

amb el doctor CASANOVAS tinguérem l'oportunitat de tenir un cas a la sala, d'un malalt d'una blastomicosi sud-americana (*blastomycosis brasiliensis*). Aquest malalt estava molt greu, però vivia, i aleshores intentàrem de guarir-lo i li donàrem amfotericina B, el fungistàtic que és realment actiu, i el resultat fou que, a mesura que el malalt anà millorant del seu procés infecciós, el procés fibrós que reemplaçà la inflamació acabà amb un *cor pulmonale* i mort del malalt. Aleshores el problema era si realment nosaltres havíem fet un favor a aquest malalt en intentar de guarir-lo, o si realment el que havíem fet era matar-lo amb el tractament.

#### Dr. ORIOL i ANGUERA

Gairebé totes les formes de guariment comporten anquilosi si hi ha hagut malignitat, i ara, amb la tuberculosi, per a mi malignitat vol dir càsecum. El guariment d'una diguem-ne síndrome maligna, expressant-ho d'aquesta manera, sempre representa una anquilosi de la zona guarida; en el genoll representava la cama tesa, i en el cervell sovint representava la mort; el guariment d'una meningitis moltes vegades era la mort d'un individu abans que es poguessin guarir les lesions caseoses; de manera que ho trobo natural. La gran sort que tenim els qui ens dediquem a l'aparell respiratori és que un tros més o menys de pulmó que funcioni no representa gran cosa; la desgràcia que tenen els qui es dediquen al sistema nerviós és que molt sovint el guariment de la lesió pot representar la mort de l'individu.

#### Dr. ALSINA i BOFILL

Ara parlarem de les **malalties hemàtiques produïdes per accions medicamentoses**. Aquest capítol és extraordinàriament interessant, i realment és el més extens que podríem tractar ací. És indubtable que, malgrat haver-lo dividit en tres parts, confiades al doctor GUASCH, al doctor VIVES i al doctor MISERACHS, quedaran molts punts per tocar; però el que ens interessa és que els punts que es toquin siguin tractats a fons pels relators.

#### Dr. GUASCH

D'ençà que, ara fa quinze anys, el cloramfenicol començà d'ésser utilitzat en clínica, és ben clar que la seva administració ha estat regida per tres criteris successius.

Durant un primer període la droga fou prescrita d'acord amb les indicacions i sense conèixer encara els accidents de tipus hematològic.

Com a conseqüència dels accidents registrats hom restringí l'ús de la droga, i simultàniament la freqüència dels accidents hemàtics minvà molt.

Aleshores foren oblidats els riscos, i hom tornà a administrar generosament la droga. Com a mostra d'això que dic reproduïxo una nota de SAIDI i col·laboradors, segons la qual la casa Parke Davis vengué una mitjana anual de cloramfenicol per més de 66 milions de dòlars en el bienni 1958-1959.

Per bé que encara ens trobem dins el tercer període, hom torna a remarcar, a Europa i a Amèrica, la freqüència actual d'accidents hematològics greus, i també hom cerca la manera de prevenir-los.

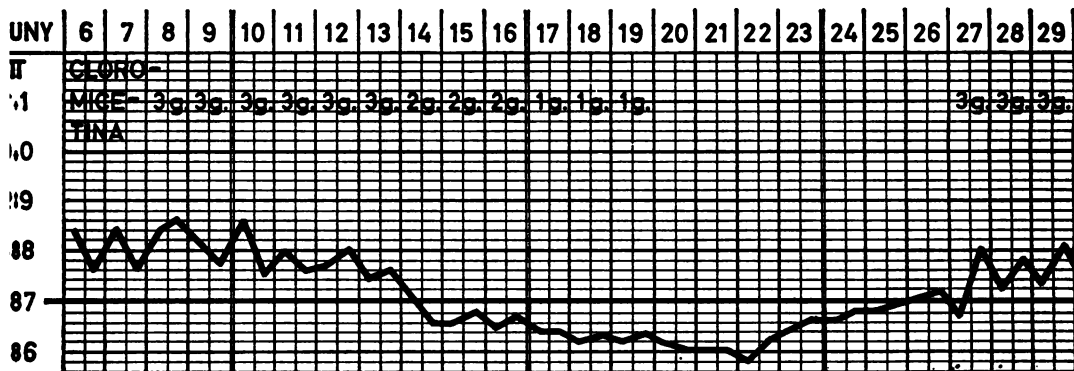
Avui cal dividir els subjectes sotmesos a cures usuales de cloramfenicol en tres grups: primer, els que sofreixen un quadre hemato-medullar greu o mortal; segon, els que passen l'anomenada «hipoplàsia eritroide pasatgera», i tercer, els que no presenten cap canvi «tòxic».

El 1960 foren comunicats al Grup d'estudi de les Discràsies sanguínies del Consell de l'AMA, que s'ocupa dels medicaments, 97 casos de pancitopènia iatrògena. D'aquests casos, 53, és a dir, més de la meitat, havien estat tractats amb cloramfenicol sol o, més aviat, en combinació; en canvi, qualsevol altre medicament no causa anèmia aplàstica més de sis vegades. El cloramfenicol és, doncs, el responsable destacat de la majoria d'hemopaties greus degudes a medicaments. Per bé que un bon nombre de casos d'hemopatia per cloramfenicol no hagi estat comunicat a l'AMA, en part per no haver estat reconegut el paper causal del cloramfenicol, és ben clar que els accidents hemàtics greus són poc freqüents en comparació de la vasta administració d'aquest antibiòtic.

En les *anèmies aplàstiques*, els fets se succeeixen així: absorció del medicament per via bucal, rectal o parenteral (les instil·lacions i pomades nasals o oculars potser també hi exerceixen un paper); aparició i desenvolupament dels canvis medullars; aparició dels canvis sanguinis; conseqüències dels canvis sanguinis.

La durada de l'interval entre la presa responsable de l'accident i el començ clínic pot ésser difícil de fixar, sobretot en les cures intermitents i en els casos en què la citopènia transcorre força temps silenciosa. Amb tot, podem dir que la durada de l'interval sol ésser de tres a deu setmanes.

El quadre clínic pot ésser el de qualsevol variant de l'anèmia aplàstica o manifestar-se intricat amb la simptomatologia de la infecció inicial. La primera eventualitat s'observa quan la malaltia primària és una infecció benigna o local i més o menys crònica o recidivant (angina, rino-



faringitis, brots infectius en les bronquièctasis, pielitis, acne juvenil, etc.), la qual ja sol haver guarit o entrat en remissió; la darrera, quan la malaltia fonamental és general i greu, per exemple, una febre tifoide, una febre exantèmica mediterrània, etc.

L'evolució pot ésser aguda o subaguda i mortal (hemorràgia endocraniana, quadre sèptic), o bé lenta i àdhuc crònica (per exemple, l'hemopatia pot durar dos anys), i aleshores agafar un dels tres camins següents: un vers la mort; un altre cap al guariment lent i progressiu, i un darrer, cap a una estabilització incompleta, que igualment podem qualificar d'invalidesa meduïlar.

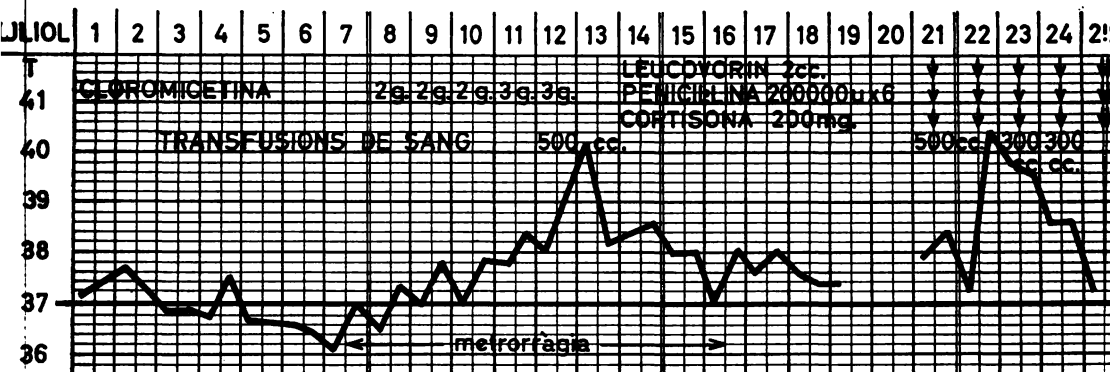
Potser el resum d'un cas ben típic pot il·lustrar millor que altra cosa el que hem dit de l'anèmia aplàstica:

Una dona jove de vint anys es trobà més o menys malament tot el mes de maig de 1956, i passà força dies al llit, amb intermitències. Se sentí febrosa algunes vegades, però, més que res, perdé la gana i, de tant en tant, sentia unes punxades al costat esquerre; l'exploració clínica i radiològica del tòrax no permeté de trobar cap anormalitat. Ara, ben entrat el mes de juliol, tan sols podem afirmar retrospectivament que fou medicada irregularment amb cloramfenicol. Poc abans del 6 de juny començà a presentar febre alta, i el dia 8 inicià un tractament de cloramfenicol (vegeu gràfic) amb el diagnòstic de febre paratifoide B, d'acord amb l'examen de sang practicat el dia 7: aglutinació positiva a l'1/1000 i negativa per a tifus, para A, melitensis i Bang.

Es important de fer estat dels canvis hemàtics: en vuit, quadre vermell normal; en onze, tan sols 2.240.000 glòbuls vermells; i en disset, 2.620.000 glòbuls vermells i 3.300 leucòcits.

Amb tot, la malalta millorà tant, que es llevà el 24.

El 27 començà un nou brot febril, el qual també fou tractat amb cloramfenicol. No es féu malauradament cap altre examen de sang, i una



segona radiografia de tòrax no presentà cap dada interessant. El quadre clínic millorà per pocs dies, ja que la pacient empitjorà de manera clara a partir del 7 de juliol.

Amb metrorràgia i sense altre examen de sang és administrada altra vegada cloromicetina, però el 12 és deixat de banda aquest antibiòtic perquè, malgrat augmentar la dosi, la febre anava pujant. Inesperadament disminuí la febre, però l'estat de la malalta era dolent.

Fins el 21 no veiérem la malalta, la qual sofria forta confusió i presentava un estat general dolent i un pol de melsa. La seva sang contenia 1.300.000 glòbuls vermells, només 800 leucòcits per mm. c. amb 2 % de neutròfils, i 30.000 plaquetes. Dues puncions externals no donaren altra cosa que sang. L'amic doctor PIERA I FLO trobà positives a l'1/500 les aglutinacions per B. Eberth, para A i para B. Fins a la seva mort, el dia 25, el quadre clínic empitjorà (icterícia, obnubilació, vòmits, oligúria, esgarrifances de fred), i així mateix les plaquetes, i, més encara, el quadre blanc (el dia 24 trobà només 600 leucòcits amb 100 % de limfòcits).

No coneixem per què certs subjectes són especialment sensibles al cloramfenicol. Ací cal dir que mai no han estat observades anèmies aplàtiques en voluntaris normals que han estat tractats amb la droga. És cert que la incidència de l'anèmia aplàstica per cloramfenicol és més greu en els infants que no en els adults, però d'aquesta constatació no es pot pas deduir que la sensibilitat dels primers sigui més gran que la dels darrers, i això perquè els infants amb infeccions recidivants més o menys benignes són massa sovint sotmesos a cures prolongades i intermitents de cloramfenicol.

L'anomenada *hipoplàsia eritroide passatgera* comprèn un espectre ampli de canvis hematològics lleus, els quals es podrien qualificar probablement amb més d'encert com a *formes menors i latents*. Aquest tipus

de canvi s'observa amb freqüència considerable, puix que un 6 % dels pacients tractats voregen la toxicitat, i un 2 % mostren una depressió eritropoètica; d'altra banda, els canvis lleus incideixen majorment entre els tractats amb dosis altes (4 a 12 g) de l'antibiòtic i durant força temps (12 a 35 dies).

Els canvis sanguinis inicials, és a dir, els que es poden trobar en les dues primeres setmanes de tractament són els que segueixen: reticulocitopènia; augment de la siderèmia, la qual gairebé sempre esdevé superior al doble de la normal (d'una mitjana prèvia de 87 a una de iatrògena de 192); augment de la saturació de la globulina fixadora de Fe (d'una mitjana prèvia de 41 % a una de posterior de 66 %); retard de l'aclariment del Fe 59 del plasma (mitjana prèvia  $T_{1/2}$  de 64 minuts i posterior de 173 minuts); i retard de la captació del Fe 59 pels eritròcits.

Després, generalment en la tercera o en la quarta setmana, es troba anèmia (segons SUHRLAN i WEISBERGER, una disminució de 5 % en l'hematòcrit és totalment significativa); en alguns casos es troba també leucopènia o trombocitopènia.

En la medulla òssia hi ha hipoplàsia eritroide o blocatge de la maduració dels eritròcits en les fases proeritroblàstica o macroblàstica amb citoplasma basòfil. En aquest darrer cas, a més, es veuen, i certament destaquen, molts eritroblasts i a vegades també cèl·lules mieloides, plasmòcits i megacariòcits amb un nombre variable de vacuoles citoplasmàtiques o nuclears.

N'hi ha prou d'interrompre la medicació per a aconseguir en un terme de 3 a 6 dies la reaparició dels reticulòcits i la normalització de la medulla vermella, per bé que si hi havia hipoplàsia es pot trobar hiperplàsia.

La tercera i darrera possibilitat és representada per innumbrables casos *sense símptomes tòxics*, en els quals, amb tot, existeix un augment modest però gairebé constant de la siderèmia. Per contra, no es presenta cap altre canvi sanguini o medullar.

No podem considerar que el cloramfenicol doni lloc a una vasta gamma de canvis hematològics, car experimentalment ha estat demostrat que posseeix una doble acció citotòxica, l'una de tipus antimetabòlic, i l'altra de tipus carcinogenètic. També es coneix que aquesta droga inhibeix la síntesi proteica bacteriana (ací és oportú d'afegir que la síntesi dels àcids nucleics no resulta interferida).

El radical nitrobenzè és considerat el responsable de l'acció tòxica i la posició para sembla ésser decisiva. I això darrer tant val per a NO<sub>2</sub>, com per a metilsulfonil i per a metilmercapto, els quals caracteritzen dos anàlegs del cloramfenicol.

Com ja hem dit, el reconeixement en temps oportú de les «formes menors» té interès pràctic perquè aquestes sempre tornen enrera quan hom deixa de banda la droga. Després el diagnòstic precoç d'aquestes formes lleus té importància en la profilaxi de les anèmies aplàstiques, car els danys profunds semblen haver passat per un estadi inicial de «forma menor». Malauradament, els canvis hemàtics i meduHars de les formes menors no són totalment patognomònics, i tampoc no és segur que una vigilància hematològica dels malalts en tractament representi una protecció totalment eficaç de les complicacions sanguínies greus.

Aleshores, quina és la profilaxi que avui podem fer? És útil de controlar la reticulocitosi, la siderèmia i també l'estat de la meduHa òssia; però abans que tot cal limitar-se a emprar el cloramfenicol en les malalties veritablement greus (tifus, septicèmies per estafilococs, pneumopaties greus), i no donar-lo mai en les malalties benignes, ja que existeix un risc hematològic, el qual alguns cops significa una malaltia gravíssima.

*Dr. VIÑAS*

M'ha agradat molt que el meu mestre i amic doctor GUASCH hagi presentat aquest problema del cloramfenicol, per tal com és un problema que m'havia impressionat de fa molts anys i que generalment és desconegut. Jo recordo que a Boston vaig viure casos d'anèmia aplàstica mortals, amb la particularitat que gairebé tots els primers casos foren amb criatures, fills de metges, als quals donaven la meravellosa medecina que els havien donat les cases farmacèutiques com a *curalotodo*, i aquests foren els primers anèmics aplàstics per cloramfenicol. I esgarrifa de veure com avui és recomanat precisament per a infeccions banals en les criatures.

*Dr. LAPORTE*

No cal dir que jo abundo en l'opinió tan ben expressada pel doctor GUASCH i pel doctor VIÑAS; si agafo el micròfon és perquè crec que aquí entre nosaltres hi uns quants farmacèutics. Jo no sóc farmacèutic, però ho és la meua dona, i tinc ocasió de veure com les mares van a buscar supositoris per a les angines dels nens, i els supositoris per a les angines gairebé tots tenen cloramfenicol. És una lliçó que hauríem de repetir cada dia, aquesta dels perills de l'automedicació. Em sembla que valdria la pena que entre tots hi féssim una mica de campanya.

*Dr. PEDRO i PONS*

Tenim una llarga experiència sobre l'administració del cloramfenicol, a altes dosis i durant molt de temps seguit. I haig de dir que, d'anèmies greus, no n'he vista cap. Hem vist a vegades anèmies petites de l'ordre de 3.000.000 de glòbuls roigs, en el qual cas caldria saber si eren produïdes pel medicament o per la malaltia, perquè ja podeu suposar que em refereixo a malalts que ho preniën perquè passaven una febre tifoïde; o bé en el curs d'altres infeccions, sepsis diverses, sense complicacions hemàtiques importants. El curs és semblant al del piramidon. El piramidon, malgrat que és prescrit o els malalts el prenen sense control, és rarament causa de malalties de la sang, al nostre país, mentre que els anglosaxons ens informen que sovint veuen anèmies aplàstiques per piramidon o per cloramfenicol. El cas, per tant, d'anèmia greu que el doctor GUASCH ha presentat sembla molt interessant, però jo us haig de dir que no passa res la majoria de les vegades. És clar que sovint el cloramfenicol, l'emprem pocs dies, per a processos benignes i fugissers com és una angina.

*Dr. MISERACHS*

Nosaltres tenim una certa experiència a seguir malalts tractats amb cloramfenicol. De fa gairebé vint anys treballem a l'Hospital d'Infecciosos de Barcelona, centre hospitalari on s'agrupen una gran majoria dels casos de febre tifoïde que s'observen a Barcelona. Jo, sincerament, no recordo cap cas d'anèmia aplàstica produïda per cloramfenicol. Potser en alguns casos s'ha retardat el millorament dels malalts, i llavors, tal com deia el Professor PEDRO I PONS, possiblement la convalescència de la febre tifoïde era allargada per la gravetat de la malaltia passada. Podria ésser que la medulla òssia hagués també sofert una mica per l'acció del medicament. De tota manera, l'anèmia aplàstica greu que veiem produïda per altres drogues, no l'hem vista durant aquests anys. Això no vol pas dir que dubtem de la veracitat de les observacions que han estat publicades; això és completament diferent i n'acceptem la possibilitat, però quant a la freqüència amb què es provoquen aquests accidents secundaris a l'administració del cloramfenicol, creiem que aquesta experiència, concordant amb el doctor PEDRO I PONS, té una certa importància.

*Dr. CALAFELL*

Com a pediatre estava una mica aclaparat davant l'anatema que pesava sobre els qui administràvem cloramfenicol, perquè cal reconèixer que els pediatres, amb motiu de tos ferina, bronquitis i quadres més o menys banals respiratoris, l'usem llargament. A les dosis habitualment usades, i animats per l'observació del doctor PEDRO I PONS, m'atreveixo a dir que no veiem cap complicació de tipus hemàtic important, i solament en els nadons considerem prohibitiva l'administració del cloramfenicol. En els nadons, els quadres dits de la síndrome grisa són freqüents i d'evolució fatal.

*Dr. BALAGUER i VINTRÓ*

M'interessa d'aclarir si dins aquestes possibilitats la via d'administració o la dosi del cloramfenicol tenen importància. És a dir, jo sostenia aquesta mateixa opinió fins recentment. Durant aquest hivern, potser una mica a la lleugera, hem emprat per via intramuscular la dosi de 2 g diaris de succinat de cloramfenicol, i en el curs d'aquests últims mesos he vist un quadre concret, i el presento simplement tal com el vaig veure, d'un malalt que teníem ingressat per infart de miocardi. Aquest malalt estava convalescent, i féu un procés respiratori; se li administraren 2 g de cloramfenicol durant bastants dies; el procés respiratori es resolgué, però el malalt presentà un quadre anèmic molt seriós, que costà molt de recuperar. L'anèmia arribà fins a 1.000.000 d'èritròcits; ens cridà molt l'atenció aquest quadre, i no trobàrem altra explicació que l'administració del cloramfenicol. Jo penso que no hem vist aquí gaires quadres similars perquè hem administrat dosis més baixes, o hem emprat la via bucal, menys perillosa. Però les dosis altes podrien ésser realment la causa que els americans ho vegin més sovint.

Cal dir que el malalt en qüestió prenia anticoagulants, però dins límits terapèutics, i no observàrem cap mena d'hemorràgies ni grans ni petites.

*Dr. GUASCH*

Molt agraït als qui han intervingut. És molt interessant el que ha dit el doctor LAPORTE, car ens dóna una idea de la gran freqüència de



l'ús del cloramfenicol. També el que diu el doctor PEDRO I PONS és interessant perquè, evidentment, la seva experiència és enorme. Però el problema, em penso, és el següent: de l'existència d'anèmies aplàstiques per cloramfenicol, no en podem dubtar; el que discutim, més aviat, em penso, és la freqüència. I parlem de les anèmies aplàstiques, perquè de les anèmies més benignes, n'hi ha bastants més. Les anèmies aplàstiques són francament rares. Els accidents de tipus lleu són més freqüents quan les dosis són altes; ara, els accidents greus en fa la impressió que quan es presenten són bastant independents de la dosi. En tot cas, com hem dit abans, crec que no s'ha d'utilitzar el cloramfenicol si la malaltia no és greu. Aquest és el problema; és a dir: cal reservar-lo per a quan és veritablement necessari i no donar-lo sistemàticament; és l'única conclusió que em penso que podem treure d'aquesta discussió.

#### *Dr. MORAGAS*

Jo voldria aportar una experiència viscuda l'any 52, respecte a una cosa que ha dit el doctor GUASCH, i que em sembla que és la clau de la qüestió: és la sensibilitat personal davant el cloramfenicol. En aquell temps sortí una publicació francesa sobre els bons resultats del tractament del lupus eritematós discoide crònic, o sigui el lupus eritematós limitat a la pell, amb el cloramfenicol; i el doctor VILANOVA tingué una sèrie de tretze malalts amb lupus eritematós discoide crònic i els tractà amb cloramfenicol. Les dosis eren d'1 g diari i arribaren a mantenir els malalts de 20 a 25 dies amb aquesta medicació. A tots tretze malalts els férem comptatges abans d'iniciar la medicació, i durant aquesta, comptatges seriats; cada cinc dies fèiem un comptatge de leucòcits. Dels tretze malalts, onze presentaren leucopènies persistents de 5.000, 4.000 i 4.500. Els malalts de lupus eritematós crònic no tenen alteracions sanguínies, i els malalts que nosaltres incloguérem en aquest grup, els hi incloguérem precisament perquè no tenien aquestes alteracions; o sigui, aquests malalts presentaven un terreny, el lupus eritematós crònic, que els feia més susceptibles a l'acció del cloramfenicol que no pas una persona normal.

#### *Dr. VIVES*

Les alteracions de la sèrie granulocítica provocada per l'acció medicamentosa (iatrògena) poden ésser de dos ordres: afectar solament la sèrie granulocítica deixant indemne la sèrie eritrocítica i plaquetar, o

bé afectar-les simultàniament. En el primer cas tenim l'agranulocitosi genuïna, simple, d'evolució aguda, de patogènia no tòxica generalment al·lèrgica i de pronòstic, avui, relativament benigne. En el segon cas no es tracta pas d'una veritable agranulocitosi, sinó d'una neutropènia més o menys intensa, acompanyada d'anèmia i plaquetopènia; la patogènia és molt diferent de l'anterior; és tòxica, i el curs sol ésser sorneguer, d'evolució llarga, molt sovint mortal. Té noms diferents segons el distint grau d'afectació de les tres sèries; així, diem al·lècia hemorràgica, anèmia aplàstica, panmielòptisi. L'agranulocitosi simple és provocada per petites dosis de medicament: en canvi, per a la complicada són necessàries grans i continuades dosis. Només ens ocuparem de les simples, però tenint en compte que un mateix medicament pot provocar en uns individus una agranulocitosi, i en d'altres una panmielòptisi.

Entre la gran quantitat de medicaments que avui poden provocar aquests accidents prendrem com a model els arsenicals orgànics, avui en poc ús, però que anys enrera s'usaven molt sovint. L'arsènic a petites dosis pot provocar una agranulocitosi, i a grans dosis, una aplàsia meduïllar segons el malalt.

En les agranulocitosis simples l'òrgan de *shock* pot ésser la sang o bé el moll de l'os (perifèrica i central).

Heus ací un cas genuí d'agranulocitosi perifèrica. El 1934 ingressà a la Clínica Mèdica B de la Facultat de Medicina d'aquesta ciutat un malalt per ésser tractat d'unes febres de Malta. Llavors s'emprava el neosalvarsan a dosis petites, 15 centígrams cada tres dies. A la desena injecció aparegué a la pell un eritema pruriginós; a pesar d'això hom continuà donant l'altra injecció, que també era de 15 cg, i aleshores aparegué febre, una angina necròtica, i en passar a visitar-lo — jo ho recordo perfectament bé — fou el mateix malalt que cridà l'atenció dels metges sobre una petita plaga que se li havia fet a l'escrot. Fem un comptatge, i ens trobem menys de 2.000 leucòcits, o neutròfils i 12 eosinòfils, en sang perifèrica. A aquest malalt — quan féu l'eritema estava apirètic — li aparegué la febre al cap de set o vuit dies; continuà amb un quadre febril, sèptic, que li provocà la mort al cap d'uns quants dies. Férem l'autòpsia, i el tall del moll de l'os ens sorprengué enormement en veure que a pesar que faltaven els neutròfils a la sang perifèrica (els eosinòfils persistien), la meduïlla era riquíssima d'elements, molts eosinòfils, mielòcits, amb abundants megacariòcits. I bé, com ens expliquem això? Aquest malalt donà un avís; no el poguérem valorar perquè en aquella època — era l'any 1934 — sabíem molt poc d'això; aquest malalt, ja vuit dies abans d'aparèixer aquesta agranulocitosi perifèrica tingué un eritema al·lèrgic. Avisàrem el doctor JAUME PEYRÍ, el qual diagnosticà eritema pruriginós al·lèrgic, i li donàrem una altra injecció. Llavors empit-

jurà l'eritema i aparegué simultàniament aquesta agranulocitosi. Tenim, doncs, l'explicació del fet; al meu entendre, és una agranulocitosi provocada pel neosalvarsan en un malalt amb febre de Malta. L'agranulocitosi aparegué sobtadament a la desena injecció, no havia pres encara 2 g de dosi global, de manera que no podia ésser tòxic; era una dosi petitíssima. Considero aquest cas d'origen al·lèrgic, però que l'òrgan de *shock* és la sang perifèrica sobre els neutròfils exclusivament, perquè ho demostren el tall biòptic de la meduHa òssia tan rica en elements precursors i la presència d'eosinòfils. De manera que té una selectivitat específica sobre els neutròfils, i no pas sobre els eosinòfils.

Per altra banda, amb el mateix medicament han estat observats d'altres efectes nocius, podríem dir. Primer: en certs malalts, després d'una sèrie de neosalvarsan sense cap accident, després d'un període de repòs, en començar la segona sèrie, a la segona o a la tercera injecció he observat diverses vegades l'aparició d'un quadre brusc d'alèucia hemorràgica greu, en aquella època mortal. Segon: en d'altres malalts, després de les dues sèries completes i passat un quant temps de la segona sèrie, veiem apareixer una anèmia, una panmielòptisi més o menys reversible, casos de mort i casos que podrien salvar-se. Hi ha d'altres casos, però no tinc més temps.

Tinc una altra observació d'aquella època, en què el malalt ja donà senyals immediatament després de la primera injecció de 0,5 de sanocrisina, un malalt ambulatori. Al cap de cinc hores ja tingué una forta opressió toràcica i febre; al cap de cinc dies li fou donada una altra injecció, però llavors de 10 cg de sanocrisina, i la tercera de 15 cg al cap de tres-quatre dies. Llavors aparegué un dolor epigàstric després de la injecció, amb vòmits, i la febrícula anà augmentant; al cap de quatre dies de l'última injecció apareix una angina necròtica, lesions a la boca, i fent un comptatge dona una agranulocitosi. Ingressà a la clínica, on li fou feta radioteràpia estimulant de moll de l'os, i el malalt va guarir bé. Agranulocitosi perifèrica.

Altres medicaments? Avui són innumbrables.

Tenim, per exemple, un malalt reumàtic, tractat durant llarg temps amb una multitud de remeis; entre ells hi ha la fenilbutazona, la cortisona, etc.; el piramidon també. En un moment donat apareix també un quadre agut d'agranulocitosi, a pesar de prendre els preparats cortisònics, que cedeix a dosis fortes de cortisona i antibiòtics.

Quan l'òrgan de *shock* és el moll de l'os, la meduHa òssia, al revés de quan l'òrgan de *shock* és perifèric, és aplàstica, i el que és curiós és que pel fet del tractament, o pel que sigui, aquests malalts fan una crisi tan espectacular, al cap de pocs dies, que en repetir la punció esternal ens trobem amb una meduHa hiperplàstica, amb una reacció leucemoide de la

sang perifèrica. Per intentar d'explicar els fets biològics us agrairia molt que em deixéssiu projectar unes preparacions molt interessants que em penso que no n'hi ha de semblants publicades. És un infant observat pel doctor CALAFELL.

Una meduHa òssia, d'una criatura de dos anys, que tingué unes angines i un quadre febril, i fou tractada amb supositoris en què hi havia piramidon i altres febrífugs, observem de sobte un quadre de diàtesi hemorràgica i leucopènia amb febre i desaparició dels neutròfils. I fixeuvos quin moll de l'os tan diferent de l'altre que hem vist anteriorment: els elements de la sèrie granulocítica són gegants. És interessantíssim aquest cas perquè explica la fisiopatologia de com poden ocórrer aquests accidents. No tinc temps d'estendre'm més, però crec que el cas val la pena. Aquest malalt presentava una aplàsia total del moll de l'os, amb els elements de la sèrie granulocítica, gegants, poliploides; però, en canvi, en sang perifèrica no hi havia ni un granulòcit. L'interessant és l'explicació de com ha succeït això. Aquests quadres, els observem a vegades en tractaments amb antimetabòlits. El conflicte antigen-anticòs que ha succeït aquí al moll de l'os ha provocat un trastorn del metabolisme de la cèl·lula que n'ha impedit la maturació amb persistència de la mitosi, i llavors la cèl·lula no ha fet sinó créixer sense madurar, i aquesta cèl·lula avortiva no arriba a neutròfil. Veureu ara una nova punció òssia feta al cap de quatre dies; fixeuvos quin canvi que féu el moll de l'os. Li donàrem cortisona, àcid fòlic i antibiòtics, i vegeu quina reacció eritroblàstica més intensa al moll de l'os al cap de tres dies. Aquella meduHa, que anteriorment era tan patològica, en tres dies reacciona d'una manera explosiva. I a la sang perifèrica, quan abans no hi havia cap element, aparegueren 50.000 el primer dia, i el segon dia 120.000 leucòcits; semblava una leucèmia, i es guarí perfectament en una setmana: un cas interessantíssim, que és de dordre que, a causa de la limitació del temps, no puguem explicar més.

*Dr. GUASCH*

Només volia preguntar l'etiologia d'aquest últim cas.

*Dr. VIVES*

Piramidon, sembla.

*Dr. PEDRO i PONS*

És remarcable l'interès del cas que ha presentat de febre de Malta amb necròpsia.

Jo he vist moltes febres de Malta i he pogut presenciar només dues necròpsies; és malaltia de la qual la gent mor rarament. Aquest malalt morí pel salvarsan, no hi cap dubte; eren molt freqüents les intoleràncies al salvarsan. La intolerància al salvarsan era molt freqüent quan l'empràvem en el tractament de la Brucelosi. No es tractava d'intoxicació medicamentosa en el sentit autèntic, car la dosi provocadora dels trastorns era molt sovint baixa i dins les dosis terapèutiques. Es tractava, doncs, d'un fenomen d'intolerància ajudat per les lesions hepàtiques provocades per la infecció melitocòcica.

*Dr. MISERACHS*

En el repartiment que férem dels temes d'hematologia, a mi em va tocar la sang, no pas com a subjecte d'alteracions provocades per medicaments, sinó la sang com a subjecte d'alteracions provocades per la mateixa sang, és a dir, l'aspecte de nocivitat o el perill que comporta d'administrar sang d'una altra persona. I en parlar de sang compremem la sang i els seus derivats: plasma i fraccions de sang humana. Primer tractem aquí la sang com a medicament. Hi ha un tipus d'accidents immediats, per exemple, l'embòlia gasosa durant la transfusió, que és una falta de tècnica que es pot evitar molt senzillament i que no ens ocuparà. Però hi ha un tipus d'accidents immediats de mena hemolítica, que de vegades són greus o mortals. Ja des dels primers moments, en general, es poden advertir i són deguts, unes vegades, a isoaglutinació per error de la sang que es fa servir, si s'administra una sang d'un grup incompatible, sigui perquè no s'ha mirat bé, sigui perquè hi ha hagut un error del tipus que els anglesos en diuen manuals, que són més freqüents que no sembla, o sigui equivocació de l'anotació de les etiquetes de les ampolles, o bé que en un quiròfan, amb les presses, hom agafi una ampolla per una altra; una ampolla destinada a un malalt que és del grup A, s'agafa equivocadament en lloc d'una ampolla del grup O i es posa al malalt, que és del grup O, i si el malalt està adormit, a vegades no acusa de moment l'accident i després es veuen els efectes de l'hemòlisi. Hi ha un altre tipus d'accident molt important, que potser no és tan aparatós de moment, però que ho és al cap de poc temps,

que és l'accident, a causa d'anticossos irregulars presents en la sang del malalt o en la sang del donador. Em refereixo als anticossos immunes, generalment pels factors Rh, el factor Kell o altres factors menys freqüents, i que apareixen després de l'administració incontrolada de sang en la qual no s'ha fet prèviament la determinació dels factors hemàtics corresponents i les proves encreuades. És més; cal insistir, perquè ho hem vist nosaltres, en la possibilitat de sensibilització del malalt. L'efecte de la sensibilització no solament es veu per la incompatibilitat a la sang que reben, sinó, en les dones, per la possibilitat de malalties hemolítiques en les criatures que tenen. Hem vist la sensibilització d'aquestes dones també per injeccions intramusculars de sang. Darrerament, en una altra sessió de la Societat de Biologia, he recordat un cas viscut d'una dona de divuit anys, casada amb un marit Rh positiu homozigot, que amb motiu de la primera gestació ha tingut un fill amb una malaltia hemolítica perinatal per eritroblastosi, per sensibilització al factor Rh, que, malgrat l'exsanguinotransfusió que es féu, morí. El marit és homozigot, tots els fills estan condemnats a ésser Rh positius i probablement a patir una malaltia hemolítica. Això fou degut, en aquesta malalta, a una sola injecció de 10 cc de sang intramuscular, de la sang de la seva mare, quan tenia deu anys, per atenuar-li un xarampió. De manera que això us demostrarà la importància que té de mirar tots els factors, abans de fer una transfusió o de fer hemoteràpia intramuscular. No solament pel resultat immediat del malalt, sinó també pel futur, per la possibilitat de sensibilitzacions que després es poden manifestar; en les dones, en forma de sensibilitzacions que afecten els fills, i en tots els malalts — homes i dones — en forma d'accidents greus deguts a l'administració de sang.

Uns altres accidents, generalment menys greus, deguts a l'administració de sang, poden ésser els febrils que són deguts a la presència de pirògens en la sang o en el producte injectat; aquests accidents són cada vegada menys freqüents. També es veuen accidents de tipus urticàric per sensibilitzacions al·lèrgiques molt difícils de preveure, però que es presenten en un tant per cent molt petit de casos. Altres accidents més greus poden ésser deguts a mala preparació o mala conservació de la sang, per infecció de la sang, encara que sigui per gèrmens no patògens, gèrmens saprofítics, però que es poden multiplicar a temperatures baixes durant la conservació a la nevera i que llavors, en ingressar en el malalt, es desintegren i alliberen una gran quantitat de proteïnes bacterianes estranyes al receptor i provoquen accidents gravíssims en el malalt que alguna vegada li poden ocasionar la mort.

Hi ha el fet de transmissió de malalties. La lues és molt difícil que es transmeti, sobretot actualment, que es fan gairebé totes les transfusions amb sang conservada a la nevera, i la conservació a la temperatura

de 4° sobre zero, en poques hores o en pocs dies pràcticament esterilitza la sang. Hi ha el paludisme: el paludisme és una malaltia que va desaparèixer, però que es pot transmetre per transfusió, baldament la sang sigui conservada a la nevera. I després hi ha les hepatitis, les hepatitis per virus. Aquest és un problema molt debatut i que té molta importància i que es debatrà, jo crec, durant molt de temps. En uns països es diu que l'hepatitis posttransfusional és freqüentíssima; en d'altres països es diu que no és gaire freqüent, i aquí no sabem amb certesa, per manca d'estadístiques, amb quina freqüència es produeix, perquè veritablement aquí es veuen hepatitis en malalts als quals no s'han administrat productes hemàtics; es veuen hepatitis posttransfusionals al cap de quatre o cinc dies en malalts quirúrgics en què s'ha remenat la regió subhepàtica; s'ha actuat sobre el duodè o sobre vies biliars, i al cap de 4-5 dies fan una icterícia lleugera que dura 3-4 dies i desapareix. El cirurgià diu que és l'hepatitis per la transfusió; no pot ésser per la transfusió per tal com no és hemolítica, perquè no s'hauria presentat al cap de 3-4 dies, sinó que s'hauria presentat immediatament; i no és una hepatitis per virus perquè té una incubació més llarga. En les hepatitis que es presenten al cap de 5-6 dies o dues setmanes o dos mesos de la transfusió cal discutir amb molt de compte si són degudes a la transfusió o a d'altres productes injectats al malalt durant el temps que s'ha fet la transfusió, o a la manera com s'ha esterilitzat tot el material emprat en les cures i injeccions fetes al malalt.

Ara, el que és interessant és que hi ha molts accidents tardans que són deguts a les sensibilitzacions. Hi ha factors hemàtics, factors dels glòbuls vermells, dels eritròcits, factors propis dels leucòcits, proteïnes que s'injecten, els factors de la coagulació. Els mateixos hemofílics cada vegada són més refractaris a l'acció de la transfusió de la sang fresca, si es tracta d'una hemofília A, o de sang no tan fresca, si es tracta d'una hemofília B, precisament perquè fan anticossos, antifactors hemofílics. De manera que cal tenir en compte aquestes circumstàncies per a evitar l'acció sensibilitzant de la sang injectada. Una altra conseqüència més tardana, menys freqüent, però que es pot presentar, són els casos d'hemosiderosi i d'hemocromatosi secundària, amb tots els efectes derivats.

Jo, d'aquesta breu exposició que us he fet, en trec la conclusió que no es pot permetre que es faci cap transfusió, si no ha estat fet un estudi dels grups sanguinis del malalt i de la sang a injectar. Així, és indispensable d'estudiar la compatibilitat, i no solament el grup, i de no fer servir sang d'un donador universal, d'un O, sistemàticament, o d'un donador del grup O Rh negatiu. Cal fer servir sang isogrup o sang d'un grup compatible amb els factors estudiats. Cal fer proves directes sempre i no exigir que es faci una transfusió ni que sigui de gran urgència,

sense prendre totes les precaucions. Les transfusions urgents *quod vitam*, pràcticament no existeixen.

Quan un hom ha de fer una transfusió a un malalt que diuen que està a punt de morir per falta de sang, i que si no se li posa un litre de sang en cinc minuts es morirà, es mor igualment. Per a resoldre aquest tipus d'urgències hom pot suplir el defecte de volèmia amb sèrum, amb plasma, amb un preparat macromolecular — el que vulgueu —, mentre es dona temps a estudiar la compatibilitat. El que es fa en certs llocs d'utilitzar sistemàticament sang O Rh negatiu, en totes les transfusions, per a mi és un crim; un crim per al malalt que la rep, perquè el pot sensibilitzar, i un crim perquè hom priva que aquesta sang estigui a la disposició d'aquell altre malalt que la necessita, perquè l'han malgastada. I després hi ha una cosa més important: que es fan moltes transfusions que no s'haurien de fer, que no són necessàries; jo crec que una transfusió de sang s'ha de fer, però quan una transfusió no és necessària, per gust, per complaença, per reanimar el malalt, no s'ha de fer.

Jo presento aquestes tres conclusions: fer les proves ben fetes, evitar les urgències sempre que sigui possible i evitar totalment les transfusions de complaença. Aquestes transfusions de 200-300 cc per a preparar el malalt que s'ha d'operar i que no se sap quin hematòcrit té, ni quina quantitat d'eritròcits, ni quina quantitat d'hemoglobina, són transfusions no necessàries. Cal, si voleu, una transfusió amb un concentrat d'eritròcits a un malalt que s'ha d'intervenir i que està a 3.000.000 de glòbuls vermells; d'acord. Però d'això a dir: es fa una transfusió de 300 cc, puix que l'opere demà, no: és exposar-lo a una sèrie de reaccions i a sensibilització, i hem d'evitar-ho per a poder fer transfusió en el moment més necessari.

#### *Dr. VIÑAS*

Només demano la paraula per felicitar l'amic MISERACHS, per la claredat amb què ha exposat uns problemes que convé que es difonguin, per tal com, només amb el coneixement de tots, l'hematòleg pot actuar adequadament.

#### *Dr. GUASCH*

Crec que cal repetir el que ha dit el doctor VIÑAS, que és que, realment, el doctor MISERACHS ha exposat unes realitats, i aquestes realitats no es compleixen en la pràctica. Això és una cosa que no serà mai proudita, i afegeixo el mateix: el que ha dit s'hauria d'escoltar i seguir.