



Terapia 2-3



TERAPIA 2-3



AÑO XXIX Junio - Diciembre 1.974

Revista de Información Médica

LABORATORIOS LIFE QUITO - ECUADOR

Revista editada por los Laboratorios LIFE para la profesión médica.

Temas de revisión, noticias y resúmenes de los trabajos de investigación más importantes y relacionados con las diferentes especialidades médicas. Adquisiciones recientes en clínica terapéutica.

Responsables de las secciones sin autor:
Dirección de Relaciones Médicas de los Laboratorios LIFE.

Impreso por A. G. SENEFELDER,

Diseño : Arq. Aníbal Chaves

Realización fotográfica:
Arq. Aníbal Chaves

LA COMPAÑÍA DE JESUS.- Obra maestra del barroco americano. Es uno de los templos más conocidos de Sudamérica; admirable por la armonía de su fachada en la que la piedra labrada presenta caracteres de un auténtico encaje calado. La construcción del templo se inició en 1.622, bajo la dirección de Leonhard Daubier, y su fachada se terminó en 1.765 por el Jesuita Venancio Gandolfi.

PORTADA



El "cuadro hemático normal" es, una autentica rareza fisiológica, en razón de que diversas condiciones patológicas y, según recientes conocimientos, los efectos tóxicos o colaterales de determinados fármacos, son capaces de alterar seriamente su estructura. Vigilar la normalidad del cuadro hemático es un imperativo que no puede descuidarse en cualquier tipo de terapia medicamentosa. (Muestra de sangre: microfotografía realizada en los Laboratorios Life).

Journal of
Medicine
Chemistry

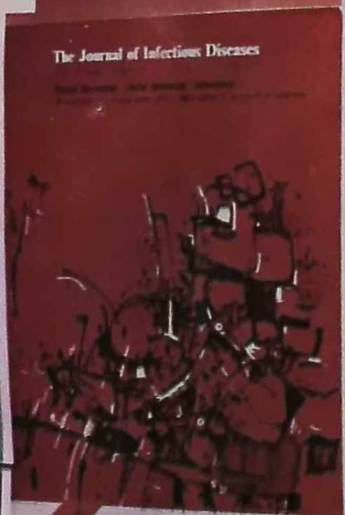
AMPIBEX

(ampicilina)

ALLERGOLOGIA



The Journal of Infectious Diseases



MA



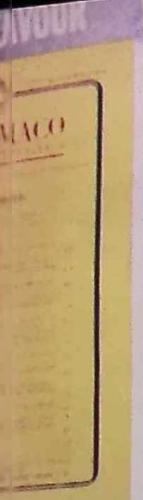
antibiótico de
primera elección

American Journal
of Medicine

INDEX ISSUE

REVISTA
ECUATORIANA
DE GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA

llergy



C O N T E N I D O

Temas de actualidad

Discrasias sanguíneas inducidas por drogas	Dr. Plutarco Naranjo V.	129
--	-------------------------	-----

La medicina en el mundo

CARDIOLOGIA	Efectos electrocardiográficos de la marihuana	211
	La perfusión coronaria nuevo método diagnóstico	212
GASTROENTEROLOGIA	Infusión arterial mesentérica selectiva en el manejo de hemorragias masivas por diverticulosis	213
	Estimulación de la secreción pancreática por secretina administrada por vía inhalatoria	213
NEFROLOGIA	Efectos de la hemodiálisis prolongada sobre la función tiroidea en la insuficiencia renal crónica	214
	Trasplante renal en niños con nefrosis congénita	215
NEUMOLOGIA	Oxigenoterapia en la bronquitis con hipertensión pulmonar	215
	Instilación intrapleural de quinacrina en el neumotórax recurrente	216
ENDOCRINOLOGIA	Sobrecarga de yodo e hipotiroidismo	217
	Calcitonina en la terapia de hipercalcemias	218
	Complicaciones alérgicas de la meningitis	218
INMUNOLOGIA	Deficiencia de galactoquinasa como causa de cataratas	219
OFTALMOLOGIA		
REUMATOLOGIA	El tinnitus, signo de guía para la adecuada terapéutica con aspirina	220
OBSTETRICIA	Aborto con prostaglandinas	221
PEDIATRIA	Infección gonocócica neonatal	221
DIABETOLOGIA	Hiperamilasemia en la cetoacidosis diabética	222
CANCEROLOGIA	Hipocalcemia por metástasis óseas	223
TERAPEUTICA	Terapia de la polimiositis con azatioprina	223
FARMACOSOLOGIA	Neumonitis intersticial por antineoplásicos	224
TOXICOLOGIA	Tratamiento de sobredosificación de narcóticos con naloxane	225
	Metadona en el embarazo	226

La noticia médica al día

La diálisis renal permite llevar una vida normal	229
El virus Coxsackie, probable agente etiológico de la diabetes mellitus	230
Asociación de ampicilina y probenecid para la profilaxis de la blenorragia	231
Transmisión de la malaria sin mosquitos entre drogadictos	232
La fotoinactivación del virus del herpes puede producir cáncer	233
Transmisión de hepatitis por contacto sexual	234
Laringe artificial	235

Métodos diagnósticos de la intoxicación plúmbica en niños	236
Lucha contra la mortalidad por enfermedades cardiovasculares	237
Un caso de cólera en los Estados Unidos	238
Utilidad terapéutica del propranolol en la psicosis	239
Dosificación de inmunoglobulina M para el diagnóstico de infecciones en recién nacidos ..	240
Identificación de anticuerpos en la miastenia grave	241
Úlcera de stress en neonatos	242
Marcapasos recargables a través de la piel	243
Correlación entre la infección micoplásmica y la actividad sexual	244
Diagnóstico de cáncer mediante inoculación de esporas no patógenas de Clostridium	245
Campaña contra la malnutrición	246
Requisitos exigidos por la FDA para aprobar nuevos medicamentos	247
Nueva cámara de centelleo para radiodiagnóstico	248

Terapia de hoy

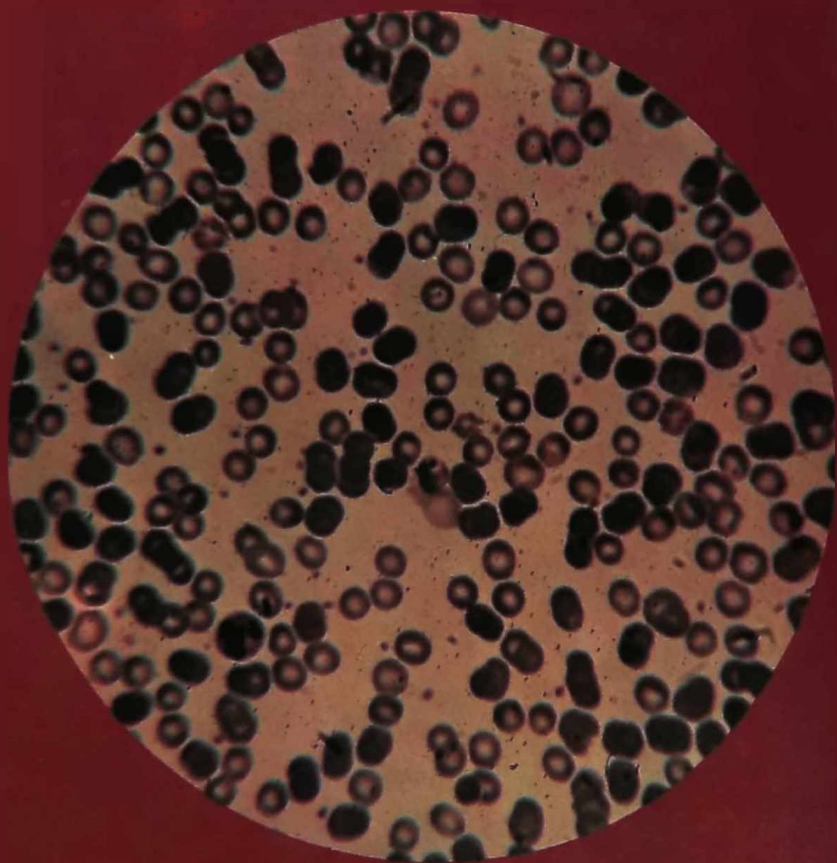
Drogas empleadas en el tratamiento de las micosis	Dr. Ruperto Escaleras—	251
---	------------------------	-----

Los efectos tóxicos son indeseables y deben evitarse. Lo ideal será disponer de drogas atóxicas.

La sangre es el blanco de la acción colateral de muchas drogas, las cuales pueden producir discrasias sanguíneas. En este artículo se analizan los aspectos más importantes de esta patología.

temas de actualidad

FERREPAR



antianémico

Discrasias sanguíneas inducidas por drogas

Los elementos figurados de la sangre pueden ser el blanco de la acción colateral de muchas drogas¹⁻³⁰. El transporte sanguíneo de los medicamentos y sus metabolitos pone en contacto obligado a estas sustancias, en concentraciones relativamente altas, con las células sanguíneas (Fig. 1), las cuales no siempre resultan indiferentes a la acción de tales compuestos. Efectos colaterales leves o moderados y además reversibles, como inhibición de la fagocitosis o alguna otra actividad específica de cada una de dichas células, pasan probablemente desapercibidos; las manifestaciones clínicas aparecen sólo cuando el ataque a las células es tan profundo y masivo y sobre todo consiste en intensa depresión del sistema hematopoyético o en destrucción celular de tal magnitud, que a pesar de que el organismo trate de compensar el déficit mediante un aumento de la hematopoyesis llega, de todos modos, a producirse la deficiencia funcional (Fig. 2).

Así mismo el plasma sanguíneo es el medio de transporte de antígenos y anticuerpos y es el sitio donde tienen lugar muchos eventos inmunológicos. En ciertas circunstancias las células sanguíneas resultan ser las víctimas de la inmuno-agresión.

Según un informe del Grupo de Estudio de las Discrasias Sanguíneas, de la Asociación Médica Norteamericana, correspondiente a Junio de 1.963 y sobre la base de 2.164 casos de trastornos hemáticos por medicamentos, éstos se clasifican (como puede verse en la Tabla I), en cinco tipos más frecuentes.

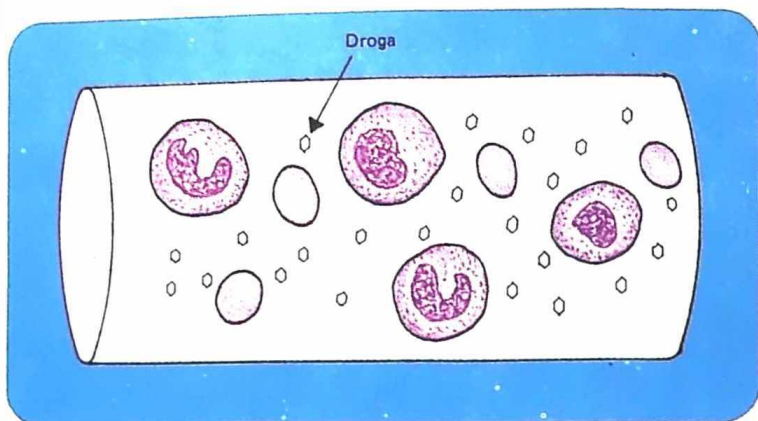


Fig. 1.- CELULAS SANGUINEAS Y DROGAS.- Al incorporarse una droga al torrente circulatorio (absorción) alcanza en este fluido, en una primera fase, una alta concentración, la misma que va disminuyendo en una segunda fase, conforme la droga pasa a los tejidos y se elimina por vía renal. Entre las primeras células que entran en contacto con la droga, están precisamente las células sanguíneas en las cuales la droga puede ejercer ciertas acciones y provocar efectos tóxicos.

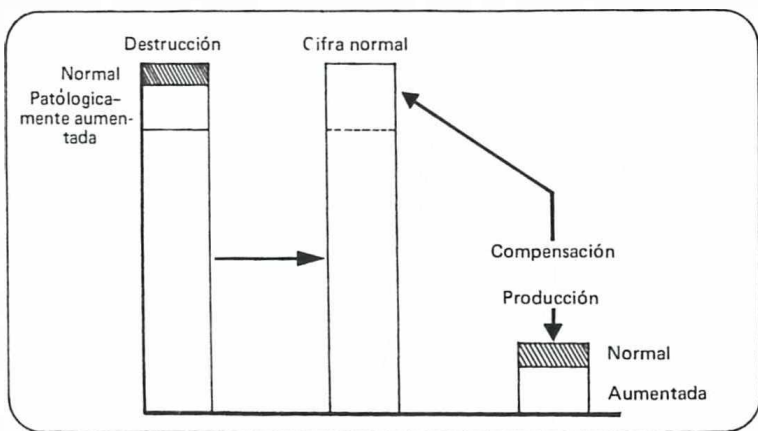


Fig. 2.- DESTRUCCION CELULAR Y PRODUCCION COMPENSADORA.- Normalmente, se destruye un cierto número de eritrocitos y células blancas por unidad de tiempo, células que son reemplazadas por un constante aporte de nuevos elementos figurados. Patológicamente, por la acción de ciertas drogas, puede aumentar esta destrucción celular, restringida a un solo tipo de células, por ejemplo eritrocitos, o generalizada a los diferentes elementos figurados de la sangre: si la droga no ataca, simultáneamente, a las células generatrices de los tejidos hematopoyéticos, el organismo trata de compensar dicha destrucción con un aumento de la hematopoyesis. La discrasia sanguínea se manifiesta recién cuando se produce un desbalance entre la excesiva destrucción y la producción compensada o la anulación de ésta por un efecto mielotóxico de la droga.

TABLA I
CLASES DE DISCRASIAS SANGUINEAS INDUCIDAS POR DROGAS

	EE.UU. ² (1.962)	SUECIA ⁶ (1.972)
Leucopenia o agranulocitosis	38,1 0/o	57 0/o
Hipoplasia eritroide (anemia aplástica) con o sin pancitopenia	35,5 0/o	16 0/o
Trombocitopenia	15,5 0/o	16 0/o
Anemia hemolítica	5,8 0/o	11 0/o
Anemia megaloblástica	2,5 0/o	?
Otras discrasias	2,6 0/o	?

La droga incriminada como responsable del mayor número de casos de leucopenia o agranulocitosis fue la clorpromazina; la responsable del mayor número de casos de anemia aplástica con o sin pancitopenia, el cloranfenicol y la responsable del mayor número de púrpura trombocitopénica, la quinidina.

Un informe reciente del Comité para el Estudio de Reacciones Adversas de Drogas⁶, de Suecia, y que cubre el período de 1.965 a 1.971 revela, en cambio, que las drogas responsables del mayor número de discrasias sanguíneas, en este país, y esos años fueron: la dipirona, de agranulocitosis; la oxifenbutazona, de anemia aplástica; la metildopa, de anemia hemolítica y los diuréticos orales, especialmente la furosemida, de trombocitopenia. Este informe, en comparación al mencionado primero, de los EE.UU.², pone en evidencia (Tabla I) de una parte, modalidades o características terapéuticas que difieren de un país a otro y de otra parte, los cambios que se han operado en la terapéutica, durante los últimos 10 años (Fig. 3) algunos de los cuales atienden precisamente al mejor conocimiento sobre los efectos indeseables de las drogas, como es el caso de la clorpromazina y el cloranfenicol, que en la actualidad se utilizan mucho menos que antes o a la substitución terapéutica por drogas más eficientes, como es el caso de la quinidina frente a los beta-bloqueadores adrenérgicos. El informe sueco revela, además, que las discrasias sanguíneas, en especial la trombocitopenia, ocurren más frecuentemente en los individuos de mayor edad; en cambio, la anemia aplástica se produce con mayor frecuencia en la gente joven y tales trastornos, indiferentemente de la edad, han sido más frecuentes en el sexo femenino.

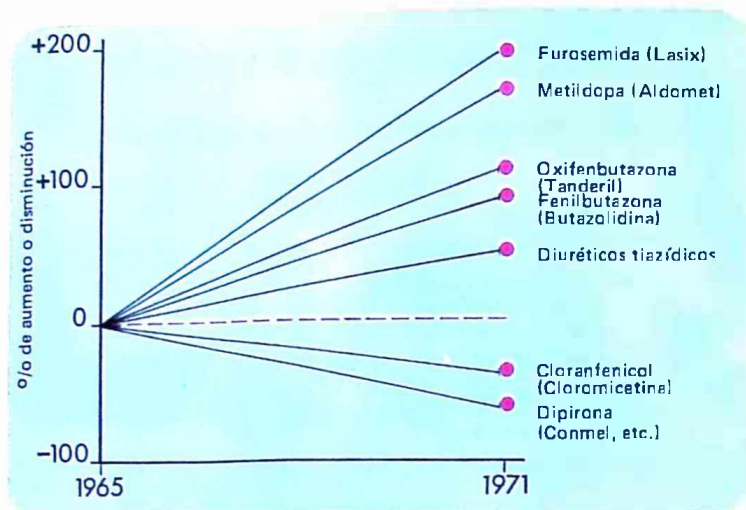


Fig. 3.- TENDENCIA EN EL CONSUMO DE ALGUNAS DROGAS QUE PRODUCEN DISCRASIAS SANGUINEAS.- Datos correspondientes a Suecia y que revelan una apreciable disminución en el consumo de cloranfenicol y dipirona, como consecuencia del conocimiento de los efectos hematóxicos que producen estas drogas (diagrama tomado de Bottiger y Westerholm⁶).

El mecanismo por el cual se produce una discrasia sanguínea varía ampliamente, tanto de acuerdo a la naturaleza química de la droga, cuanto a la propia constitución biológica del paciente, su predisposición alérgica o su discrasia, de origen genético. Podrían considerarse, esencialmente, dos mecanismos:

- I) por acción tóxica de los medicamentos
- II) por mecanismo inmune.

I. DISCRASIAS DE NATURALEZA TOXICA.

La droga o alguno de sus metabolitos pueden atacar: 1) a las células maduras; 2) a las células generativas de los elementos figurados de la sangre o a las células jóvenes.

El efecto tóxico hemocelular consistiría en una alteración funcional del elemento figurado o en su destrucción, que puede suceder:

- a) Por dosis altas de un medicamento, como sucede en ciertos intentos homicidas o por accidente, o por acumulación de drogas de eliminación lenta y sería la verdadera intoxicación.

- b) Por dosis terapéuticas de un medicamento, en pacientes que por razones patológicas circunstanciales adolecen de algún defecto en el metabolismo y eliminación de una droga y sería la intoxicación relativa.
- c) Por toxicidad potenciada de un medicamento por otro o interacción medicamentosa.
- d) Por idiosincrasia, es decir, por una anormal susceptibilidad del paciente a una determinada droga, en cuyo caso ésta, aun a dosis subterapéuticas, es capaz de provocar la discrasia sanguínea. Se conoce ya que algunas de estas idiosincrasias están condicionadas por factores de orden genético, como deficiencia de ciertas enzimas.

A. ACCION TOXICA SOBRE CELULAS MADURAS.

La actividad metabólica de cada tipo de célula sanguínea puede alterarse por la acción, circunstancial, de alguna droga. Muchos mecanismos bioquímicos pueden entrar en juego, dependiendo de la estructura molecular de la droga.

A diferencia de cuanto se conoce sobre alteraciones tóxicas del hematíe, es muy poco lo que se sabe sobre este tipo de efecto en relación con la serie blanca⁷⁻¹³.

1.) ANEMIA HEMOLITICA

Entre las discrasias sanguíneas de origen iatrogénico las mejor conocidas, desde tiempo atrás²⁻⁴, son las anemias hemolíticas.

El eritrocito puede ser atacado directamente por drogas que ejercen una acción oxidante, la misma que puede llegar a alterar de tal modo su permeabilidad osmótica que llega a producirse la lisis celular¹⁰.

Una de las funciones específicas del eritrocito, la de transporte de O₂, requiere de la existencia de apropiados mecanismos de oxidorreducción que, precisamente, puede sufrir la nociva interferencia de drogas con fuerte capacidad oxidativa o reductora.

De acuerdo al tipo de toxicidad, como quedó mencionado anteriormente, pueden considerarse los siguientes casos de anemia hemolítica fármaco-inducida:

- a) **POR TOXICIDAD VERDADERA**, como sucede, por ejemplo, en tratamientos con sulfamidas de eliminación lenta, cuando la droga se ha administrado por períodos largos que han permitido su acumulación.
- b) **POR INTERACCION MEDICAMENTOSA**, que sería un caso particular de toxicidad relativa, como sucede en los tratamientos con primaquina o fenil-

hidrazida y medicamentos que producen disminución del glutatión reducido (GSH)⁷⁻¹³. Hay sustancias que "consumen" el GSH y por tanto vuelven al eritrocito más susceptible de lisarse por la primaquina y otras drogas, si la concentración del GSH baja del 60 % de lo normal. In vitro es muy fácil reducir la concentración del GSH mediante la adición de ácido yodoacético o arsenito de sodio. Es interesante anotar aquí el efecto contrario de otra interacción medicamentosa. El cloranfenicol disminuye la hemólisis por primaquina o fenilhidrazida seguramente porque inhibe el consumo metabólico del GSH por parte del propio eritrocito.

c) IDIOSINCRASIA.- Drogas con capacidad oxidativa, aunque ésta fuere baja, y administradas en dosis terapéuticas, son capaces de provocar anemia hemolítica en pacientes portadores de ciertas deficiencias enzimáticas o de hemoglobinas atípicas o patológicas.

2.) ANEMIA POR DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO-DEHIDROGENASA (G-6-FD).

Desde que se introdujo en el campo terapéutico la primaquina para el tratamiento de la malaria, en 1.926, se han relatado muchos casos de anemia hemolítica consecutiva a la administración de esta droga. Dern¹⁴, en 1.954, sospechó ya que la anemia inducida por este medicamento se producía en pacientes portadores de alguna anomalía intrínseca de sus eritrocitos. Numerosos autores¹⁵⁻²² han demostrado que la deficiencia mayor, en esta clase de pacientes, es posiblemente una deficiencia genéticamente condicionada de glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa.

En la Fig. 4 se esquematiza el ciclo de reacciones químicas en el cual interviene la G-6-FD. Esta enzima cataliza la transformación de la glucosa-6-fosfato en 6-fosfo-gluconato, obteniendo hidrógeno que lo transfiere al trifosfopiridín nucleótido (TFN), el mismo que pasa a su forma reducida (TFNH). El trifosfopiridín nucleótido reducido es una coenzima que interviene en varias reacciones de reducción en el glóbulo rojo, en su metabolismo normal y, además, es capaz de bloquear la acción oxidante de sustancias, tanto propias del metabolismo como ácido ascórbico o cisteína, como numerosas sustancias exógenas. Este bloqueo o reducción de sustancias oxidantes, puede el TFNH hacerlo directamente o lo que sucede con mayor frecuencia, a través del sistema del glutatión. En este caso, el glutatión oxidado (GS-SG) pasa a su forma reducida (GSH) y se convierte en un agente más selectivo de reducción química, gracias a la acción de otra enzima, la glutatión-reductasa.

Esta enzima cataliza la transferencia del átomo de hidrógeno, desde el GSH hacia los compuestos químicos oxidantes o susceptibles de reducción, como es el caso de muchas drogas, varias de las cuales aparecen enumeradas en la Tabla II.

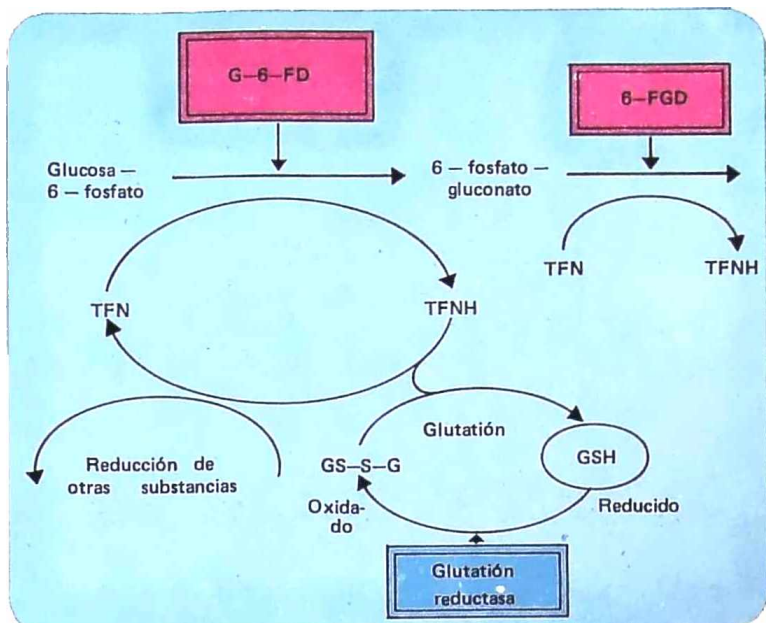


Fig. 4.- FASE METABOLICA DE INTERVENCIÓN DE LA GLUCOSA-6-FOSFATO-DEHIDROGENASA.- Esta enzima interviene en la transformación de la glucosa-6-fosfato en 6-fosfo-gluconato, reacción en la cual se reduce el trifosfopiridín nucleótido, convirtiéndose en una fuente de hidrógeno, que a su vez sirve para reducir el glutatión y otras sustancias y éstas a su vez ceden hidrógeno a drogas oxidantes y logran proteger, de esta manera, al eritrocito. La deficiencia de la G-6-FD, vuelve al eritrocito muy lábil frente a drogas oxidantes.

En las formas juveniles del eritrocito, la glicólisis culmina con la producción de ácido láctico, como puede verse en la Fig. 5., en la cual se esquematizan, en forma bastante completa, los diferentes pasos metabólicos que sigue la glucosa hasta llegar a su residuo metabólico. En la misma figura puede apreciarse también la intervención de otras enzimas, según lo cual pueden deducirse los trastornos metabólicos que sufrirá el eritrocito por el bloqueo medicamento-so de alguna de estas otras enzimas.

El metabolismo de la glucosa, en el eritrocito (Fig. 5) ofrece dos caminos bio-químicos alternantes y complementarios. La intensidad de operación de cada una de estas vías cambia con la edad.

La única fuente de producción de TFNH, para el eritrocito maduro, lo consti-

tuye la transformación de la glucosa en gluconato, reacción en la cual el punto crucial lo constituye la G-6-FD. Además, el eritrocito maduro o viejo es, relativamente, menos rico en esta enzima que el eritrocito joven. Las dos circunstancias vuelven al eritrocito maduro más susceptible a la acción de sustancias oxidantes. La deficiencia de G-6-FD vuelve pues menos operativo el ciclo de la pentosa (gluconato) y mientras menor sea la cantidad que se produzca de TFNH, la protección de la integridad del eritrocito es menor, y muchos medicamentos o agentes oxidantes pueden desintegrarlo, produciéndose la anemia hemolítica. Algunas de estas drogas se enumeran en la Tabla II.

TABLA II

**DROGAS QUE PRODUCEN HEMOLISIS EN DEFICIENTES EN
GLUCOSA-6-FOSFATO-DEHIDROGENASA (G-6-FD)**

1. Antimaláricas	5. Sulfamidas
Pamaquina	Sulfanilamida
Pentaquina	Sulfapiridina
Primaquina	Sulfacetamida
Quinacrina	Sulfisoxazol
Quinidina	Sulfametoxipiridazina
2. Analgésicos	6. Quimioterápicos
a. Fenacetínicos	Acido p-amino-salicílico
Acetanilida	Furazolidona
Acetofenetidina	Nitrofurantoína
b. Pirazolónicos	Sulfoxona
Antipirina	Tiazolsulfona
Aminopirina	
c. Salicílicos	7. Otras drogas
Acido acetilsalicílico	Cloranfenicol
(Aspirina)	Mefenesina
	Procainamida
3. Fenotiazínicos	Vitamina K hidrosoluble
Promazina	Dimercaprol
Clorpromazina	Probenecid
	••••••••
4. Antihistamínicos	Fenilhidrazina
Difenidramina	Naftaleno
Tripelanamina	Trinitrotolueno
	Azul de metileno
	p-Aminofenol

Según ha sido demostrado por Marks²² y otros autores²³⁻²⁶, en los eritrocitos con deficiencia de G-6-FD, se encuentran también otras alteraciones bioquímicas relacionadas o no con la deficiencia en TFNH, como disminución de la velocidad y la cantidad de oxígeno consumido y disminución de la velocidad de producción de meta-hemoglobina reducida. Las drogas potencialmente hemolíticas, como la fenilhidrazina o la fenilhidrazida, la primaquina, la nitrofurantoína, según ha sido demostrado experimentalmente²⁷, son capaces, *in vitro*, de aumentar la velocidad de oxidación del TFNH. Por otra parte se considera que las sustancias oxidantes, y parece que ha sido demostrado con algunas de ellas²⁸⁻²⁹, son capaces de producir la desnaturalización de la hemoglobina. Por consiguiente, es posible suponer que en el eritrocito deficiente en G-6-FD, las drogas oxidantes son capaces de desnaturalizar algunos de los componentes químicos de la membrana celular del eritrocito, volviéndolo quizá susceptible de la fagocitosis o de su destrucción osmótica.

La deficiencia de G-6-FD, como se ha mencionado ya, es de origen genético. Efectivamente, según las investigaciones de Childs y Zinkham³⁰ y otros³¹⁻³³, la síntesis normal de la enzima depende de un gene ligado al sexo, localizado en el cromosoma X. El gene es de dominancia intermedia y se considera de escasa penetración. La mutación de este gene provoca la deficiencia de G-6-FD, pero según parece la mutación no es única entre los diferentes grupos étnicos. Por el contrario, se aprecia una heterogeneidad de manifestaciones clínicas; la intensidad o gravedad de la anemia, por ejemplo, varía según las razas y grupos étnicos: es mucho más aguda y grave en la población blanca que en la población negra. Según las investigaciones de varios autores³⁴⁻³⁶, en los de raza caucásica la deficiencia de G-6-FD se descubre no solamente en los eritrocitos sino también en las plaquetas, los leucocitos, el hígado, la piel y otros tejidos o secreciones; en cambio, en el negro, la deficiencia de la enzima se encuentra casi solamente en las células no nucleadas, como los hematíes y las plaquetas. Clínicamente se ha observado que con iguales dosis de drogas antimaláricas, mientras en los caucásicos se producía anemia grave, en los negros, portadores también de la anomalía genética, no se producía la anemia o era de una intensidad leve¹⁹.

La heterogeneidad genética se manifiesta, de una parte, en diferencias cuantitativas o de concentración o de actividad de la G-6-FD entre la población blanca y negra; experimentalmente se ha encontrado que la actividad enzimática es menor en los pacientes blancos³⁷. Además, en la mujer, que en mayoría de los casos corresponde al tipo heterocigótico, el nivel de actividad enzimática puede ir desde valores considerados como normales, hasta un 50 % de deficiencia³⁸⁻³⁹. Por otra parte se ha encontrado⁴⁰⁻⁴² que entre los diferentes pacientes y sobre todo de razas distintas, hay distintos tipos electroforéticos de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, lo que hace pensar también que existen diferencias cualitativas de enzimas.

La frecuencia de la anomalía genética varía muy ampliamente entre las distin-

tas poblaciones, desde un 53 % en los curdos hasta menos del 1 % entre los micronesios y probablemente entre los indios de Sudamérica. Motulsky⁴² y Allison⁴³ han estudiado la distribución del gene atípico de la población de Europa, África y Asia, la misma que se demuestra en la Fig. 6. En la población negra de los Estados Unidos la frecuencia estaría alrededor de un 13 %, mientras en la población blanca es inferior al 1 %. Se estima que, en la población total del planeta, más de 100 millones de personas son portadoras de esta anomalía genética.

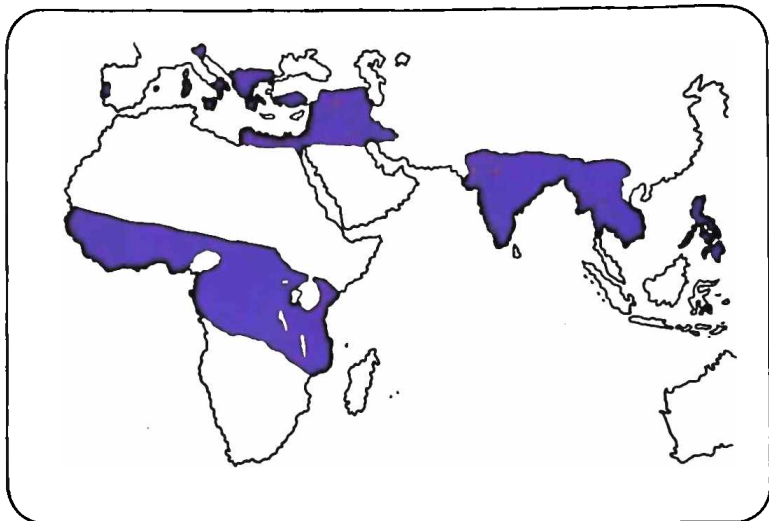


Fig. 6.- DISTRIBUCION GEOGRAFICA DEL GENE LIGADO A LA DEFICIENCIA DE G-6-FD. - Las zonas sombreadas corresponden a una frecuencia mayor de 0,02. Su población está más expuesta a la anemia hemolítica secundaria a la administración de numerosas drogas oxidantes. (Basado en Allison⁴³).

Se considera, actualmente¹⁹, que el cuadro patológico conocido con el nombre de **favismo**, bastante frecuente en la población italiana que consume habas y que se ha podido demostrar se encuentra entre individuos deficientes en G-6-FD, es producida por alguna sustancia de tipo oxidante que contienen las semillas de haba (*Vicia faba*). Así mismo, se ha encontrado que otras condiciones patológicas pueden también desencadenar la anemia hemolítica en pacientes con déficit de dicha enzima, como sucede en ciertas infecciones virales de las vías respiratorias particularmente provocadas por el virus de la influenza, en la hepatitis infecciosa, en la mononucleosis infecciosa y en algunos casos de neumonías y septicemias, como la causada por la *Eberthella typhi*; igualmente en infecciones causadas por *Clostridium welchii*. También la acidosis diabética y la uremia pueden actuar como factores desencadenantes.

Dern¹⁵ y otros²² han descrito el cuadro clínico de este tipo de anemia hemolítica. En su forma típica, la anemia se inicia entre el segundo al cuarto día después de la administración de la droga y puede ser detectada por la rápida caída del hematócrito. Llega a su acmé, que se manifiesta por el valor más bajo del hematócrito, entre el séptimo y décimosegundo día y luego tiende a subir el número de eritrocitos, aunque la administración de la droga continúe. En los casos de anemias más agudas, los síntomas están relacionados con la anemia y se manifiestan como decaimiento, pérdida de la capacidad física, tendencia a la fatiga. Se produce el aumento de la bilirrubina sérica y la orina se vuelve oscura. En los negros, sobre todo, la anemia es autolimitada y el hematócrito tiende a volver a los valores normales, aunque continúe la administración de la droga hemolizante. Este hecho se interpreta como la consecuencia de que el ataque de la droga se produce, esencialmente, a los glóbulos rojos viejos y por tanto, al ser reemplazados por eritrocitos jóvenes, relativamente más ricos en la enzima que los eritrocitos viejos, éstos se comportan como resistentes a la acción oxidante de la droga. Entre los blancos y caucásicos la anemia puede no seguir este curso de autolimitación y seguir un curso de agravamiento.

3.) ANEMIA POR DEFICIENCIA DE OTRAS ENZIMAS.

Si bien es cierto que la anemia iatrogénica por deficiencia de G-6-FD es la más frecuente, no es la única y en los últimos años, gracias a las investigaciones de Tarlov⁴⁴ y otros autores⁴⁵⁻⁴⁸ se ha demostrado que la anemia secundaria a la administración de drogas oxidantes puede deberse a deficiencias de otras enzimas, deficiencias que también son condicionadas genéticamente. En la Tabla III se enumeran las enzimas que pueden estar deficientes en su actividad, ya sea por disminución en su concentración en el eritrocito o por alteraciones estructurales de su molécula. La deficiencia de algunas de estas enzimas condiciona la labilidad del hematíe.

En primer lugar, hay que considerar, que el trifosfopiridín nucleótido, actuando como receptor de hidrógeno, se reduce no sólo por la intervención de la glucosa 6-fosfato dehidrogenasa, por más que ésta sea la fuente más activa de producción del TFNH, sino también por acción de otras enzimas como la 6-fosfogluconato-dehidrogenasa (6-FGD), en el ciclo de las pentosas (Fig. 4), lo cual quizá contribuye a explicar la heterogeneidad ya anotada de deficiencia de la G-6-FD, pues puede estar acompañada también de deficiencia de esta otra enzima, es decir, la 6-FGD. Scialon y colaboradores⁴⁸ han descrito la anemia hemolítica por deficiencia de la 6-fosfogluconato dehidrogenasa, que es la enzima que interviene en el ciclo de las pentosas, en la fase de transformación del 6-fosfogluconato en ribosa-5-fosfato. Esta anemia fue encontrada en pacientes que tenían niveles normales de G-6-FD.

Se han descrito otros casos de anemia secundaria a drogas oxidantes en pacientes primaquino-sensibles o en pacientes con carencia primitiva de glutatión reducido (GSH), debido a la deficiencia de la glutatión reductasa; igualmente,

Tarlov⁴⁴ ha descrito casos de anemia hemolítica por deficiencia de actividad de la catalasa, cuando ésta se encuentra por debajo del 60 o/o de lo normal.

TABLA III	
DEFICIENCIAS ENZIMATICAS GENETICAMENTE CONDICIONADAS	
Enzimas que intervienen en el metabolismo de la glucosa en el eritrocito	
Glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G-6-FD) *	
6-fosfato-gluconato dehidrogenasa (6-FGD) *	
Glutación-reductasa *	
Glutación-sintetasa	
Piruvato quinasa	
Triosa-fosfato isomerasa	
2,3-difosfo-glicerato mutasa	
2,3-difosfo-glicerato fosfatasa	
Diaforasa I	
Hexoquinasa	
• • • • •	
Glutación reducido (GSH)	

- * Enzimas que más frecuentemente se las ha encontrado deficientes, en casos de anemia hemolítica producida por drogas oxidantes.

4.) ANEMIA POR HEMOGLOBINOPATIAS.

Como se sabe en la actualidad⁴⁹⁻⁵⁰, la hemoglobina está constituida por el compuesto hem y cuatro cadenas polipeptídicas designadas con los nombres de **alfa**, **beta**, **delta** y **gamma** (Tabla IV). En el adulto la molécula de hemoglobina contiene dos cadenas **alfa** y dos cadenas **beta**, se la representa por **alfa-2A**, **beta-2A** y se la conoce con el nombre de hemoglobina A. La hemoglobina A2 contiene dos cadenas **delta** en vez de las cadenas **beta** y se encuentra normalmente en pequeña concentración, pero en ciertos estados patológicos, como la talasemia, se encuentra elevada (Fig. 7). En el feto predomina otro tipo de hemoglobina conocida como F, en la cual en vez de las dos cadenas **beta** entran

TABLA IV
PRINCIPALES CLASES DE HEMOGLOBINAS
 (Tabla basada en la de Schmidt⁵⁰)

HEMOGLOBINA	ESTRUCTURA
A	Alfa ₂ A Beta ₂ A
A ₂	Alfa ₂ A delta ₂ A ₂
F	Alfa ₂ A gamma ₂ A ₂
S	Alfa ₂ A Beta ₂ 6 glu — val
C	Alfa ₂ A Beta ₂ 6 glu — lis
D Punjab	Alfa ₂ A Beta ₂ 121 glu — gln
E Zurich	Alfa ₂ A Beta ₂ arg — hist
G Filadelfia	Alfa ₂ 68 asn — lis Beta ₂ A
H	Beta ₄ A
Hb Bart	Delta ₄ F
Talasemias	Alfa ₂ A Beta ₂ A
Cadena polipeptídica	Número de aminoácidos
Alfa	141
Beta	146
Gamma	146
Delta	146

Cada molécula de hemoglobina contiene cuatro cadenas polipeptídicas más cuatro grupos hem.

Abreviaturas: glu, indica ácido glutámico; val, valina; lis, lisina; gln, glutamida; arg, arginina; hist, histidina; asn, asparagina.

dos cadenas gamma (alfa-2A gamma-2F). Durante el desarrollo esta hemoglobina va siendo sustituida por la A (Fig. 8); sin embargo, en ciertos casos patológicos puede subsistir la hemoglobina fetal.

Wintrobe⁴⁹, divide las hemoglobinopatías por anomalías de síntesis, en tres

grupos: 1.) Por producción de cadenas polipeptídicas anormales, consistiendo la alteración patológica en la sustitución de un aminoácido normal por uno diferente; por ejemplo, sustitución de un ácido glutámico en una posición normal por otro aminoácido como valina o lisina. Se trata pues de hemoglobinopatías por alteraciones cualitativas. 2.) Por alteraciones cuantitativas, anomalías en las cuales la síntesis de la hemoglobina normal (A) está disminuida, por lo que la hemoglobina A2 puede resultar relativamente o de modo absoluto en mayor concentración. Este tipo de anomalía es conocido, en el campo clínico, con el nombre de talasemia. 3.) Anomalías de desarrollo, en las cuales hay persistencia de la hemoglobina fetal, en distintas proporciones.

En las alteraciones cualitativas, lo más frecuente es la sustitución de un solo aminoácido por otro, pero hay casos en los cuales más de un aminoácido es sustituido ya en las cadenas alfa o en éstas y las cadenas beta. En la Tabla V se presentan las principales alteraciones de la hemoglobina⁵⁰⁻⁵². Se conocen ya más de 150 hemoglobinas anormales, en razón de los distintos aminoácidos sustituidos y las diferentes posiciones de la mutación.

TABLA V		
FRECUENCIA DE LAS HEMOGLOBINOPATIAS, EN LOS EE.UU. ⁵⁰		
AFECCION	TIPO DE Hb	FRECUENCIA EN NEGROS (‰)
Predisposición drepanocítica	AS	8 - 14
Anemia drepanocítica	SS	0,3 - 1,3
Predisposición a anemia por Nbc	AC	2 - 3
Anemia homocigótica C	CC	Rara
Anemia drepanocítica y por HbC	SC	0,01 - 0,25
Predisposición por HbD	AD	0,08 - 0,4
Anemia homocigótica D	DD	Muy rara
Predisposición por Hb E	AE	Ocasional
Drepanocitosis-beta talasemia	S. talas.	0,04
Predisposición a beta-talasemia	Tals. menor	1

Entre las anomalías cualitativas, una de las más frecuentes y conocidas es la anemia drepanocítica (sickle cell anemia). En estos casos se sintetiza hemoglobina S y su proporción en el organismo depende de si los individuos son hete-

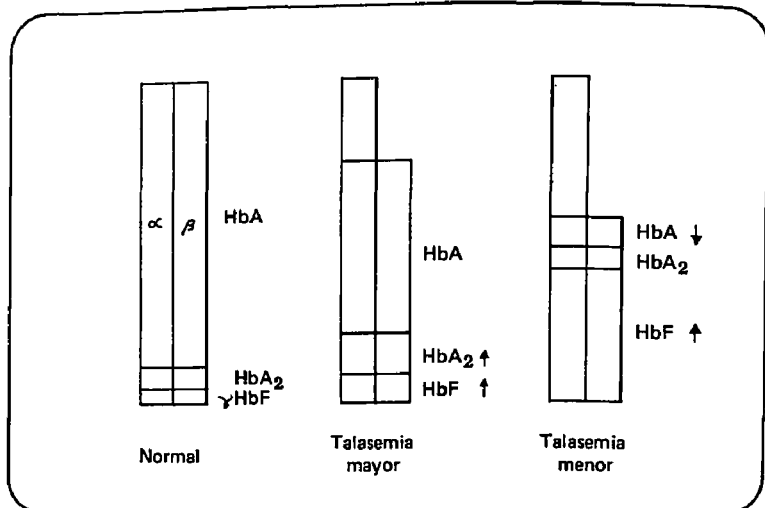


Fig. 7. HEMOGLOBINOGRAMAS NORMAL Y TALASEMICOS.- El gráfico de la izquierda indica la proporción de las diferentes hemoglobinas, en el individuo normal adulto; los del centro y la derecha, representan dos tipos de talasemia de acuerdo con la proporción de hemoglobina A (adulto) y hemoglobina F (fetal). (Tomado de Tönz^{50a}).

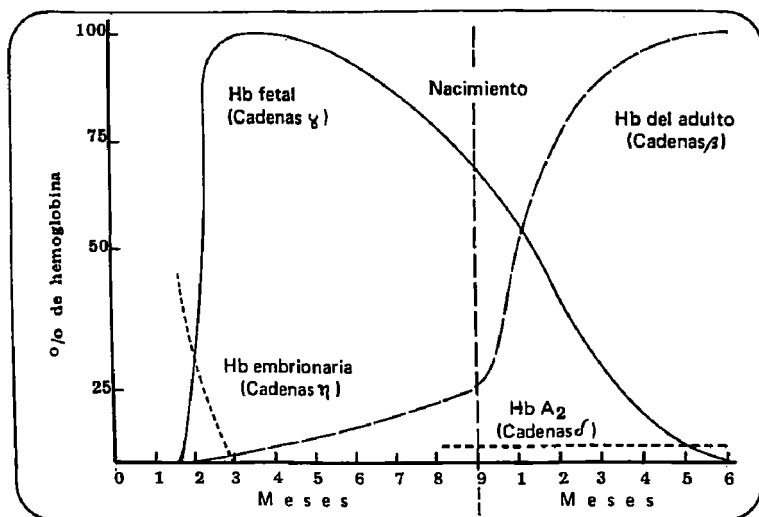


Fig. 8. CAMBIOS DE HEMOGLOBINAS DEL FETO AL ADULTO.- Variaciones del tipo de hemoglobina y sus concentraciones relativas desde la vida embrionaria hasta los primeros meses de vida extrauterina, desde los cuales, normalmente, ya no hay cambios en la proporción de las varias hemoglobinas y se considera como la fórmula "adulto". (Basado en Cooper^{50b}).

rocigóticos (Fig. 8), que corresponde al mayor porcentaje o son homocigóticos. En los heterocigóticos el riesgo es sólo potencial y pueden producirse crisis de anemia en ciertas condiciones como en los estados de reducción de la presión parcial del oxígeno o por la acción de ciertas drogas oxidantes. Tanto estas anomalías como varias de las otras hemoglobinopatías, son más frecuentes en los individuos de raza negra. En la Tabla IV, tomada de Schmidt⁵⁰, se indica la frecuencia de las hemoglobinopatías más comunes entre la población negra de los Estados Unidos.

Hitzig y colaboradores⁵³⁻⁵⁴ descubrieron que la administración de sulfonamidas producía en algunos miembros de una misma familia, de la ciudad de Zurich, anemia hemolítica grave, en tanto que en los otros miembros no provocaba ningún trastorno. La investigación electroforética demostró que en quienes se produjo la anemia existía una hemoglobina anormal a la que se le denominó Zurich y en la cual, las cadenas polipeptídicas beta tienen arginina en vez de histidina⁵³⁻⁵⁶. La presencia de la hemoglobina Zurich no ofrece, por sí sola, mucho peligro, aunque puede haber moderada anemia e ictericia, pues el eritrocito es menos resistente a la acción hemocaterética del bazo. En cambio, al administrar sulfonamidas o drogas derivadas del grupo sulfónico, como diuréticos o drogas antidiabéticas, se desencadena la anemia, debido a la labilidad de los hematíes frente a estas sustancias. Frick y colaboradores⁵⁵, encontraron además que los hematíes se lisan fácilmente *in vitro*, en presencia de la primaquina.

La síntesis de la hemoglobina Zurich se debe a una mutación, depende de un gene condominante no ligado al sexo y, por consiguiente, aparece por igual en hombres y mujeres. En la drepanocitosis, se encuentran tanto individuos homocigóticos como heterocigóticos.

Por lo menos en otra de las hemoglobinopatías, la correspondiente a la hemoglobina H, se ha encontrado que ciertas drogas pueden provocar anemia hemolítica⁵⁷. La hemoglobina H se desnaturaliza y precipita con facilidad, sobre todo cuando en forma previa se ha transformado en metahemoglobina y constituye unas inclusiones insolubles intracelulares. El glóbulo rojo que tiene la hemoglobina H, desde la edad de 40 días es fácilmente destruido por el bazo. Así mismo se destruye con facilidad en presencia de ciertas drogas como las sulfonamidas, en particular el sulfisoxazol, los nitritos, nitratos, etc.

5.) METAHEMOGLOBINEMIA

La metahemoglobinemia como síndrome fármaco-iatrogénico es poco frecuente. La hemoglobina se transforma en metahemoglobina por oxidación de su átomo de hierro el cual pasa al estado férrico. Esta transformación puede realizarse *in vitro*, a muy baja velocidad en presencia del aire o a mayor velocidad con intervención de numerosos agentes químicos. *In vivo* el proceso puede producirse también y en la mayoría de los casos es un fenómeno de tipo celu-

lar para el cual se requiere la presencia de glucosa o en general, de una fuente de energía. Las hemoglobinas anormales, en especial la H y L, son inestables y pueden fácilmente transformarse en metahemoglobina⁵⁰⁻⁵².

Es posible que en muchas circunstancias se produzcan pequeñas cantidades de metahemoglobina pero como el fenómeno puede ser reversible no tiene repercusión de carácter patológico. En pacientes que sufren deficiencia de NADH-metahemoglobina reductasa, la metahemoglobinemia puede producirse de un modo lento y progresivo y solamente cuando llega a niveles tan altos como 40 % de metahemoglobina circulante en la sangre, aparecen síntomas correspondientes a cianosis con moderada disnea de ejercicio, cefalea y una ligera eritrocitosis compensatoria. En intoxicaciones agudas, los síntomas de hipoxia pueden aparecer con niveles menos altos de metahemoglobina.

La metahemoglobina es inútil para el transporte normal de oxígeno desde el epitelio pulmonar hacia los tejidos y por lo tanto la elevación del nivel de metahemoglobinemia trae por consecuencia la hipoxia tisular.

Algunas drogas parecen ser responsables de trastornos metahemoglobinémicos. Smith y Olson⁵⁸ han realizado, recientemente, una amplia revisión del problema. En algunos casos se ha encontrado que la metahemoglobinemia se produce sólo *in vivo* y no *in vitro*, lo que hace suponer que la sustancia directamente responsable de la alteración de la hemoglobina es uno de los metabolitos de la droga. Por ejemplo, tanto la acetanilida como la acetofenetidina tienen como uno de sus caminos metabólicos la producción de acetaminofén, que parece ser, realmente, el responsable de la transformación de la hemoglobina en el derivado meta. Sustancias como la fenil-hidroxil-amina, el orto-aminofenol o el nitrobenzeno son capaces de producir metahemoglobina tanto *in vivo* como *in vitro*, en cambio la anilina y el nitrobenzeno, la producen sólo *in vivo* y el ferricianuro de potasio y el azul de metileno son activos únicamente sobre lisados de eritrocitos. En la metahemoglobinemia por intoxicación con **nitritos** o accidentalmente, con **anilina** y derivados **nitrobenzénicos**, el antídoto más efectivo es el azul de metileno⁵⁸ en dosis de 1 a 2 miligramos por kilogramo de peso, en solución al 1 %. Sin embargo, el azul de metileno es muy poco efectivo en las metahemoglobinemias asociadas a deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa⁵⁸.

De acuerdo a la abundante literatura existente⁵⁸⁻⁷¹, por lo menos dos medicamentos (Tabla VI): la **sulfanilamida** y la **prilocaina**, producirían metahemoglobinemia en un alto número de pacientes (más del 50 %) y además la intensidad de la metahemoglobinemia guardaría relación directa con la dosis y la duración del tiempo de administración de la droga, pudiendo por lo tanto considerarse como un fenómeno tóxico asociado a la naturaleza química de estos medicamentos.

En el caso de otras drogas como, particularmente, los analgésicos del grupo de la **fenacetina**⁶⁶, el trastorno metahemoglobinémico es poco frecuente y sobre

TABLA VI

DROGAS QUE PUEDEN PRODUCIR METAHEMOGLOBINEMIA

I. Por efecto tóxico

1. Frecuente

Sulfanilamida
 Prilocaina (Anestésico local)

2. Poco frecuente (más en deficiencia de NADH-metahemoglobina reductasa)

Analgésicos fenacéticos:
 Acetanilida
 Acetofenetidina (Fenacetina)
 Acetaminofén (Paracetamol)

II. Por idiosincrasia de origen genético

1. Probable deficiencia (heterocigotos) de NADH-metahemoglobina reductasa

Primaquina
 Cloroquina
 Dapsone (sulfamida antimalárica)

2. Deficiencia de glucosa-6-fosfo-dehidrogenasa (G-6-FD)

PAS
 Fenazopiridina
 Guayacol
 Pirogalol
 Resorcinol
 Mentol
 Menadiona y naftoquinona
 Naftaleno

III. Por mecanismos no bien conocidos

Nitritos y nitratos orgánicos
 Benzocaína
 Lidocaína

todo aparece en los individuos que transitoriamente o por causa genética sufren de deficiencia de la NADH-metahemoglobina reductasa. A propósito de

**Fig. 9.- ERITROPOYESIS
NORMOCITICA Y MEGALO-
CITICA.** Principales fases de
evolución desde el hemocito-
blasto hasta el hematíe o eritro-
cito adulto.

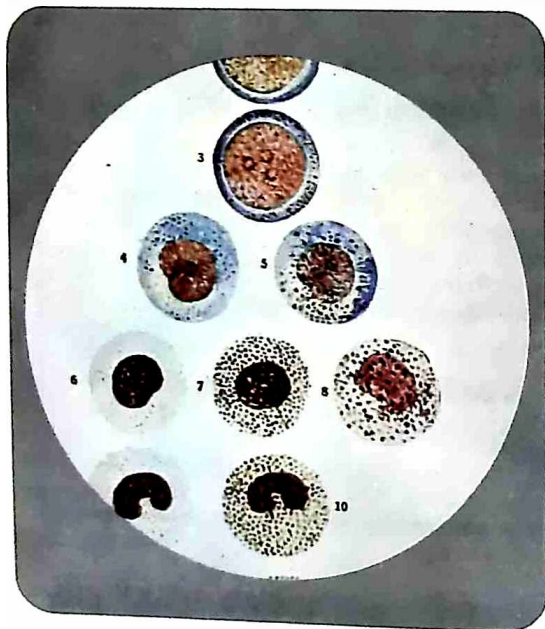
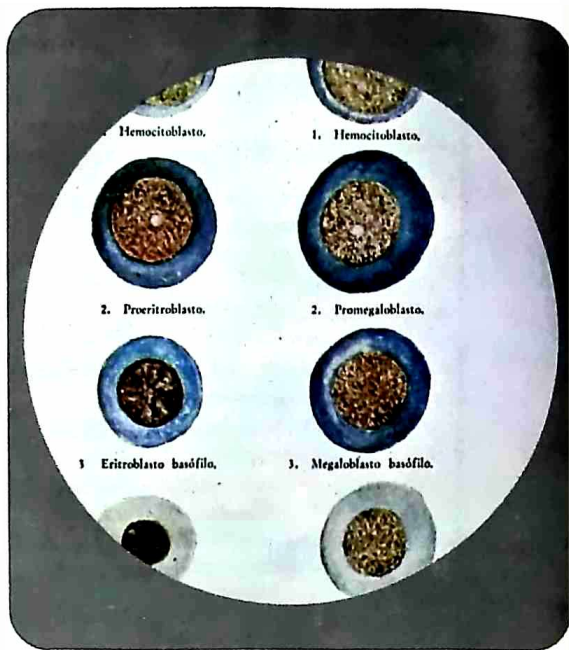


Fig. 10.- GRANULOPYESIS.
Principales fases de evolución
desde el mieloblasto hasta los
granulocitos maduros (11 neu-
trófilo; 12 eosinófilo y 13 ba-
sófilo).

Fig. 11.- HEMATOPOYESIS DE LAS CELULAS MONONUCLEADAS.- Principales fases de evolución desde el hemocitoblasto hasta el linfocito y monocito adultos.

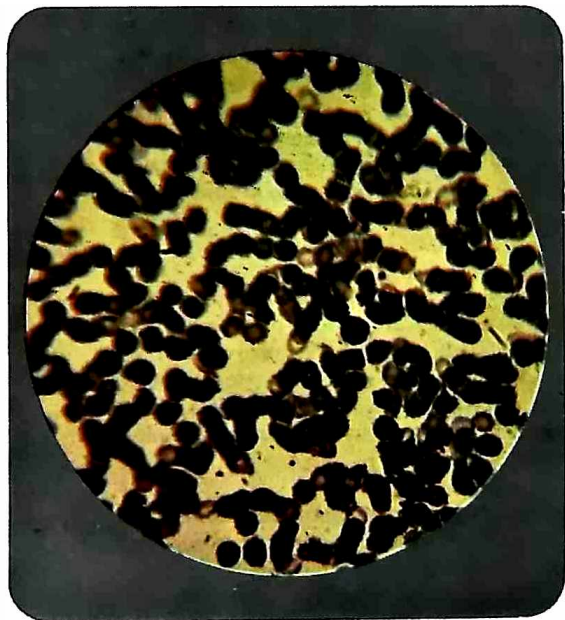
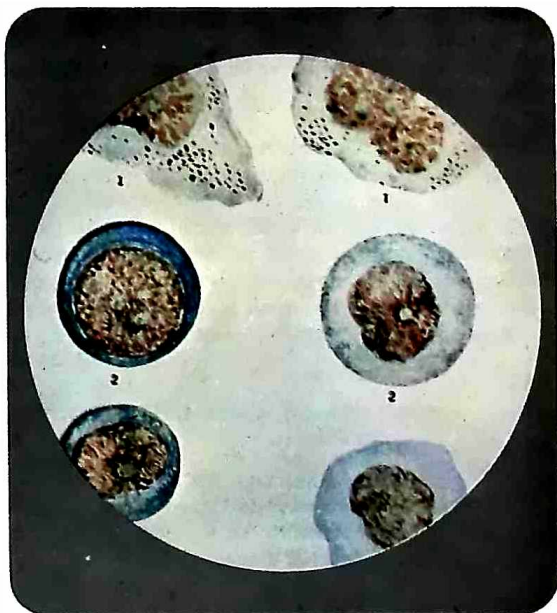


Fig. 13.- AGRANULOCITOSIS POR CLORPROMAZINA.- Microfotografía de un frotis sanguíneo de un paciente tratado con clorpromazina por más de un mes consecutivo en el cual se produjo la agranulocitosis. En el campo microscópico no se observan granulocitos.

esta enzima, es conveniente anotar que los niños de poca edad poseen escasos niveles y por lo mismo, en ellos puede aparecer fácilmente la metahemoglobinemia⁶⁶⁻⁶⁷

Por fin, con algunos otros medicamentos⁶⁸⁻⁷¹ se ha observado que sólo en muy raros casos aparece la metahemoglobinemia y por lo menos se ha podido relacionar a dos deficiencias de tipo enzimático, en el un caso, de nuevo, a deficiencia de la glucosa-6-fosfato dehidrogenasa. Algunos medicamentos de uso tópico como el **resorcinol**, pueden provocar metahemoglobinemia debido a la absorción a través de superficies desnudas de la piel. También ciertos agentes químicos que pueden entrar en el organismo por vía inhalatoria, como el **naftaleno**, por ejemplo, pueden ocasionar este trastorno.

B. ACCION TOXICA SOBRE CELULAS JOVENES O CELULAS GENERATRICES.

Las células en actividad mitótica, en primer lugar y las células jóvenes, con intensa actividad metabólica, en segundo, resultan bastante susceptibles a la acción colateral de muchas drogas.

Como es bien sabido⁷²⁻⁷³, entre los muchos mecanismos bioquímicos de acción de los medicamentos, están los de interferencia con ciertos sistemas enzimáticos, el de competencia por determinados receptores químicos, etc. En las células maduras, tal competencia por receptores o inhibición de enzimas puede tener por resultado sólo una disminución de la actividad de las células, en tanto que en las células jóvenes, la interferencia, por ejemplo, de la síntesis proteica podrá traer como consecuencia una falta de crecimiento y desarrollo celular; la interferencia en la síntesis de ácidos ribonucleicos podrá influir en la producción misma de nuevas células, es decir podrá producirse la aplasia.

1.) DISCRASIAS MONOCITICAS Y PANMIELOCITICAS

Mientras menos diferenciadas se encuentren las células sanguíneas, más semejantes son entre sí; además, varias series celulares si no todas, provienen de una misma célula primordial (Fig. 9 - 11). Por consiguiente, mientras más tempranamente se produce la acción tóxica de una droga en el desarrollo de las células sanguíneas más probable es que dicho ataque sea poco selectivo a un solo tipo celular e inversamente, siendo éste un factor muy importante para que la discrasia sea pluri o unicelular, respectivamente.

Hay drogas que a través de distintos mecanismos bioquímicos interfieren el "ciclo celular" previo a la mitosis y que, precisamente por esta propiedad, son utilizadas en el campo terapéutico como antileucémicas o como inmunosupresoras⁷⁴⁻⁸⁰, pero que no son lo suficientemente selectivas como para no ejercer el mismo efecto citotóxico o supresor también en otras células primordiales.

les como las de la médula ósea y por lo tanto, en forma regular, producen efectos mielotóxicos. Tal es el caso de los agentes alquilantes, los antimetabolitos, las hidroxiureas, etc. (Tabla VII).

TABLA VII

DROGAS ANTINEOPLASICAS E INMUNOSUPRESORAS Y QUE COMO EFECTO COLATERAL PRODUCEN, CON FRECUENCIA, DISCRASIAS SANGUINEAS

Antimetabolitos Antagonista de:	Acido fólico	Aminopterina Metotrexate *
	Adenina o purina	6-Mercaptopurina * Tioguanina Azaguanina Azatioprina **
	Uracilo y pirimidina	5-Fluorouracilo 5-Fluoropirimidinas Citarabina Azauridina
	Glutamina	Azaserina DON
Sustancias alquilantes	Mostazas nitrogenadas	Mecloretamina Clorambucil Ciclofosfemida Melfalán TEM Tiotepa Busulfán Pipobromán
	Derivados fosforados	Ciclofosfamida *
	Antibióticos	Actinomicina D * Mitomicina C Bleomicina Puromicina Daunomicina
Sustancias Varias	Alcaloides	Vinblastina Vincristina
	Hidroxiurea Metilhidrazinas L-Asparaginasa Agentes radioactivos	

* Usada tanto como antineoplásica que como Inmunosupresora

** Usada sólo como inmunosupresora

Fig. 14.- CAMBIOS PATOLOGICOS DEL NUMERO DE HEMATIES.- *Microfotografías de frotis sanguíneos:*



← A

Paciente adulto normal con recuento de 5,5 millones de hemáties.

Paciente con anemia secundaria a la administración de cloranfenicol (2,1 millones de hemáties, 27 % de hematócrito).

B →



← C

Paciente con poliglobulia (6,7 millones de hemáties).

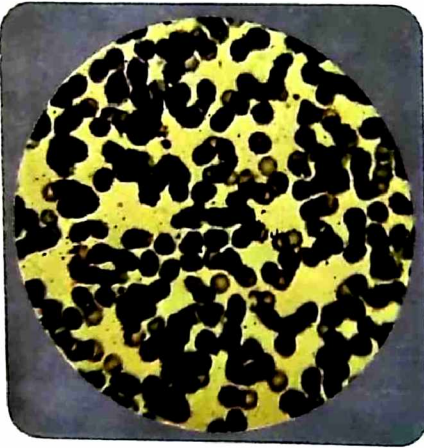


Fig. 15.- MEDULA OSEA EN ANEMIA APLASTICA. *Frotis de médula esternal en paciente con anemia aplástica producida por cloranfenicol.*

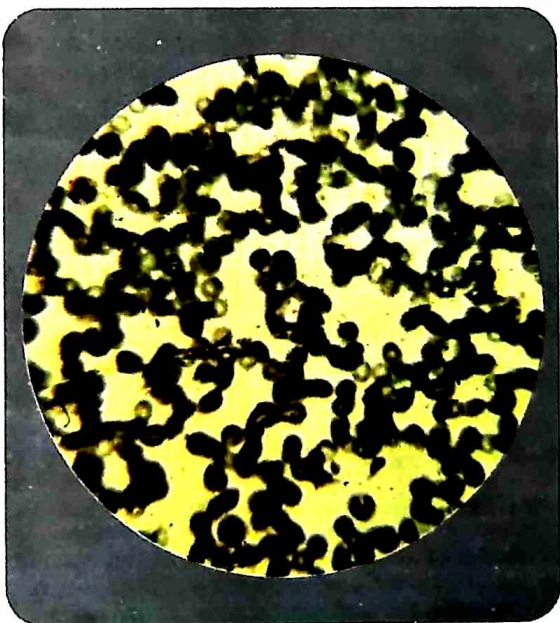


Fig. 16.- LEUCOPENIA CON LINFOCITOSIS. *Microfotografía de un frotis sanguíneo de un paciente tratado durante varios meses con difenilhidantoína y en el cual se produjo granulocitopenia acompañada con linfocitosis, esta última probablemente debida a una infección amigdalina crónica.*

La mielotoxicidad y pancitopenia que producen debe considerarse, entonces, como parte de su acción farmacológica; sus efectos supresores sobre la médula ósea son bien conocidos y no nos ocuparemos más en detalle de este grupo de drogas.

Otras drogas, en cambio, interfieren la mitosis mieloblástica o la maduración celular sólo cuando alcanzan niveles tóxicos, ya sea por la administración de altas dosis o por períodos prolongados, debiendo tenerse en cuenta, de nuevo en este caso, la posibilidad de efectos tóxicos ligados a deficiencias genéticas.

Es ilustrativo el caso de la **clorpromazina**⁹⁻⁸¹⁻⁸² (Fig. 12) la cual puede producir granulocitopenia, cuya frecuencia va en aumento a partir del décimo día de administración hasta que se convierte en agranulocitosis después de los 30 días de tratamiento continuado y esto, en relación también con las dosis (Fig. 13). La granulocitopenia comienza a aparecer con una dosis acumulativa de 5 g. y va en aumento con las mayores dosis acumulativas. Las sulfonas anti diabéticas en especial la **tolbutamida**, la **clorpropamida** y la **carbutamida** pueden provocar granulocitopenia y, a mayores dosis, agranulocitosis⁸³. La tolbutamida es capaz de producir efectos mielotóxicos con agranulocitosis y una mortalidad del 50 0/0 de los afectados, mientras que del total de las mielopatías el 30 0/0 evoluciona a la aplasia medular con una mortalidad de hasta un 90 0/0.

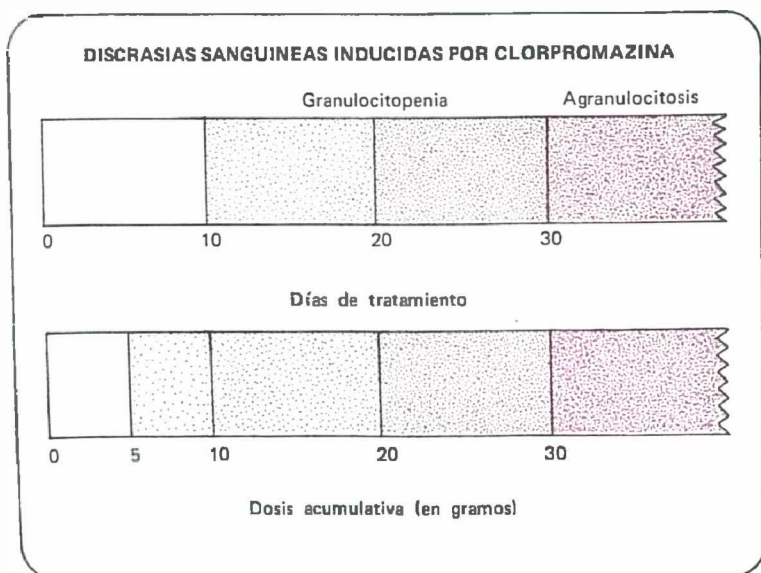


Fig. 12.- ESPECTRO DE HEMOTOXICIDAD DE LA CLORPROMAZINA.- La frecuencia e intensidad de los efectos tóxicos de la clorpromazina y otros derivados fenotiazínicos sobre los granulocitos aumenta progresivamente tanto con la duración del tratamiento, cuanto con la dosis acumulativa a lo largo del tratamiento.

En la serie eritrocítica puede citarse otro ejemplo, el del cloranfenicol⁸⁴⁻⁸⁶, con el cual se ha encontrado que con la dosis acumulativa de 4,5 g. hay riesgo de anemia aplásica mortal en 1:40.000, mientras que con la dosis de 7,5 g. el riesgo de la discrasia subía a 1:24.000 (Figs. 14 y 15). El mismo ejemplo del cloranfenicol permite poner de manifiesto las grandes diferencias individuales dependiendo, seguramente, de factores genéticos: hay pacientes, en las series de Volini y colaboradores⁸⁷ que desarrollaron discrasias sanguíneas con dosis tan pequeñas como 1 ó 2 g. administrados en pocos días, mientras otros requirieron dosis acumulativas tan altas como 90 g. administrados durante varios meses. Además hay también influencia de la edad y sexo. La anemia aplásica por este antibiótico es más frecuente entre las mujeres (aproximadamente el 62 0/o del total) y entre niños de 3 a 7 años⁹.

Las drogas que en dosis menores se comportan como selectivas y atacan a una sola serie celular, como la clorpromazina y otros fenotiazínicos; los tiouracilos y otros agentes tireostáticos, que modifican más a la serie granulocítica (Fig. 16) o la difenilhidantoína y la trimetadiona que atacan más selectivamente a la serie eritrocítica, a dosis mayores o en administración prolongada, extienden su acción tóxica también a otras series celulares y una discrasia, inicialmente monocitopénica puede convertirse en pancitopénica.

En las Tablas VIII - XIII se enumeran las drogas más frecuentemente imputadas como causantes de discrasias sanguíneas de tipo tóxico⁵⁹⁻⁸¹⁻⁸⁸⁻¹⁰⁰. Como puede observarse hay drogas que pueden producir, según la circunstancia, pancitopenia o una discrasia monocelular, mientras otras producen selectivamente, o anemia aplásica o granulocitopenia.

El mecanismo de acción tóxica debe estar relacionado con la estructura química del medicamento y por lo mismo varía de un tipo de droga a otro⁹. Se especula, por ejemplo, que drogas con un grupo químico semejante, como el grupo ureico, por más que tengan diferentes propiedades terapéuticas, podrían ejercer un efecto común: el de supresión de la médula¹⁰¹⁻¹⁰⁴. En esta categoría estarían varias drogas antitiroideas (Fig. 17), la carbutamida, los hidantoínicos, el Sedormid y otras. En este caso, el grupo ureico podría competir con las bases pirimidínicas que también tienen ese mismo grupo químico e interferir la síntesis de los ácidos nucleicos.

2.) LEUCOPENIAS Y AGRANULOCITOSIS

Como se ha mencionado anteriormente, la leucopenia y agranulocitosis constituyen el grupo más frecuente de discrasias sanguíneas. Según varias estadísticas⁹, este tipo de trastorno corresponde del 35 al 40 0/o del total de las discrasias de origen medicamentoso. De acuerdo con una encuesta de la Asociación Médica Americana⁵, la frecuencia de agranulocitosis inducida por fármacos se representa en la Figura No. 18.

TABLA VIII

DROGAS QUE PRODUCEN DISCRASIAS SANGUINEAS

DE NATURALEZA TOXICA

Anemia aplástica	Pancitopenia	Granulocitopenia y agranulocitosis
	Alta toxicidad relativa	
x x x x x	Cloranfenicol	x x x x x x x x x
x x x x x	Clorpromazina	x x x x x x x x x
x x x x x	Otros fenotiazínicos	x x x x x x x x x
x x x x x	Fenilbutazona	x x x x x x x
x x x x x	Mefenitoína	x x x x
x x x x	Difenilhidantoína	x x x
x x x	Trimetadione	x x x
x x x	Tolbutamida	x x
x x x	Otras sulf. antibiab.	x x
x x x	Perclor. de potasio	x x
x x x	Sulfametoxipiridazina	x
x x x	Sulfisoxazol	x
x x	Otras sulfas	x
x x	Tiouracilos	x x x x
x x	Acetofenazina	x x x x
x	Alfa-metil-dopa	x x x
x	Gentetimida	x x x
x	Indometacina	x x x
x	Meprobamato	x x x
x	Metimazol	x x x
x	Orfenadrina	x x x
	Baja toxicidad	
	Acido acetilsalicílico	Pirimetamina
	Estreptomicina	Quinacrina
	Nitrofuranos	Quinidina
		Quinina
	Probablemente de naturaleza tóxica	
	Clordiazepóxido	
	Amodiaquina	
	Fenacetina	
Clorfeniramina		Tenalida
Pirimetamina		Pirazolonas
Primidona		
Salicilamida		

El número de cruces trata de representar, gráficamente, la frecuencia relativa de la correspondiente discrasia producida por la droga.

TABLA IX

OTRAS DROGAS QUE PRODUCEN ANEMIA

APLASTICA

Arsenicales orgánicos
 Carbamazepina
 Colchicina
 Eritromicina
 Oleandomicina
 Sales de oro
 Terotrast

TABLA X

OTRAS DROGAS QUE PRODUCEN GRANULOCITOPENIA Y AGRANULOCITOSIS

Acetazolamida	Imipramina
Acido etacrínico	Lincomicina
Amitriptilina	Metazolamida
Ampicilina	Meticilina
Carbimazol	Nortriptilina
Desipramina	Novobiocina
Diclorfenamida	Oxifenbutazona
Dinitrofenol	Penicilamina
Diuréticos tiazídicos	Prednisolona
Etoazolamida	Procainamida
Fenindione	Ristocetina
Fumagilina	Trimeprezina
Hidroxicloeroquina	Tripalenamina

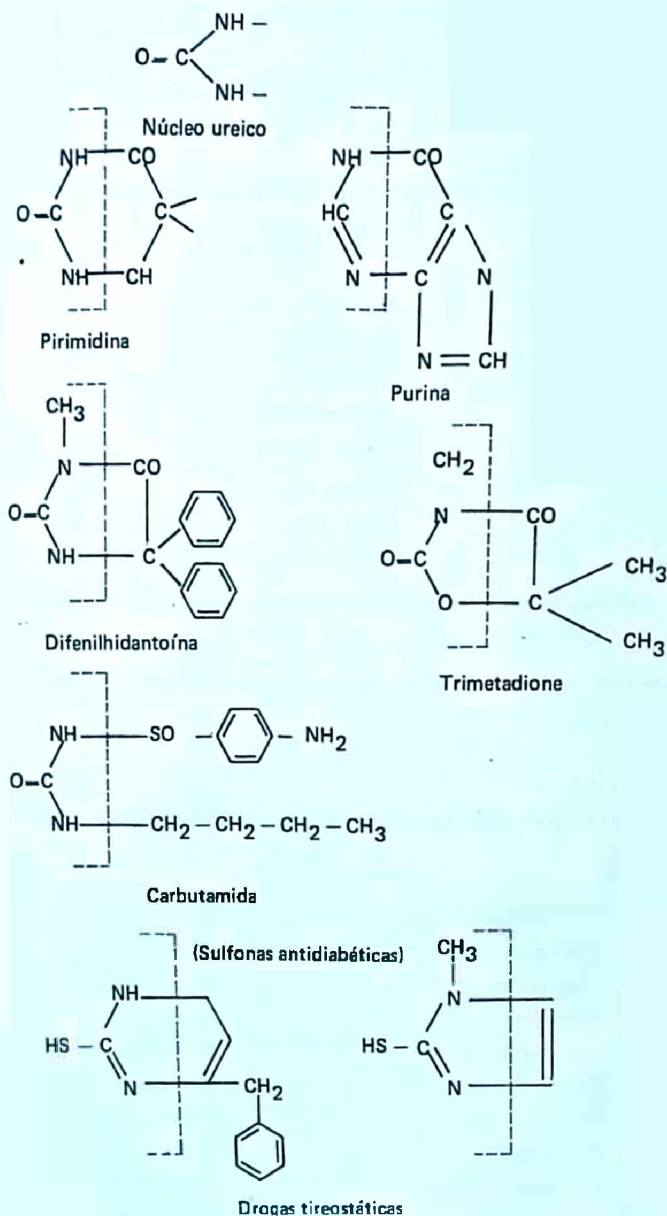


Fig. 17.- DROGAS CON GRUPO UREICO. Las bases purínicas y pirimidínicas contienen un grupo ureico o derivado de dicho grupo, al igual que numerosas drogas cuya estructura química general y efectos farmacológicos varían grandemente, como drogas anticonvulsivantes, tireostáticas, antidiabéticas, etc. Todas éstas tienen en común un grupo ureico que podría explicar los efectos hematológicos que presentan en común estas diferentes drogas.

Se puede comprender más fácilmente por qué muchos medicamentos son capaces de provocar granulocitopenia o agranulocitosis si se recuerda, de una parte la cinética de la granulopoyesis y, de otra, las diversas fases de evolución desde célula promieloidea hasta granulocito.

Se calcula^{83a} que el "turn-over" de neutrófilos, es decir el número de nuevos neutrófilos que reemplazan a los que han desaparecido, corresponde a la astronómica cifra de 125 mil millones por día, para un adulto joven de 70 kg.; cifra que revela la gran actividad proliferativa de las células mieloides y que, por lo mismo, pueden sufrir los efectos inhibitorios que muchas drogas ejercen sobre sistemas enzimáticos que intervienen en los procesos de respiración celular y producción de energía, en la síntesis protéica o aun directamente en la síntesis de los ácidos nucleicos.

La maduración del neutrófilo se produce en la propia médula ósea, a lo largo de varios días, durante los cuales se producen importantes cambios morfológicos y funcionales que, finalmente, le transforman en una célula fagocítica competente, que pasa a circular en el torrente sanguíneo por sólo unas horas (probablemente 6 a 8 horas), luego emigra hacia los tejidos, cumple acciones fagocitarias y muere.

Los neutrófilos, en los estadios juveniles, es una célula relativamente rígida e inmóvil e incapaz de fagocitar partículas. Contiene grandes gránulos ricos en enzimas hidrolíticas y sobre todo en mieloperoxidasa, así como en lisozima y otras proteínas catiónicas de bajo peso molecular y que ejercen acción bactericida. Además, son ricas en mitocondrias. Al madurar y convertirse en poli morfonucleares, aparecen gran cantidad de gránulos pequeños, neutrofílicos que no contienen enzimas hidrolíticas ni peroxidasa sino lactoferrín, que es una proteína bactericida y fosfatasa alcalina. Disminuye el número de mitocondrias y en cambio aparecen depósitos de glucógeno que, probablemente, les permite sobrevivir sus últimas horas en un ambiente anaeróbico a nivel de los tejidos.

El neutrófilo maduro es una célula plástica, móvil que se desplaza quimiotrópicamente y es capaz de atravesar los epitelios vasculares. Además fagocita bacterias y partículas.

Durante esta larga metamorfosis el neutrófilo puede sufrir los efectos deletéreos de ciertas drogas, además en los casos de destrucción de las formas maduras como sucede en las agranulocitosis inmuno-inducidas, los neutrófilos jóvenes que por algún mecanismo compensatorio, pasan a circular en la sangre no están aún preparados para cumplir sus funciones, en especial la de fagocitosis. Las infecciones secundarias a algunas agranulocitosis se deberían, por consiguiente, no sólo a la disminución del número de neutrófilos sino también a la inmadurez de muchos de los que en tales circunstancias se encuentran circulando.

TABLA XI

DROGAS ENUMERADAS EN LAS TABLAS VII, VIII Y IX ORDENADAS
EN CLASES FARMACOLOGICAS

ANALGESICOS, ANTIPIRETTICOS Y ANTIRREUMATICOS:	ANTIDEPRESORES:	Nitritos y nitratos orgánicos
Acetanilida	Amitriptilina	Procainamida
Acetaminofén	Desipramina	Quinidina
Acetofenetidina	Imipramina	Tolazolina
Acido acetilsalicílico	Nortriptilina	
Aminofenazona (Amino- pirina)	ANTIHISTAMINICOS:	DROGAS QUE ACTUAN SOBRE EL SNC:
Dipirona	Antazolina	Etanol
Fenacetina	Clorfeniramina	Glutetimide
Fenazopiridina	Difenidramina	Hidrato de cloral
Fenilbutazona	Mepirina	
Fenilcarbamacida	Metafenilena	QUIMIOTERICOS:
Indometacina	Prometazina	a) ANTIPALUDICOS:
Oxifenbutazona	Tenalida	Amodiaquina
	Tripelenamina	Cloroquina
ANTIBIOTICOS:	ANTINEOPLASICOS:	Hidroxicloroquina
Ampicilina	Azatioprim	Pamaquina
Cicloserina	Busulfán	Pirimetamina
Cloranfenicol	Fluoruracil	Primaquina
Eritromicina	Hydroxiurea	Quinacrina
Estreptomicina	Mercaptopurina	Quinina
Fumagilina	Metotrexate	b) ANTITUBERCULOSOS:
Griseofulvina		Isoniazida
Lincomicina	BARBITURICOS:	PAS
Meticilina	Amobarbital	c) NITROFURANOS:
Novobiocina	Fenobarbital	Furazolidona
Oleandomicina	Secobarbital	Nitrofurantoina
Penicilina		Nitrofurazona
Ristocetina	DIURETICOS:	d) SULFAMIDAS:
Tetraciclinas	Acetazolamida	Sulfacetamida
ANTICONVULSIVAN- TES:	Acido etacrínico	Sulfameto xipiridazina
Difenilhidantoina	Clorotiazida	Sulfameto xazol
Feniletilhidantoina	Clortalidona	Sulfanilamida
Fensuximida	Eto xzolamida	Sulfapiridina
Mefenitofina	Furosemina	Sulfatiazol
Primidona	Hidroclorotiazida	Sulfisoxazol
Trimetadiona	Meralluride	e) OTROS:
	Methylclotiazida	Arsenicales orgánicos
ANTIDIABETICOS:	Politiazida	Dapsona
Carbutamida	Triamtirene	Trimeprín
Clorpropamida	DROGAS CARDIO- VASCULARES:	
Tolbutamida	Alfa-metildopa	TIREOSTATICOS:
	Hidralazina	Carbimazol
		Metimazol
		Tiouracilos

TABLA XI (continuación)

TRANQUILIZANTES:	OTRAS DROGAS:	
a) ANTISICOTICOS:	Anticonceptivos orales	Lidocaína
Acetofenazina	Azul de metileno	Naftaleno
Clopromazina	Clofibrato	Orfenadrina
Promazina	Colchicina	Perclorhidrato de potasio
Trimeprazina	Dexametasona	Probenecid
Otros fenotiazínicos	Diatrizoato	Resorcinol
b) ANSIOLITICOS:	Dimercaprol	Sales de oro
Clordiazepóxido	Dinitrofenol	Stibofén
Meprobamato	Hierro dextrán

a) **DIAGNOSTICO DE LA AGRANULOCITOSIS.**- Desde el punto de vista clínico y sobre todo, con relación al efecto discrástico producido por fármacos se considera como **agranulocitosis**⁸³, la disminución de los leucocitos circulantes a menos de 3.000 por mm³. Por consiguiente, la **leucopenia** abarca un amplio margen entre la cifra normal, de alrededor de 7.000 leucocitos, hasta el límite inferior de 3.000. Hay drogas que provocan ligera y transitoria leucopenia mientras otras pueden provocar una leucopenia más acentuada o finalmente, la agranulocitosis. El fenómeno puede deberse a destrucción periférica de las formas maduras, especialmente en los casos de inmunoagresión, que serán revisados más adelante, o al ataque de la droga a la médula ósea, pudiendo la agranulocitosis acompañarse también de anemia aplásica. En el caso de discrasias inmunoaducidas, por regla general, bastan dosis muy pequeñas del medicamento para que se produzca el fenómeno, en cambio, en las de carácter tóxico se requieren dosis grandes, tratamientos prolongados o la existencia de alguna idiosincrasia de carácter genético.

Desde luego, antes de atribuir a una droga la leucopenia es preciso considerar otras condiciones que pueden producirla, tal como tuberculosis diseminada, la sepsis, la leucemia aleucémica o preleucémica, trastornos del bazo, lupus eritematoso diseminado, etc. En los casos de leucopenia o agranulocitosis inducida por drogas hay casi completa ausencia de las formas maduras y sobre todo una acentuada disminución de los neutrófilos, también se acompaña de disminución absoluta de los linfocitos; en la sepsis, en cambio, se halla, periféricamente, un alto porcentaje de formas segmentadas.

b) **INDUCCION Y RECUPERACION DE LA AGRANULOCITOSIS.**- Por las razones que se verán más adelante, la agranulocitosis casi siempre aparece tempranamente durante el tratamiento y posteriormente puede seguir un curso irreversible. En efecto, en las formas más graves⁹⁻¹⁰⁵ puede provocar una mor-

TABLA XII

DROGAS IMPUTADAS COMO CAUSANTES DE AGRANULOCITOSIS DE TIPO TOXICO

- | | | |
|---|---|--|
| <p>1. ANALGESICOS, ANTIPIRETICOS, ANTIRREUMATICOS</p> <p>Fenacetina
Fenilbutazona
Fenilcarmacida
Indometacina
Oxifenbutazona</p> | <p>5. ANTIDEPRESIVOS</p> <p>Amitriptilina
Desipramina
Imipramina
Nortriptilina</p> <p>6. ANTIHISTAMINICOS</p> <p>Antazolina
Mepirina
Metafenilena
Prometazina
Tenalida
Tripelenamina</p> <p>7. BARBITURICOS</p> <p>Amobarbital
Fenobarbital
Secobarbital</p> <p>8. DIURETICOS</p> <p>Acetazolamida
Acido etacrínico
Clorotiazida
Etozolamida
Hidroclorotiazida
Ptalimidinas</p> <p>9. QUIMIOTERAPICOS</p> <p>Nitrofuranos
•</p> <p>Sulfametohipiridazina
Sulfisoxazol
Otras sulfamidas
•</p> | <p>Amodiaquin
Cloroquina
Hidroxicloroquina
Pamaquina
Pirimetamina
Quinina
Quinacrina
•</p> <p>Isoniazida
•</p> <p>Hidroxiquinolinas
PAS</p> <p>10. TIREOSTATICOS</p> <p>Carbimazol
Metimazol
Tiouracilos</p> <p>11. TRANQUILIZANTES</p> <p>ANTISICOTICOS</p> <p>Acetofenazina
Clorpromazina
Promazina
Trimeprazina
Otros fenotiazínicos</p> <p>12. OTRAS DROGAS</p> <p>Alfa-metil-dopa
Diclorfenamida
Dinitrofenol
Metazolamida
Orfenadrina
Percloruro de potasio
Prednisolona
Procainamida
Tolazolina</p> |
|---|---|--|

talidad de hasta un 50 % o haber recuperación al discontinuar el tratamiento

El ataque de la droga a la médula ósea produce sucesiva disminución de las formas maduras en la sangre periférica y puede ir progresando de la leucopenia hasta la agranulocitosis, en cuyo caso, se produce la depleción de las células proliferantes de la médula ósea en donde se encuentran espacios vacíos o moderada sustitución por linfocitos. Cuando el fenómeno es reversible, la infiltración linfocítica es reemplazada por la acumulación de células precursoras de los granulocitos, luego aparecen las formas jóvenes que pasan a circular a la sangre y finalmente reaparecen las formas maduras segmentadas¹⁰⁵. Castaldi¹⁰⁶, en un trabajo experimental, ha dividido el proceso en las siguientes fases: 1.) fase de depleción celular con disminución de la síntesis de ácidos desoxirribonucleicos 2.) fase de repoblación medular con apareamiento de elementos de tipo linfocitario; 3.) apareamiento de islas eritroblásticas; 4.) regeneración de los progenitores de la serie blanca y 5.) restauración completa de la población medular.

En los casos de evolución fatal, la muerte generalmente se debe a septicemia o infecciones graves localizadas en el tracto intestinal o en el bronco-pulmonar.

c) **DROGAS QUE PRODUCEN AGRANULOCITOSIS.**- Numerosas drogas¹⁰⁷⁻¹²⁰ han sido incriminadas como posibles causantes de leucopenias y agranulocitosis. Pertenecen a diferentes familias farmacológicas y además corresponden a muy variadas estructuras químicas; se incluyen varios antibióticos, quimioterápicos, derivados sulfónicos, antihistamínicos, diuréticos, analgésicos y anti-inflamatorios, corticosteroides, antimaláricos, etc. (Tabla XII). Algunas drogas, según parece, podrían ser responsables también de agranulocitosis, pero su mecanismo de acción aún no ha sido esclarecido suficientemente (Tabla XIII).

Como se indicó anteriormente, de acuerdo con las estadísticas de la Asociación Médica Norteamericana⁴, la clorpromazina y en general el grupo de los tranquilizantes derivados fenotiazínicos, son los principales responsables de esta discrasia sanguínea (Fig. 18).

Numerosos investigadores¹²¹⁻¹³⁰ se han ocupado del estudio de las discrasias sanguíneas provocadas por la clorpromazina. Según Pisciotto⁸², es más frecuente en pacientes de edad media y avanzada y particularmente en mujeres de color blanco. Según una estadística del Centro de Salud Mental de Milwaukee¹³¹, que abarca 6.200 pacientes tratados con clorpromazina, se ha encontrado una frecuencia de agranulocitosis de 1 en cada 1.240 pacientes, pero leucopenias moderadas y reversibles se encontraron en uno de cada tres pacientes. Como se mencionó ya anteriormente la leucopenia o agranulocitosis por fenotiazínicos es un efecto de tipo tóxico. No aparece sino, por lo menos, después de 10 días de tratamiento continuado, y más frecuentemente entre 20 y 30 días¹³² y se requiere, además, de una dosis acumulativa entre 10 y 20 gramos. Según parece, la clorpromazina ejerce su efecto primario sobre los granulocitos en su fase formativa a nivel de la médula ósea. Si el paciente no muere por infección la recuperación de la médula ósea al estado histológico y funcional normal se

TABLA XIII

**DROGAS QUE PRODUCEN OCASIONALMENTE AGRANULOCITOSIS
Y CUYO MECANISMO AUN NO SE HA ESTABLECIDO**

Aminofenazona	Griseofulvina
Antazolina	Hierro-dextrán
Barbitéricos (algunos)	Indandiona (derivados)
Busulfán	Irgapirina
Carbutamida	Isoniazida
Clofibrato	Metafenilena
Cloroquina	Nafazolina
Clortalidona	Nifenazona
Desipramina	Paracetamol
Dicloralfenazona	Fenobarbitona
Etambutol	Pirimetamina
Furazolidona	Timazole

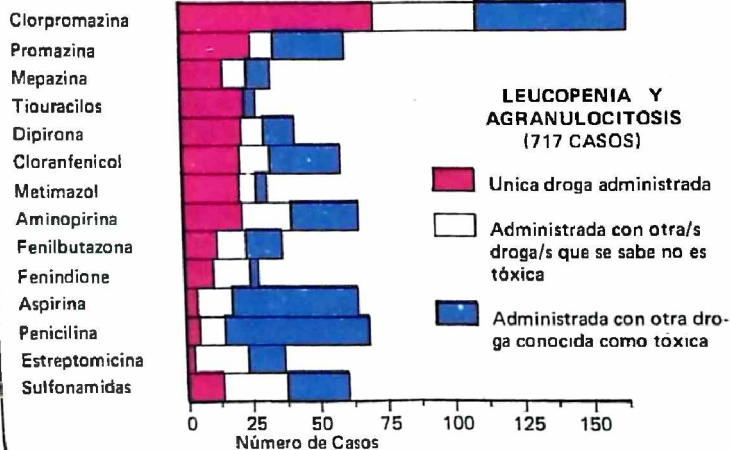


Fig. 18.- FRECUENCIA DE LA AGRANULOCITOSIS FARMACO INDUCIDA.- Número de casos de leucopenia o agranulocitosis, de acuerdo a una encuesta de la Asociación Médica Norteamericana (tomado de Wintrobe⁵).

produce, aproximadamente, dos semanas después de la suspensión del tratamiento. Esto contrasta notablemente con lo que sucede con el cloranfenicol, el mismo que induce anemia aplástica y agranulocitosis de evolución crónica a pesar de la suspensión del tratamiento y que puede evolucionar de modo fatal, lo que hace pensar que este antibiótico es capaz de alterar, de modo definitivo, el tejido generatriz de la médula ósea.

Como es bien sabido, la clorpromazina puede inhibir varios sistemas enzimáticos¹³²⁻¹³⁷, lo que podría ya explicar las alteraciones que se producen a nivel de la médula ósea, pero quizá es más significativo el hecho de que en experiencias tanto en animales como *in vitro*¹³⁸⁻¹⁴⁰, se ha encontrado que dicha sustancia es capaz de inhibir la división celular y la síntesis de DNA. Desde luego, parece también que intervienen factores individuales y que los pacientes que sufren de leucopenia o agranulocitosis por la clorpromazina tienen mecanismos menos eficientes para la síntesis de DNA.

3.) ANEMIA APLASTICA Y PANCITOPENIA

La hipoplasia o aplasia eritroidea, cuya manifestación clínica sobresaliente es la anemia casi siempre acompañada de pancitopenia, constituye, por su frecuencia, el segundo tipo de discrasia sanguínea provocada por drogas.

a) DIAGNOSTICO CLINICO.- A fin de establecer una base de comparación, algunos autores¹⁴¹ han definido la pancitopenia como el trastorno caracterizado por: a) un volumen de eritrocitos empacados menor de 38 ml/100 ml; b) un recuento de neutrófilos (neutrófilos polimorfonucleares más metamielocitos y formas en banda) de menos de 1.800 por mm³; y c) un recuento de plaquetas inferior a 140.000 por mm³ lo cual, además, se acompaña de la hipoplasia medular, verificable mediante la correspondiente biopsia.

La primera manifestación clínica de la discrasia es, generalmente, la hemorragia (epistaxis, equimosis o petequias), en aproximadamente el 40 o/o de pacientes, mientras síntomas relacionados a la anemia propiamente, como primera manifestación, se observa en sólo un 25 o/o de ellos. Por fin, si se suma la hemorragia sola más la acompañada de manifestaciones de anemia o infección, ésta constituye el principal signo patológico en aproximadamente un 60 o/o de los pacientes. La frecuencia relativa de las diferentes afecciones hematológicas, en la muestra estudiada por Williams y colaboradores¹⁴¹, se presenta en la Tabla XIV.

b) EVOLUCION.- En la muestra ya mencionada de Williams¹⁴¹, la mayor proporción de pancitopenia correspondió a gente joven: el 33 o/o del total, a pacientes con edades inferiores a 20 años; el 28 o/o, a pacientes comprendidos entre los 20 y 40 años; y, el resto, a pacientes de menor edad.

La discrasia comienza, generalmente, de modo insidioso y después de muchos

TABLA XIV
SINTOMAS Y SIGNOS INICIALES DE LA
ANEMIA APLASTICA¹⁴¹

SINTOMA O SIGNO	o/o
Hemorragia sola	41
Hemorragia y anemia	14
Hemorragia e infección	<u>6</u> <u>61</u>
Anemia	27
Infección	5
Hallazgo en examen de rutina	8
Esplenomegalia	11
Hepatomegalia	3

días de la administración de la droga; en algunos casos, las primeras manifestaciones se observan después de haber terminado el tratamiento, a tal punto que puede perderse el nexo entre trastorno y causa. De acuerdo a varias estadísticas¹⁴¹⁻¹⁴³, entre 36 a 50 o/o de los casos, el trastorno es de carácter fulminante y la muerte se produce entre menos de un mes y seis meses después de iniciados los síntomas. Sigue un curso subagudo culminando en la muerte entre seis meses a un año más tarde en aproximadamente, un 10 a un 15 o/o de los pacientes y en el resto, evoluciona de manera crónica pudiendo durar desde un año hasta tiempo indefinido, habiendo llegado el estudio hasta un plazo de 15 años. Combinando las estadísticas de Williams¹⁴¹ y de muchos otros autores¹⁴²⁻¹⁵³, que abarcan más de mil casos debidamente estudiados de anemia aplásica y pancitopenia, se ha encontrado que la mortalidad fue del orden del 70 o/o, lo que revela que este tipo de discrasia sanguínea está entre las más graves y de más sombrío pronóstico.

Con el objeto de pronosticar la evolución de una anemia aplásica inducida por drogas, se han puesto en práctica diferentes técnicas hematológicas, como la estimación del estado celular de la médula ósea mediante la biopsia practicada tan pronto se descubre la anemia y pancitopenia, recuento de reticulocitos, de

neutrófilos, de linfocitos en la médula ósea, etc. Según Williams¹⁴¹, se encuentra una mejor correlación entre el porcentaje de células no mieloideas de la médula ósea y la gravedad y mortalidad ocasionada por el trastorno (Fig. 19).

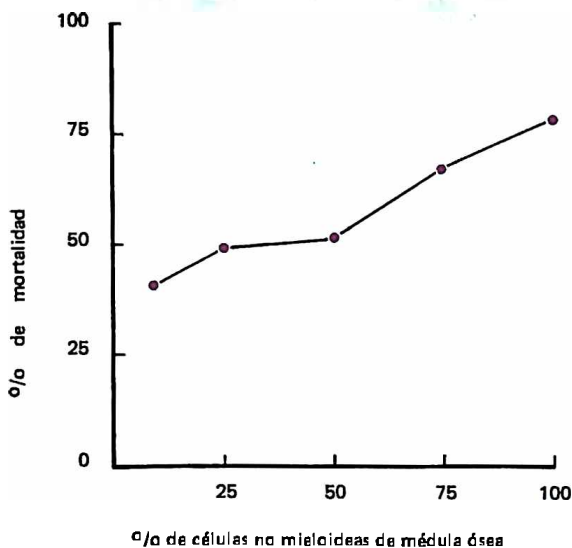


Fig. 19.- CORRELACION ENTRE CELULAS NO MIELOIDEAS Y MORTALIDAD.- Correlación entre el porcentaje de células no mieloideas (linfocitos, monocitos, plasmocitos y células reticulares) en el mielograma inicial y la mortalidad provocada por la agranulocitosis irreversible (tomado de Williams¹⁴¹).

c) **DROGAS RESPONSABLES.-** En la Tabla VIII; se presenta una lista bastante amplia de drogas que se las ha encontrado asociadas a la anemia aplástica. En la Fig. 20, se reproducen los datos recogidos por la Asociación Médica Americana⁴, según los cuales, alrededor de un 35 0/0 de todos los casos de anemia y pancitopenia fueron provocados por el cloranfenicol. En la muestra de Williams y colaboradores¹⁴¹, el cloranfenicol es también el responsable de cerca del 35 0/0 de casos de anemia y pancitopenia (Tabla XV). Analizando dicha tabla es necesario poner de relieve, en primer lugar, que aproximadamente en el 50 0/0 de los casos de anemia y pancitopenia se halló una directa relación con alguna droga administrada; en cerca del 20 0/0 se consideró posible la relación con alguna droga, mientras en el 10 0/0 de los casos pudo atribuirse a solventes orgánicos y en el 7 0/0 a insecticidas de uso muy generalizado. En esta muestra, en sólo el 6 0/0 de casos no pudo establecerse la relación con alguna sustancia química y por lo tanto la etiología de la anemia puede ser etiquetada como "idiopática". Este dato hace contraste con cifras de otros autores 143,151,153,159,160 quienes han calificado como "idiopática" a la anemia

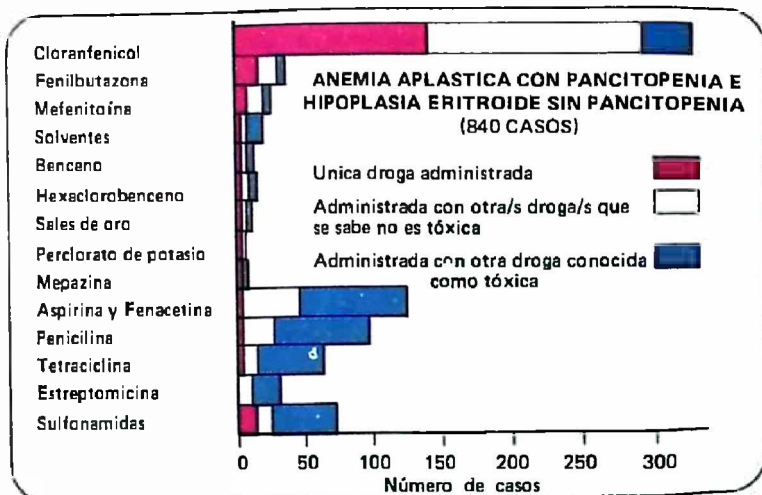


Fig. 20.- FRECUENCIA DE LA ANEMIA APLASTICA Y PANCITOPENIA FARMACO INDUCIDA.- Número de casos de estas discrasias sanguíneas, de acuerdo a una encuesta de la Asociación Médica Norteamericana (tomado de Wintrobe⁵).

TABLA XV

FRECUENCIA RELATIVA DE LA ANEMIA APLASTICA¹⁴¹

C A U S A	FRECUENCIA %
Muy probablemente producida por drogas:	51
Cloranfenicol	35
Sulfamidas	5
Fenilbutazona	2
Oxifenbutazona	1
Difenilhidantoína	2
Mefenitoína	1
Meprobamato	1
Sales de oro	1
Posiblemente debida a drogas	19
Por solventes orgánicos	10
Por insecticidas	7
Relacionada con exposición mínima	8
Sin antecedentes de drogas o exposición (idiopáticas)	6

y pancitopenia hasta en el 50 % de los casos. Es muy probable que aunque la investigación haya estado debidamente enfocada en relación a posibles medicamentos, en cambio no se investigó de modo exhaustivo la posible relación del trastorno hematológico con la exposición a agentes químicos, insecticidas, solventes, etc.

En la Tabla XVI, basada en la de Williams y colaboradores¹⁴¹, se ubican, entre los agentes etiológicos, compuestos aromáticos de uso químico y varios insecticidas. Entre los compuestos aromáticos que pueden provocar discrasias sanguíneas según informes científicos comprobados, se encuentran el benceno¹⁶¹⁻¹⁶² y el trinitrotolueno¹⁶⁵; desde luego, hay que tener presente además, en los trabajadores que manejan derivados de petróleo o carbón de piedra y que por tanto están en contacto con xilol, creosol, naftalenos, etc. que estos compuestos son también potencialmente peligrosos. Se han descrito así mismo anemias aplásticas provocadas por sustancias pegantes y cementos¹⁴⁹⁻¹⁶³⁻¹⁶⁵. En cuanto a los insecticidas, hasta antes de la introducción de los derivados fosforados, los más conocidos como posibles productores de discrasias sanguíneas han sido el hexaclorogammabenceno (Gamexane, Lindane, el Clordane), y el clorfenotano (DDT)¹⁶⁵⁻¹⁶⁶. Por fin, conviene anotar que hay sospecha de que también tintes y colorantes del pelo pudieron haber sido los responsables de anemia aplástica¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

Como el número de medicamentos y agentes químicos capaces de provocar esta discrasia sanguínea es bastante elevado, interesa también descartar aquellas drogas de amplio uso desde mucho tiempo atrás y sobre las cuales no recae ninguna sospecha, como son las que aparecen en la Tabla XVI.

Desde que Rich¹⁶⁸ describió en 1.950, el primer caso de anemia aplástica provocada por el cloranfenicol, esta sustancia ha sido la responsable de la más alta proporción de anemias aplásticas. Según Yunis¹⁶⁹, hay que considerar que el cloranfenicol puede provocar discrasias sanguíneas por dos mecanismos distintos e independientes. El un trastorno consiste en supresión eritroide reversible, debido a una acción de tipo farmacológico del cloranfenicol que da por resultado la inhibición de la síntesis de las proteínas mitocondriales y por consiguiente, se produce la alteración anatómica y funcional de la mitocondria, fenómeno reversible al suspender la administración del medicamento.

El otro trastorno consistente en la aplasia de la médula ósea con anemia y pancitopenia, que se cree, con mucho fundamento, que aparece sólo en individuos genéticamente predispuestos. Al parecer, en este caso, la alteración consiste en un trastorno en la síntesis de los ácidos desoxirribonucleicos, con el deterioro definitivo del tejido generatriz.

Como en varias tablas se han enumerado drogas que producen anemia aplástica, o sobre las cuales existen sospechas, es interesante también anotar drogas de muy frecuente uso terapéutico (Tabla XVII) y sobre las cuales¹⁴¹, no existen indicios de haber producido este tipo de discrasia sanguínea.

TABLA XVI

DROGAS CAPACES DE PROVOCAR ANEMIA APLASTICA

- | | |
|--|--|
| <p>I. Drogas de uso terapéutico</p> <p>A. DROGAS CUYA ADMINISTRACION HA COINCIDIDO CON EL APARECIMIENTO DE LA ANEMIA</p> <p>Acetofenazina
 Cloranfenicol
 Clorpromazina y otros fenotiazínicos
 Pirazolonas
 Fenilbutazona
 Oxifenbutazona
 Aminopirina
 Derivados hidantoínicos
 Difenilhidantoína
 Mefenitoína
 Metilfenilhidantoína
 Trimetadione
 Sulfonamidas
 Sulfametoxipiridazina
 Sulfisoxazol
 Sulfatiazol
 Sulfonilureas
 Tolbutamida
 Clorpropamida
 Sales de oro
 Arsenicales orgánicos
 Percloruro de potasio
 Quinacrina
 Tiouracilo</p> <p>B. DROGAS SOBRE LAS CUALES EXISTE SOSPECHA DE SER CAUSANTES DE ANEMIA APLASTICA</p> <p>Amodiaquina
 Antibióticos
 Ampicilina
 Lincomicina
 Meticilina
 Novobiocina
 Penicilina
 Ristocetina
 Antidepresivos
 Amitriptilina
 Desipramina
 Imipramina
 Nortriptilina</p> | <p>Antihistamínicos
 Clorfeniramina
 Pirilamina
 Tenalida
 Tripelenamina
 Clordiazepóxido
 Colchicina
 Fenacetina
 Fenindione
 Fenotiazinas
 Mepazina
 Carbamazepina
 Proclorperazina
 Meprobamato
 Meticilina
 Pirimetamina
 Primidone
 Quinidina, quinina, quinacrina e hidroxicloquina
 Salicilamida
 Estreptomicina
 Diuréticos
 Acetazolamida
 Acido etacrínico
 Clorotiazida
 Hidroflumetiazida
 Drogas tireostáticas
 Carbimazol
 Metimazol
 Metiltiouracil
 Propiltiouracil
 Tiocianato
 Tiacetazone</p> <p>II. Solventes y otras sustancias</p> <p>A. Benceno
 B. Solvente de Stoddard
 C. Pegas y cementos de secado rápido
 D. Trinitrotolueno
 Dinitrofenol</p> <p>III. Insecticidas</p> <p>A. Hexacloro gamabenceno
 B. Clordana
 C. Clorfenotano (DDT)</p> |
|--|--|

TABLA XVII

DROGAS DE AMPLIO USO TERAPEUTICO Y QUE AL PARECER NO PRODUCEN ANEMIA APLASTICA¹⁴¹

Acido acetil-salicílico (Aspirina)
 Barbitúricos
 Codeína
 Efedrina
 Glucósidos digitálicos
 Hidrato de cloral
 Hierro (sales orgánicas e inorgánicas)
 Hormonas
 Meperidina
 Morfina
 Penicilina
 Tetraciclina
 Vitaminas

4.) LA TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia, como discrasia única, muy raramente es producida por acción tóxica de los medicamentos. Con mayor frecuencia, la trombocitopenia se produce por inmunoautoagresión. Entre los pocos medicamentos a los cuales se les ha imputado este efecto colateral se encuentran: las sales de oro¹⁷⁰, la ristocetina¹⁷¹, la alfa-metil-dopa¹⁷² y la hidroclorotiazida¹⁷³, aunque las dos últimas drogas pueden producir trombocitopenia por mecanismo inmune.

En la Fig. 21 se representa la frecuencia de la púrpura trombocitopénica, según la encuesta de la Asociación Médica Americana. Desde luego, en esta estadística no se discrimina cuáles drogas han provocado la discrasia por mecanismo inmune y cuáles como manifestación de toxicidad.

Actualmente se están desarrollando drogas capaces de producir, selectivamente, la supresión trombocítica, con el objeto de utilizarlas en el tratamiento de la aterosclerosis. Una de estas drogas es la sulfipirazona¹⁷⁴. El hecho de que se hayan sintetizado esta clase de drogas hace pensar, además, que las llamadas trombocitopenias idiopáticas están condicionadas, de un lado a factores genéticos y de otro, a compuestos químicos de los alimentos o del ambiente.

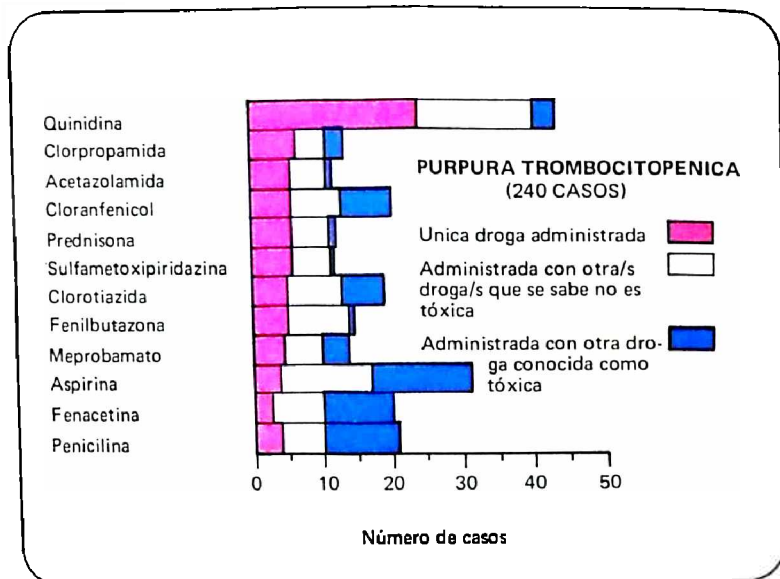


Fig. 21.- FRECUENCIA DE LA PURPURA TROMBOCITOPENICA FARMACO INDUCIDA.- Número de casos de este trastorno fármaco inducido y principales drogas implicadas en el trastorno, de acuerdo a una encuesta de la Asociación Médica Norteamericana (tomado de Wintrobe⁵).

Hay otras drogas que pueden provocar otras discrasias trombocíticas, como la disminución de la capacidad de agregación¹⁷⁵⁻¹⁷⁶, indispensable para el cumplimiento de sus funciones. Entre estas drogas se encuentran: cloroquina, gliceril guayacolato, piridinilcarbamato, furosemida, nitrofurantoina, fentolamina, propranolol, penicilina, clofibrato, metil-xantinas, pirimidopirimidinas, etc.

5.) MACROCITOSIS Y ANEMIA MEGALOBLASTICA

Entre las discrasias sanguíneas más importantes, la menos frecuente como se mencionó al comienzo de este estudio, es la anemia megaloblástica.

Los primeros casos descritos de anemia megaloblástica, de origen medicamentoso, estuvieron relacionados con el uso de la difenilhidantoína (Mannheimer, 1.952)¹⁷⁷ y los barbitúricos¹⁷⁸⁻¹⁷⁹. Se ha encontrado que hasta un 30 % de pacientes presentan macrocitosis, mientras que la verdadera anemia con transformación megaloblástica de la médula afecta sólo al 1:1.000 de pacientes, en quienes quizá la susceptibilidad está ligada a un factor genético¹⁸⁰.

El hecho de que la administración de un exceso de ácido fólico prevenga la anemia megaloblástica secundaria a la terapia barbitúrica o que la supresión del

ácido fólico, en el caso de anemia megaloblástica por hidantoínicos determine la recidiva, ha llevado a pensar que el mecanismo de farmacotoxicidad está relacionado con la interferencia competitiva de la utilización normal del ácido fólico. Es posible que estas drogas, por analogía parcial de sus moléculas (Fig. 22), puedan bloquear los receptores del ácido fólico, cosa que es más evidente en tratándose del triamterene⁹ y el antimalárico de síntesis, la pirimetamina¹⁸¹⁻¹⁸². En efecto, ha sido posible demostrar que la pirimetamina bloquea la conversión de la deoxiuridina en ácido timidílico, bloqueo que puede evitarse por la presencia del ácido fólico reducido. Se deduce que la pirimetamina actúa como sustrato impropio de la reductasa dehidrofolínica, a la cual bloquea y altera el metabolismo del ácido fólico.

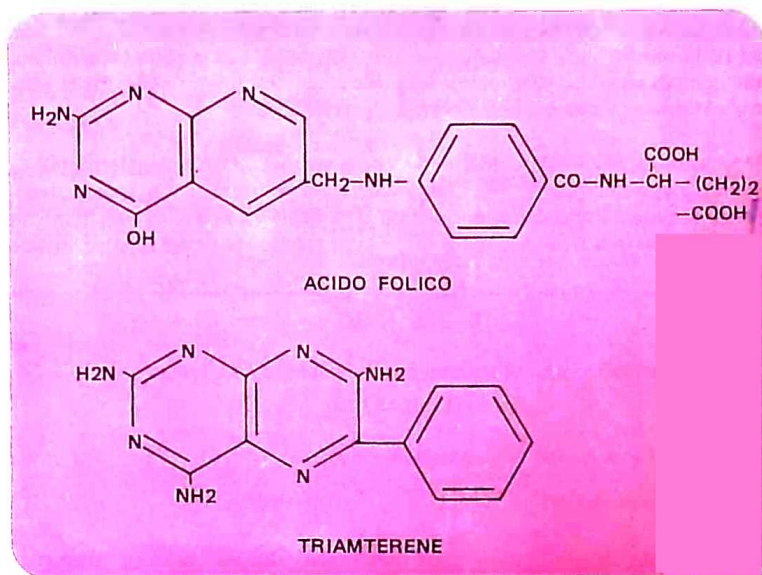


Fig. 22.- ESTRUCTURA MOLECULAR DEL ACIDO FOLICO Y EL TRIAMTERENE. El triamterene (diurético) al igual que otras drogas "antifólicas", son parcialmente semejantes al ácido fólico. Estas drogas podrían competir por los respectivos receptores moleculares de un sistema enzimático y bloquear el metabolismo del ácido fólico, induciendo discrasias sanguíneas.

Recientemente Stebbins y colaboradores¹⁸³ han efectuado una excelente revisión (147 referencias bibliográficas), igualmente se ha publicado otra revisión editada por Girdwood¹⁸⁴, sobre el problema de la anemia megaloblástica inducida por drogas. De acuerdo a estos y otros autores¹⁸⁵⁻¹⁸⁰ es posible prever una anemia megaloblástica cada vez que se utiliza, en el campo terapéutico, alguna droga que bloquea la síntesis de DNA. Los derivados purínicos y pirimidínicos así como los antagonistas del ácido fólico, pueden provocar rápidamente

te la anemia; en cambio los inhibidores menos potentes de la síntesis de DNA, provocan anemia megaloblástica que se desarrolla más lentamente o no llega a producirse en muchos de los pacientes tratados

Como lo demuestran los estudios de Herbert¹⁹¹ y otros autores¹⁸⁸⁻¹⁹⁰, la megaloblastosis se produce por una interferencia, bastante selectiva, de la síntesis de las desoxirribonucleoproteínas (DNA), en tanto que la síntesis de los ácidos ribonucleicos continúa más o menos normalmente, lo que resulta en una "disociación nuclear-citoplasmática", la misma que se manifiesta, morfológicamente, en casi todos los tejidos proliferantes, como la médula ósea, con la producción de células grandes que contienen una DNA nuclear que madura y se divide muy lentamente, mientras está circundado por el RNA de apariencia y cantidad normal en todo el citoplasma. La megaloblastosis puede ser la consecuencia de la interferencia metabólica en distintos puntos de ataque bioquímico, por ejemplo en el metabolismo de las purinas y pirimidinas o a nivel de la ribonucleótido-reductasa o dihidrofolato reductasa (Fig. 23).

Algunas drogas han sido consideradas como responsables de megaloblastosis y anemia megaloblástica¹⁹⁴⁻²⁰² (Tabla XVIII), la mayoría de las cuales interfieren el metabolismo del ácido fólico o el de la vitamina B₁₂ o interfieren las síntesis de purinas o pirimidinas o finalmente, inhiben la ribonucleótido-reductasa.

TABLA XVIII

**DROGAS QUE PRODUCEN MACROCITOSIS Y ANEMIA
MEGALOBLASTICA**

1. Por inhibición de la dihidrofolato reductasa

Metotrexate	Trimetoprim
Triamterene	

2. Por interferencia de la absorción o la utilización del ácido fólico

Difenilhidantoína y otros derivados	Anticonceptivos orales (algunos)
Barbitúricos	Cicloserina
Nitrofurantoina	Etanol

3. Por inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

6-Mercaptopurina	Azatioprina
Thioguanina	5-Fluorouracil

4. Por inhibición de la ribonucleótido-reductasa

Citarabina
Hidroxiureas

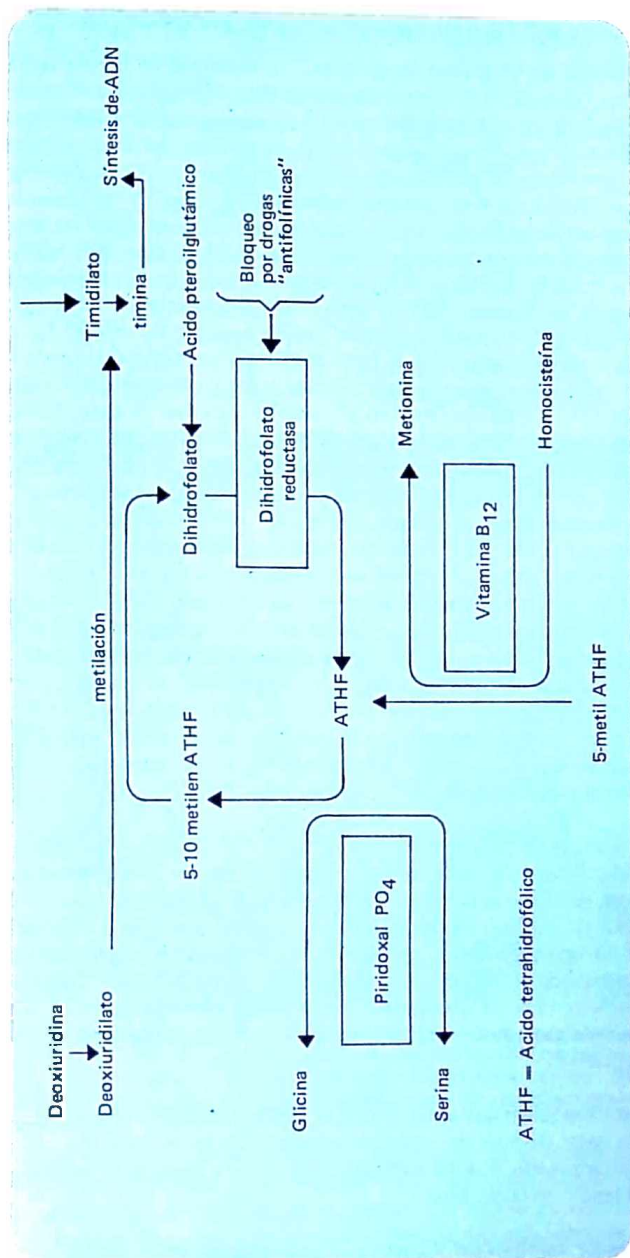


Fig. 23.- CICLO METABOLICO DEL ACIDO FOLICO.- El ácido fólico participa en el metabolismo de síntesis del ADN mediante la metilación del deoxiuridilato, que finalmente se transforma en timina, que es una de las bases pirimidínicas integrante de los ácidos ribonucleicos. Varias de las drogas "antifolinas", bloquean a la dehidrofolato reductasa e interrumpen el ciclo de actividad metabólica del ácido fólico, pero como puede apreciarse en la figura, no es el único sitio en el que diferentes drogas pueden interferir dichos caminos metabólicos e impedir la maduración eritrocítica, provocando megalocitosis y anemia megaloblástica.

C. FARMACOQUINETICA DE LAS DISCRASIAS SANGUINEAS

El promedio de vida de las células sanguíneas y la velocidad de la renovación que mantiene constante el número de cada una de ellas, varía apreciablemente. Es corto en el caso de los linfocitos B y muy largo, de meses a años, en el caso de los linfocitos T o timo-dependientes²⁰³⁻²⁰⁴. Es de pocas semanas para los granulocitos y macrófagos y además, los neutrófilos circulan, libremente, por la sangre sólo de 1 a 2 días, luego emigran del sistema vascular²⁰⁵⁻²⁰⁹; por lo tanto, la posibilidad de contacto, en la concentración relativamente alta, en la sangre, de los neutrófilos adultos con una droga que se administra por muchos días o meses, se restringe a este período; en cambio, si la droga tiene actividad mielotóxica ésta se produce por todo el tiempo que dicha sustancia llegue a la médula ósea. El eritrocito tiene un promedio de vida de 100 a 120 días²¹⁰. Cada día se renueva, aproximadamente, el 1% de eritrocitos mientras la proporción de granulocitos que se renueva, por día, es entre 5 a 8 veces mayor que de los hematíes. Esto indica que la actividad mieloblástica está dirigida mucho más a generar granulocitos que eritrocitos, de donde se explica que una droga que tenga propiedades tóxicas sobre la médula ósea, a menos que haya una gran selectividad por las células generatrices de la serie roja, provocará, en primer lugar, granulocitopenia y aun agranulocitosis y sólo tardíamente anemia aplásica. A esto se debe también la mayor frecuencia de las granulocitopenias en comparación con la anemia. La neutropenia, por sí sola, representa más del 40% de todas las farmacodiscrasias sanguíneas. De otro lado, si un tratamiento dura —cosa que es lo más frecuente— sólo pocos días, puede producir granulopenia pero el lapso resulta insuficiente para condicionar una anemia aplásica. Además, debido al largo tiempo que toma la renovación eritrocítica, en ciertos casos, la anemia puede aparecer después que ha terminado ya el tratamiento. En el caso del cloranfenicol, por ejemplo, es frecuente la siguiente secuencia de eventos: aparece primero la granulopenia, luego la trombocitopenia y la reticulocitopenia y por fin se inicia la anemia²¹⁰⁻²¹¹.

El período de latencia entre la primera administración de la droga y la discrasia, como se ha indicado ya, varía según el tipo de célula sanguínea, pero para el mismo tiempo, varía según la droga. La granulocitopenia aparece, frecuentemente, entre 5 a 10 días después de iniciado el tratamiento y puede ir aumentando en los días siguientes, pero con algunas drogas aparece en forma tardía, al parecer, sólo cuando se ha llegado a un nivel crítico de toxicidad. Tal cosa sucede, por ejemplo, con los tiouracilos; la agranulocitosis aparece, violentamente, a la séptima semana del tratamiento. En este momento la médula ósea se vuelve aplásica²¹².

Las razones farmacocinéticas antes descritas explican también el porqué de la recuperación total después de una agranulocitosis de corta duración —si el tratamiento ha terminado o se ha suspendido pronto— y porqué la anemia aplásica puede seguir un curso fatal.

La secuencia de los cambios patológicos y la recuperación, en el caso de la supresión medular, se describió ya en las páginas precedentes.

II. DISCRASIAS INMUNO-INDUCIDAS

Algunas drogas tienen capacidad hapténica, es decir, son capaces de ligarse, en el organismo, a ciertas proteínas (Fig. 24) y convertirse en un antígeno "universal" frente al cual la especie humana responde, regularmente, con la producción de una o más clases de inmunoglobulinas. Straub²¹³, considera que un 90% de pacientes tratados con penicilina son portadores de anticuerpos anti-penicilínicos. Otras drogas inducen la respuesta antigénica en una proporción menor; por ejemplo, la alfa-metil-dopa, en tratamientos prolongados, es capaz de inducir la producción del IgG, que se descubre por la prueba de Coombs en el 20 a 30 % de pacientes²¹⁴. Por fin, otras drogas son antigénicas sólo en ciertos individuos¹, todo lo cual indica que la respuesta inmune, probablemente, depende como en el caso de ciertas discrasias de naturaleza tóxica, también de un factor genético que se evidencia con cada tipo de droga o de antígeno.

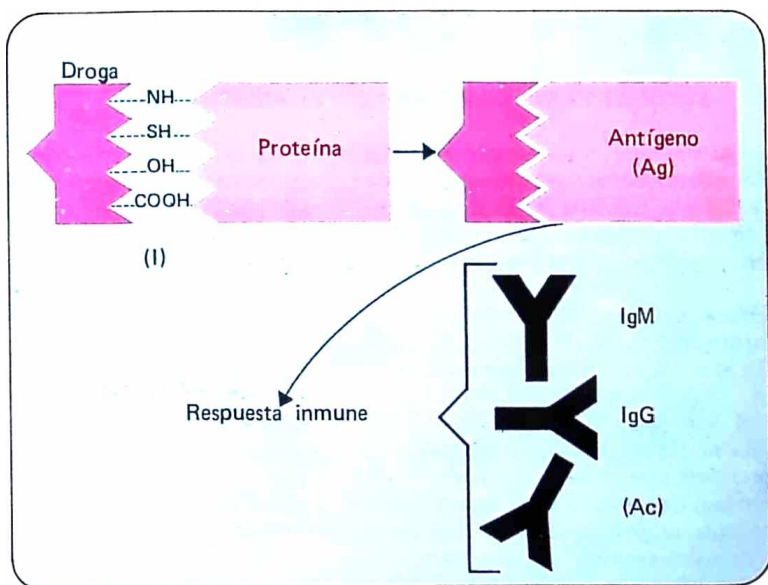


Fig. 24.- LA DROGA COMO HAPTENO. Hay drogas que gracias a diferentes radicales químicos (NH, SH, OH, etc.) son capaces de ligarse a proteínas, en el organismo, convirtiéndose así en haptenos, algunos de los cuales son bastante reactivos. Se produce luego la primera respuesta inmune, que culmina en la producción de inmunoglobulinas de las diferentes clases.

Sobre todo en el caso de antígenos "universales" la presencia de anticuerpos en la sangre no es, necesariamente, indicación de "enfermedad"; por lo mismo una prueba de Coombs, ya sea la directa o la indirecta o la llamada super-Coombs (Fig. 25), hay que considerar sólo como indicativa de existencia de anticuerpos, y tiene valor patogenético en el caso de que, clínicamente, haya

evidencia de destrucción celular (Fig 26). Más todavía, se han encontrado anticuerpos contra drogas que no se las ha señalado como causantes de inmuno-agresión, entre ellas²¹⁵: hidrato de cloral, dexametasona, clordiazepóxido y otras (Tabla XXII).

Los conceptos cuantitativos y farmacocinéticos expuestos con relación a la farmacotoxicidad, son aplicables también a las reacciones inmunoagresivas²¹⁶. Puede producirse una enfermedad inmune o inmuno-discrasia consistente, por ejemplo, en destrucción celular, sin trastornos evidentes desde el punto de vista clínico si es que la destrucción celular es escasa y el organismo compensa con aumento de producción de la correspondiente serie celular. La enfermedad clínicamente diagnosticable se produce recién cuando los mecanismos compensatorios se han vuelto insuficientes.

Con mucha probabilidad las alteraciones sanguíneas de naturaleza inmune se producen por más de un mecanismo. Revisaremos algunos aspectos del complejo problema.

A. SOBRE EL FARMACO-ANTIGENO Y EL ANTICUERPO

En primer lugar, cabe estudiar en qué sitio la droga se convierte en hapteno. Aunque algunos autores han sugerido que la droga se liga a proteínas del trombocito y se convierte allí en antígeno, en el caso de trombocitopenias inmuno-hemolíticas, lo más probable es que las drogas se ligan a proteínas en el plasma sanguíneo y actúen desde la sangre en calidad de antígenos.

En segundo lugar, hay que analizar la localización del anticuerpo. Hay dos alternativas: 1.) el anticuerpo se liga a la membrana de las células sanguíneas; 2.) el anticuerpo se mantiene circulando en el plasma sanguíneo⁸³⁻²¹⁷⁻²¹⁹.

Hay una diferencia muy importante en el comportamiento de la membrana celular de las distintas células hemáticas: los granulocitos están recubiertos por proteínas plasmáticas y son poco aptos para ligarse a inmunoglobulinas, en cambio, las membranas de los eritrocitos y las plaquetas fijan fácilmente los anticuerpos, en especial la IgG, tal como lo demuestra la prueba de Coombs.

B. SOBRE EL DAÑO INMUNOCELULAR Y CIERTAS CARACTERÍSTICAS DE LAS CELULAS SANGUINEAS.

Existen algunas alternativas de reacción antigénica y de daño celular, que han sido puestas en evidencia en forma experimental.

- a) Cuando los anticuerpos se han ligado en la membrana celular, al administrar de nuevo la droga, la reacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) se llevaría a cabo a nivel de la propia membrana.

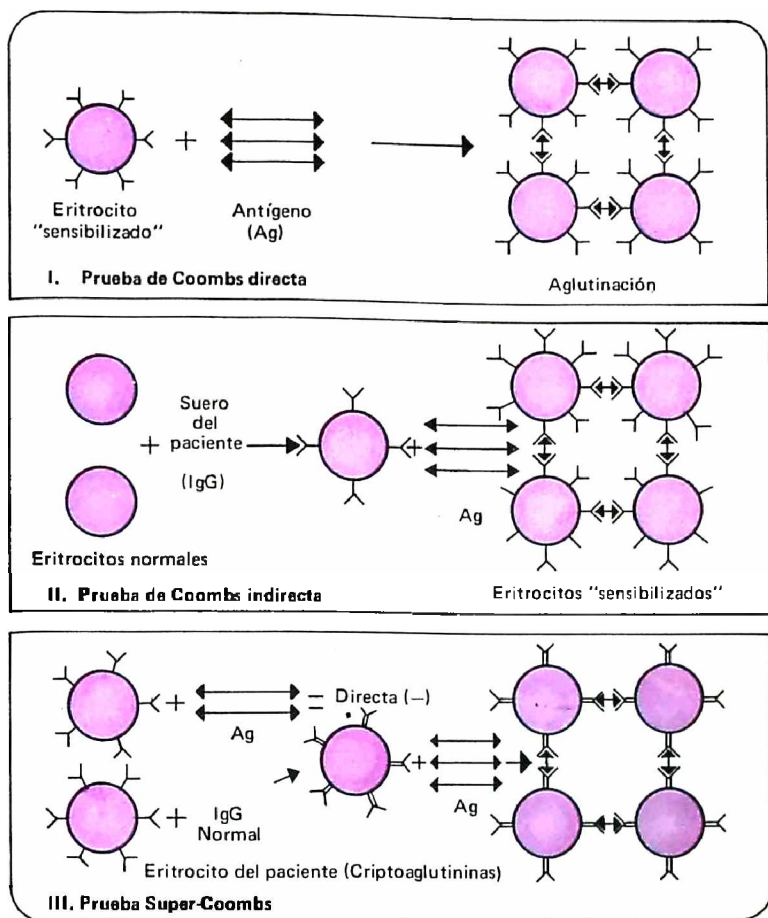


Fig. 25.- PRUEBAS DE COOMBS.- La presencia de anticuerpos, contra muy diversas drogas como la penicilina, la alfa-metil-dopa, etc., puede ponerse en evidencia mediante diferentes pruebas de laboratorio como las pruebas de aglutinación de Coombs, por ejemplo. Se distinguen tres tipos de pruebas: la directa (I), en la cual al poner en contacto los eritrocitos "sensibilizados", es decir eritrocitos en cuya superficie se encuentran ligados los anticuerpos, en contacto con el correspondiente antígeno (en la prueba típica de Coombs el antígeno es una gammaglobulina antihumana), se produce directamente la aglutinación; la indirecta (II), en la cual a los eritrocitos normales, en una primera fase, se ponen en contacto con el suero del paciente en estudio; si éste contiene anticuerpos, sensibiliza "pasivamente" al eritrocito normal el cual queda listo para la prueba de aglutinación; y la llamada prueba Super Coombs (III), en la cual el eritrocito contiene anticuerpos que por sí mismo no logran provocar la aglutinación (criptoaglutininas), pero que al agregar suero con inmunoglobulinas normales, éstas facilitan la reacción antígeno anticuerpo y finalmente se produce la aglutinación.

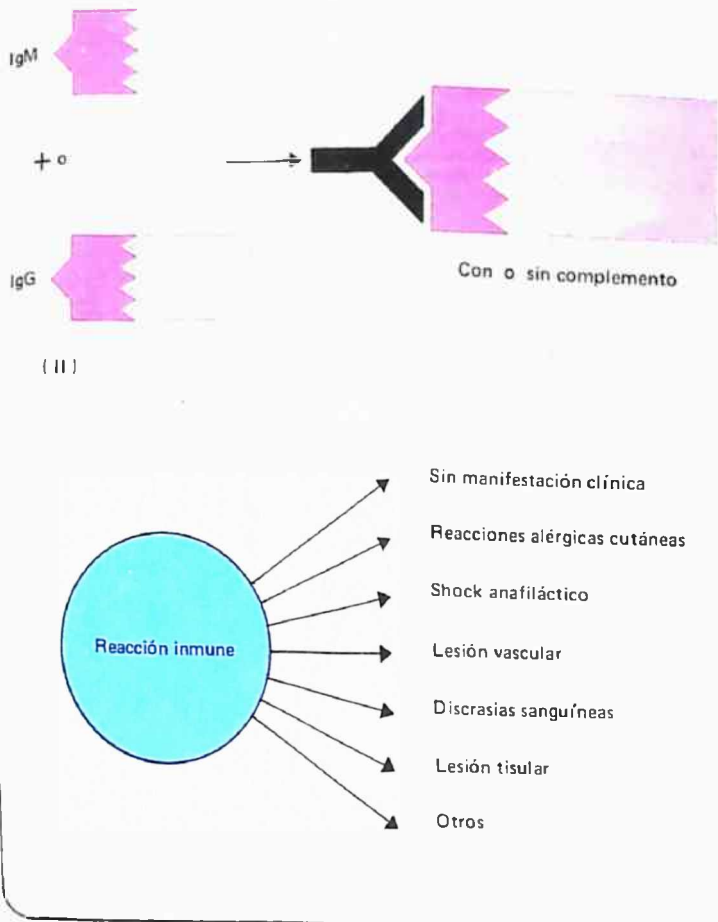


Fig. 26.- LA REACCIÓN INMUNE FARMACO-INDUCIDA. En la segunda reacción inmune, es decir cuando el organismo ya tiene anticuerpos antidroga, la nueva administración del medicamento provoca la reacción inmune. Según parece, la inmunoglobulina-M puede reaccionar directamente con el medicamento mientras la IgG reaccionaría una vez que el medicamento se liga, de nuevo, a las proteínas del organismo. Luego puede o no haber participación del complemento y como consecuencia pueden provocarse trastornos inmunes de distinta naturaleza, como las discrasias sanguíneas, reacciones alérgicas cutáneas, shock anafiláctico, etc. Desde luego, la reacción inmune se transforma en una afección clínicamente observable solamente cuando la intensidad o la extensión de la inmuno agresión, es bastante grande. Con algunas drogas, la reacción inmune no provocaría fenómenos agresivos y en otros casos la intensidad de éstos sería tan leve que no aparecen manifestaciones clínicas.

b) Cuando los anticuerpos se encuentran circulando la reacción Ag-Ac se produciría en el plasma sanguíneo y luego los complejos Ag-Ac se ligarían a las superficies celulares, especialmente en el caso de los granulocitos.

El daño celular, sería la consecuencia inmediata y directa de la reacción Ag-Ac sólo en pocos casos. Más frecuentemente, esta reacción desencadenaría una serie de eventos biológicos que culminarían con la destrucción celular.

Los fenómenos de aglutinación, en especial cuando interviene la IgM, como se ha demostrado en el caso de la penicilina, pueden producirse directamente por la reacción Ag-Ac; en cambio, en el caso de la IgG facilita la aglutinación por la globulina de conejo anti-G humana (prueba de Coombs directa).

In vitro, el fenómeno que con mayor frecuencia se observa es el de la aglutinación²²⁰⁻²²¹ (tanto eritroaglutinación como leucoaglutinación) cuando se pone en contacto, ya sea el suero de pacientes "sensibilizados" a drogas como la aminopirina, las sulfonamidas, la clorpropamida, o sólo la droga o ambas cosas, a la vez, con las correspondientes células sanguíneas. La lisis celular es menos frecuente y se produce en condiciones especiales, entre ellas la participación del complemento, el mismo que con sus primeras fracciones puede iniciar o reforzar la aglutinación celular y con sus dos últimas (C_8 y C_9), puede producir la lisis celular²¹⁵. En el caso de los eritrocitos que tienen una membrana rica en lipoproteínas el mecanismo bioquímico parece claro. Las dos últimas fracciones del complemento, al activarse, se transforman en una lipasa, o lo que parece más probable, activan una lipasa, la cual lisa la membrana eritrocitaria, produciéndose múltiples horados que la vuelven una especie de criba (Fig. 27 y 28), iniciándose así la destrucción celular²²². Algo semejante sucedería con los trombocitos. En cambio, no está aclarado el mecanismo íntimo de destrucción de los granulocitos, cuando interviene el complemento. Es posible que buena parte del mecanismo de destrucción celular esté ligado a la fagocitosis, a cargo de los macrófagos, antes que a la lisis de la membrana. (Fig. 29).

Si bien los mecanismos descritos son los mejor conocidos, no son los únicos y es posible que la destrucción celular se realice gracias a uno de los siguientes:

a) Como han demostrado Lobuglio y colaboradores²²³ los monocitos y macrófagos se ligan fuertemente a los eritrocitos cubiertos por IgG, sin necesidad, en este momento, de reacción con el antígeno (Fig. 30). Esta ligadura es específica con sólo eritrocitos cubiertos por IgG; se inducen cambios morfológicos del eritrocito, deformación, aumento de la fragilidad osmótica y por fin, su fragmentación sin intervención de complemento.

b) También el linfocito puede, inespecíficamente, producir la destrucción del hematíe cubierto de IgG. Fakhri y Hobbs²²⁴ han demostrado que los hematíes cubiertos por IgG pueden atraer a linfocitos no sensibilizados que al

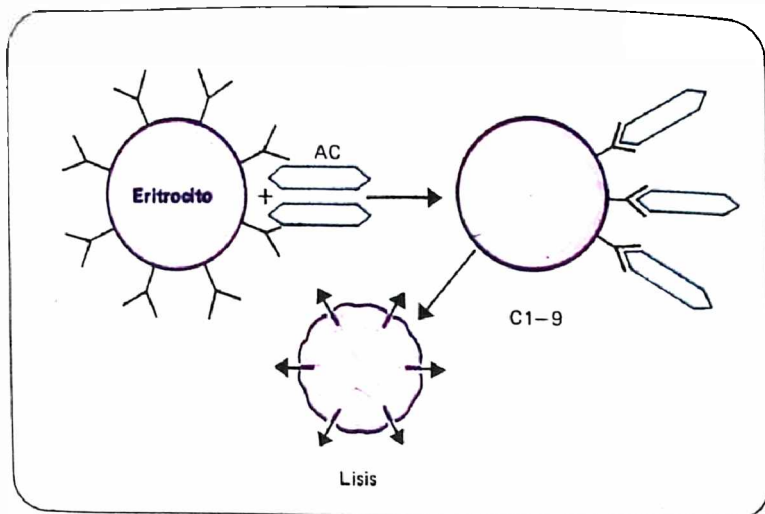


Fig. 27.- ESQUEMA DE LA INMUNO-HEMOLISIS. En algunos casos, al producirse la reacción del antígeno (droga) con los anticuerpos ligados a la superficie del eritrocito, interviene el complemento con sus diferentes fracciones sucesivas. Cuando en la reacción participan las fracciones 8 y 9, se produce un ataque a la membrana del eritrocito, que culmina con la lisis celular.

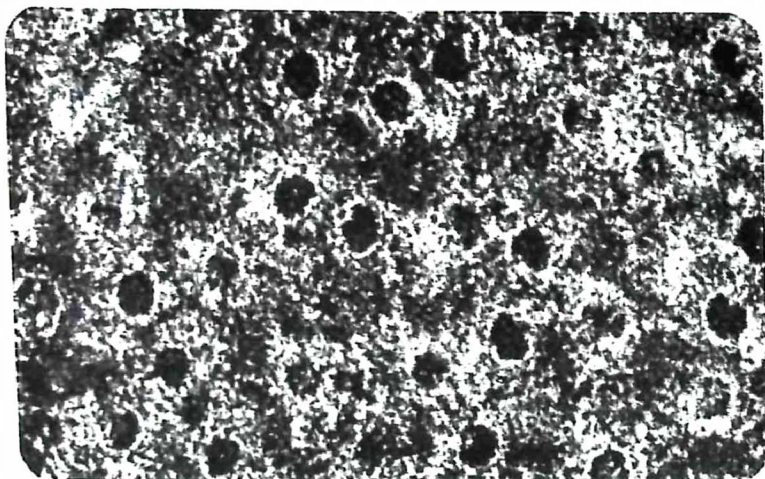


Fig. 28.- MEMBRANA ERITROCITARIA DESTRUIDA POR LA REACCIÓN INMUNE. Microfotografía electrónica de la membrana de un eritrocito que ha sufrido la reacción inmune. Según parece, la intervención de las fracciones C_B y C_D del complemento, da por resultado la activación de una lipasa que a su vez rompe la continuidad de la membrana, permitiendo que se altere el equilibrio osmótico (equilibrio Donnan), después de lo cual penetra agua dentro del eritrocito hasta que éste estalla y se destruye (tomado de Mayer).

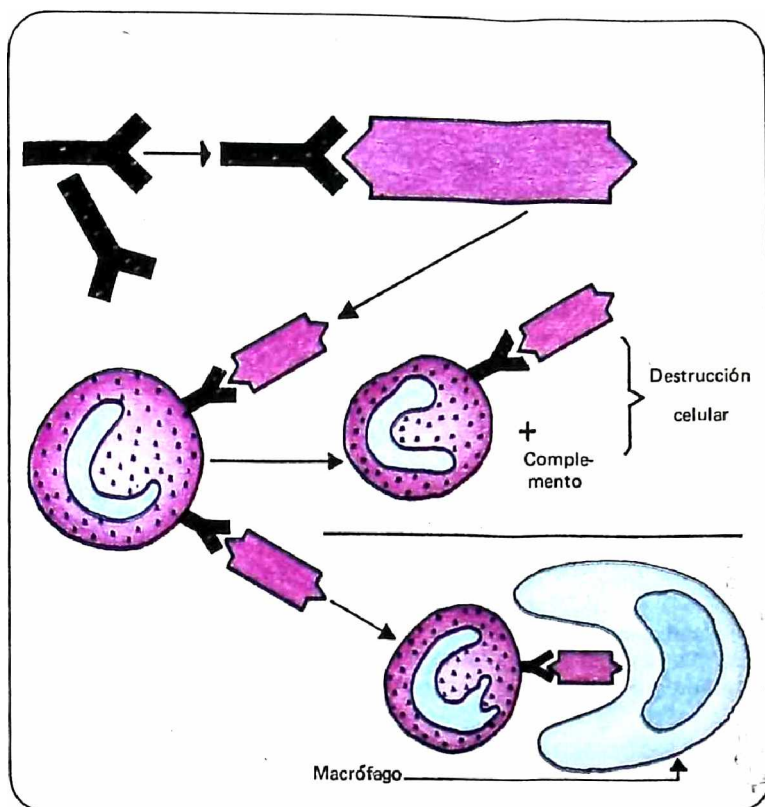


Fig. 29.- INMUNO DESTRUCCIÓN DE LOS GRANULOCITOS.- El granulocito es mucho menos apto que el hematía para cubrirse de anticuerpos. Aunque no se descarta la posibilidad de la reacción antígeno-anticuerpo de la membrana del granulocito, parece más frecuente que los complejos inmunes que se han producido en el torrente circulatorio se adhieran al granulocito. Luego podría haber fijación del complemento que culminaría con la destrucción celular. Más frecuente sería la intervención del macrófago que fagocitaría al granulocito cargado de los compuestos inmunes, culminando el proceso con la destrucción del propio granulocito.

reaccionar con el segmento Fc de la IgG, se activan y producen citotoxinas. Al unirse los linfocitos al eritrocito, mediante los puentes globulínicos, se producen además formaciones en roseta (Fig. 31); la destrucción eritrocítica se completa, en el ensayo de dichos autores, en aproximadamente, 20 horas.

En resumen, sobre todo los eritrocitos y las plaquetas pueden ser portadores pasivos de IgG y en ocasiones ser destruidos por monocitos, macrófagos y linfocitos o esta destrucción puede ser consecuencia de la reacción con el antígeno.

no específico y la subsiguiente activación del complemento. Cuándo, en qué circunstancias, a través de cuál de los mecanismos y por qué sólo en determinados pacientes se produce la destrucción celular, son interrogantes que aún requieren de nuevas investigaciones.

C. EL PERIODO DE LATENCIA

Desde que Schultz²²⁵⁻²²⁶ en 1.922, describió los 5 primeros casos de agranulocitosis fatal por Piramidón (aminopirina, aminofurazona), es conocido que, en estos raros casos de reacción inesperada, la caída del recuento eritrocitario se inicia, bruscamente, entre el sexto y décimo día de la primera administración de la droga, período de latencia que podría hacer confundir con un mecanismo tóxico; pero, usualmente, se acompaña también de linfopenia y ciertos síntomas y signos de reacción general, como calofrío, moderado aumento de temperatura, que reflejan la violenta destrucción de células adultas. Por otra parte, en la médula ósea se produce un apreciable aumento de las formas jóvenes, hasta promielocitos.

En cambio, en pacientes que ya recibieron en otras oportunidades la droga y por lo mismo se encuentran sensibilizados, la discrasia sanguínea puede aparecer de modo violento y en forma muy precoz y aun con muy pequeñísimas dosis, que descartan, por completo, el mecanismo tóxico. Madison y Squier²²⁷, así como Dameshek²²⁸, han tenido oportunidad de observar pacientes en quienes la aminopirina y otras drogas, en dosis de pocos miligramos produjeron, en el curso de sólo minutos, la reacción inmunológica con manifestaciones clínicas generales y acelerada destrucción de los granulocitos.

D. INMUNODISCRASIAS PLURI Y MONOCELULARES

La distinta naturaleza de la membrana de las células hemáticas, su distinto comportamiento frente a las inmunoglobulinas o a los complejos Ag-Ac, explican la poca frecuencia de inmunodiscrasias pluricelulares. Como se mencionó antes, el comportamiento inmunológico de la membrana del eritrocito y de la plaqueta es semejante, cosa que explicaría el que se produzcan discrasias bicelulares: anemia hemolítica y trombocitopenia (Tabla XIX).

En el caso de la farmacotoxicidad, indicamos ya, si el ataque es a las células generatrices de las varias series citohemáticas, lo común es que se produzca la pancitopenia. En cambio, en las reacciones inmunoaducidas es muy poco probable que las células generatrices y las formas jóvenes sean el asiento de tales reacciones. Todo esto justifica que las discrasias sanguíneas de naturaleza inmune, comúnmente, sean unicelulares. Numerosos autores han descrito discrasias sanguíneas inducidas por drogas en las que se ha sospechado o se ha probado el mecanismo inmuno-autoagresivo²²⁹⁻²⁴⁰.

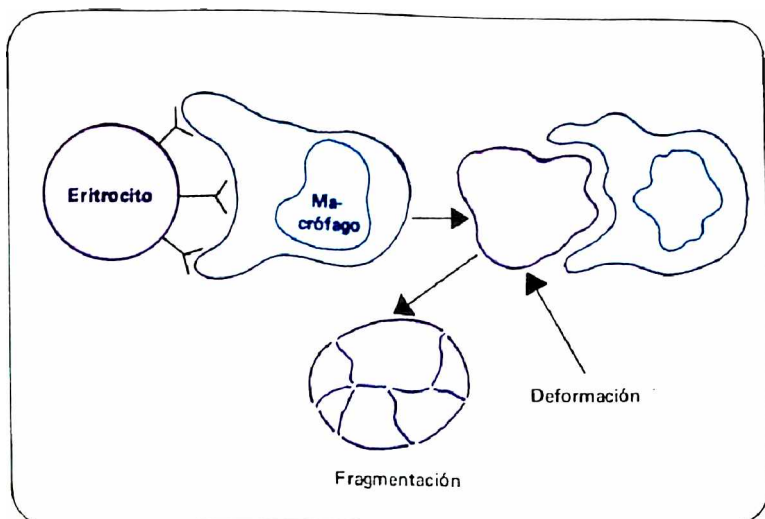


Fig. 30.- HEMOLISIS CON PARTICIPACION DEL MACROFAGO. Otro mecanismo de destrucción de los eritrocitos sensibilizados consistiría en atraer a los macrófagos, los mismos que, gracias a receptores celulares de la inmunoglobulina G, se ligarían fuertemente a dichos hematíes, en los cuales provocarían deformación y fragmentación.

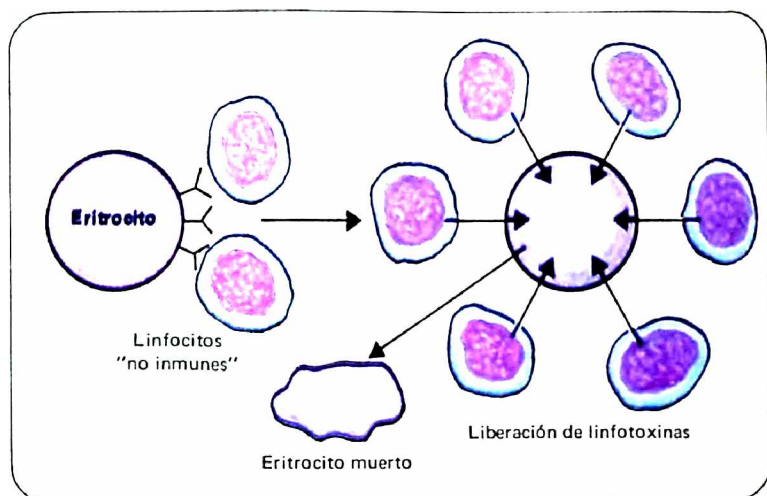


Fig. 31.- DESTRUCCION DEL ERITROCITO POR LINFOCITOS NO SENSIBILIZADOS. Otro mecanismo de destrucción celular consistiría en la atracción que ejerce el eritrocito cargado de IgG de los linfocitos, aún los no sensibilizados, los cuales se activan al reaccionar con el segmento SC de las inmunoglobulinas, produciendo luego formaciones en roseta y liberando mediadores citotóxicos que destruyen al eritrocito.

TABLA XIX

DROGAS CONSIDERADAS COMO RESPONSABLES DE:

I) Anemia hemolítica y trombocitopenia inmuno-inducidas

Penicilina
Difenilhidantoína
Mefenitoína
Acetofenetidina
Aminopirina
Quinina
Hidrazida del ácido
isonicotínico
Stibofén
Clorpromazina
Difenidramina
Salicílicos

II) Anemia sin trombocitopenia

Alfa-metil-dopa
Salazopirina
Algunas sulfonamidas
Insecticidas fosforados
Acido-p-amino salicílico

1.) ANEMIA HEMOLITICA

Varias drogas, enumeradas ya en la Tabla XIX aparecen, clínicamente, como responsables de casos de anemia hemolítica inmunoinducida. En los pacientes en quienes se produce esta reacción, se encuentran signos clínicos, tanto de hemólisis (Tabla XX) como de compensación, es decir, de aumento de eritropoyesis²⁴¹ (Figs. 32 - 34).

Es preciso recordar que la anemia inmuno-inducida puede obedecer a numerosas causas (Tabla XXI) y que la coincidencia con la administración de una droga es sólo circunstancial. Por lo mismo, antes de responsabilizar a una droga como la causante de una anemia hemolítica, será preciso analizar todas las demás posibles causas.

2.) TROMBOCITOPENIAS

En la misma Tabla XIX se enumeran las drogas que se consideran causantes de trombopenias inmuno-inducidas, con o sin púrpura hemorrágica (Figs. 35 y

Fig. 32. MEDULA OSEA NORMAL.- En el frotis de médula ósea normal se encuentran desde las células primordiales hasta los eritrocitos maduros en proporciones bien conocidas, que constituyen el mielograma. En esta figura pueden apreciarse mieloblastos, algunos normoblastos y un buen número de eritrocitos.

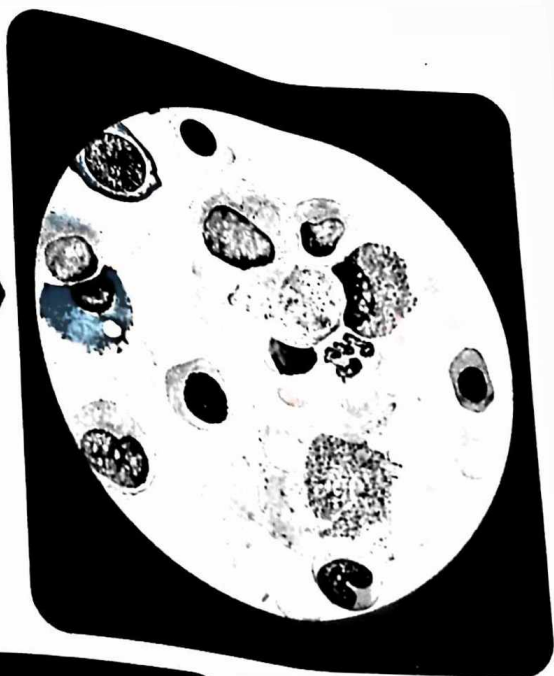


Fig. 33. MEDULA OSEA EN ANEMIA HEMOLITICA. En el frotis de la médula ósea, correspondiente a pacientes que sufren de anemia hemolítica como es el caso de la anemia inducida, se aprecia un gran aumento de los normoblastos, que es uno de los signos de aumento de la actividad proliferativa de la médula ósea, fenómeno compensatorio a la destrucción de los eritrocitos adultos.

TABLA XX
SIGNOS DE HEMOLISIS Y COMPENSACION EN LA
INMUNOAGRESION ERITROCITICA

Signos de hemólisis

Elevación de la bilirrubina no conjugada (indirecta)
Aumento de la eliminación de estercobilinógeno en orina y heces.
Disminución de heptaglobulina.
Elevación en suero de sustancias eritrocíticas :
 Enzimas, (p.e. dehidrogenasa láctica)
 Potasio
 Albúmina y descenso simultáneo de capacidad de unión del hierro libre
Acortamiento del tiempo de supervivencia eritrocítica
A veces esplenomegalia
Anemia de intensidad variable

Signos de compensación

Aumento de la eritropoyesis (hasta 8 veces lo normal)
Aumento de reticulocitos
A veces leucocitosis
A veces trombocitosis

TABLA XXI
PATOGENIA DE LAS ANEMIAS HEMOLITICAS

De naturaleza inmune		Mecanismo inmune o tóxico		Tóxicas o inmunes secundarias a :
Isoinmunidad	Autoinmunidad "Idiopáticas"	Inmune	Tóxico	
Incompatibilidades sanguíneas : Grupo ABO Grupo Rh Otros grupos	Por anticuerpos "fríos" (IgM) Por anticuerpos "calientes" (IgG) Otras	Pocos Medicamentos	Numero-sos medicamentos	Enfermedades virales Linfogranulomatosis Linfadenosis crónica Macroglobulinemias Mielomas Sarcomas Carcinomas Colagenosis

36), aunque ésta es la manifestación clínica más objetiva de la inmunoagresión que se ha operado en el organismo. Con algunas drogas, como la quinidina, el Sedormid y otras, hay pruebas evidentes del mecanismo inmunológico.

3.) GRANULOCITOPENIAS Y AGRANULOCITOSIS

Según parece —aunque en este tipo de discrasias las pruebas de laboratorio son menos demostrativas— varias drogas son responsables de la granulopenia y a-granulocitosis inmuno-inducida²⁴² (Tabla XXII).

<p style="text-align: center;">TABLA XXII</p> <p style="text-align: center;">DROGAS QUE PRODUCEN INMUNOAGRANULOCITOSIS</p> <p style="text-align: center;">Y LEUCOAGLUTINACION O SOLO ESTA</p>			
D r o g a	Agranulo- citos	Aglutina- ción	Prueba de Tullis*
Aminopirina Fenilbutazona Sulfapiridina Sulfatiazol Salicilazosulfapirina Sulfametoxipiridazina Clorpropamida Quinina Quinidina Clorpromazina Hidralazina Diuréticos mercuriales Sales de oro	•• • • • • • • • • • • •	• •	• • • •
Algunas fenotiazinas Clordiazepóxido Dexametasona Secobarbital Hidrato de cloral Meprobamato Tolazolina Diatrizoato	NO NO NO NO NO NO NO NO		• • • • • • •
* En la prueba interviene también el complemento. Es positiva si disminuye el recuento leucocitario, debido a aglutinación o lisis.			

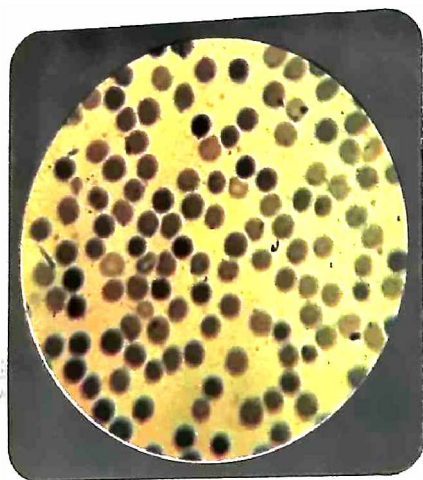


Fig. 34.- PRESENCIA DE RETICULOCITOS EN LA SANGRE PERIFÉRICA. - Frotis de sangre de un paciente con anemia hemolítica fármaco inducida y en el cual pueden observarse algunos reticulocitos, fenómeno que constituye otro signo de la actividad compensadora de la médula ósea.

Fig. 35.- PURPURA TROMBOCITOPÉNICA. - Paciente en el cual pueden apreciarse numerosas petequias debidas a purpura trombocitopénica grave ocasionada por un fenotiazínico (reproducción por cortesía de F. Weilbauer).



Fig. 36.- PURPURA Y ANEMIA APLÁSTICA. - El mismo paciente de la figura 35, quien además de la purpura trombocitopénica presentó anemia aplástica grave. Puede apreciarse en la presente fotografía los signos de hemorragia y palidez (reproducida por F. Weilbauer).



Si bien es cierto que se han descrito anemias hemolíticas fatales y agranulocitosis fatales (generalmente secundarias a infección), lo más común es que al cesar la administración de la droga disminuya la destrucción celular y el organismo se recupere en un lapso que guarda relación con la velocidad normal de regeneración de cada tipo celular. En otras palabras, la probabilidad de recuperación es mayor en las discrasias inmunes que en las tóxicas.

Algunas drogas, como se mencionó ya, son capaces de producir discrasias sanguíneas tanto de naturaleza tóxica como de tipo inmune. Las pruebas de laboratorio pueden ayudar a aclarar el mecanismo por el cual está actuando la droga; en un caso particular y desde el punto de vista clínico algunos datos pueden servir de guía, como los que se indican en la Tabla XXIII.

TABLA XXIII		
DIFERENCIAS CLINICAS EN LAS GRANULOCITOPENIAS		
	Inmuno - inducidas	De tipo tóxico
Aparición de la discrasia	Temprana: entre 4 - 8 días la 1a. vez; en horas, las siguientes.	Tardía: 15 o más días.
Dosis necesarias	Pequeñas: terapéuticas o sub-terapéuticas	Grandes: o por largo Tiempo (Acumulación)
Pruebas de aglutinación.	Generalmente positivas.	Generalmente negativas
Signos de regeneración.	Positivos	Negativos

- 50a. TONZ, O.: *Thalassämien*. Med. Klin. 69: 399, 1.974
- 50b. COOPER, H. A. and HOAGLAND, H. C.: Fetal Hemoglobin. Mayo Clin. Proc. 47: 402, 1.972
51. JACKSON, C. E.; VAN SLYCK, E. K. and CALDWELL, E. S.: Genetic counseling in hemoglobinopathies. JAMA, 219: 1633, 1.972
52. RANNEY, H. M.: Clinically important variants of human hemoglobin. N. Eng. J. Med. 282: 144, 1.970
- 52a. FINCH, C. A.: Pathophysiologic aspects of sickle cell anemia. Am. J. Med. 63: 1, 1.972
- 52b. SCHMIDT, P. M.: Les anémies hémolytiques congénitales. Schweiz. Med. Wochr. 101: 187, 1.971
53. HITZING, W. H.; FRIK, P. G.; BETKE, K. and HUISMAN, H. T. J.: Hämoglobin Zürich: eine neue Hämoglobinomomalie mit Sulfonamidinduzierter Innenkörperanämie. Helvet. paediat. acts, 15: 499, 1.960
54. HITZING, W. H.: Hämoglobin Zürich-Syndrom. Haemoglobin Colloquium. Wein Georg. Thieme Verlag., Stuttgart, 1.961
55. FRICK, P. G.; HITZING, W. H. and BETKE, K.: Hemoglobin Zürich. I.: A new hemoglobin anomaly associated with acute hemolytic episodes with inclusion bodies after sulfonamide therapy. Blood 20: 261, 1.962
56. BACHMAN, F. and MARTI, H. R.: Hemoglobin Zürich. II. Physicochemical properties of the abnormal hemoglobin. Blood 20: 272, 1.962
57. RIGAS, D.A. and KOLER, R. D.: Decreased erythrocyte survival in hemoglobin H disease as a result of the abnormal properties of hemoglobin H: The benefit of splenectomy. J. Hemat., 18: 1, 1.961
58. SMITH, R. P. and OLSON, M. V.: Drug-induced Methemoglobinemia. Seminars in Hematology 10: 253, 1.973
59. GLEASON, M. N.; GOSSELIN, R. E. and HODGE, H. C.: Clinical Toxicology of Commercial Products, 3rd. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1.969
60. ROSEN, P. J.; JOHNSON, C. and McGEHEE, W. G.: Failure of methylene blue treatment in toxic methemoglobinemias, association with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Ann. Intern. Med. 75: 83, 1.971
61. BURNE, D. and DOUGHTY, A.: Methaemoglobinaemia following lignocaine. Lancet 2: 971, 1.964
62. DEAS, T. C.: Severe methemoglobinemia following dental extraction under lidocaine anesthesia. Anesthesiology 17: 204, 1.956
63. ARENS, J. F. and CERRERA, A. E.: Methemoglobin levels following peridural anesthesia with prilocaine for vaginal deliveries. Anesth. Analg. 49: 219, 1.970
64. BRIDENBAUGH, P.O.; BRIDENBAUGH, L. D. and MOORE, D. C.: Methemoglobinemia and infant response to lidocaine and prilocaine in continuous caudal anesthesia: A double blind study. Anesth. Angl. 48: 824, 1.969
65. GROSS, M.: Acetanilid, A critical Bibliographic Review. New Haven, Hillhouse, 1.946
66. VEST, M. F. and STRÉIFF, R. R.: Studies on glucuronide formation in newborn infants and older children. Am. J. Diseases Child. 98: 688, 1.959
67. ROSS, J. D.: Deficient activity of DPNH-dependent methemoglobin diaphorase in cord blood erythrocytes. Blood 21: 51, 1.963
68. MUNROE, W. D.: Hemolytic anemia with methemoglobinemia due to PAS. Amer. J. Dis. Child. 108: 425, 1.964
69. SIMMEL, E. R.: Methemoglobinemia due to aminosalicilic acid (PAS). Am. Rev. Resp. Diseases 85: 105, 1.962
70. COOKE, T. J. L.: Dapson poisoning. Med. J. Aust. 1: 1158, 1.970
71. HARLEY, J. D. and ROBIN, H.: Adaptive mechanisms in erythrocytes exposed to naphthoquinones. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 41: 281, 1.963
72. GOODMAN, L. S. and GILMAN, A.: The pharmacological basis of Therapeutics. Fourth Edition, 1.970
73. AVIADO, D. M.: Krantz and Carr's Pharmacologic Principles of Medical Practice. 8a. Edición, Williams y Wilkins, Baltimore, 1.972
74. RUNDLES, R. W.; LASZLO, J. and ITOGA, T.: Clinical and hematologic study of 6-(1-methyl-4-nitro-5-imidazolyl)-thio purine (B. W. 57-322) and related compounds. Cancer Chemother. Rep. 14: 99, 1.961
75. SCHWARTZ, R. S.: Immunosuppressive drugs. Prog. Allergy 9: 246, 1.965
76. SWANSON, M. A. and SCHWARTZ, R. S.: Immunosuppressive therapy. The relation between clinical response and immunologic competence. N. Engl. J. Med. 277: 163, 1.967

77. MAKINODAN, T.; SANTOS, G. W. and QUINN, R. P.: Immunosuppressive drugs. *Pharmacol. Rev.* 22: 189, 1.970
78. SANCHEZ-FAYOS, J.: Immundepressive substanzen in der Hämatologie. *Munch. - Med. Wochenschr.* 112: 530, 1.970
79. EICKHOFF, T. C.: Infections in immunosuppressed patients. *Drug Therap.* 2: 19, 1.972
80. FAIRLEY, F. K.; BARRIE, J. U. and JOHNSON, W.: Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. *Lancet* 1: 568, 1.972
81. KRACKE, R. R. and PARKER, F. D.: Agranulocytosis: Etiology, diagnosis and treatment. *JAMA* 28: 911, 1.935
82. PISCIOTTA, A. V.: Mechanisms of phenothiazine induced agranulocytosis, in Efron, D. H., editor: *Psychopharmacology, a review of progress 1.957-1.967*, Proc. Sixth Annual Meeting of the American College of Psychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, Washington, D.C., 1.968, National Institutes of Health Publication No. 1836, 597.
83. KARILIN, H.: Fatal agranulocytosis following chlorpropamide treatment of diabetes. *New. Eng. J. Med.* 262: 1076, 1.960
- 83a. STOSSEL, T. P.: Phagocytosis. *New. Engl. J. Med.* 290 (13): 717, 1.974
84. CLARKE, W. T.: "Fatal aplastic anemia and chloranphenicol". *Canad. Med. Ass. J.* 97: 815, 1.967
85. SACHS, H.; NOESKE, K. and SANDRITTER, W.: "Chloramphenicol-panmyelopathie in Kindesalter". *Med. Welt.* 27: 1625, 1.967
86. RONDANELLI, E. G. and MAGLIULO, E.: "Chloramphenicol and haemopoiesis; research on bone marrow and blood of patients treated with kamicetine". *Postgrad. Med. J.* 43: 32, 1.967
87. VOLINI, I. F.; GREENSPAN, I.; EHRLICH, L.; GORMER, J. A.; FELSENFELD, U. and SCHWARTZ, S. O.: "Hemopoietic changes during administration of chloramphenicol. *JAMA* 142: 1333, 1.950
88. ABRAMS, W.B.; BAGDON, R. E. and ZBINDEN, G.: Drug toxicity and its impact on drug evaluation in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 5: 273, 1.964
89. AHTEE, L. and PAASONEN, M. K.: The haemolytic effect of some phenothiazine derivatives. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* 43: 101, 1.965
90. STEVENSON, J. and KENNEDY, A.C.: A fatal case of agranulocytosis due to the nalidine tartrate complicated by acute renal failure and mycelial abscesses of brain. *Scot. Med. J.* 6: 522, 1.961
91. WEISSMAN, G. and XEFTERIS, E. D.: Phenylbutazone leukopenia. *Arch. Intern. Med.* 120: 161, 1.964
92. BEST, W. R. and PAUL, J. T.: Severe hypoplastic anemia following anticonvulsant medication. *Amer. J. Med.* 8: 124, 1.950
93. ISAACSON, S.; GOLD, J. A. and GINSBERG, V.: Fatal aplastic anemia after therapy with nuvarone (3-methyl-5-phenylhydantoin). *JAMA* 160: 1311, 1.956
94. BRACHMAN, P. S.; MCCREARY, T. W. and FLORENCE, R.: Agranulocytosis induced by trimerazine. *New. Eng. J. Med.* 260: 378, 1.959
95. BRAUER, M. J. and DAMESHEK, W.: Hypoplastic anemia and myeloblastic leukemia following chloramphenicol therapy. Report of three cases. *New. Eng. J. Med.* 277: 1003, 1.967
96. HURVITZ, D. and HIRSCHHORN, K.: Suppression of in vitro lymphocyte responses by chloroquine. *New. Eng. J. Med.* 273: 23, 1.965
97. FORSTER, T.W.; WATSON, J.W. and NEUMARK, E.: Agranulocytosis and thrombocytopenia following use of Tridione. *Lancet* 1: 517, 1.949
98. DEYKE, V. F. and WALLACE, J. B.: Development of aplastic anemia during the use of streptomycin. Report of two cases. *JAMA* 136: 1098, 1.948
99. INOUE, M.; MILLAR, J. and TOWNSEND, J.H.: Agranulocytosis following maintenance dosage of pronestyl. Report of severe case with recovery. *JAMA* 147: 652, 1.951
100. MULROY, R.: Iatrogenic disease in general practice: Its incidence and effects. *Br. Med. J.* 2: 407, 1.973
101. TONELLI, G.; LUCINI, R. and CAPANNA, R.: "Contributo allo studio dell'agranulocitosi immunologica. Su due casi di agranulocitosi anafilattica medicamentosa da prodotto antidiabetico". *Glorn. Clin. Med.* 38: 917, 1.967
102. STEIN, S. H.; HAMILTON, J. G. and SHEETS, R. F.: "Agranulocytosis caused by chlorpropamide. A case report with confirmation by leuko-agglutination studies". *Arch. Int. Med.* 113: 186, 1.964

103. TRAISSAC, F. J.; MOULINIER, J.; DANGOUMEAU, J. and BERAUD: "Agranulocytose médullaire au cours de la thérapeutique para les sulfamides hypoglycémisants: mise en évidence d'un anticorps antileucocytaire". *Presse Med.* 73: 331, 1.965
104. BERTOYE, A.; GARIN, J. P.; MONIER, P.; BERTRAND, I. L.; VAUZELLE, J. L. and DECHAUME, J. P.: "A propos d'un cas d'aplasie médullaire après traitement par la carabutamide". *Lyon Med.* 216: 1549, 1.966
105. PISCIOTTA, A. V.; SANTOS, A. S. and KELLER, C.: Studies on agranulocytosis. V. Patterns of recovery from drug-induced bone marrow damage. *J. Lab. Clin. Med.* 63: 445, 1.964
106. CASTALDI, G. L.: "I fenomeni rigenerativi midollari dopo antimittotici". *MIn. Med.* 57: 1102, 1.966
107. NEWTON, R. M. and WARD, V. G.: Leukopenia associated with ristocetin (Spon-tin) administration. *JAMA* 166: 1956, 1.958
108. TAIT, G. B.: Fetal agranulocytosis during carbimazole therapy. *Lancet* 1: 303, 1957.
109. DITTMAN, W. A. and WARD, J. R.: Demecolcine toxicity. A case report of severe hematopoietic toxicity and a review of the literature. *Amer. J. Med.* 27: 519, 1.959
110. DAMESHEK, W. and GARGILL, S. L.: Studies in agranulocytosis; report of two cases of agranulocytosis following the use of dinitrophenol. *New Eng. J. Med.* 211: 440, 1.934
111. BOOTH, K.; LARKIN, K. and MADDOCKS, I.: Agranulocytosis coincident with amodiaquine therapy. *Brit. Med. J.* 3: 32, 1.967
112. ZUCKERMAN, A. J. and CHAZAM, A. A.: Agranulocytosis with thrombocytopenia following chlorothiazide therapy. *Brit. Med. J.* 11: 1338, 1.958
113. AGER, J. A. M. and INGRAM, G. I. C.: Agranulocytosis during phenindione therapy. *Brit. Med. J.* 1: 1102, 1.957
114. SCHWARTZ, M. J. and NORTON, W. S. II: Thrombocytopenia and leukopenia associated with use of sulfamethoxypyridazine. *JAMA* 167: 457, 1.958
115. SIMON, A. J. and ROGERS, D. E.: Agranulocytosis associated with novobiocin administration: Report of a case. *Ann. Intern. Med.* 46: 778, 1.957
116. GANGAROSA, E. J.; LANDERMAN, N. S.; ROSCH, P. J. and HERNDON, E. G. Jr.: Hematologic complications arising during ristocetin therapy. *New. Eng. J. Med.* 259: 156, 1.958
117. LEVITT, B. H.; GOTTLIEB, A. J.; ROSENBERG, I. R. and KLEIN, J. J.: Bone marrow depression due to methicillin, a semisynthetic penicillin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 5: 301, 1.964
118. PEARSON, J. R.; BINDER, C. I. and NEBER, J.: Agranulocytosis following Diamox therapy. *JAMA* 157: 1339, 1.955
119. BROD, R. C.: Blood dyscrasias associated with tobutamide therapy. *JAMA.* 171 296, 1.959
120. ADAMS, D. A. and PERRY, S.: "Agranulocytosis associated with thalididine (Sandostene) tartrate therapy. *JAMA* 167: 1207, 1.958
121. PISCIOTTA, A. V.: Studies on agranulocytosis. VII. Limited proliferative potential of chlorpromazine-sensitive patients. *J. Lab. Clin. Med.* 65: 240, 1.965
122. PISCIOTTA, A. V.; EBBE, S.; LENNON, E. J.; METZGER, G. O. and MADISON, F. W.: Agranulocytosis following administration of phenothiazine derivatives. *Amer. J. Med.* 25: 210, 1.958
123. MANDEL, A. and GROSS, M.: Agranulocytosis and phenothiazines. *Dis. Nerv. Syst.* 29: 32, 1.968
124. BASTOS, F. de O.; ARANTES, C. R. de M. and BUENO, P. P. F.: Agranulocitose por chlorpromazina. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 19: 255, 1.964
125. YULES, J. II. and BAKER, II.: Agranulocytosis during chlorpromazine therapy. *Bull. Tufts-New. Eng. Med. Cent.* 1: 224, 1.955
126. CHEONGVEE, E. M.; HURST, L. and SMITH, R. H. F.: Agranulocytosis and jaundice associated with chlorpromazine. *Brit. J. Clin. Pract.* 21: 95, 1.967
127. BOLEMAN, A. D. Jr.: Agranulocytosis associated with administration of thiorazine. *JAMA* 157: 164, 1.955
128. FORMAN, G. W. and IDE, L. W.: Agranulocytosis associated with thiorazine therapy. *Missouri Med.* 52: 780, 1.955
129. KORST, D.: Agranulocytosis caused by phenothiazine derivatives. *JAMA* 170, 2076, 1.959
130. KREISLE, J. E.: Agranulocytosis during promazine (Sparine) therapy. *Texas Med.* 55: 297, 1.959

131. PISCIOTTA, A. V.: Agranulocytosis induced by certain phenothiazine derivatives. *JAMA* 208: 1862, 1969
132. GLASER, G. L. and ADAMS, D. A.: Agranulocytosis associated with promazine administration: Report of three cases. *Ann. Intern. Med.* 48: 372, 1958
133. SALVADOR, R. A. and BURTON, R. M.: Inhibition of the methylation of nicotineamide by chlorpromazine. *Biochem. Pharmacol.* 14: 1185, 1965
134. GABAY, S. and HARRIS, S. R.: Studies of flavin adenine dinucleotide-requiring enzymes and phenothiazines. I. Interactions of chlorpromazine and D-amino acid oxidase. *Biochem. Pharmacol.* 14: 17, 1965
135. ERNSTER, L. and JONES, L. C.: A study of the nucleoside tri- and diphosphate activities of rat liver microsomes. *J. Cell. Biol.* 15: 563, 1962
136. MARKS, J. D.; ROESKY, N. and CARVER, M. J.: The inhibitory action of a phenothiazine derivative on the hexosemonophosphate dehydrogenases of the adrenal cortex. *Arch. Biochem.* 95: 192, 1961
137. CARVER, M. J.: Differential effect of phenothiazines on hexose phosphate dehydrogenases. *Biochem. Pharmacol.* 12: 19, 1963
138. BURN, J. H.: Pharmacology of chlorpromazine and promethazine. *Proc. Roy. Soc. Med.* 47: 617, 1954
139. PISCIOTTA, A. V.; SANTOS, A. S. and KELLER, C.: Studies on agranulocytosis. V. Patterns of recovery from drug-induced bone marrow damage. *J. Lab. Clin. Med.* 63: 445, 1964
140. PISCIOTTA, A. V.; ZIEBERT, A. P. and HINZ, J. E.: Effect of chlorpromazine on DNA synthesis on a cell free system. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 120: 305, 1965
141. WILLIAMS, D. M.; LYNCH, R. E. and CARTWRIGHT, G. E.: Drug-induced aplastic anemia. *Seminars in Hematology* 10: 195, 1973
142. NAJEAN, Y.; BERNARD, J. and WAINBERGER, M.: Evolution et pronostic des pancytopénies idiopathiques. *Nouv. Rev. Franc. Hemat.* 5: 639, 1965
143. LI, F. P.; ALTER, B. P. and NATHAN, D. G.: The mortality of acquired aplastic anemia in children. *Blood* 40: 153, 1972
144. VINCENT, P. C. and DEGRUCHY, G. C.: Complications and treatment of acquired aplastic anemia. *Brit. J. Haemat.* 13: 977, 1967
145. WOLFF, J. A.: Anemias caused by infections and toxins, idiopathic aplastic anemia and anemia caused by renal disease. *Pediat. Clin. N. Amer.* 4: 469, 1967
146. MOHLER, D. N. and LEAVELL, B. S.: Aplastic anemia: an analysis of 50 cases. *Ann. Int. Med.* 49: 326, 1958
147. ISRAELS, M. C. G. and WILKINSON, J. F.: Idiopathic aplastic anemia: Incidence and management. *Lancet* 1: 63, 1961
148. LEWIS, S. M.: Course and prognosis in aplastic anemia. *Brit. Med. J.* 1: 1027, 1965
149. HEYN, R. M.; ERTEL, I. J. and TUBERGEN, D. G.: Course of acquired aplastic anemia in children treated with supportive care. *JAMA* 208: 1372, 1969
150. NORA, A. H. and FERNBACK, D. J.: Acquired aplastic anemia. *Texas Med.* 65: 38, 1969
151. SANCHEZ-MEDAL, L.; GORMEZ-LEAL, A.; DUARTE, L. and GUADALUPE, M. G.: Anabolic androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia. *Blood* 34: 282, 1969
152. PERUGINI, S.; LUSVARGHI, E. and VACCARI, G.: Adrogènes et corticostéroïdes associés dans le traitement des aplasies médullaires acquises. *Schweiz. Med. Wschr.* 100: 1982, 1970
153. DAVIS, S. and RUBIN, A. D.: Treatment and prognosis in aplastic anemia. *Lancet* 1: 871, 1972
154. LEVY, R. N.; SAWITSKY, A.; FLORMAN, A. L. and RUBIN, E.: Fatal aplastic anemia after hepatitis. *N. Eng. J. Med.* 223: 1118, 1965
155. SCOTT, J. L.; CARTWRIGHT, G. E. and WINTROBE, M. M.: Acquired aplastic anemia: an analysis of thirty-nine cases and review of the pertinent literature. *Medicine* 38: 119, 1959
156. DUARTE, L.; SAÑDOVAL, L. and ESQUIVEL, F.: Androstane therapy of aplastic anemia. *Acta Haemat.* 47: 140, 1972
157. SHAHIDI, N. T.; GERALD, P. S. and DIAMOND, L. K.: Alkali-resistant hemoglobin in aplastic anemia of both acquired and congenital types. *N. Engl. J. Med.* 266: 177, 1962
158. KILLANDER, A.; LUNDMARK, K. and SJOLIN, S.: Idiopathic aplastic anemia in children. *Acta Paediat. Scand.* 58: 10, 1969
159. O'GORMAN, H. D. W.: Aplastic anemia in childhood: A reappraisal. *Med. J. Australia* 1: 1059, 1969

160. WILLIAMS, W. J.; BEUTLER, E. and ERSLEV, A. J.: Hematology, New York, McGraw Hill, 1.972
161. AKSOY, M.; DINCOL, K. and ERDEM, S.: Details of blood changes in 32 patients with pancytopenia associated with long-term exposure to benzene. *Brit. J. Ind. Med.* 29: 56, 1.972
162. BROWNING, E.: Toxicity and metabolism of industrial solvents. Amsterdam, Elsevier, 1.965
163. POWERS, D.: Aplastic anemia secondary to glue sniffing. *N. Engl. J. Med.* 273: 700, 1.965
164. WINEK, C. L.; COLLOM, W. D. and WECHT, C. H.: Fatal benzene exposure by glue sniffing. *Lancet* 1: 683, 1.967
165. LOGE, J. P.: Aplastic anemia following exposure to benzene hexachloride (Lindane). *JAMA* 193: 110, 1.965
166. SANCHEZ-MEDAL, L.; CASTANEDO, J. P. and GARCIA-ROJAS, F.: Insecticides and aplastic anemia. *N. Engl. J. Med.* 269: 1365, 1.963
167. REGISTRY ON ADVERSE REACTIONS, PANEL ON HEMATOLOGY. Council on Drugs. American Medical Association. April-May 1.965, June 1, 1.967
168. RICH, M. L.; RITTERHOF, R. J. and HOFFMAN, R. J.: A fatal case of aplastic anemia following chloramphenicol therapy. *Ann. Intern. Med.* 33: 1459, 1.950
169. YUNIS, A. A.: Chloramphenicol-induced bone marrow suppression. *Seminars in Hematology* 10: 225, 1.973
170. METTIER, S. R.; McBRIDE, A. and LI, J.: "Thrombocytopenic purpura complicating gold therapy rheumatoid arthritis. *Blood* 3: 1105, 1.948
171. GANGAROSA, E. J.; JOHNSON, T. R. and RAMOS, H. S.: "Ristocetin - induced thrombocytopenia: site and mechanism of action". *Arch. Int. Med.* 105: 107, 1960
172. TEN-PAS, A.; DE LEEVW, N. K. M. and STACEY, C. H.: "Methyldopa induced - thrombocytopenia". *Canad. Med. Ass. J.* 95: 322, 1.966
173. GESNIK, M. H. and BRODFORD, M. A.: "Thrombocytopenic purpura associated with hydrochlorothiazide therapy". *JAMA* 172: 556, 1.960
174. BLAKELY, J. A.; SHETH, N.; VAVRIK, M.; TAN, R. G. B.; SMYTHE, H. A. and GENT, M.: A controlled clinical trial of platelet suppression and mortality. *CMA. Journal* 108: 464, 1.973
175. KINLOUGH-RATHBONE, R. L.: Other drugs that affect platelet function. *CMA. Journal* 108: 450, 1.973
176. HASLAM, R. J.: Drugs, platelet aggregation and cyclic AMP. *CMA. Journal* 108: 448, 1.973
177. MANNHEIMER, R.; PAKESCH, F.; REINER, E. E. and VETTER, H.: "Epilepsiebehandlung mit Hydantoinkörpern". *Med. Klinik* 47: 1397, 1.952
178. GIRDWOOD, R. H. and LENMAN, J. A. R.: "Megaloblastic anemia during pirimidine therapy". *Brit. Med. J.* 1: 1247, 1.955
179. HOBSON, Q. J. M.; SELWYN, J. G. and MOLLIN, D. L.: "Megaloblastic anemia due to barbiturates". *Lancet*, 2: 1079, 1.956
180. HAWKINS, G. F. and MEYBELL, M. J.: "Macrocytosis and macrocytic anemia". *Quart. J. Med.* 27: 45, 1.958
181. SULLIVAN, L. W.: "Of men, malaria and megaloblasts". *New. Engl. J. Med.* 280: 1354, 1.969
182. WAXMAN, S. and HERBERT, V.: "Mechanism of pyrimethamine induced megaloblastosis in human bone marrow". *New. Engl. J. Med.* 280: 1316, 1.969
183. STEBBINS, R.; SCOTT, J. and HERBERT, V.: Drug-induced megaloblastic anemias. *Seminars in Hematology* 10: 235, 1.973
184. GIRDWOOD, R. H.: Drug-induced megaloblastic anemias. *Blood Disorders Due to Drugs and other agents.* Amsterdam, Excerpta Medica, 1.973
185. DE VEBER, L. L. and VALENTINE, G. H.: Nitrofurantoin and megaloblastic anemia. *Lancet* 2: 697, 1.964
186. FALLON, H. J.; SMITH, L. H. and GRAHAM, J. B.: A genetic study of hereditary orotic aciduria. *N. Eng. J. Med.* 270: 878, 1.964
187. FELIX, J. S. and DeMARS, R.: Purine-requirement of cells cultured from humans affected by Lesch-Nyhan syndrome (HGPRT) deficiency. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 62: 636, 1.969
188. CALABRESI, P. and PARKS, R. E. Jr.: Alkylating agents, antimetabolites, hormones and other antiproliferative agents, in Goodman LS, Gilman A (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* London, Macmillan, 1.970 p. 1348
189. BRENNAN, M. J.; VAITKEVICUS, V. K. and REBUCK, J. W.: Megaloblastic anemias associated with inhibition of thymine synthesis: observations during 5-fluorouracil therapy. *Blood* 16: 1635, 1.960

190. HOFFBRAND, A. V. and NECHELES, T. F.: Mechanism of folate deficiency in patients receiving phenytoin. *Lancet* 2: 528, 1.968
191. HERBERT, V.: Megaloblastic anemias mechanisms and management, in Disease-a-month. Chicago, Year Book Medical Publishers, August 1.965
192. HERBERT, V.; TISMAN, G. and GO, L. T.: The Ud suppression test using ¹²⁵I-UdR to define biochemical megaloblastosis. *Brit. J. Haemat.* 24: 711, 1.973
193. STRAUS, D. J.: Hematologic aspects of alcoholism. *Semin. Hemat.* 10: 1.973
194. GIRDWOOD, R. H. and CENMAN, J. A. R.: Megaloblastic anemia occurring during primidone therapy. *Br. Med. J.* 1: 146, 1.360, 1.956
195. ELION, G. B.: Biochemistry and pharmacology of purine analogues. *Fed. Proc.* 26: 898, 1.967
196. BURCHENAL, J. H. and ELLISON, R. R.: The pyrimidine and purine antagonists. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2: 523, 1.961
197. CHU, N. Y. and FISCHER, G. A.: A proposed mechanism of action of 1-B-D-arabinofuranosyl cytosine as an inhibitor of the growth of leukemic cells. *Biochem. Pharmacol.* 11: 423, 1.962
198. MANTZ, J.-M.; TEMPE, J.-D. and JAEGER, A.: Barbiturate intoxication and megaloblastic anemia. *Eur. J. Toxicol.* 2: 130, 1.970
199. REYNOLDS, E. H.: Mental effects of anticonvulsants and folic acid metabolism. *Brain* 91: 345, 1.969
200. NECHELES, R. F. and SNYDER, L. M.: Malabsorption of folate polyglutamates associated with oral contraceptive therapy. *N. Engl. J. Med.* 282: 858, 1.970
201. HERBERT, V.; ZALUSKY, R. and DAVIDSON, C. S.: Correlation of folate deficiency with alcoholism and associated macrocytosis, anemia and liver disease. *Ann. Intern. Med.* 58: 977, 1.963
202. KLIPSTEIN, F. A.; BERLINGER, F. G. and REED, L. J.: Folate deficiency associated with drug therapy for tuberculosis. *Blood* 29: 697, 1.967*
203. EDITORIAL: The Lymphocyte. *Lancet* 1: 409, 1.973
204. BINET, J.-L.: Les lymphocytes. *Rev. du Praticien* 14: 1657, 1.964
205. LORTHOLARY, P.: Le granulocyte neutrophile: Production, vie et mort. *Rev. du Praticien* 22: 14, 1.972
206. CRONKITE, E. P. and VINCENT, P.: Granulocytopenia in all kinetics: normal granulocytopenia and megaloblastic erythropoiesis. *Ser. Haem.* 11: 4, 1.969
207. DRESCH, C. and NAJEAN, Y.: Cinétique des polynucléaires neutrophiles chez l'homme. *Rev. Eur. Clin. Biol.* 15: 729, 1.970
208. LICHTMAN, M. A. and WEED, R. I.: Alteration of cell periphery during granulocyte maturation. Relationship to cell function. *Blood* 39: 301, 1.972
209. MORLEY, A. A.: A neutrophil cycle in healthy individual. *Lancet* 11: 1220, 1.966
210. CROSBY, W. H.: Diagnosing hemolytic anemias in the laboratory. *Postgraduate Medicine* 43: 93, 1.968
211. RUBIN, D.; WEISBERGER, A. S.; BOTTI, R. B. and STORAASLI, J. P.: Changes in iron metabolism in early chloramphenicol toxicity. *J. Clin. Invest.* 37: 1286, - 1.958
212. SIKKEMA, S. H.; THEWLIS, E. W. and MEYER, O. O.: Sternal marrow studies in thyrotoxicosis treated with thiouracil and review of literature regarding thiouracil effects on blood. *Blood* 1: 411, 1.946
213. STRAUB, W.: Immunnämolytische Anämie nach Penicillin. *Schweiz. Med. Wschr.* 97: 1294, 1.967
214. DACIE, J. V.: Anémies hémolytiques autoimmunes survenant au cours de traitements par l'aldomet (alfa méthylidopa). *Path. Biol.* 15: 1061, 1.967
215. TULLIS, J. L.: Leukocyte and thrombocyte antibodies. Current concepts of their origin, identity and significance. *JAMA* 180: 958, 1.962
216. NARANJO, P.: Drug which act on the formed elements in the blood. *Proceedings of the VIII Congress of Allergology. Elsevier Excerpta Med., Amsterdam, 1.974*
217. SHULMAN, NR.; MARDER, VJ.; HILLER, MC. and COLLIER, BM.: Platelet and leukocyte isoantigens and their antibodies: Serologic, physiologic and clinical studies. In: Moore, C. V. and Brown, E. B., editors. *Progress in Hematology IV*: 222, 1.964. Grune and Stratton, Inc.
218. SAMTER, M.: The Pathogenesis of reactions to drugs. En: *New Concepts in Allergy and Clinical Immunology*, Edit. por: Serafini y Colab. *Excerpta Médica, Amsterdam, 1.971*
219. MCGREGOR, A. G.; MAIN, R. A.; PETRIE, J. C.; STANKLER, L. and WOOD, R. A.: Drug allergy II. *Br. Med. J.* 2: 100, 1.971

220. DAUSSET, J.: Immuno-hématologie des plaquettes et des leucocytes. *Presse Med.* 61: 1533, 1.953
221. MOESCHLIN, S. and SCHMID, E.: Investigation of leukocyte agglutination in serum of compatible and incompatible blood groups. *Acta Haemat.* 111: 250, 1.954.
222. SHOHET, S. B.: Hemolysis and changes in erythrocyte membrane lipids. *New. Eng. J. Med.* 286: 577, 1.972
223. LOBUGLIO, A. F.; COTRAN, R. S. and JANDL. J. H.: Red cells coated with immunoglobulin G: Binding and sphering by mononuclear cells in man. *Science* 158: 1582, 1.967
224. FAKHRI, O. and HOBBS, J. R.: Detection of antibodies which can cooperate with lymphocytes. *Lancet* 403 pp, 1.972
225. SCHULTZ, W.: Über einen Fall von Agranulozytose mit Lokalisation im Oesophagus nebst einigen allgemeinen Bemerkungen über diesen Krankheitszustand. *München Med. Wschr.* 76: 1929, 1.967
226. SCHULTZ, W.: Agranulozytose. In: *Neue deutsche Klinik*, Bd. XI. S. 191. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1.933
227. MADISON, F. W. and SQUIER, T. L.: The etiology of primary granulocytopenia (agranulocytic angina). *JAMA* 102: 755, 1.934
228. DAMESHEK, W. and GARGILL, S. L.: Studies in agranulozytosis; report of two cases of agranulocytosis following the use of dinitrophenol. *New. Eng. J. Med.* 211 440, 1.934
229. BOCK, H. E.: Agranulozytose. *Med. Klin.* 68: 775, 1.973
230. HARTWICH, G. and SCHWABEL, H. J.: Ätiologie und pathogenese der panmyelopathien. *Med. Klin.* 68: 757, 1.973
231. ROOD, J. J. van; LEEUWEN, van A. and EERNISSE, J. G.: Leukocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature* 181: 1735, 1.959
232. ANDERSON, R. E.; WALFORD, R. L. and DOYLE, P. C.: Leukocyte antibodies in acute leukemia of the monocytic and monocytoid forms. *Amer. J. Clin. Path.* 36 25, 1.961
233. MÜLLER, W.: Immunhämatologische Untersuchungen bei Leukopenien und Agranulozytosen. *Klin. Wschr.* 34: 1057, 1.956
234. KILLMAN, S. A.: Auto-aggressive leukocyte agglutinins in leukemia and chronic leukopenia. *Acta Med. Scand.* 163: 207, 1.959
235. BUTLER, J. J.: Chronic idiopathic immunoneutropenia. *Amer. J. Med.* 24: 145, 1.958
236. HARTL, W.: Möglichkeiten einer immunhämatologischen Serodiagnostik der medikamentös-allergischen Agranulozytose. *Dtsch. Med. Wschr.* 89: 81, 1.964
237. NESMITH, D. J. W.: "Hemolytic anemia caused by penicillin". *JAMA* 203: 27, 1.968
238. PETZ, L.D. and FUDENBERG, M.H.: "Coombs positive hemolytic anemia caused by penicillin administration". *New. Engl. J. M.* 274: 171, 1.966
239. HARTL, P. W.: Drug induced agranulocytosis. In: *Girdwood, R. H. (Ed.): Blood disorders due to drugs and other agents. Excerpta Med. Monograph (Armst.)* 147, 1.973
240. LEY, A. B.: "Circulant antibody directed against penicillin". *Science* 127: 1118, 1.958
241. BLUM, K. U.: Clínica y terapéutica de las anemias condicionadas inmunológicamente. *Med. Clin.* 113: 67, 1.971
242. ERDMANN, H. and HEIMPEL, H.: Leucopenias de la inmunidad. *Med. Klin.* 117: 55, 1.971

G L O S A R I O

D E

NOMBRES GENERICOS Y COMERCIALES

Nombre genérico Nombre comercial
ACETANILIDA: Antifebrina, Fenetidina
ACETAMINOFEN: Finalín, Tempra, Asafén
 Tylenol, Valdol
ACETOFENAZINA: Tindal
ACETOFENETIDINA: Veganín
ACETAZOLAMIDA: Diamox
ACIDO ACETILSALICILICO: Aspirina, Ba-
 yaspirina, Rhonal, ASA, Aspirineta,
 Mejoral, Bufferín, Asawín
ACIDO ETACRINICO: Edecrín
ACIDO PARA-AMINOSALICILICO: PAS,
 Aminox, Parasalici
ALFA-METIL DOPA: Aldomet
AMINOFENAZONA: Piramidón
AMINOPIRINA: Piramidón
AMITRIPTILINA: Elavil, Tryptanol
AMOBARBITAL: Amital
AMODIAQUINA: Camoquín
AMPICILINA: Pentrexil, Amfipen, Omnipán
 Penbritín, Ampibex, Espectroclina
ANTAZOLINA: Antistina
ANTICONCEPTIVOS ORALES:
ANTIPIRINA:
ARABINOSILCITOSINA:
ARSENICALES ORGANICOS: Amebarsone
 Stovarsol, Wintodón
AZATIOPRIM: Imurán
AZUL DE METILENO:

B

BARBITURICOS:
BENZOCAINA:
BUSULFAN: Mylerán

C

CARBAMAZEPINA: Tegretol
CARBIMAZOL: Neomercazol
CARBUTAMIDA: Nadisán, Orabetic
CICLOSERINA: Farmisarina
CLOFIBRATO: Atromid-S
CLORANFENICOL: Cloramycetin, Globeni-
 col, Sintomicetina, Quemicetina, Clo-
 ramidina
CLORDIAZEPOXIDO: Librium
CLORFENIRAMINA: Clorotimeton
CLOROQUINA: Aralén
CLORPROPAMIDA: Diabinese
CLORPROMAZINA: Largactil, Tarazina
CLORTALIDONA: Hygotón
COLCHICINA:

D

DAPSONE: D.A.P.S., Disulfona
DESIPRAMINA: Pertofrén
DEXAMETASONA: Decadrón, Dexapof, De-
 ronil
DICLORALFENAZONA:
DIATRIZOATO: Cardiografín, Gastrografín,
 Hypaque, Renoarrafín

Nombre genérico Nombre comercial
DICLORFENAMIDA: Deranide
DIFENIDRAMINA: Benadryl, Amidril, Di-
 bendrín
DIFENILHIDANTOINA: Epamín, Dilantin,
 Antisacer
DIMECAPROL: BAL
DINITROFENOL: Aldifén
DIPIRONA: Conmel, Novalgina, Analgión

E

ERITROMICINA: Pantomicina, Protomicina
 Erytraco, Ilosone
ESTREPTOMICINA:
ETAMBUTOL: Myambutol
ETANOL: (alcohol, bebidas alcohólicas)
ETOXZOLAMIDA: Cardesa

F

FENAZOPIRIDINA: Pyridium
FENIDIONE: Danifone, Hedulln
FENILBUTAZONA: Butazolidina, Pirarreu-
 mal
FENILHIDRAZINA:
FENOBARBITONA: Gardenal, Luminal
FENSUXIMIDA: Nirvanal
FENTOLAMINA: Regitina
S-FLUOROURACILO:
FUMAGILINA:
FUROSEMIDA: Lasix
FURAZOLIDONA: Furoxona

G

GENTETIMIDE:
GRISEOFULVIN: Fulcín, Fulvicín, Griso-
 vín, Grifulvín
GUAYACOL:

H

HIDANTOINA: Nirvanal
HIDRATO DE CLORAL: Noctec
HIDRALAZINA: Apresolina
HIDRAZIDA DEL ACIDO ISONICOTINI-
CO: Hydracid, Nicotibina, Rimifón
HIDROXICLOROQUINA: Plaquenil, Plaqu-
 nal
HIDROXIUREAS: Hydrea
HIERRO DEXTRAN: Astrafán, Hydex,
 Inferón

I

IMIPRAMINA: Tofranil, Prasamina
IDANDIONA: Heduffn
INDOMETACINA: Indocid, Infracín

NEUVITAN

(octotiamina)



NEURITIS

Nombre genérico Nombre comercial

LIDOCAINA: Xilocaína
LINCOMICINA: Lincocín

M

MEFENESINA: Mianesina, Tolserol, Tolosa-
ta
MEFENITOINA: Mesantoína
MENADIONA: Sinkavit, Katerap
MENTOL:
MEPROBAMATO: Ecusnil, Miltown, Mepro-
pán
MERCAPTOPURINA: Purinetol
MERCURIALES DIUR.: Novurín, Neohidró-
Thiomarín, Mercuzanthín, Cumertilín,
Merchidrin
METAFENILENA: Distrín
METAZOLAMIDA: Neptazana
METICILINA: Staficilina
METIMAZOL: Danantizol, Tapazol
METOTREXATE: Ametoptarina
METIL-XANTINAS: Aminofilina, Cafeína,
Oxitriftilina (Choledyl)

N

NAFAZOLINE: Niazol, Privina
NAFTOQUINONA: Synkavite, Hykinova
NAFTALENO: Naftalina, Naftena
NIFENAZONA:
NITRITOS Y NITRATOS ORGANICOS: Ni-
trito sódico, Nitrito de amilo, Nitroglí-
cerina, Peritrate, Metamina, Isordil, Ni-
tranitrol
NITROFURANTOINA: Furandantina, Che-
niofurón
NORTRIPTILINA: Aventyl
NOVOBIOCINA: Albamycin, Cathomycin

O

OLEANDOMICINA: Sigmamicina
ORFENADRINA: Disipal
OXIFENBUTAZONA: Tanderil

P

PAMAQUINA: Plasmochín, Quipenil
PENICILAMINA: Cuprimina
PENICILINA: Combiótico
PENTAQUINA:
PERCLORHIDRATO DE POTASIO:
PIRIDINOL CARBAMATO: Duaxol
PIRILAMINE: Neo-antergán
PIRIMETAMINA: Darsprim
PIRIMIDOPRIMIDINAS: Persantín (dipri-
damol)
PIROGALOL:
PREDNISOLONA: Meticortelona, Deltacor-
tril, Deltacortef
PRILOCAINA:

Nombre genérico Nombre comercial

PRIMAQUINA: Neoquipenil
PRIMIDONE: Mysolina
PROBENECID: Benemid
PROCAINAMIDA: Pronestyl, Procardyl
PROMAZINA: Fenergán, Sparine
PROPRANOLOL: Inderal

Q

QUINACRINA: Atebrina
QUINIDINA: Quinocardina, Conquinina,
Kinidin durules
QUININA:

R

RESORCINOL: Resorcina
RISTOCETINA: Spontin, Ristón

S

SALAZOPIRINA:
SALES DE ORO: Crytlón, Myocrycina
SALICILAMIDA: Dolomida, Salamid, Al-
glamida
SALICILATO SULFAPIRINA:
SECOBARBITAL: Seconal
SULFACETAMIDA: Sulamyd
SULFAMETOXIPIRIDACINA: Midikel, K)
nex, Diamazol Lento, Lederkyn
SULFANILAMIDA:
SULFAPIRIDINA:
SULFATIAZOL:
SULFISOXAZOL: Gantrisín
SULFOXONA: Diasona
STIBOFEN: Fuadina

T

TENALIDINE: Sandostán
TIAZIDICOS: Clotride, Diclortide, Finuret,
Plusuril, Fluitrán, Endurón, Navidrex,
Reresá
TIAZOLSUFONA:
TIMAZOLE: Tapazol, Danantizol
TIOURACILOS: Propi-Tiouril
THIOGUANINA:
TOLBUTAMIDA: Orinasa, Rastinón, Artosín
Diaben
TOLAZOLINA: Priscol, Priscollina
TOROTRAST:
TRIAMTIRENE: Tirenil
TRIMEPRAZINA: Tamaril, Panectil
TRIMETADIONE: Tridione
TRIMETOPRIM: Bactrim, Septran
TRINITROLUENO:
TRIPLELENAMINA: Piribenzamina

Nombre comercial	Nombre genérico	Nombre comercial	Nombre genérico
Albamylin:	NOVOBIOCINA		
Aldifén:	DINITROFENOL		
Aldomet:	ALFAMETILDOPA	D	
Algiamida:	SALICILAMIDA		
Amebarsona:	ARSENICAL ORGANICO	Damantizol:	METIMAZOL, TIMA-ZOLE
Amfipén:	AMPICILINA	Danllone:	FENIDIONE
Amidryl:	DIFENIDRAMINA	DAPS:	DAPSONE
Aminofilina:	TEOFILINA ETILEN-DIAMINA	Daramida:	DICLORFENAMIDA
		Daraprim:	PIRIMETAMINA
Aminox:	ACIDO PARA-AMINO-SALICILICO	Decadrón:	DEXAMETASONA
Ampibex:	AMPICILINA	Delta-cortef:	PREDNISOLONA
Analgión:	DIFIRONA	Delta-cortril:	PREDNISOLONA
Antifebrina:	ACETANILIDA	Daronil:	DEXAMETASONA
Antisacer:	DIFENILHIDANTOINA	Dexapot:	DEXAMETASONA
Antistina:	ANTAZOLINA	Diabén:	TOLBUTAMIDA
Apresolina:	HIDRALAZINA	Diabinese:	CLOPROPAMIDA
Aralén:	CLOROQUINA	Diamezol Lento:	SULFAMETOXIPIRIDAZINA
Artosín:	TOLBUTAMIDA	Diamox:	ACETAZOLAMIDA
Asafén:	ACETAMINOFEN	Diasona:	SULFOXONA
Asawin:	ACIDO ACETILSALICILICO	Diatrín:	METAFENILENE
		Dibendrín:	DIFENIDRAMINA
Aspirina:	ACIDO ACETILSALICILICO	Diclotride:	THIAZIDICO
		Dilantín:	DIFENILHIDANTOINA
Aspirineta:	ACIDO ACETILSALICILICO	Disulone:	DAPSONE
		Dolomide:	SALICILAMIDA
Astrafén:	HIERRO DEXTRAN	Duaxol:	PIRIDINOLCARBAMATO
Atebrina:	QUINACRINA		
Atromid-S:	CLOFIBRATO		
Aventyl:	NORTRIPTILINA		
		E	
B		Edecrín:	ACIDO ETACRINICO
Bactrim:	TRIMETOPRIM	Elavil:	AMITRIPTILINA
BAL:	DIMECAPROL	Endurón:	THIAZIDICO
Bayaspirina:	ACIDO ACETILSALICILICO	Epamín:	DIFENILHIDANTOINA
		Ecuamil:	MEPROBAMATO
Benadryl:	DIFENIDRAMINA	Erytrarco:	ERITROMICINA
Benemid:	PROBENECID	Espetrociclina:	AMPICILINA
Bufferin:	ACIDO ACETILSALICILICO		
		F	
Butazolidina:	FENILBUTAZONA	Farmisarina:	CICLOSERINA
		Fenergán:	PROMAZINA
		Fenetidina:	ACETANILIDA
		Finalín:	ACETAMINOFEN
C		Finuret:	THIAZIDICO
Cafeina:	TRIMETIL-XANTINA	Fluitrán:	THIAZIDICO
Camoquin:	AMODIAQUINA	Fudine:	STIBOFEN
Cardiografin:	DIATRIZOATO	Fulcín:	GRISEOFULVIN
Cardrase:	ETOXZOLAMIDA	Furadantina:	NITROFURANTOINA
Cathomylin:	NOVOBIOCINA	Furoxona:	FURAZOLIDONA
Chemiofurán:	NITROFURANTOINA		
Cloramidina:	CLORANFENICOL		
Cloromycetin:	CLORANFENICOL	G	
Clorotrimetón:	CLORFENIRAMINA	Gantrísín:	SULFISOXAZOL
Clotride:	THIAZIDICO	Gardenal:	FENOBARBITAL
Conmel:	DIFIRONA	Gastrografín:	DIATRIZOATO
Conquinina:	QUINIDINA	Globenicol:	CLORANFENICOL
Crytián:	SALES DE ORO	Grifulvín:	GRISEOFULVINA
Cumertlin:	MERCURIAL DIURETICO	Grisovín:	GRISEOFULVINA
Cuprimine:	PENICILAMINA		

Nombre comercial	Nombre genérico	Nombre comercial	Nombre genérico
H		N	
Hedulín:	FENIDIONE	Nadisán:	CARBUTAMIDA
Hydex:	HIERRO DEXTRAN	Naftalina:	NAFTALENO
Hydracid:	HIDRACIDA DEL ACIDO NICOTINICO	Naftene:	NAFTALENO
Hydrea:	HIDROXIUREAS	Navidrex:	THIAZIDICO
Higrotón:	CLORTALIDONA	Neohydriñ:	MERCURIAL DIURETICO
Hykinone:	NAFTOQUINONA	Neomercazol:	CARBIMAZOL
Hypaque:	DIATRIZOATO	Neopampanil:	PRIMAQUINA
I		Neptazone:	METAZOLAMIDA
Ilosone:	ERITROMICINA	Niazol:	NEFAZOLINE
Imurán:	AZATIOPRIM	Nicotibina:	INH
Indocid:	INDOMETACINA	Nitrantrol:	NITRATO ORGANICO
Imferón:	HIERRO DEXTRAN	Nitrito de amilo:	NITRITO ORGANICO
Infracín:	INDOMETACINA	Nitroglicerina:	NITRATO ORGANICO
Isordil:	NITRATO ORGANICO	Nitrito sódico:	NITRITO ORGANICO
K		Noctec:	HIDRATO DE CLORALDIPIRONA
Katerap:	MENADIONA	Novalgina:	MERCURIAL DIURETICO
Kinidin durules:	QUINIDINA	Novurín:	
Kynex:	SULFAMETOXIPIRIDAZINA	O	
L		Omnipén:	AMPICILINA
Largactil:	CLOPRIMAZINA	Orabtic:	CARBUTAMIDA
Lesix:	FUROSEMIDA	Orinase:	TOLBUTAMIDA
Lederkin:	SULFAMETOXIPIRIDAZINA	Oxitriftilina:	METIL-XANTINA
Librium:	CLORDIAZEPOXIDO	P	
Lincacín:	LINCOMICINA	Panectil:	TRIMEPRAZINA
Luminal:	FENOBARBITAL	Pantomicina:	ERITROMICINA
M		Parasalicil:	ACIDO PARA-AMINOSALICILICO
Mejoral:	ACIDO ACETILSALICILICO	PAS:	ACIDO PARA-AMINOSALICILICO
Meprospán:	MEPROBAMATO	Penbritín:	AMPICILINA
Mercuhydrín:	MERCURIAL DIURETICO	Pentrexil:	AMPICILINA
Mercuzanthin:	MERCURIAL DIURETICO	Peritrate:	NITRATO ORGANICO
Mesantolína:	MEFENITOINA	Persantín:	PIRIMIDOPRIMIDINA
Metamine:	NITRATO ORGANICO	Pertofán:	DESIPRAMINA
Metilcortelone:	PREDNISOLONA	Piramidón:	AMINOFENAZONA
Mianesina:	MEFENESINA	Pirarremol:	FENILBUTAZONA
Midikel:	SULFAMETOXIPIRIDAZINA	Piribenzamina:	TRIPLEENAMINA
Miltown:	MEPROBAMATO	Plaquenil:	HIDROXICLOROQUINA
Myambutol:	ETAMBUTOL	Plaquinol:	HIDROXICLOROQUINA
Mylerán:	BUSULFAN	Plasmochin:	PAMAQUINA
Myocrisina:	SALES DE ORO	Plusuril:	THIAZIDICO
Mysoline:	PRIMIDONA	Presamine:	IMIPRAMINA
		Priscoil:	TOLAZOLINA
		Priscolina:	TOLAZOLINA
		Privina:	NEFAZOLINE
		Procardyl:	PROCAINAMIDA
		Pronestyl:	PROCAINAMIDA
		Propi-tauril:	TIOURACILO
		Protomicina:	ERITROMICINA
		Purinetoil:	MERCAPTOPURINA
		Pyridium:	FENAZOPIRIDINA

Nombre comercial Nombre genérico

Nombre comercial Nombre genérico

Q

Quemicefina: CLORANFENICOL
Quinicardina: QUINIDINA
Quipenil: PAMAQUINA

R

Rastinón: TOLBUTAMIDA
Regitina: FENTOLAMINA
Renese: TIAZIDICO
Rencografin: DIATRIZOATO
Resorcina: RESORCINOL
Rhonal: ACIDO ACETILSALI-
 CILICO
Rimifón: INH
Ristón: RISTOCETINA

S

Salamid: SALICILAMIDA
Sandostán: TENALIDINE
Seconal: SECOBARBITAL
Septrán: TRIMETOPRIM
Sigmamicina: OLEANDOMICINA
Sinkavit: MENADIONA
Sintomicetina: CLORANFENICOL
Sparine: PROMAZINA
Spontín: RISTOCETINA
Stefcilina: METICILINA
Stoaversol: ARSENICAL ORGA-
 NICO
Sulamyd: SULFACETAMIDA

T

Tanderil: OXIFENBUTAZONA
Tapazol: METIMAZOL
Tegretol: CARBAMAZEPINA
Temaril: TRIMEPRAZINE
Tempza: ACETAMINOFEN
Thiomerfin: MERCURIAL DIURE-
 TICO
Tindal: ACETOFENAZINA
Tirenil: TRIAMTERENE
Tofranil: IMIPRAMINA
Tolasetate: MEFENESINA
Tolserol: MEFENESINA
Torazina: CLORPROMAZINA
Tridione: TRIMETADIONE
Tylenol: ACETAMINOFEN
Tryptanol: AMITRIPTILINA

U

Valdol: ACETAMINOFEN
Veganfin: ACETOFENETIDINA

W

Wintadón: ARSENICAL ORGA-
 NICO

X

Xilocaína: LIDOCAINA



**EN LAS
INFECCIONES
RESPIRATORIAS**

PROTOMICINA

(ERITROMICINA)

GENBEXIL

(gentamicina)



Centro de Documentación "Juan Bautista Vázquez"



354331