Lecciones de Patología Médica. Tomo IV, 1940.
 KALM, J. y STOCK, R. P.—Journ. Am. Med. Ass., 126, 318, 1944.
 KEEFER, C. S., BLAKE, F. G., MARSHALL, E. K., LOCKWOOD, W. B.—Journ. Am. Med. Ass., 122, 1217, 1943.
 KNUTSON, D., OLDFELDT, C. O. y WISING, P.—Acta Med. Scand., 125, 326, 1946.
 KUGEL, V. H. y SCHNITZER, M. A.—Ann. Int. Med., 23, 1001, 1945.
 LAINER, Klin. Wschr., 2, 1435, 1937.
 LINSLEY, D.—Brit. Med. J., 2, 197, 1944.
 MACKENZIE, I. A. R.—Lancet, 1, 63, 1947.
 MARBERG, C. M. y WILES, H. O.—A. ch. Int. Med., 61, 408, 1938.
 MCGAVACK, T. H., GEEL, A. J., VOGEL, M. y SCHWIMMER, D. J. Clin. Endocrinol., 4, 249, 1944.
 MENTEN, M. L. y GRAFF, E.—Am. J. Med. Sci., 211, 672, 1946.
 MEREDITH, W. C., DOUGLAS, A. H. R. y FINK, H.—U. S. Nav. M. Bull., 43, 1017, 1944.
 MEYER, A. H.—California West Med., 61, 54, 1944.
 MOODY, R. W. y KAUFMAN, S.—Ann. Int. Med., 23, 1017, 1945.
 NEWCOMB, P. E. y DEANE, E. W.—Lancet, 1, 179, 1944.
 NEWMAN, E. V. y JONES, B. F.—Journ. Am. Med. Ass., 132, 77, 1946.
 NIXON, N., ECKERT, J. F. y HOLMES, K. B.—Am. J. Med. Sci., 206, 713, 1943.
 OPPIKOFER, E. K.—Schweiz. Med. Wschr., 73, 107, 1943.
 PLUM, P.—Acta Med. Scand., 78, 603, 1936.
 REZNIKOFF, P.—J. Clin. Invest., 12, 43, 1933.
 RIDPATH, R. F.—Arch. Otolaryng., 20, 763, 1934.
 ROHR, K.—Helvet. Med. Acta, 6, 611, 1939.
 ROTHENDLER, H. H. y VORHAUS, M. G.—Journ. Am. Med. Ass., 129, 739, 1945.
 RUSKIN, S. L.—Am. J. Dig. Dis., 10, 81, 1943.
 RUSSEK, H. I., SMITH, R. H. y ZOHMAN, B. I.—Ann. Int. Med., 22, 867, 1945.
 SCHITTENHELM.—Lehrbuch der inneren Medizin von v. Bergmann, 1936.
 SMITH, L. B., COHEN, F. y NICHOLS, R. G.—Journ. Am. Med. Ass., 126, 1027, 1944.
 STRUMIA, M. M.—Journ. Am. Med. Ass., 107, 127, 1934.
 TAYLOR, H.—Proc. Roy. Soc. Med., 39, 297, 1946.
 TAUSIG, A. F. y SCHNOEBLEN, P. C.—Journ. Am. Med. Ass., 97, 177, 1931.
 THADDEA.—Dtsch. Med. Wschr., 67, 1208, 1941.
 TORRES GONZÁLEZ, C. y DÍEZ MELCHOR, F.—Medicamenta, 4, 164, 1946.
 TUDYKA.—Klin. Wschr., 1, 696, 1930.
 TYSON, M. C., VOGEL, P. y ROSENTHAL, N.—Blood, 1, 53, 1946.
 URBACH, E. y GOLDBURGH, H. L.—Journ. Am. Med. Ass., 131, 893, 1946.
 VAN WINCKLE, W., HARDY, S. M., HAZEL, G. R., HINES, D. C., NEWCOMER, H. S., SHARP, E. A. y SISK, W. N.—Journ. Am. Med. Ass., 130, 343, 1946.
 VILTER, C. F. y BLANKENHORN, M. A.—Journ. Am. Med. Ass., 126, 691, 1944.
 VORHAUS, M. G. y ROTHENDLER, H. H.—Journ. Am. Med. Ass., 130, 966, 1946.
 WAISMAN, H. A. y ELVEHJEN, C. A.—J. Nutrit., 26, 381, 1943.
 WEINBERG, H. B.—J. Iowa M. Soc., 34, 63, 1944.
 WHITBY, L. E. H. y BRITTON, C. J. C.—Disorders of the Blood, 1946.
 WHITE, G. E.—Canad. M. A. J., 49, 317, 1943.
 WILLIAMS, R. H. y BISSELL, G. W.—New England J. Med., 229, 97, 1943.
 WILLIAMS, R. H. y CLUTE, H. M.—New England J. Med., 230, 67, 1944, y Journ. Am. Med. Ass., 128, 2, 1945.
 WITTS, L. J.—Brit. Med. J., 1, 1061, 1936.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Ineficacia de la piridoxina en la epilepsia.—El empleo de piridoxina en la epilepsia estaba justificado por observar CHICK y sus colaboradores accesos de epilepsia en cerdos privados de tal vitamina. Posteriormente se observó el mismo fenómeno en ratas, y tanto en uno como en otro caso, la adición de piridoxina a la dieta era capaz de suprimir los accidentes convulsivos. FOX y TULLIDGE ("Lancet", 2, 345, 1946) han tratado a ocho niños epilépticos con piridoxina. Algunos de los niños padecían solamente petit mal y otros presentaban combinados accesos convulsivos y petit mal. Las dosis empleadas fueron variables; entre 20 y 100 mgr. diarios de piridoxina, y el tratamiento se mantuvo durante tres a ocho semanas. En ningún caso se observó variación en el número e intensidad de los accesos epilépticos, ni tampoco se apreció ningún cambio físico o psíquico en los niños objeto del estudio.

Vacuna contra la parotiditis epidémica.—La gran contagiosidad de la parotiditis epidémica y la posibilidad de graves complicaciones (orquitis y encefalitis) hacen deseable la obtención de un medio con el que se pueda impedir la aparición de la enfermedad, especialmente en niños

débiles. STOKES, ENDERS, MARIS y KANE ("J. Exper. Med.", 84, 407, 1946) han estudiado la posibilidad de descubrir las personas susceptibles de infectarse en una comunidad, y lo han logrado por la práctica de una reacción de sensibilidad cutánea con un preparado de virus. Han obtenido una vacuna de virus, a partir de parótida de mono infectado, la cual se suspende al 10 pcr 100 en solución salina que contiene 0,3 por 100 de formol; se emplean dos o tres inyecciones de 0,3 c. c., con intervalos de cinco días. La experiencia de los autores se ha realizado en 41 niños; posteriormente estos 41 y otros 32 no vacunados fueron inoculados con un virus activo de parotiditis. Así como en los testigos se produjo la enfermedad, en la mitad de los vacunados no se consiguió obtenerla o la sintomatología fué extraordinariamente atenuada. En los niños vacunados se demuestra un aumento de anticuerpos fijadores de complemento, pero su título no guarda relación con la resistencia adquirida para la inoculación posterior del virus activo.

Tratamiento de la sensibilidad a los extractos hepáticos.—En los últimos años se han comunicado bastantes casos de sensibilidad a los ex-