

PATOGENIA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS HEMOPATÍAS ARSENOBENZÓLICAS (*)

(Síndromes de insuficiencia medular)

Dr. FELIPE de DULANTO

Miembro de la Real Academia de Medicina
Ayudante de la Cátedra de Dermatología

DADO que los arsenobenzoles se emplean de manera casi exclusiva para el tratamiento de la sífilis, es lógico que los accidentes hemáticos que provocan ocurran, en su mayor parte, en enfermos luéticos. De aquí se desprende una consideración que creemos fundamental, y que hasta fecha reciente no era muy tenida en cuenta, y es la influencia que pueda ejercer dicha enfermedad en la determinación de los síndromes de referencia. La realidad de este supuesto, será por consiguiente lo primero que interesa destacar.

Acción de la sífilis sobre la médula ósea

Mediante la punción esternal ha sido posible conocer las modificaciones que la lúes provoca en la médula ósea, y que en parte podían suponerse, a base de los hallazgos, discretos pero constantes, que demuestra el cuadro hemático periférico (anemia discreta normo o hipocrómica, leucocitosis, desviación a la izquierda de la serie neutrófila, vacuolas y granulaciones «tóxicas», etc.). La semiología de la médula ósea en la sífilis es un hecho de adquisición reciente y aún en período de estudio. De los datos aún muy escasos que figuran en la bibliografía y de nuestras investigaciones personales recientemente publicadas y que superan ya el centenar de casos, puede concluirse que dicha enfermedad provoca una *inflamación crónica* del órgano (fig. núm. 1) que evoluciona durante mucho tiempo sin evidentes síntomas clínicos pero ocasionando una proliferación del SRE que a la larga llevará a una *fibrosis* con disminución progresiva del parénquima hematopoyético es decir a una *insuficiencia medular*. En estas condiciones se comprende que existan las posibilidades más adecuadas para que el arsenobenzol ayudado a veces por los medicamentos coadyuvantes (Bi, Hg.) por modificaciones en el equilibrio hormonal, o por una infección intercurrente (biotropismo, en el sentido de MILIAN) determine una *descompensación aguda* al aumentar súbitamente las exigencias a un órgano con déficit funcional previo.

Por consiguiente, un grupo importante de los hemopatías salvarsánicas: las *aplasias medulares*: aleucia hemorrágica de FRANK, panmielotisis o panmielopatías (NÆGELI, SCHULTEN, etc.) y algunas púrpuras trombopénicas, se originarán consecutivamente a las lesiones por la sífilis provocadas sobre la médula ósea. En efecto, la mayor parte de los accidentes de este tipo ocurren en individuos con lúes antigua, de varios años de evolución, *no tratada* o *medicada defectuosamente*, al iniciar o reanudar al cabo de mucho tiempo el tratamiento, o bien después de practicados algunos ciclos terapéuticos.

El conocimiento de las alteraciones que la sífilis causa en el parénquima mielóide ayudará a explicar por qué las aplasias medulares sólo se presentan en determinados enfermos y con dosis no tóxicas para la inmensa mayoría de individuos, que llegan a soportarlas mucho mayores con ausencia completa de trastornos. De modo que la aplasia podrá ocurrir cuando la enfermedad haya atacado la médula con una intensidad especial.

Es bien conocido que según las circunstancias, y aquí probablemente desempeñan un gran papel los factores constitucionales, la sífilis ataca con mayor intensidad a determinados órganos o sistemas y que precisamente ciertas lesiones, de gravedad especial, se encuentran en la aorta, hígado, riñones o sistema nervioso central después de mucho tiempo de evolución solapada del proceso infectivo en curso y de manera particular en sujetos poco o insuficientemente tratados

(*) Sesión científica pública del 30 de enero de 1946. Presidencia: Prof. Peyrí.

En cuanto a las *agranulocitosis* y muchas *púrpuras trombopénicas agudas* y a diferencia de las aplasias puede desempeñar un papel decisivo la sensibilización del organismo al medicamento, y el síndrome irrumpe a consecuencia de un choque alérgico, según consideran JIMÉNEZ DÍAZ, THADDEA, BERGAMASCO, SCHULTEN, entre otros. Sin embargo es lógico considerar que si la médula ósea se halla alterada, insuficiente, y por tanto con menos posibilidades de adaptación y de defensa será mucho más lábil frente a las acciones del tipo referido que actúen sobre la economía.

En realidad y de acuerdo con Bock, no hay que olvidar que existen estrechas relaciones entre los aludidos cuadros de insuficiencia medular (*agranulocitosis*, anemia aplástica y trombopenia, y su posible final común la panmielopatía), los que constituyen con toda seguridad *distintos tipos de respuesta orgánica* frente a variados agentes morbosos, de intensidad y gravedad diferente, más que enfermedades aisladas.

Profilaxis de las hemopatías arsenobenzólicas

Los datos que anteceden son del mayor interés para la prevención de la mayor y más grave parte de los síndromes que acabamos de aludir. Por lo tanto en todas las infecciones luéticas antiguas, poco o mal tratadas, es *absolutamente indispensable la comprobación del funcionamiento de la médula ósea*, antes de efectuar un tratamiento con salvarsán, arsenóxido o derivados y durante el curso del mismo, de idéntica forma a como se realiza sistemáticamente el estudio radiológico del sistema circulatorio central para evidenciar una posible aortitis, y se examinan los reflejos y practica una punción lumbar para cerciorarnos del estado del sistema nervioso central. Y muy especialmente cuando por los antecedentes e historia clínica del enfermo existan motivos para temer un déficit de la función hemocitopoyética.

El *mielograma* y sus investigaciones complementarias (curvas de maduración, cariológicas, índice de mitosis, etc.) el examen de la sangre periférica, y las *pruebas de sobrecarga de la médula ósea, mediante inyecciones de nucleótidos (Rohr)* y consideración posterior de la intensidad y calidad de la leucocitosis provocada, suministrarán datos en ocasiones decisivos para la conducta terapéutica.

Igualmente debería ser realizado con más frecuencia el *examen del cuadro hemático periférico*, etc. y eventualmente punción esternal, en el curso de los tratamientos con salvarsán o derivados, sobre todo cuando por resultados anteriores o por la historia del enfermo, existan motivos para temer un déficit mielóide.

El diagnóstico diferencial de los síndromes de insuficiencia medular arsenobenzólica. - Papel decisivo del mielograma

El estudio del mielograma ha permitido distinguir ante una serie de cuadros clínicamente bastante parecidos si se trata de una *agranulocitosis*, de una *aplasia medular*, una *leucemia aguda aleucémica* o bien un *trombopenia aguda*, pues los datos que facilita la sangre periférica no son, en general, suficientes.

Un hecho decisivo reside en comprobar si existe solamente una *inhibición de la maduración o movilización* que afecte de modo preferente o exclusivo a la serie granulocítica (*agranulocitosis o granulopenia*) que puede ser de distinto grado (figs. 2, 3 y 4) respetando incluso algunos de sus componentes, como los eosinófilos; a la serie megacariocitaria (*púrpura trombopénica*) (fig. 5), o bien que se trate de una *aplasia medular* ya parcial, de la médula y trombopoyesis: *aleucia hemorrágica de FRANK* (fig. 6), de la eritropoyesis: *anemia aplástica*, o bien total: *panmieloptisis* (fig. 7) (panmielopatía o amielhemia).

Asimismo el mielograma permitirá evidenciar si nos hallamos ante una transformación leucémica de la médula ósea (*leucemia aguda aleucémica*) (fig. 8), o bien nos demostrará una normalidad completa junto a un cuadro purpúrico, pruebas de coagulación, sangría, número de plaquetas, etc., normales. Será entonces una *púrpura tipo SCHONLEIN*, por lesión capilar, que cae fuera de nuestro actual objeto.

En la práctica no se planteará con gran frecuencia el *diagnóstico diferencial entre una hemopatía arsenobenzólica y una mielosis aguda, aleucémica*, afección por lo demás rara, pues aparte del antecedente muy importante de la administración medicamentosa, los datos suministrados por el mielograma son por completo distintos en esta última: numerosas células blásticas, paramieloblastos, elementos monocitoides, ausencia casi total de la serie roja, falta de granulaciones «tóxicas» en el protoplasma de la serie granulocítica, junto a las características de la sangre periférica en la que comprueban o pueden comprarse elementos francamente anormales, y además, «hiatus laeucemicus» (fig. 8).

Sin embargo, hay que tener presente que en muchas ocasiones ocurren *reaccio-*

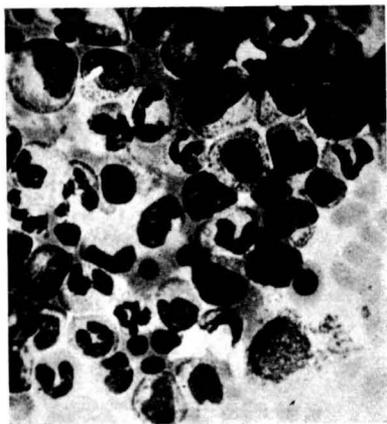


Fig. 1. *Lues antigua en latencia clínica no tratada.* Punción esternal. Reacción inflamatoria mielocito-metamielocitaria. Vacuolas y granulaciones «tóxicas» en los elementos de la serie granulosa. En el ángulo inferior derecho, se observa una célula reticular.

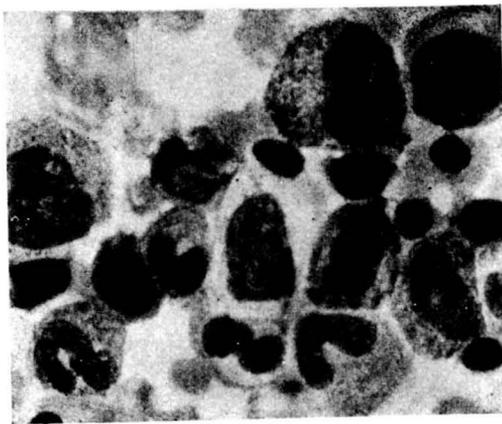


Fig. 2. *Agranulocitosis arsenobenzólica.* Punción esternal. Médula promielocito-mielocitaria con inhibición relativa de la maduración. Obsérvese la persistencia de formaciones de la serie roja (macroblastos policromatófilos y normoblastos), bien conservadas. Curación.

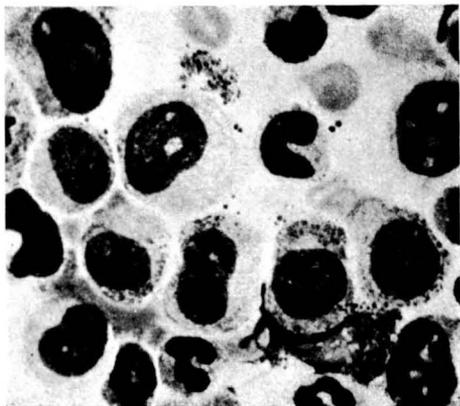


Fig. 3. *Agranulocitosis arsenobenzólica.* Punción esternal. Médula promielocitaria. Inhibición relativa de la maduración. Acentuada hipoplasia de la eritropoyesis. Curso rápido hacia la panmielotisis. Muerte.

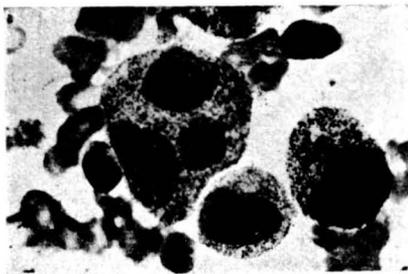


Fig. 4. *Agranulocitosis arsenobenzólica.* Caso mortal. Obsérvese las acentuadas alteraciones en la maduración de los elementos de la serie granulocítica. Pseudoamitosis en un mielocito. Repárese en la gran cantidad de granulaciones «tóxicas» en el protoplasma.

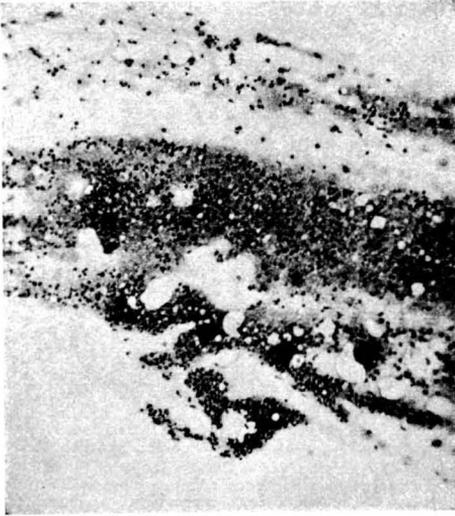


Fig. 5. *Púrpura trombopénica grave arsenobenzólica*. Punción esternal. Obsérvase el gran aumento de megacariocitos por campo. Estos elementos presentaban acentuadas lesiones tóxicas. Existió en el «acmé» del proceso una cifra periférica de 7.500 plaquetas. Las restantes formaciones de la médula ósea no presentaban alteraciones de importancia. Curación.

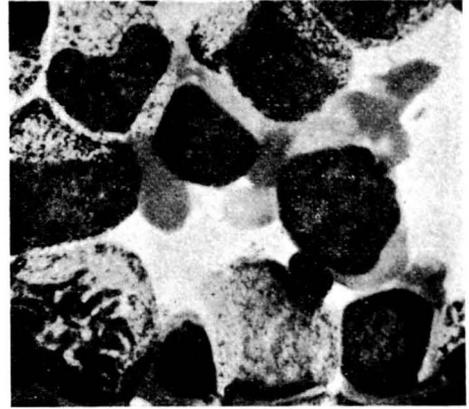


Fig. 6. *Aleucia hemorrágica arsenobenzólica*. Punción esternal. Médula promielocitaria. Inhibición total de la maduración. Numerosas mitosis en los primeros estadios. Ausencia de telefases. Persisten sin alteraciones notables los elementos de la serie roja, en cambio los megacariocitos se hallaban ya muy alterados en el momento de la punción, acompañándose de trombopenia periférica. Evolución hacia la panmielopatía. Muerte. - Los dos elementos celulares del centro de la preparación corresponden probablemente a células reticulares, con orientación mieloblástica.

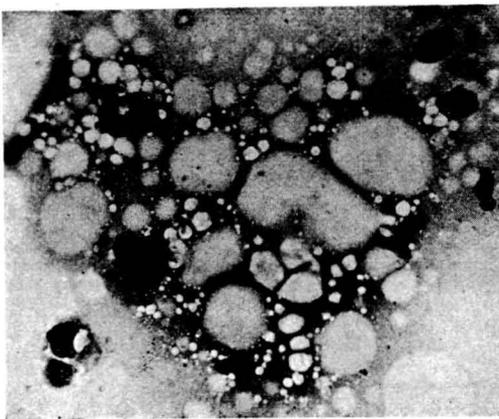
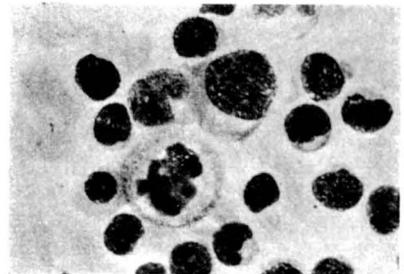
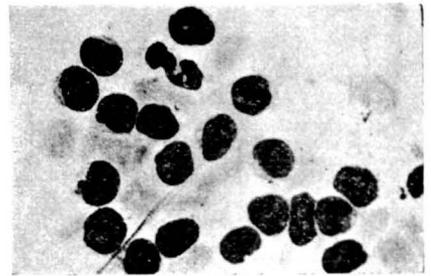


Fig. 7. *Aplasia medular arsenobenzólica*. (Panmielopatía). Punción esternal. El parénquima mieloide ha desaparecido casi totalmente. En las extensiones sólo aparecían células reticulares, algunas cianófilas y linfocitos. Curso rápidamente mortal.



(a)



(b)

Fig. 8. *Mielosis leucémica aguda de paramieloblastos*. Punción esternal. En (a) se observa en el centro del campo un promielocito en mitosis e inmediatamente por encima dos *elementos monocitoides* de laxa estructura nuclear. El resto de las células son paramieloblastos. En (b) campo de paramieloblastos. Hiato leucémico.

nes leucemoides a veces muy acentuadas en el período de curación de las agranulocitosis (SCHILLING, NAEGELI, RONR, SCHULTZ). El mielograma decidirá también: en las reacciones leucemoides existe una médula hiperplásica, pero morfológicamente normal, y en las leucemias agudas, se halla como ya hemos dicho una acusada transformación leucémica con marcadísimas anomalías.

Finalmente, el estudio del mielograma permite *importantes orientaciones pronósticas*. Así, en las agranulocitosis una médula muy inhibida con presencia de enorme cantidad de granulaciones tóxicas en la serie neutrófila, disminución acentuada de la serie roja, mitosis anormales en éste y en la serie blanca, pseudoamitosis (figs. 3 y 4) son indicios de mal pronóstico. No es preciso insistir en la enorme gravedad que significa una médula reticular como la representada en la figura (17), que corresponde a una *aplasia masiva* absolutamente infausta. En cambio, cuando sólo existe una ligera o mediana inhibición de la maduración y movilización, y sobre todo, *cuando ésta respeta a los eosinófilos*, punto sobre el que insistimos especialmente sobre la base de varias observaciones propias, el pronóstico es más favorable, y estos casos pueden resolverse bien.

Tratamiento

Fundándonos en los hechos que acabamos de exponer es posible aplicar un tratamiento adecuado a cada síndrome y además obtener indicaciones sobre la actuación de las medicaciones que se empleen.

En las *agranulocitosis*, donde como ya hemos indicado predomina una inhibición de la maduración y movilización de los elementos de la serie granulopoyética, la terapéutica deberá dirigirse a corregir este trastorno funcional. En este sentido estarán indicadas las inyecciones de pentanucleótidos, los extractos hepáticos concentrados y la vitamina C a fuertes dosis. Igualmente es activa la radioterapia estimulante sobre la epífisis de los huesos largos, el torio X (bebida de aguas radioactivas) (ROSENOW), y los abscesos de fijación.

Las transfusiones sanguíneas repetidas son siempre de gran eficacia y deberán efectuarse de modo sistemático, pueden ser realizadas también por vía intramedular. Últimamente se han empleado los extractos de médula ósea de animales, roja (BAUMANN) o amarilla (OSGOOD, RIDDLE y MATHEWS, FLIPSE, MARBERG y MILES, WATKINS), ya por vía intramuscular o bien por la boca. Muy activas parecen las *médulo-transfusiones*, es decir, la inyección intraesternal de 3-5 c.c. de líquido medular, extraído por punción de un individuo sano y del mismo grupo sanguíneo (MORRISON y SAMWICK, GRAUD y DUMONT). Nosotros, en tres casos realmente graves de granulopenia arsenobenzófila, no conseguimos obtener ningún resultado con este método, muriendo el enfermo. No obstante estos fracasos, creemos que el método debe ser tenido en cuenta y ampliamente experimentado.

Se ha aconsejado también la inyección de «crema de leucocitos» (MAC LELLAN y BURON) y las transfusiones de sangre de leucémicos (BOCK, THADDEA), procedimientos que aún se hallan en período de experimentación y de crítica.

Los autores americanos DOUGHERTY y WHITE, y MURPHY y STURM, han podido demostrar recientemente que la glándula adrenal estimula la mielopoyesis, a la vez que inhibe la linfopoyesis. En efecto, la estimulación de las suprarrenales con la hormona adrenotropia hipofisaria determina una linfopenia y una leucocitosis con polinucleosis absoluta, hechos que poseen un interés terapéutico aún no experimentado en clínica.

* * *

A continuación vamos a referirnos a dos nuevos aspectos—recentísimos—del tratamiento de las granulopenias, y que son también aplicables al de las hipoplasias y aplasias medulares. Nos referimos al *ácido fólico* y a las *substancias «mieloide»* y *«linfoide»* de MILLER y TURNER.

El primero, constituye uno de los temas de actualidad en terapéutica. DAFT y SEBRELL, en 1943, describieron los excelentes resultados obtenidos mediante el ácido fólico cristalizado, en la granulocitopenia y leucopenia que provocaban en ratones, a los que administraban una dieta conteniendo 1 por 100 de sulfoguanidina o sulfoxidina. Estos compuestos reducen la actividad bacteriana intestinal y por tanto disminuyen la formación de substancias esenciales para la nutrición. Debe señalarse que la dieta contenía tiamina, piridoxina, riboflavina, pantotenato cálcico, ácido nicotínico, clorhidrato de colina y biotina. Una vez establecida la leucopenia, la cifra periférica de leucocitos subió de 2.700 a 14.000 por mm. c. después de 4 días de administrar ácido fólico y el porcentaje de granulocitos de 1 a 39. También como resultado de observaciones en que pudo comprobarse que la leucopenia curaba en las ratas mediante extractos concentrados de hígado, se pudo

descubrir que la substancia estimulante de la leucopoyesis podría ser el factor de crecimiento del «lactobacillus casei», posteriormente llamado ácido fólico. Cuando ANGER y colaboradores lo sintetizaron en 1945 y obtuvieron en estado cristalino, fué posible atestiguar dicho supuesto. El ácido fólico, actualmente identificado como vitamina Bc (factor antianémico del pollo), posee también actividad sobre las anemias de tipo macrocítico (SPIES, VILTER, KOCH y CALDWELL). Ahora bien, actualmente las relaciones entre ácido fólico y agranulocitosis no parecen tan claras como al principio, y así SEBRELL ha señalado recientemente la presencia de anemias y granulocitopenias en ratas privadas de ácido pantoténico. De aquí se originan algunas dudas respecto a que el ácido fólico sea el único factor vitamínico provisto de acción sobre la leucopoyesis. De todas maneras precisará una amplia experimentación clínica del compuesto, para llegar a conclusiones definitivas.

Las investigaciones de MILLER y TURNER sobre la patogenia dishormonal de las leucemias, pueden ofrecer también, según creemos, un nuevo camino en el tratamiento de los síndromes de insuficiencia medular, especialmente de hipoplasias y granulopenias. Estos autores han aislado de la orina de leucémicos dos principios: la substancia «mieloide» y la «linfoide». La mieloide estimula la mielopoyesis, es decir, la proliferación sin maduración. La maduración de las células mieloides sería determinada por la substancia linfoide que inhibe la proliferación de las mismas y entonces permite que maduren. E inversamente la substancia linfoide ocasionaría la proliferación del tejido linfoide sin maduración que se efectuaría por la actividad de la substancia mieloide al inhibir la otra. Normalmente el equilibrio de ambas sustancias supondría la regulación de la hemocitopoyesis. Los autores postulan que en las mielosis crónicas ocurre un exceso de factor mieloide acompañada de una proporción normal o ligeramente superior de factor linfoide. Si disminuye la substancia linfoide ocurre una exacerbación aguda caracterizada por la proliferación de las células mieloides sin maduración, presentándose la muerte al alcanzarse la fase blástica. Las leucemias linfoides pueden ser explicadas de modo similar. Ahora bien, en lo que a nuestro objeto se refiere es evidente, desde un punto de vista teórico, que lo que falta en las granulopenias es precisamente la maduración y por tanto podría ser de utilidad la administración de la substancia linfoide. En las hipoplasias y bajo constante vigilancia de los cuadros medular y hemático podría utilizarse primero la substancia mieloide y luego la linfoide. Y aun más teniendo en cuenta que los autores que citamos han conseguido extraerlas de la fracción lipóide del hígado de buey normal, lo que facilitaría su obtención y empleo en clínica. Esto último parece que aún no se ha intentado.

* * *

En los enfermos afectos de granulopenia, hay una *disminución masiva de sus defensas anti-infecciosas*, a causa de la falta del aporte tisular de polinucleares, hasta el punto de que buena parte de los fenómenos que presentan son debidos a infección secundaria. En este sentido algunos autores como HURLEZ y DUMONT aconsejaron la sulfamidoterapia, habiendo obtenido con ella algunos éxitos. Sin embargo, dada la acción leucopenizante de estos preparados, su empleo debe ser muy cauto. En la actualidad es infinitamente preferible utilizar la *penicilina*. Esta es la opinión actual unánime de los autores norteamericanos.

En cuanto a la efectividad de la penicilino-terapia, hay que tener en cuenta un hecho importante. Sólo una parte de los enfermos de agranulocitosis, incluso en los casos letales, presentan extensos fenómenos de difusión bacteriana. En ellos el producto será útil. En los restantes, cuya causa de muerte como dice acertadamente DAMESHEK «*está envuelta en el misterio*», será por completo inoperante.

Por lo demás, y según es bien conocido, precisa extremar los cuidados generales, alimentación rica en vitaminas, higiene minuciosa de la cavidad bucal, prevención de las úlceras por decúbito, de las complicaciones respiratorias, etc.

Con los medios terapéuticos indicados, y que actualmente tenemos a nuestro alcance, se consigue en ocasiones vencer el síndrome. No obstante a veces el proceso evoluciona hacia una aplasia medular progresiva de terminación fatal más o menos rápida. Quizá con los nuevos procedimientos aún en período de estudio puedan conseguirse mayor número de buenos resultados.

Quando después de curada una agranulocitosis persista una esplenomegalia acentuada, leucopenia con neutropenia y el mielograma demuestre una hipoplasia con proliferación reticular, es indicio de una inhibición por hiperesplenía y en estas circunstancias está indicada la extirpación del bazo. La radioterapia es menos eficaz.

* * *

En las *anemias aplásticas, aleucias hemorrágicas y panmielopatias*, el tratamiento es en general inoperante. Procede aplicar las medicaciones aludidas al tratar de la agranulocitosis, pero dada la situación del parénquima noble medular en estos gravísimos síndromes sólo se consigue como máximo prolongar algo la vida del enfermo. Están indicadas especialmente las transfusiones sanguíneas y las médulo-transfusiones. Sin embargo, también aquí nuestra experiencia es desgraciada, pues en dos casos en que practicamos esta última (unido a los demás procedimientos) no alcanzamos la curación del enfermo, si bien MORRISON y GRAUD dicen haberlas obtenido. La penicilina puede emplearse contra las complicaciones infectivas.

Respecto a las posibilidades que ofrecen los hallazgos de MILLER y TURNER sobre las «substancias mieloide y linfoide» y a la actividad del ácido fólico, remitimos a lo expuesto cuando estudiábamos el tratamiento de las agranulocitosis.

En las *trombopenias arsenobenzólicas*, que adoptan en muchas ocasiones, como hemos podido observar, el cuadro de la enfermedad de Werlhof, están indicadas en primer lugar las transfusiones sanguíneas repetidas, junto a los extractos hepáticos a altas dosis la vitamina C, la P (citrina), el cloruro de calcio endovenoso y las inyecciones intramusculares de peptona (NOLF) (peptona Witte en solución acuosa al 5 por 100, ampollas de 5 c.c. Inyección una o dos veces al día al principio, y luego alterna). La corrección de alteraciones hormonales, especialmente en la mujer (trastornos ováricos), (recuérdese además la acción depresiva sobre la médula ósea de las hormonas sexuales), la autohemoterapia, la adrenalina lenta, la efedrina podrán ser de utilidad. Todo ello permitirá resolver favorablemente bastantes casos. La esplenectomía o diferencia de lo que sucede en la enfermedad de Werlhof legítima está aquí contraindicada (THADDEA, SIPER, etc.).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La aplicación de los medios terapéuticos expuestos permitirá resolver satisfactoriamente algunos casos de agranulocitosis y de trombopenias agudas. En cambio, desgraciadamente el resultado es muy distinto en el grupo de las aplasias medulares y en muchas agranulocitosis. Consideramos muy importante recordar el punto de vista de DAMESHEK, quien en su recentísimo libro «Leukopenia and Agranulocytosis» (Oxford, 1945) y de acuerdo con la mayoría de autores norteamericanos, considera que tanto los pentosa-nucleótidos, crema de leucocitos, extractos hepáticos, médula ósea amarilla, etc., son de eficacia muy dudosa y que «cuando el enfermo mejora o cura es sin influencia de dichos tratamientos o incluso a pesar de ellos». Si bien estas palabras son quizá demasiado absolutas y en la actualidad cabe la esperanza de que con las nuevas orientaciones que hemos señalado se obtengan resultados más eficaces y uniformes, creemos que tanto ahora como siempre será válida la conclusión que ya sosteníamos en 1944 y que aspiramos se transforme en regla general de conducta, y es la *importancia decisiva de la profilaxis*. Esta será realizable mediante un estudio detenido del funcionamiento de los órganos hemocitopoyéticos, en todos los casos de infecciones sifilíticas antiguas poco o mal tratadas antes de iniciar medicación con neo, arsenóxido o derivados. Igualmente debería efectuarse con más frecuencia en el curso de los tratamientos arsenobenzólicos el estudio del cuadro hemático periférico, pruebas de coagulación, etc., e incluso de la médula ósea mediante punción esternal, especialmente cuando por resultados anteriores o por la historia y antecedentes del enfermo existan motivos para temer un déficit de la función hemocitopoyética.

SUMMARY

The use of the referred therapeutic means will enable to treat satisfactory some cases of agranulocytosis and acute thrombopenias. However, unfortunately the results are quite different when treating medular aplasias and also in many agranulocytosis. It is important to be remembered Dameshek's opinion who in his well known book «Leukopenia and Agranulocytosis» (1945), and agreeing with most of american authors considers that the nucleotids, leukocyte-cream, liver extracts, yellow marrow-bone etc., are of very doubtful efficiency and that «when the patient improve or heals is without influence of the said treatments and inclusive in spite of them». Even considering these words perhaps excessively absolute and that we may expect improve our present results with the new methods emphasized in the paper, we think that it should be always valid the conclusion that we supported form 1944 and which we hope some day to become of general practice that is the *decisive importance of prophylaxis* realizable for the arsenobenzolic haemopathic conditions following the indications emphasized in the paper.

BIBLIOGRAFIA

- AUGIER y colaboradores. *Science* 1945, 102, 27.—BAUMANN, E.: Ueber einen Leukocytensteigernden Wirkstoff. *Klin Wschr.* 1939, I, 204.—Heilung einer schweren Granulocytopenie durch Injektion von roten Knochenmarks-Extrakt. *Munch. Med. Wschr.* 1938, I, 204.—BERGAMASCO, A.: Agranulocitosi da arsenobenzolo. *Arch. ital. Derm. Sif. e V.* 1939, p. 106.—BOCK, H. E.: Ueber die Pathogenese der Agranulocytose u. and. leukopen. Zustände. *Zbl. inn. Med.* 1935, 282.—Die Behandlung der Agranulocytose. *Fortsch. Ther.* 13, 537, 1937.—Das Haemomyelogramm. *Klin. Wschr.* 1939, II, 1565.—DAFT y SEBRELL: *Publ. Health Rep. Wash.* 1943, 58, 1542.—DAMESHEK, W. (Boston): Leukopenia and Agranulocytosis. *Oxford. Med. Pres.* 1945, 1 vol.—DOUGHERTY, T. E., y WHITE, A.: *Science* 92, 367, 1943.—DULANTO, F.: El mielograma en la sífilis. *Actas dermosifiliográficas.* 1944-45, pág. 626.—GADRAT, J., BAZEX, A., y ASTORG, E.: Le myelogramme dans la syphilis primaire et secondaire. *Bull. Soc. Française Dermatologie.* 1942, p. 263.—GIRAUD, G., y DESMONTS, TH.: La transfusion medullaire. Son action antihemorragique au cours d'un cas d'aleucie hemorragique. *Bull. Soc. Med. Hop. Paris.* III, 57, 734 (1941).—HURIEZ, C. y DUMONT, R.: Agranulocytose au cours d'un traitement arseno-bismutique guerrie par une cure de 90 grammes de sulfamides en 12 jours et une medulle-transfusion. *Bull. Soc. Fr. Dermatologie.* Paris. 1942, p. 224.—JIMÉNEZ DÍAZ, C.: *Lecciones de Patología Med. t. I,* 1940. Madrid.—MAC LELLAN, C., y ALONSO BURON, F.: Aplasia hemopoyética de origen tóxico. *Rev. Clín. Española,* IX, 1, 15 abril 1943.—MARBURG, C. M., y WILES, H. O.: Yellow bone-marrow extracts in granulocytopenia. *Prelim. rapport. J. A. M. A.* 109, 1965, 1937.—Granulocytopenic fraction of yellow bone-marrow. *Arch. Int. Med.* 61, 408, 1938.—MORRISON, M., y SAMWICK, A.A.: Intramedullary (Sternal) transfusion of human bone-marrow. *Prelim. rep. J.A.M.A.* 115, 1708, 1940.—MILLER, F. R., y TURNER, L. D.: *The Leukemias. The Medical Clinics of North America.* Philadelphia Number 1944.—MURPHY, J. B., y STURM, S.: *Science* 98, 568, 1943.—NÄGELI, O.: *Tratado Hematología Clínica.* Edic. esp. Labor, 1934.—OSGOOD, E. E., RIDDLE, M. C., y MATHEWS: Th. J. Aplastic anemia treated with daily transfusion and intravenous marrow. Case reported. *Ann. Int. Med.* 13, 357, 1939.—PEYRÍ, J., y CASTELLS, A.: *Dermatología.* Barcelona, 1943.—ROHR, K.: *Das menschliche Knochenmark.* Thieme ed. Leipzig. 1940.—SCHULTEN, H.: *Lehrbuch der klin. Haematologie.* Leipzig, 1942.—SEBRELL: *Publ. Health. Rep. Wash.* 1945, 60, 1201.—SIPER, S.: Nuevos aspectos patogénicos de la enf. de Werlhof. Conferencia en la R. Academia de Medicina de Barcelona, 24 febrero 1945.—SPIES, VILTER, KOCH y CALWELL: *Sth. Med. J.* 1945, 38, 707.—THADDEA, S.: Die Sternalpunktion und ihre klin. Verwertung. F. Enke ed. Berlin, 1943.

(Trabajo de las Cátedras de Dermatología. Prof. Peyrí; y de Histología y Anatomía Patológica. Prof. J. G. Sánchez Lucas, de la Facultad de Medicina de Barcelona.)