MONOGRAFÍAS MEDICAS

**EFFECTOS COLATERALES DEL USO DE ANTIBIOTICOS.
ALTERACIONES HEMATOLOGICAS**

SAMUEL DORANTES *

Es especialmente desagradable para el médico admitir que la administración de algún medicamento determinó en su enfermo alteraciones que ponen en peligro su vida. Desgraciadamente, hay que reconocer que se trata de una experiencia inevitable que sólo se puede atenuar cuando la prescripción es el producto de un juicio en que se aequilatan, por una parte el riesgo que implica la historia natural del padecimiento y por otra, el riesgo que implica el uso del medicamento. El cálculo de este último se funda en la experiencia acumulada y publicada, aunque puede suceder que las observaciones realizadas en unos países no se puedan extrapolar y servir de base de predicción en una área geográfica diferente, dado que la respuesta a varios fármacos está condicionada por factores genéticos y ambientales.

Como la información disponible sobre los efectos hematológicos de los antibióticos en nuestro país es muy

* Académico numerario. Hospital Infantil de México. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Cuadro 1 Casos de aplasia de la médula ósea causados probablemente por antibióticos, registrados en varios hospitales latinoamericanos

Número del informe	Institución	Autor	Período	Total de internados más de 48 horas	Casos de aplasia	Relación con pacientes internados	Causa probable			
							Cloranfenicol	Cloranfenicol y otros agentes	Otros antibióticos	Otros antibióticos y otros agentes
<i>Pediátricos:</i>										
1	Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Maracabo, Venezuela	Rincón, T.	2 años-5 meses	16 294	2	0.12 en mil	0	0	0	0
2	Departamento de Pediatría, Hospital Sotero del Río, Puente Alto, Chile	Winter, A.	4 años	11 669	2	0.17 en mil	0	0	0	0
3	Hospital Arriarán, Chile	Winter, A.	4 años	6 000	2	0.33 en mil	0	0	0	0
4	Hospital de Niños de Buenos Aires, Argentina	Peñalver, J. A.; Bustolo, Sackman y Maro	5 años	70 545	40	0.56 en mil	4 (10%)	8 (20%) (P,E,T,N,Ne, C,Ce,K,A y S) *	2 (5%) (P,Su,T-No) *	0
5	Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", San José Costa Rica	Jiménez, F. E.	7 años	117 325	17	0.14 en mil	3 (17%)	0	0	0
6	Hospital de Pediatría, C.M.N. I.M.S.S. México	Arias, A. J. y Farfán, C. J.	7 años	57 100	40	0.70 en mil	3 (7.2%)	0	0	0
7	Hospital Infantil de la I.M.A.N., México	Paredes, A. R. y Taboada, M.	1 año 9 meses	13 092	12	0.91 en mil	0	1 (8.3%) (D,D,T.,Pi,I)	0	0

8	Hospital Infantil de México	Dorantes, S.	16 años	130 000	143	1.1 en mil	8 (5.7%)	5 (3.5%) (Y, Cl, Am, Ty, So, I)	0	0
9	Hospital Infantil S.S., Guadalupe, Jal.	Romero, F. y Vázquez, V.	10 años	—	38		2 (5.2%)	0	1 (2.6%) (T)*	0
10	Sala de Pediatría. Clínica Hospital I.M.S.S., C-14, Veracruz, Ver.	Méndez, J. de J.	1 año	2 870	3	1.04 en mil	0	0	0	0
<i>Instituciones para adultos o para adultos y niños:</i>										
11	Hospital Trudeau. Santiago de Chile	Daiber, E. A.	6 años	17 392	38	2.1 en mil egresos	2 (3.3%)	3 (5%) (E, HIN y PAS)*	0	1 (1.6%)
12	Clínica Hospital I.M.S.S. C-14, Veracruz, Ver.	Méndez, J. de J.	1 año	—	2		0	0	0	0
13	Hospital Central Militar de México	Bello, A.	3 años	51 062	11	0.21 en mil	1 (9%)	0	0	0
14	Hospital Colonia. CC. Nac. de México	Alvarez-Amaya, C. y Cuéllar, J.	7 años 6 meses	61 761	14	0.22 en mil	0	2 (14%) (T, I, Sol, M, As y D)*	0	2 (14%) (T, I, Sol y D)*
15	Hospital General de México	González, C. R.	10 años	—	90		1 (1.1%)	0	0	0
16	Hospital General Médico La Raza, México	Reynoso, Z. E. y col.	8 años	—	85		0	1 (1.1%) (D, D, T., Th)	0	0
17	Hospital 20 de Noviembre, México	Becerra, G. A.	9 años	180 433	41	0.22 en mil	5 (12%)	0	0	0
18	I.M.S.S. Guadalupe, Jal.	Romero, F. y Vázquez, V.	10 años	—	54		2 (3.6%) (F, D, D, T.)	0	1 (1.8%) (T)	0
19	I.M.S.S. y Hospital Civil, Puebla, Pue.	Ibarra, O. S. y Ruiz, R. G.	7 años	215 000	41	0.19 en mil	1 (2.4%)	0	0	0
20	I.M.S.S., Mérida, Yuc.	Duarte, Z. L.	8 meses	—	4		1	0	0	0
21	Instituto Nacional de Nutrición, México	Sánchez-Medal, L.	9 años	70 000	100	1.42 en mil	10 (10%)	0	0	0

* P = Penicilina. E = Estreptomina. T = Tetraciclina. N = Nitrofurantoina. Ne = Neomicina. C = Colimicina. Ce = Cefaloridina. Kanamicina. A = Ampicilina. S = Sulfisoxazol. Su = Sulfadiazina. No = Novobiocina. Pi = Pintas. I = Insecticidas. Y = Yodoclorohidroquinoleína. Cl = Cloroquina. An = Anilinas. So = Sulfonamidas. Sol = Solventes de grasas. M = Metrocarbinol. As = Aspirina. D = Pirona. Th = Thinner. F = Fenilbutazona. ? = No precisado.

limitada,¹⁻³ se decidió emprender este trabajo que comprende: *a*) una encuesta de los problemas hematológicos, observados con el empleo de los antibióticos, por los grupos de hematología de hospitales de reconocido prestigio de México y de otros países latinoamericanos; *b*) una revisión de las alteraciones hematológicas informadas en la literatura; *c*) comparación de los dos renglones anteriores; *d*) consideración de la importancia relativa de los antibióticos en la génesis de la aplasia de la medula ósea, en varias instituciones pediátricas; *e*) análisis de las recaídas observadas en pacientes con aplasia medular y *f*) consideración de los mecanismos, por medio de los cuales, los antibióticos determinan las alteraciones hematológicas observadas.

Material y métodos

a) *Encuesta.* Se envió un cuestionario a los grupos de hematología de varios hospitales de América Latina. Se solicitó que se precisara el número de años que cubriría la información y el número total de pacientes que habían permanecido internados por más de 48 horas en el hospital informante, en este periodo. A continuación se preguntó el número de pacientes en que se había establecido el diagnóstico de pancitopenia por aplasia de la medula ósea y de éstos, cuántos habían recibido un antibiótico, varios antibióticos o antibióticos y otros agentes que se han mencionado como causantes de la enfermedad, en los 6 meses precedentes.⁴ Se pidió que se estableciera en los casos en que se observó remisión y recaída, cuál era el agente aparentemente causal del proceso inicial y cuál de la recaída.

Se solicitó información sobre el número de pacientes con púrpura trombocitopénica estudiados en el mismo periodo y en cuántos se había establecido la relación probable con antibióticos. Se plantearon las mismas preguntas sobre agranulocitosis y anemia hemolítica adquirida. Por último se preguntó si habían observado algún otro cuadro hematológico, en relación temporal con la administración de antibióticos.

b) *Revisión.* Se localizaron artículos en el índice médico y en referencias de los trabajos y se formaron las fichas respectivas.

Resultados

La encuesta. Se obtuvo un total de 20 informes y se añadieron los datos obtenidos en el Hospital de la Raza de la ciudad de México, publicados previamente.³ Diez informes corresponden a instituciones pediátricas y 11 a instituciones donde se estudian fundamentalmente pacientes adultos. Quince informes se obtuvieron en México, de los cuales nueve corresponden a la ciudad del mismo nombre. Se obtuvo un informe de Argentina, tres de Chile, uno de Costa Rica y uno de Venezuela.

Los resultados se presentan en los cuadros 1, 2 y 3. Puede observarse que se obtuvieron informes sobre las siguientes cifras de alteraciones hematológicas: 779 casos de aplasia de la medula ósea, 447 casos de púrpura trombocitopénica, 24 casos de agranulocitosis y 39 casos de anemia hemolítica adquirida. Estas cifras no muestran la frecuencia relativa de estas entidades, porque en varios informes se dispone solamente de datos sobre aplasia de la medula ósea. De los pacientes con aplasia

Cuadro 2 Casos de púrpura trombocitopénica, agranulocitosis y anemia hemolítica, causados probablemente por antibióticos, registrados en va hospitales latinoamericanos

Número del informe	Púrpura trombocitopénica	Causadas probablemente por cloranfenicol	Causadas probablemente por otros antibióticos	Agranulocitosis	Causadas por cloranfenicol	Causadas probablemente por otros antibióticos	Anemia hemolítica adquirida	Causa probada
1	—	—	—	—	—	—	—	—
2	—	—	—	—	—	—	—	—
3	—	—	—	—	—	—	—	—
4	109	1 (0,9%)	1 (0,9%) (T)*	5	0	1 (0,9%) (PyE)*	0	0
5	86	0	0	5	4	0	3	?
6	—	—	—	—	—	—	—	—
7	—	—	—	0	0	0	3	0
8	214	1	0	5	2	0	23	0
9	—	0	0	—	0	0	—	0
10	5	0	0	0	0	0	0	0
11	—	—	+†	—	+* (Clor)	—	—	1 (Cl)
12	5	0	0	0	0	0	0	0
13	6	0	0	3	0	0	4	0
14	22	0	0	0	0	0	6	0
15	—	0	0	—	0	0	—	0
16	—	—	—	—	—	—	—	—
17	—	0	0	6	1	0	—	0
18	—	0	1 (T)*	—	0	0	—	0
19	—	0	0	—	0	0	—	0
20	—	0	0	—	0	0	—	0
21	—	0	0	—	2	0	—	0

* T = Tetraciclina. P = Penicilina. E = Estreptomina. Clor = Cloranfenicol. ? = No precisado.
 † + = Número no precisado de casos.

Cuadro 3 Otras alteraciones hematológicas causadas probablemente por antibióticos, registradas en varios hospitales latinoamericanos

Número del informe	Alteración hematológica	Antibióticos
4	2 enfermos, prueba de Coombs +	Cefaloridina
7	1 enfermo, aplasia pura de la serie roja	Cloranfenicol
9	3 Crisis hemolíticas en pacientes con deficiencia de la deshidrogenasa de la glucosa 6 fosfato	Cloranfenicol
	1 Crisis hemolítica en un paciente con deficiencia de la deshidrogenasa de la glucosa 6 fosfato	Tetraciclina
11	1 paciente, anemia hemolítica adquirida con evolución rápida a anemia aplástica	Cloranfenicol
	Eosinofilia	Varios
14	1 Reacción leucemoide	Penicilina
21	1 enfermo, aplasia pura de serie roja	Cloranfenicol

de la medula ósea, 43 habían recibido solamente cloranfenicol dentro de los seis meses que precedieron a las primeras manifestaciones; 22 habían recibido cloranfenicol, pero habían estado expuestas al mismo tiempo a otros medicamentos o agentes químicos; dos pacientes habían sido tratados con tetraciclina y novobiocina y uno con penicilina y sulfadiazina. Finalmente, dos pacientes habían sido tratados con tetraciclina, pero habían estado expuestos a otros medicamentos, a insecticidas y a solventes de grasas.

De los 447 pacientes con púrpura trombocitopénica, dos habían recibido cloranfenicol y dos tetraciclina como únicos agentes. De los 24 pacientes con agranulocitosis, nueve fueron consecutivos a la administración de cloranfenicol y uno a la de penicilina y estreptomycin. Finalmente, de 39 enfermos con anemia hemolítica adquirida, uno había recibido cloranfenicol.

En el cuadro 3, se señalan: *a*) crisis hemolíticas en pacientes con deficiencia de la deshidrogenasa de la glucosa 6 fosfato; en tres casos coincidieron con la ad-

ministración de cloranfenicol y en uno con la de tetraciclina. *b*) Aplasia pura de la serie roja en dos pacientes que habían recibido cloranfenicol. *c*) Eosinofilia en un número no precisado de pacientes, en relación aparente con diferentes antibióticos. *d*) Prueba de Coombs positiva en pacientes que estaban recibiendo cefaloridina y *e*) una reacción leucemoide por penicilina.

Como observación colateral puede señalarse que en la séptima columna del cuadro 1, se aprecia que mientras en los hospitales pediátricos de México, Guadalajara y Veracruz, ingresaron alrededor de un niño con anemia aplástica por cada 1 000, en el Hospital Universitario de Maracaibo ingresaron 0.12 por mil, en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" de San José Costa Rica, 0.14 por mil; en el Hospital Sotero del Río y en el Hospital Arriarán de Chile 0.17 y 0.33 por mil respectivamente y en el Hospital de Niños de Buenos Aires, 0.56 por mil.

Se calculó en estas mismas instituciones, el número de niños que ingresaron

por aplasia de la medula ósea, que habían recibido cloranfenicol en los seis meses precedentes. Es más fácil expresar los datos en relación a 100 000 ingresos, encontrando 0 en el Hospital Universitario de Maracaibo, en los Hospitales Arriarán y Sotero del Río de Chile y en la Clínica Hospital I.M.S.S. de Veracruz; 2.7 en el Hospital "Dr. Carlos Sáenz Herrera" de San José Costa Rica; 5.2, 7.6 y 9.9 respectivamente en los Hospitales de Pediatría del Centro Médico, Infantil de la I.M.A.N. e Infantil de México y 16.8 en el Hospital de Buenos Aires.

Por la importancia numérica de los casos con aplasia de la medula ósea que habían recibido cloranfenicol, es conveniente presentar en forma resumida la experiencia obtenida en el Hospital Infantil de México. Es muy importante señalar que de un total de 13 pacientes, los primeros 11 casos se estudiaron de 1953 a 1965 (inclusive). Ocho niños, habían estado expuestos solamente a cloranfenicol, mientras que de los cinco restantes, dos habían estado expuestos simultáneamente a insecticidas, uno a tetraciclina y sulfonamidas, uno a anilina y uno a yodoclorohidroquinoleína y cloroquina. Las edades de estos niños son comparables a las observadas en general en los enfermos con aplasia en edad pediátrica en este centro, a saber: dos preescolares, 10 escolares y un adolescente; ocho correspondieron al sexo masculino y cinco al sexo femenino. Siete niños murieron a consecuencia de la alteración hematológica, cinco se curaron y uno se trasladó a su lugar de origen y no se obtuvieron informes de su evolución.

Revisión de la literatura. Los informes que se conocen comprenden: casos aislados

de alteración hematológica precedidos de la administración de un antibiótico; casos en los que el paciente estuvo expuesto a uno o más antibióticos y a otras sustancias; pacientes en los que la recaída ante una administración subsecuente incrementa las posibilidades de relación entre antibióticos y alteración hematológica; pacientes en los cuales el estudio mediante técnicas inmunológicas no deja lugar a dudas sobre la relación de causa a efecto; encuestas y revisiones. La variedad de enfoques explican la heterogeneidad del material y hacen, en cierto modo, difícil su interpretación.

La primera mención sobre alteración hematológica subsecuente al empleo de un antibiótico, se refiere al desarrollo de agranulocitosis, aparentemente relacionada con penicilina, en 1946;⁸ no se ha repetido esta observación. En cambio, se han documentado siete anemias hemolíticas por mecanismo inmunológico que no dejan lugar a dudas y pruebas de Coombs positivas en pacientes sensibilizados a este antibiótico.⁹⁻¹¹ Se ha mencionado como antecedente en algunos pacientes con aplasia de la medula ósea.¹² En forma experimental se demostró que a dosis elevada (equivalente a la que se emplea en endocarditis) inhibe la agregación de plaquetas inducida por colágena.¹³ Evidentemente resalta la desproporción entre la magnitud de su empleo y el corto número de alteraciones hematológicas informadas.

En 1946, se publicó un caso de púrpura relacionado probablemente con el empleo de estreptomycin.¹⁴ Al año siguiente, el Consejo de Farmacia y Química, informó la experiencia en 812 enfermos tratados en los Estados Unidos de América con estreptomycin, señalando cinco casos con

leucopenia y tres agranulocitosis.¹⁵ Ese mismo año se volvió a señalar un paciente con neutropenia y desarrollo de eosinofilia en un porcentaje elevado de enfermos.¹⁶ En 1948 se señaló por primera vez el desarrollo de aplasia de la medula ósea.¹⁷ Se pudieron colectar en total, 11 enfermos con aplasia y dos con depresión de la medula ósea; 16 enfermos con púrpura trombocitopénica, 11 con agranulocitosis y seis con leucopenia y neutropenia; un enfermo con agranulocitosis y púrpura y un enfermo con anemia hemolítica.¹⁴⁻²⁷ En algunos de estos informes se señala la frecuencia de alteraciones hematológicas en relación al número de pacientes tratados con estreptomycin; así, se menciona eosinofilia en 31.5 a 49.2 por ciento de los pacientes,¹⁸ agranulocitosis o leucopenia con neutropenia en 0.98 por ciento de 812 enfermos,¹⁹ anemia aplásica en dos de 400 pacientes y púrpura en uno de 1 000.²⁴ Es interesante señalar que 12 de los 14 informes, se publicaron de 1946 a 1955.

En el año de 1949 se informó por primera vez el desarrollo de leucopenia en varios pacientes que estaban recibiendo cloranfenicol;²⁸ en 1950 se informaron dos pacientes con agranulocitosis,²⁹ el primer paciente que desarrolló anemia aplásica³⁰ y dos nuevos casos de agranulocitosis.³¹ En los años subsecuentes se acumularon numerosos informes sobre aplasia de la medula ósea hasta un total de 714 casos.^{12, 32-69} No es posible saber si todos son casos nuevos o por el contrario, si un paciente apareció primero informado como aislado y posteriormente apareció en una serie o incluso en varias series; es muy difícil tratar de corregir las cifras sobre esta eventualidad, por esta

razón se decidió no añadir a los 714 casos, los 302 casos contenidos en el registro de la Asociación Médica Americana en 1967, sino mencionarlos por separado.⁵⁵

De los 714 casos, 318 habían estado expuestos a cloranfenicol y a otro agente químico. Seis de los casos desarrollaron posteriormente leucemia aguda y siete hemoglobinuria paroxística nocturna.⁶²⁻⁶⁹

Después de los primeros informes sobre cloranfenicol y presentación de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis,²⁸⁻³¹ se añadieron otros, de tal modo que se reunieron 39 pacientes con leucopenia, 65 con neutropenia y seis con agranulocitosis.^{39, 41, 55, 70-73}

Todavía en relación con el cloranfenicol, se han informado otras alteraciones hematológicas: 36 pacientes con púrpura trombocitopénica;^{41, 48, 55, 61, 74, 75} 49 ejemplos reversibles de detención en la maduración de la serie roja con vacuolización;^{73, 76, 77} alteración de la ferrocinética;⁷⁸ hipoprotrombinemia⁷⁹ y, en forma experimental, depresión de la respiración de los leucocitos.⁸⁰

En resumen, de 100 alteraciones hematológicas informadas en relación con el cloranfenicol, 79 corresponden a aplasia de la medula ósea y 21 a otra alteración. Mientras la detención en la maduración de la serie roja es un efecto reversible y dependiente de la dosis, la presentación de aplasia es impredecible hasta el momento; se calculó en uno de cada 200 000 expuestos,⁴⁶ sin embargo, la consideración del número de casos ocurridos en California permitió calcular, en forma conservadora, la presentación de una muerte por anemia aplásica en una de cada 60 000 personas que habían tomado cloranfenicol;⁵⁰ tiempo después, un nuevo estudio

sobre las causas de muerte y la distribución de cloranfenicol en el mismo estado, permitió calcular que si la dosis promedio hubiera sido 4.5 g. por persona, habría ocurrido una muerte por anemia aplásica entre 36 118 personas que habían recibido el medicamento; en cambio, si la dosis promedio hubiera sido de 7.5 g. habría ocurrido una muerte por anemia aplásica por cada 21 761 personas que recibieron el medicamento.⁵⁹

La clorotetraciclina figuró como antecedente en nueve pacientes con anemia aplásica, tres con anemia hipoplásica o pancitopenia, siete con neutropenia o agranulocitosis, uno con leucopenia, dos con púrpura no trombocitopénica, 14 con púrpura trombocitopénica y un caso con eosinofilia. La oxitetraciclina fue señalada como antecedente en 11 pacientes con anemia aplásica, 11 enfermos con neutropenia o agranulocitosis, tres con leucopenia, uno con púrpura no trombocitopénica, 14 con trombocitopenia, una anemia hemolítica y gastrorragia en urémicos.^{41, 81-84}

Se ha señalado además la relación de las tetraciclinas con la anemia megaloblástica,⁸⁵ incremento del efecto de los cumarínicos,²⁷ interferencia con la síntesis de vitamina K²⁷ y con la depresión de absorción de Fe.^{86, 87}

La administración de novobiocina, se encontró como antecedente en neutropenia,^{88, 89} en un caso de agranulocitosis,⁹⁰ en tres casos de púrpura trombocitopénica bien documentada,⁹¹ en la leucopenia de un paciente que recibió también ristocetina⁹² y en una reacción hemolítica.⁹³

En cuanto a la ristocetina, se ha mencionado otro caso con neutropenia y eosinofilia,⁹² otros casos con neutropenia⁶¹ y un caso de agranulocitosis.⁹⁴

Se ha demostrado mala absorción intestinal inducida por la neomicina, de Fe, B₁₂ y Vitamina K.^{27, 95, 96}

Igualmente se ha señalado desarrollo de eosinofilia en pacientes bajo tratamiento con kanamicina.²⁷ Se encontró relación entre la administración de meticilina y depresión de la medula ósea,^{27, 97} entre la ampicilina y tres casos de agranulocitosis⁹⁸⁻¹⁰⁰ y entre la oxacilina y eosinofilia.²⁷ La carbenicilina, inhibe la segunda onda de agregación de las plaquetas inducida por ADP,^{101, 102} lo que puede explicar la presencia de púrpura en seis pacientes con enfermedad fibroquística del páncreas, y manifestaciones hemorrágicas en pacientes urémicos tratados con este antibiótico. Se ha señalado además anemia, eosinofilia, trombocitopenia y neutropenia.¹⁰³

En los pacientes que han recibido cefalotina, se ha señalado: neutropenia,^{27, 61, 104} púrpura trombocitopénica bien documentada, prueba de Coombs positiva,¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ eosinofilia²⁷ y finalmente, alteraciones de la membrana de los eritrocitos y sensibilización anormal de las mismas al complemento.^{109, 110} En pacientes a quienes se ha administrado cefaloridina, se ha señalado anemia, neutropenia y leucopenia²⁷ y eosinofilia por cefaloglicina, tal como fue observado con otras cefalosporinas.^{103, 111} Se ha informado así mismo anemia megaloblástica por lincomicina, eritromicina y cicloserina.⁸⁵

Por último, se informaron cuatro casos de neutropenia en relación probable con lincomicina;¹¹² un paciente con melena y varios casos con leucopenia transitoria y eosinofilia por clindamicina;¹⁰³ hemólisis (que impide su uso general) y hemorragias por tirotricina;²⁷ y anemia por bloqueo medular, melena y anemia por an-

fotericina B.^{27, 61} Se presenta un resumen de la revisión de la literatura en el cuadro 4.

Comparación de las alteraciones hematológicas observadas en pacientes sometidos a tratamiento con antibióticos en varios países de América Latina y en otros países

Con el fin de hacer la comparación, se decidió suprimir el renglón de eosinofilia, por carecer de datos numéricos en los pacientes estudiados en hospitales latinoamericanos.

De las alteraciones informadas en Argentina, Chile, Costa Rica, México y Venezuela, el 74 por ciento correspondió a aplasia de la médula ósea, cifra muy semejante a la de 66 por ciento obtenida en la revisión de la literatura. En lo que toca al antibiótico probablemente involucrado, el 87 por ciento de los informes señaló el cloranfenicol en los países latinoamericanos mencionados y el 83 por ciento al mismo antibiótico en los informes de la literatura.

Se notaron las siguientes diferencias: *a*) El desarrollo de aplasia pura en la serie roja en un paciente estudiado por Sánchez Medal y en un paciente estudiado por Romero y Vázquez; los dos habían recibido cloranfenicol. *b*) El desarrollo de crisis hemolíticas en pacientes con deficiencia de la deshidrogenasa de la glucosa 6 fosfato, estudiados por Romero y Vázquez, coincidiendo con la administración de cloranfenicol y de tetraciclina. *c*) El desarrollo de una reacción leucemóide por penicilina observada por Alvarez-Amaya. *d*) La descripción en la literatura de pacientes en los cuales, la aplasia de la médula

ósea fue seguida del desarrollo de hemoglobinuria paroxística nocturna (7 enfermos) y de leucemia aguda (6 enfermos). *e*) En estudios prospectivos, la demostración de que el cloranfenicol determina detención de la maduración de la serie roja y que la neomicina determina un síndrome de mala absorción.

Importancia relativa de los antibióticos en la génesis de la aplasia de la médula ósea en varias instituciones pediátricas

Antes de señalar los datos correspondientes a los antibióticos, es importante mencionar que de cada cinco anemias aplásicas observadas en niños, una corresponde a una forma determinada genéticamente y cuatro a formas adquiridas, según los estudios llevados a cabo en Suecia, por Killander,⁵⁶ en los Estados Unidos de América por Heyn, Shahidi, Diamond y Desposito^{44, 49, 58} y en México por De los Cobos, Villaseñor y Dorantes, que arrojaron resultados muy semejantes. En los tres países se estudió un total de 133 pacientes de los cuales 26 tenían una forma genética y 107 la forma adquirida.

En lo que atañe a las formas adquiridas, los resultados en cuatro series de niños estudiados en Suecia y en los Estados Unidos de América son muy semejantes entre sí, por lo que es lícito integrar una sola tabla (ver cuadro 5), en la que se advierte que más de la mitad de los casos se han atribuido a la acción de los antibióticos. Los hallazgos en el Hospital Infantil de México son muy diferentes ya que en un poco más de la tercera parte de los casos se registró exposición a insecticidas y solamente el 9.6 por ciento de los casos habían estado expuestos a cloranfe-

Cuadro 5 Resumen de las causas aparentes de anemia aplásica en 97 pacientes estudiados por Heyn, Killander, Shahidi, Diamond y Desposito

Causa aparente	%
Cloranfenicol	43
"Idiopática"	34
Tetraciclina, novobiocina, eritromicina y oleandomicina	10.5
Insecticidas	6.5
Anticonvulsivantes	2.6
Solventes orgánicos	1.3
Naftaleno	1.3

nicol. El resultado obtenido en un total de 150 pacientes estudiados en Argentina por Peñalver, en Costa Rica por Jiménez y en México por Arias, Paredes, Romero, Vázquez y Méndez, es muy semejante al del Hospital Infantil de México, ya que solamente el 14 por ciento de los niños con anemia aplásica habían estado expuestos a cloranfenicol y 2 por ciento a otro antibiótico. Es muy interesante señalar que Sánchez Medal y col. ya habían encontrado esta diferencia en las causas de anemia aplásica entre nuestro país y países industrializados, en lo que toca a pacientes adultos.¹

Análisis de las recaídas observadas en pacientes con anemia aplásica

Se emprendió con el fin de saber si a un enfermo con anemia aplásica se le debe prohibir solamente la exposición al agente aparentemente causal o si debe evitarse el contacto con otros agentes.

Se dispone de los datos de 8 pacientes que recayeron en el Hospital Infantil de México y de 6 pacientes que recayeron en las series de Jiménez en Costa Rica,

Daiber en Chile y Romero y Vázquez en Guadalajara. En seis de los 14 pacientes no hubo diferencia en la causa aparente de la primera fase de la enfermedad y de la recaída.

En tres pacientes, el primer episodio de aplasia no tuvo causa conocida mientras el segundo sí; esta situación incluye a un paciente que recayó al recibir cloranfenicol. En cuatro pacientes la causa aparente inicial y la causa aparente de la recaída eran sustancias químicas diferentes, incluyendo un caso con episodio inicial aparentemente por fenilbutazona y recaída por cloranfenicol. Finalmente en un paciente, no hubo causa aparente para la recaída.

Comentarios

Mecanismos de acción. Los antibióticos producen las alteraciones hematológicas a través de varios mecanismos, entre ellos: 1o. Producción de mala absorción. 2o. Producción de hemorragias por alteración de la función plaquetaria. 3o. Mecanismo mediado por anticuerpos. 4o. Mecanis-

Cuadro 6 Resumen de las causas aparentes de anemia aplásica en 143 pacientes estudiados en el Hospital Infantil de México

Causa aparente	%	Causa aparente	%
Insecticidas	25.9	Insecticidas más otros agentes	9.6
Cloranfenicol	5.9	Cloranfenicol más otros agentes	3.7
Thinner	4.4	Thinner más otros agentes	3.7
Pintura de aceite	2.2	Pintura de aceite más otros agentes	2.2
Cemento (tolueno)	0.74	Cemento más otro agente	0.74
Aspirina y petróleo	0.74		

mo desconocido en el caso de la aplasia de medula ósea por cloranfenicol.

10. *Mala absorción.* Puede tomarse como ejemplo lo que sucede con la neomicina: por una parte, en los grupos amino del antibiótico se fijan los ácidos grasos y los ácidos biliares de las micelas, por otra parte, produce cambios histológicos en la mucosa del intestino delgado.¹¹³

20. *Hemorragia por alteración de la función plaquetaria.* En seis pacientes con enfermedad fibroquística del páncreas, se observó púrpura cuando estaban recibiendo carbenicilina; los sometieron a estudio junto con otros 24 enfermos y encontraron que a las tres semanas del tratamiento, el tiempo de sangrado se había prolongado en 22 pacientes, encontrando disminución importante de la agregación plaquetaria por ADP y moderada en las pruebas con colágena y adrenalina.¹⁰¹ Los datos experimentales fueron confirmados 4 años más tarde.¹⁰² Con una concentración de penicilina G de 1 000 a 8 000 U. por ml., se ha demostrado *in vitro* una alteración similar de la agregación plaquetaria.

30. *Alteraciones mediadas por anticuerpos.* La anemia hemolítica por penicilina, se debe a la acción de un anticuerpo contra la penicilina: primero se encontró que el levigado de los eritrocitos de un paciente con anemia hemolítica reaccionaba contra los eritrocitos tratados con penicilina;⁷ posteriormente se demostró que se trataba de una IgG, que tenía actividad contra la penicilina adsorbida al eritrocito a temperaturas comprendidas entre 4 y 37°C.^{8,9} En un paciente se demostró en los eritrocitos la presencia de C₃, C₄ y C₅.¹⁰

La cefalotina no solamente produce alteraciones de la membrana eritrocitaria, sino que también forma complejos con inmunoglobulinas que se fijan a la superficie del eritrocito lo que explica la positividad de la prueba de Coombs.¹⁰⁶⁻¹¹⁰

Otro ejemplo bien documentado de mecanismo inmunológico, lo constituye la demostración de que en una mujer joven con púrpura trombocitopénica por novobiocina, solamente cuando se hacían las pruebas simultáneamente con suero de la paciente y novobiocina, se obtenía aglutinación y lisis de las plaquetas, inhibición de la retracción del coágulo, caída en la turbidez de una suspensión de plaquetas, inhibición del consumo de protrombina y de la generación de tromboplastina.⁹¹

En cuanto a las alteraciones hematológicas por cloranfenicol, primero se sospechó que las alteraciones podrían estar en relación con la presencia de un radical nitrobenceno en la molécula del antibiótico.^{36, 114} Posteriormente se distinguieron dos grandes alteraciones: a) supresión reversible que afecta principalmente a la serie roja, y se trata de un efecto farmacológico que guarda relación con la dosis. Esta alteración es producida por la inhibición de la síntesis de las proteínas,⁶² ya que está bien demostrado que el cloranfenicol deprime la síntesis de proteínas por las bacterias.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Este efecto depresor, es más evidente en los pacientes con insuficiencia hepática por interferencia con la conversión a glucurónido y en los padecimientos renales, dada la capacidad limitada del riñón para excretar la forma libre.¹¹⁸

b) Aplasia de la medula ósea: un dato interesante respecto a la aplasia, es que en pacientes recuperados, bastan 25 a 30

microgramos de cloranfenicol para inhibir la síntesis de DNA por la medula (un fenómeno similar se encontró en los padres de uno de nuestros casos), mientras que en medulas de personas normales se requieren más de 100 microgramos para lograr este efecto;⁶² esto ha hecho pensar en una anomalía básica. El hallazgo de aplasia de la medula ósea en dos gemelos, sugiere que la anomalía podría tener base genética⁵⁷ y por otra parte se debe señalar que no se ha podido demostrar un mecanismo mediado por anticuerpos.^{56, 119, 120}

Por último, para cerrar esta sección, es importante recordar que los antibióticos se dividen en los que actúan sobre la síntesis de proteínas y los que actúan sobre la membrana.¹²¹⁻¹²³ Es interesante comprobar que aquellos que se han mencionado con más visos de certidumbre en relación a la anemia aplásica: cloranfenicol, estreptomycin, novobiocina, oleando y triacetoleandomicina, clortetraciclina, oxitetraciclina y eritromicina, pertenecen al primer grupo.

Las encuestas. El número de informes obtenidos en México es muy satisfactorio y puede pensarse que se ha logrado una visión adecuada del problema; en cambio, es aparente que las áreas cubiertas en otros países son muy pequeñas.

Es notable la concordancia de las observaciones realizadas en México y algunas áreas de América Latina con aquellas procedentes de los Estados Unidos y varios países de Europa y puede pensarse que en general, las alteraciones hematológicas secundarias al empleo de antibióticos, son muy similares en las poblaciones consideradas a pesar de las diferencias raciales y ambientales.

Cabe preguntarse si el predominio de anemia aplásica sobre otras alteraciones hematológicas corresponde a la realidad. Puede pensarse que es muy difícil que pase inadvertido un cuadro tan rico en manifestaciones clínicas como el que corresponde a la aplasia de la medula ósea, pero otras alteraciones que no dan lugar a cuadro clínico tan florido en la mayoría de los casos, por ejemplo, la presencia de Coombs positivo en ausencia de anemia hemolítica y el desarrollo de eosinofilia. Es muy probable por tanto que estas alteraciones pasen ignoradas a menos que se las busque en forma sistemática, con un juego de pruebas de laboratorio practicadas en forma periódica. Puede aducirse por otra parte, que alteraciones como Coombs positivo aislado y eosinofilia no tienen trascendencia y que las que producen un cuadro clínico evidente son las que tienen importancia, porque constituyen un riesgo claro para la salud.

Es inquietante el número de casos de aplasia de la medula ósea en relación al número total de ingresos, observados en hospitales pediátricos mexicanos. Tal hecho ya había sido informado previamente en enfermos adultos por Sánchez Medal y col.¹ Es deseable por lo tanto que se ponga en marcha un proyecto de investigación que cubra una muestra mayor de la población, con el fin de confirmar estas observaciones, y eventualmente plantear medidas preventivas adecuadas. Es muy llamativa la diferencia con los agentes aparentemente causales en otros países; cabe pensar, en primer término, que la exposición imprudente a los insecticidas en nuestro país es muy alta, aunque también debe considerarse como posible una respuesta peculiar, en base a características

somáticas que fueran producto de la alimentación, de otras características del ambiente y aun de factores genéticos.

Por último, hasta el momento, parece muy trascendente el reconocimiento de recaídas de aplasia de la medula ósea producidas por un agente químico diferente al que produjo el primer episodio de la enfermedad. Puede pensarse que esta observación está de acuerdo con el fracaso que ha obtenido la búsqueda de un mecanismo mediado por anticuerpos en el caso de la anemia aplásica por cloranfenicol y apoya "la idea", de que la aplasia de la medula ósea, representa la respuesta peculiar de una proporción pequeña de seres humanos a varios agentes químicos, constituyendo una necesidad la identificación de las características de este grupo de personas.

Resumen y conclusiones

Se llevó a cabo una encuesta sobre las alteraciones hematológicas aparentemente secundarias al empleo de antibióticos, observadas en América Latina. Se obtuvo un número muy satisfactorio de informes de México pero desafortunadamente los informes de otros países cubren solamente un área pequeña.

La información obtenida es casi idéntica a la publicada en los Estados Unidos de América, Inglaterra, Francia, Italia y Suecia, y coincide en señalar que de las alteraciones hematológicas que representan riesgo para el paciente, la más frecuente es la aplasia de la medula ósea y que el antibiótico implicado con más frecuencia es el cloranfenicol.

Por segunda vez se señala que la anemia aplásica es más frecuente en los hos-

pitales de México que en otros países. Las causas de esta entidad en México, son diferentes a las informadas en otros países.

La observación de recaídas por agentes químicos diferentes, apoya la idea de que la anemia aplásica es la respuesta peculiar de un porcentaje pequeño de seres humanos a diferentes agresiones, en base a características somáticas, que deben ser estudiadas.

REFERENCIAS

1. Sánchez-Medal, L.; Castanedo, J. P. y García-Rojas, F.: *Insecticides and aplastic anemia*. N. Engl. J. Med. 269:1365, 1965.
2. Alvarez-Amaya, C.; Dorantes, S. y Sedas, T.: *Comparación del efecto de dos andrógenos en anemia refractaria*. Bol. Méd. Hosp. Inf. Méx. 26:729, 1969.
3. Reynoso, E.; Martínez, C. y Argáez, M.: *Hipoplasia de la medula ósea*. Rev. Med. I.M.S.S. 7:190, 1968.
4. Council on drugs: *Development and purpose of the registry on blood dyscrasias*. J.A.M.A. 170:1925, 1959.
5. Spain, D. M. y Clark, T. B.: *A case of agranulocytosis occurring during the course of penicillin therapy*. Ann. Intern. Med. 25: 732, 1946.
6. Ley, A. B.; Harris, J. P.; Brinkley, M. y Liles, B.: *Circulating antibody directed against penicillin*. Science. 127:1118, 1958.
7. Strumia, P. V. y Raymond, F. D.: *Acquired hemolytic anemia and antipenicillin antibody*. Arch. Intern. Med. 109:603, 1962.
8. Petz, L. D. y Fudenberg, H. H.: *Coombs-positive hemolytic anemia caused by penicillin administration*. N. Engl. J. Med. 274: 171, 1966.
9. Swanson, M. A.; Chanmougan, D. y Schwartz, R. S.: *Immunohemolytic anemia due to antipenicillin antibodies*. N. Engl. J. Med. 274: 178, 1966.
10. Kerr, R. O.; Cardamone, J.; Dalmaso, A. P. y Kaplan, M. E.: *Two mechanisms of erythrocyte destruction in penicillin-induced hemolytic anemia*. N. Engl. J. Med. 287:1322, 1972.
11. Cazenave, J. P.; Oberling, F.; Rodier, L.; Mayer, S. y Waitz, R.: *Anémie hémolytique induite par la pénicilline au cours d'une agranulocytose avec réaction plasmocytaire de la moelle osseuse*. Sem. Hôp. Paris. 49:307, 1973.

12. Williams, D. M.; Lynch, R. E. y Cartwright, G. E.: *Drug-induced aplastic anemia*. Semin. Hematol. 10:195, 1973.
13. Cazenave, J. P.; Packham, M. A.; Guccione, M. A. y Mustard, J. F.: *Effects of penicillin G on platelet aggregation, release and adherence to collagen*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 142:159, 1973.
14. Keefer, C. S.: *Streptomycin in the treatment of infections: A report of 1000 cases*. J.A.M.A. 132:70, 1946.
15. Council on Pharmacy and Chemistry: *The effects of streptomycin on tuberculosis on man*. J.A.M.A. 135:634, 1947.
16. Farrington, R. F.; Hull-Smith, H. y Bunn, P. A.: *Streptomycin toxicity*. J.A.M.A. 134:679, 1947.
17. Deyke, V. F. y Wallace, J. B.: *Development of aplastic anemia during the use of streptomycin*. J.A.M.A. 136:1098, 1948.
18. Council on Pharmacy and Chemistry: *Streptomycin in the treatment of tuberculosis*. J.A.M.A. 138:548, 1948.
19. Benhamou, E.; Destaing, F. y Cholat, A.: *Les accidents sanguins au cours de la streptomycinothérapie*. Presse Méd. 56:517, 1948.
20. Bunn, P. A.: *Streptomycin in the treatment of human tuberculosis*. Dis. Chest. 14:670, 1948.
21. Feld, D. F.: *Agranulocytosis during the streptomycin treatment of miliary tuberculosis*. Am. Rev. Tuberc. 59:317, 1949.
22. Womack, C. R. y Reiner, C. B.: *Fatal aplastic anemia due to streptomycin: case report and brief review of pertinent literature*. Ann. Intern. Med. 34:759, 1951.
23. Sacks, M. S.; Bradford, G. T. y Spurling, C. L.: *Aplastic anemia complicating streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis*. J.A.M.A. 147:308, 1951.
24. Rudensky, H. y Fisher, S.: *Thrombopenic purpura during streptomycin treatment of tuberculosis empyema*. J.A.M.A. 147:311, 1951.
25. Mahrer, R. A. y Maret, R.: *Agranulocytosis complicating P.A.S. and streptomycin therapy*. U.S. Armed Forces M. J. 5:1193, 1955.
26. Nachman, R.; Javid, J. y Krauss, S.: *Streptomycin-induced hemolytic anemia*. Arch. Intern. Med. 110:187, 1962.
27. A.M.A. Council on drugs: *A.M.A. Drug evaluations*. Chicago, 1971.
28. Recinos, A.; Ross, S. y Olshaker, T. E.: *Chloromycetin in the treatment of pneumonia in infants and children (a preliminary report in 33 cases)*. N. Engl. J. Med. 241:733, 1949.
29. Gill, P. F.: *Agranulocytopenia following "Chloromycetin": report of two cases*. Med. J. Australia. 1:768, 1950.
30. Rich, M. L.; Ritterhoff, R. J. y Hoffmann, R. J.: *A fatal case of aplastic anemia following chloramphenicol (chloromycetin) therapy*. Ann. Intern. Med. 33:1459, 1950.
31. Volini, I. F.; Greenspan, I.; Ehrlich, L.; Gonner, J. A.; Felsenfeld, O. y Schwartz, S. O.: *Hemopoietic changes during administration of chloramphenicol*. J.A.M.A. 142:1333, 1950.
32. Sturgeon, P.: *Fatal aplastic anemia in children following chloramphenicol (chloromycetin) therapy*. J.A.M.A. 149:918, 1952.
33. Wilson, L. E.; Harris, M. S.; Henstell, H. H.; Witherbee, O. O. y Kahn, J.: *Aplastic anemia following prolonged administration of chloramphenicol*. J.A.M.A. 149:231, 1952.
34. Cone, T. E. y Abelson, S. M.: *Aplastic anemia following two days of chloramphenicol therapy*. J. Pediat. 41:340, 1952.
35. Smiley, R. K.; Cartwright, G. E. y Wintrobe, M. M.: *Fatal aplastic anemia following chloramphenicol (chloromycetin) administration*. J.A.M.A. 149:914, 1952.
36. Claudon, D. B. y Holbrook, A. A.: *Fatal aplastic anemia associated with chloramphenicol (chloromycetin) therapy*. J.A.M.A. 149:912, 1952.
37. Lloyd, E. L.: *Aplastic anemia due to chloramphenicol*. Antibiotics & Chemotherapy. 2:1, 1952.
38. Lewis, C. N.; Putnam, L. E.; Hendricks, F. D.; Kerlan, I. y Welch, H.: *Chloramphenicol (chloromycetin) in relation to blood dyscrasias with observations on other drugs*. Antibiotics & Chemotherapy. 2:12, 1952.
39. Hodgkinson, R.: *Blood dyscrasias associated with chloramphenicol*. Lancet. 1:285, 1954.
40. Johnston, A. W.: *Aplastic anemia following treatment with chloramphenicol*. Lancet. 2:319, 1954.
41. Welch, H.; Lewis, C. N. y Kerlan, I.: *Blood dyscrasias. A nationwide survey*. Antibiotics & Chemotherapy. 4:607, 1954.
42. Bernard, J. y Attal, Cl.: *Les aplasies de la moelle et du sang provoquées par le chloramphénicol. (Etude de 12 observations.)* Sem. Hôp. Paris. 31:1150, 1955.
43. Mohler, D. N.; Yates, H. R.; Stern, W. R. y Leavell, B. S.: *Aplastic anemia: clinical analysis of 50 patients*. Virginia M. Month. 85:134, 1958.
44. Shahidi, N. T. y Diamond, L. K.: *Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital type*. N. Engl. J. Med. 264:953, 1961.
45. Domart, A.; Hazard, J. y Husson, R.: *Aplasia médullaire mortelle après administration de chloramphénicol par voie intra-musculaire chez deux adultes*. Sem. Hôp. Paris. 37:2256, 1961.
46. Leikin, S. L.; Welch, H. y Guin, G. H.: *Aplastic anemia due to chloramphenicol*. Clin. Proc. Child. Hosp. 17:171, 1961.

47. Björkman, S. E.: *Case of aplastic anaemia caused by chloramphenicol with recovery after 22 months*. Acta Haemat. 27:124, 1962.
48. Fernbach, D. J. y Trentin, J. J.: *Isologous bone marrow transplantation in identical twins with aplastic anaemia*. Proc. VII Internat. Congress Hemat. 1:150, 1962.
49. Desposito, F.; Akatsuka, J.; Thatcher, L. G. y Smith, N. J.: *Bone marrow failure in pediatric patients*. J. Pediat. 64:683, 1964.
50. Smick, K. M.; Condit, P. K.; Proctor, R. L. y Sutcher, V.: *Fatal aplastic anaemia*. J. Chronic Dis. 17:899, 1964.
51. Ersley, A. J.: *Drug-induced blood dyscrasias. I. Aplastic anaemia*. J.A.M.A. 188:531, 1964.
52. Lewis, S. M.: *Course and prognosis in aplastic anaemia*. Brit. Med. J. 1:1027, 1965.
53. Bithell, T. C. y Wintrobe, M. M.: *Drug-induced aplastic anaemia*. Sem. Hemat. 4:194, 1967.
54. Vincent, P. C. y De Gruchy, G. C.: *Complications and treatment of acquired aplastic anaemia*. Brit. J. Haemat. 13:977, 1967.
55. Best, W. R.: *Chloramphenicol-associated blood dyscrasia. A review of cases submitted to the American Medical Association Registry*. J.A.M.A. 201:181, 1967.
56. Killander, A.; Lundmark, K. M. y Sjölin, S.: *Idiopathic aplastic anaemia in children*. Acta Paediat. Scand. 58:10, 1969.
57. Nagao, T. y Mauer, A. M.: *Concordance for drug-induced aplastic anaemia in identical twins*. N. Engl. J. Med. 281:7, 1969.
58. Heyn, R. M.; Ertel, I. J. y Tubergen, D. G.: *Course of acquired aplastic anaemia in children treated with supportive cares*. J.A.M.A. 208:1372, 1969.
59. Wallerstein, R. O.; Condit, P. K.; Casper, C. K.; Brown, J. W. y Morrison, F. R.: *Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anaemia*. J.A.M.A. 208:2045, 1969.
60. Bertoye, A.; Roche, L.; Vincent, V.; Duchuzeau, R.; Lery, N. y Vincent, P.: *Fréquence des incidents et accidents de l'antibiothérapie à Lyon*. Bull. Inst. Natl. Sante Rech. Med. 25:997, 1970.
61. Di Nola, F.: *Gli antibiotici. Impiego clinico ed effetti secondari*. Minerva Med. 63:2191, 1972.
62. Yunis, A. A.: *Chloramphenicol toxicity*. En: *Blood disorders due to drugs and other agents*. Girdwood, R. H. (Ed.). Excerpta Medica, Amsterdam, 1973, p. 107.
63. Lebon, J. y Messerschmitt, J.: *Mielose aplasique d'origine medicamentouse. Myéloblastose aigue terminale. Réflexiones pathogéniques*. Le Sang. 26:799, 1955.
64. Mukherji, P. A.: *Acute myeloblastic leukemia following chloramphenicol treatment*. Brit. Med. J. 1:1286, 1957.
65. Brauer, M. J. y Dameshek, W.: *Hypoplastic anemia and myeloblastic leukemia following chloramphenicol therapy*. N. Engl. J. Med. 277:1003, 1967.
66. Cohen, T. y Greger, W. P.: *Acute myeloid leukemia following seven years of aplastic anemia induced by chloramphenicol*. Am. J. Med. 43:762, 1967.
67. Dameshek, W.: *What do aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and "hypoplastic" leukemia have in common*. Blood. 30:251, 1967.
68. Quagliana, J. M.; Cartwright, G. E. y Wintrobe, M. M.: *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria following drug-induced aplastic anaemia*. Ann. Intern. Med. 61:1045, 1964.
69. Ross, J. D. y Rosenbaum, E.: *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria presenting as aplastic anaemia in a child*. Am. J. Med. 37:130, 1964.
70. Bassi, M. y Menci, S.: *Effetti della terapia cloramfenicolina sul decorso clinico e sul tasso leucocitario delle infezioni tifoidee*. Gass. Med. Ital. 110:57, 1951.
71. Larrain, C. y Jiménez, L.: *Agranulocitosis consecutiva al uso de cloranfenicol*. Rev. Med. Chile. 86:646, 1958.
72. Huguley, C. M.: *Drug-induced blood dyscrasias. II. Agranulocytosis*. J.A.M.A. 188:817, 1964.
73. Scott, J. L.; Finegold, S. M.; Belkin, G. A. y Lawrence, J. S.: *Controlled double-blind study of hematologic toxicity of chloramphenicol*. N. Engl. J. Med. 272:1137, 1965.
74. Poulton, E. M.: *Thrombocytopenic purpura during chloramphenicol therapy*. Brit. Med. J. 2:106, 1955.
75. Lamy, M. J.; Jammot, M. L.; Frezal, J.; Lesfargues, G. y Lortholary, Ph.: *Le danger des traitements par le chloramphenicol. A propos de 3 cas de purpura hémorragique mortel observés chez des enfants*. Bull. Acad. Méd. 142:565, 1958.
76. Rosenbach, L. M.; Caviles, A. P. y Mitus, W. J.: *Chloramphenicol toxicity: reversible vacuolation of erythroid cells*. N. Engl. J. Med. 263:724, 1960.
77. Greenberg, M. S.; Reed, I. y Chikkappa, G.: *Failure of phenylalanine to reverse chloramphenicol-induced erythropoietic suppression*. Am. J. Med. Sci. 251:405, 1966.
78. Rubin, D.; Weisberger, A. S.; Botti, R. E. y Storaasli, J. P.: *Changes in iron metabolism in early chloramphenicol toxicity*. J. Clin. Invest. 37:1286, 1958.
79. Gray, J. D.: *Observations on chloramphenicol*. Lancet. 1:150, 1950.
80. Follette, J. H.; Shugarman, P. M.; Reynolds, J.; Valentine, W. N. y Lawrence, J. S.: *Effect of chloramphenicol and other antibiotics on leukocyte respiration*. Blood. 11:234, 1956.

81. Harris, H. J.: *Aureomycin and chloramphenicol in brucellosis*. J.A.M.A. 142:161, 1950.
82. Becket, A. G. y Foxell, W. H.: *Thrombocytopenic purpura associated with oxytetracycline therapy*. Lancet. 1:1053, 1955.
83. Brown, E. H. y Bailey, E. H.: *Acute haemolytic anaemia in a case of infantile gastroenteritis treated with oxytetracycline*. Brit. Med. J. 2:1204, 1958.
84. Kunin, C. M.: *The tetracyclines*. Pediat. Clin. N. A. 15:43, 1968.
85. Jones, C. C.: *Megaloblastic anemia associated with long-term tetracycline therapy: report of a case*. Ann. Intern. Med. 78:910, 1973.
86. Yeh, S. D. J. y Shils, M. E.: *Effect of tetracycline on intestinal absorption of various nutrients by the rat*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 123:367, 1966.
87. Greenberger, N. J.: *Effects of antibiotics and other agents on the intestinal transport of iron*. Am. J. Clin. Nutr. 26:104, 1973.
88. David, N. A. y Burgner, P. R.: *Clinical effectiveness and safety of novobiocin*. Antibiotic Med. 2:219, 1956.
89. Martin, W. J.; Heilman, F. R.; Nichols, D. R.; Wellman, W. E. y Geraci, J. E.: *Novobiocin: Further observations*. Antibiotic Med. 2:258, 1956.
90. Simon, H. J. y Rogers, D. E.: *Agranulocytosis associated with novobiocin administration: report of a case*. Ann. Intern. Med. 46:778, 1957.
91. Day, H. J. y Moore, J. E.: *Immuno-thrombocytopenia induced by novobiocin*. Am. J. Med. Sci. 236:475, 1958.
92. Newton, R. M. y Ward, V. G.: *Leukopenia associated with ristocetin (spontin) administration*. J.A.M.A. 166:1956, 1958.
93. Montgomery, J. R.: *Hemolytic reaction after novobiocin therapy*. N. Engl. J. Med. 269:966, 1963.
94. Pisciotta, A. V.; Santos, A. S. y Keller, C.: *Studies on agranulocytosis. V. Patterns of recovery from drug-induced bone marrow damage*. J. Lab. Clin. Med. 63:445, 1964.
95. Jacobson, E. D.; Chodos, R. B. y Faloon, W. W.: *An experimental malabsorption syndrome induced by neomycin*. Am. J. Med. 28:524, 1960.
96. Faloon, W. W.: *Metabolic effects of non-absorbable antibacterial agents*. Am. J. Clin. Nutr. 23:645, 1970.
97. Mc Elfresh, A. F. y Huang, N. N.: *Bone marrow depression resulting from the administration of methicillin*. N. Engl. J. Med. 266:246, 1962.
98. Graf, M. y Tarlov, A.: *Agranulocytosis with monoblastocytosis associated with ampicillin therapy*. Ann. Intern. Med. 69:91, 1968.
99. Hartl, P. W. y Rüdlich, J.: *Der lehrreiche fall XXXI. Agranulocytose bei infektiöser mononukleose*. Med. Welt. (Stuttg.). 19:143, 1968.
100. Oyake, H.; Isono, Y. y Kudo, M.: *Un caso de agranulocitosis debido probablemente a aminobencil-penicilina*. Therapeutics (Tokio). 22:678, 1968.
101. McClure, P. D.; Casserly, J. G.; Monsier, C. y Crozier, D.: *Carbenicillin-induced bleeding disorder*. Lancet. 2:1307, 1970.
102. Brown, C. H.; Natelson, E. H.; Bradshaw, W.; Williams, T. W. y Alfrey, C. P.: *The hemostatic defect produced by carbenicillin*. N. Engl. J. Med. 291:625, 1974.
103. Shapera, R. M. y Matsen, J. M.: *New antibiotics. Clindamycin, cephaloglycin, carbenicillin*. Postgrad. Med. 49:120, 1971.
104. Davis, A.; Seligman, S. J.; Hewitt, W. L. y Finegold, S. M.: *Neutropenic reaction to cephalothin therapy*. Antimicrobial agentes and chemotherapy. 1963, p. 272.
105. Sheiman, L.; Spielvogel, A. R. y Horowitz, H. I.: *Thrombocytopenia caused by cephalothin sodium*. J.A.M.A. 203:601, 1968.
106. Mc Ginnis, M. H.; Wright, L. D. y Gralnick, H. R.: *Coombs positivity and cephalothin therapy*. Transfusion. 6:516, 1966.
107. Moltan, L.: *Cephalothin and positive direct Coombs tests*. Transfusion. 6:517, 1966.
108. Moltan, L.; Reidenberg, M. M. y Eichman, M. F.: *Positive direct Coombs tests due to cephalothin*. N. Engl. J. Med. 277:123, 1967.
109. Ferrone, S.; Lambertenghi-Deliliers, G. y Ranzi, T.: *Normal human red cells treated in vitro with cephalothin*. Acta Haemat. 45:245, 1971.
110. Sircchia, G.; Mercuriali, F. y Ferrone, S.: *Cephalothin-treated normal red cells: a new type of PNH-like cells*. Experientia. 24:495, 1968.
111. Benner, E. J.: *The cephalosporin antibiotics*. Pediat. Clin. N. A. 15:31, 1968.
112. Brown, E. B. y Cunningham, C. E.: *Granulocytopenia occurring during the administration of lincomycin*. J.A.M.A. 194:198, 1965.
113. Longstreth, G. F. y Newcomer, A. D.: *Drug-induced malabsorption*. Mayo Clinic Proc. 50:284, 1975.
114. Dameshek, W.: *Hemotoxic reactions to drugs*. Postgrad. Med. 16:369, 1954.
115. Ward, H. P.: *Effect of chloramphenicol on RNA and heme synthesis in bone marrow cultures*. J. Lab. Clin. Med. 68:400, 1966.
116. Ingall, D. y Sherman, J. D.: *Chloramphenicol*. Pediat. Clin. N. A. 15:57, 1968.
117. Martelo, O. J.; Manyan, D. R.; Smith, U. S. y Yunis, A. A.: *Chloramphenicol and bone marrow mitochondria*. J. Lab. Clin. Med. 74:927, 1969.
118. Subrland, L. G. y Weisberger, A. S.: *Delayed clearance of chloramphenicol from serum in patients with hematologic toxicity*. Blood. 34:466, 1969.

119. Dameshek, W.: *Chloramphenicol aplastic anemia in identical twins. A clue to pathogenesis.* N. Engl. J. Med. 281:42, 1969.
120. Yunis, A. A. y Bloomberg, G. R.: *Chloramphenicol toxicity: Clinical features and pathogenesis.* Prog. Hemat. 4:138, 1964.
121. Sanders, E. y Cluff, L. E.: *Mechanisms of action of antimicrobial agents.* Pediat. Clin. N. A. 15:3, 1968.
122. Swenson, R. M. y Sanford, J. P.: *Clinical implications of the mechanism of action of antimicrobial agents.* Advances in Internal Medicine. 16:373, 1970.
123. Mao, J. C. H. y Robishaw, E. E.: *Effects of macrolides on peptide-bond formation and translocation.* Biochemistry (Washington). 10:2054, 1971.

HISTORIA DE LA ENSEÑANZA DE LA MEDICINA

Por todo lo expuesto se advertirán los contratiempos por los que pasó la enseñanza médica, debiéndose agregar que en todo ese tiempo, el sueldo asignado á los profesores existía de nombre: poquísimas veces se les daba algo, pues la escasez del Erario por las continuas reyertas y cambios de Gobierno, no lo permitían. La constancia de los maestros y el entusiasmo de los alumnos, sostuvieron la corporación a pesar de las vicisitudes, hasta el año de 1854, en que de los fondos de la misma Escuela que eran formados de las herencias transversales, se compró al Seminario Conciliar, el edificio de la ex-Inquisición, en la cantidad de \$ 50,000.00...

Ya en este local, las cátedras de Química, Física, Farmacia é Historia natural, recibieron un buen surtido de objetos relativos a esos ramos, haciéndose más práctica la enseñanza;... las cátedras mencionadas pasaron a la Escuela Preparatoria, quedando en la de Medicina solamente la de Farmacia y la de Química con el carácter de Química analítica.

Las materias que se enseñan ahora son estas: Anatomía descriptiva, Histología, Farmacia elemental, Fisiología, Patología interna, Patología externa, Clínica interna, Anatomía topográfica, Terapéutica, Patología general, Medicina operatoria, Obstetricia, Higiene y Metereología, Medicina legal, Clínica de Obstetricia, Anatomía patológica, Oftalmología teórico-práctica, Ginecología y Bacteriología. (Maximino Río de la Loza: *Algunos apuntes históricos sobre la enseñanza médica en la capital*. GAC. MÉD. MÉX. 27:48-60, 1892.)