

REVISIONES TERAPEUTICAS

TRATAMIENTO DE LAS PURPURAS TROMBOPENICAS

A. ORTEGA NÚÑEZ.

Clinica Médica Universitaria e Instituto de Investigaciones Médicas. Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Los avances realizados en estos últimos años sobre el mecanismo de las púrpuras trombopénicas han permitido realizar un tratamiento de las mismas más racional, aunque todavía muy lejos de lo que podríamos llamar el tratamiento ideal. Ante todo enfermo trombopénico es preciso averiguar el tipo y mecanismo de producción de la trombopenia que padece para así poder efectuar el tratamiento más oportuno. En algunos casos podrá realizarse un tratamiento etiológico como, por ejemplo, en la P. T. sintomática de una infección, de una intoxicación o de ciertas hemopatías, pero en gran número de casos nos veremos imposibilitados en este sentido por desconocer totalmente la etiología del proceso (P. T. I., P. T. trombótica, etc.). Los antibióticos en el caso de las P. T. sintomáticas de una infección; el apartamiento del tóxico y la administración de los antídotos indicados, según el tipo de intoxicación de que se trate, en las P. T. por tóxicos; la esplenectomía en el caso de P. T. hiperesplénica y el tratamiento—por regla general de mediocres resultados—de la hemopatía principal, de la cual la trombopenia es un síntoma más (leucemia, mieloma, etc.)—, son las directrices principales del tratamiento etiológico en estos enfermos.

En los casos de P. T. por hipersensibilidad a ciertas drogas (sedormid, quinidina, antistina, etc.) no sólo es preciso suspender inmediatamente el medicamento responsable, sino que deben también evitarse las drogas de composición química parecida, a menos que se haya demostrado su inocuidad mediante la prueba de provocación. En efecto, se ha demostrado que una cierta droga puede producir púrpura en un enfermo que tuvo ya previamente una P. T. por hipersensibilidad a otra droga del mismo grupo. HURD y JACOX¹¹³ observaron este fenómeno con el grupo de las sulfamidas y FALCONER y colaboradores¹¹⁴ con el de los compuestos arsenobenzólicos. Ultimamente, ACKROYD¹¹⁵ ha observado que la adalina (di-etil-acetil-carbamida) produce "in vitro" una reducción en el número de plaquetas en la sangre de enfermos sensibles al sedormid y no en cambio en la de sujetos normales.

A parte de estas medidas se han recomendado un sinfín de tratamientos con el propósito de corregir el defecto hemostático de estos enfermos, de los cuales comentaremos únicamente los verdaderamente útiles: la esplenectomía, las transfusiones de sangre rica en plaquetas o de concentrados de plaquetas y la administración de ACTH o cortisona.

Se han preconizado también otros tratamientos, cuya utilidad no se ha confirmado, como por ejemplo, la administración de azul de toluidina o sulfato de protamina (ALLEN y cols.¹¹⁷), con el objeto de

neutralizar la hiperheparinemia que estos autores creyeron encontrar en los enfermos de P. T. I.; la trombocitosina (MOULTEN¹¹⁶), capaz de aumentar el número y la adhesividad de las plaquetas; el veneno de serpiente; el BAL (WEICKER¹¹⁸), que aumenta el número de plaquetas en los enfermos de inmuno-trombopenia idiopática; vitaminas diversas, especialmente la C y la P, protectoras de la pared vascular; preparados hormonales (tiroides, paratiroides, hormonas sexuales); extracto del timo (DE CANDIA), etc.

Actualmente se ensayan ciertos factores aislados de las plaquetas, como por ejemplo, la 5-hidroxy- triptamina o serotonina y el factor tromboplástico de las plaquetas. Posiblemente sea éste un camino nuevo por el que algún día se llegue a un tratamiento más efectivo de los estados trombopénicos, pero hoy por hoy no pasan de ser meros ensayos.

Finalmente, citaremos como medidas útiles en todos los casos el reposo en cama y el tratamiento y prevención de las infecciosas intercurrentes, ya que durante ellas suele exacerbarse la tendencia hemorrágica de los enfermos trombopénicos (STEFANI¹¹⁹), probablemente como resultado de la liberación por algunos gérmenes de ciertos polisacáridos con acción anticoagulante (FREEMAN¹²⁰).

Como ya dijimos antes, hoy día disponemos de tres medidas terapéuticas verdaderamente útiles: la cortisona y ACTH, las transfusiones de plaquetas y la esplenectomía.

1. ACTH Y CORTISONA.

Fueron ROBSON y DUTHIE¹²¹ los primeros en señalar que la cortisona y ACTH aumentaban la resistencia capilar en los enfermos de P. T., lo cual fué posteriormente comprobado por otros autores. Poco después de la inyección, las hemorragias disminuyen, la resistencia capilar aumenta, haciéndose el Rumpel-Leede negativo a las pocas horas o en unos días, y al mismo tiempo el tiempo de hemorragia se normaliza. Los efectos sobre la trombopenia son variables: en unos casos, después de unos días de comenzado el tratamiento, se normaliza la cifra de plaquetas, mientras que en otros no varía o después de un ligero ascenso vuelve bruscamente a las cifras anteriores al tratamiento. No se conoce bien el mecanismo por el que estas hormonas mejoran la resistencia capilar, aunque bien pudiera estar relacionada con su acción anti-hialuronidásica¹²⁵ o bien¹²⁶ con la disminución de la pérdida urinaria de vitamina C que se produce durante el tratamiento. En general, es más útil la ACTH que la cortisona y ésta que la hidrocortisona. Aún no sabemos si los esteroides adrenales últimamente introducidos (metacortandralona, metacortandracina) son más útiles aún que la ACTH.

Se recomienda empezar el tratamiento con ACTH a la dosis de 80-100 mg. por día en los niños y hasta de 200 mg. al día en los adultos. La dosis diaria se reparte en cuatro inyecciones (cada seis horas) o en dos (cada doce horas) si se trata de ACTH-gel.

Puede también recurrirse a la vía intravenosa gota a gota, 25 mg. cada ocho horas. El ACTH se mantiene hasta conseguir la remisión del cuadro, continuando después como terapéutica de sostenimiento con cortisona oral (100 mg. al día).

El tratamiento con ACTH y cortisona debe emplearse en los casos de P. T. I. de forma aguda como único tratamiento, y en los crónicos como preparatorio para la esplenectomía. STEFANINI¹¹⁹ resume sus indicaciones del siguiente modo:

1. En las púrpuras trombopénicas amegacariocíticas, para hacer desaparecer las hemorragias. En la trombopenia de las leucemias, especialmente en el caso de la leucemia aguda linfoide, la utilidad de este tratamiento es doble, puesto que además de disminuir la tendencia hemorrágica ejerce un efecto directo sobre el proceso proliferativo.

2. En el grupo de las púrpuras trombopénicas megacariocíticas se halla indicado especialmente en la P. T. I., en la P. T. hiperesplénica y en la P. T. por hipersensibilidad a ciertas drogas. En la P. T. I. aguda, la ACTH suele conseguir la remisión en la casi totalidad de los casos, pudiéndose decir que ha desplazado totalmente a la única medida útil que antes poseíamos para estos casos: la esplenectomía de urgencia. En la P. T. I. crónica, es útil en la preparación del enfermo para la esplenectomía, normalizando el tiempo de hemorragia y la fragilidad vascular, y también para conseguir la remisión de las fases agudas, y para el tratamiento de los casos en los que la esplenectomía fracasó. En las P. T. hiperesplénicas reduce el efecto inhibidor del bazo sobre la médula ósea, o su actividad fágica sobre las plaquetas, obteniéndose pronto buenos resultados, aunque con frecuencia la cifra de plaquetas desciende de nuevo al suspender el tratamiento.

3. En diversos tipos de púrpura trombopénica neonatal.

4. En las embarazadas afectas de P. T. I., cuando la enfermedad se descubre después del quinto mes; y

5. En general, como preparación de cualquier enfermo para la esplenectomía. Una vez realizada la intervención, se suspende poco a poco la ACTH en 3-5 días para evitar complicaciones tromboembólicas.

2. TRANSFUSIONES DE SANGRE RICA EN PLAQUETAS O DE CONCENTRADOS DE PLAQUETAS.

Hasta hace relativamente poco tiempo, ante la pérdida de sangre por las repetidas hemorragias de estos enfermos, sólo podía intentarse una terapéutica de sustitución mediante las transfusiones de sangre. Sin embargo, con ellas no se lograba aumentar el número de plaquetas, ya que en la sangre conservada (como la procedente de los bancos de sangre) las plaquetas, en contacto con las paredes de cristal del recipiente, se destruyen rápidamente.

Por esta razón, supuso un avance notable cuando HIRSCH y cols.¹²² (1950) lograron elevar el recuento de plaquetas en un enfermo trombopénico mediante la transfusión directa de 300 c. c. de sangre de policítémico que tenía cuatro millones de plaquetas por mm³. La transfusión se llevó a cabo empleando múltiples jeringas revestidas interiormente con silicona con objeto de hacerlas repelentes para el agua y evitar así la adhesión a las mismas y posterior destrucción de las plaquetas. Posteriormen-

te (1952), HIRSCH y GARDNER¹²³ trataron 23 enfermos con 42 transfusiones directas de sangre de policítémicos empleando material de cristal (jeringas, etcétera) siliconado y material metálico (agujas, etcétera) revestido interiormente con un compuesto de amonio cuaternario llamado Arquad 2-C (cloruro de dimetil-dicocoamonio). Con las transfusiones, el recuento de plaquetas se elevó en todos los enfermos excepto en uno, oscilando el aumento entre 30.000 y 130.000 mm³, y este efecto duró alrededor de seis días.

Resultados semejantes fueron conseguidos poco después por STEFANINI y DAMESHEK¹²⁴ (1953) mediante transfusiones indirectas de sangre rica en plaquetas o de suspensiones de plaquetas separadas de los restantes elementos formes de la sangre. La dificultad principal en la obtención de la sangre rica en plaquetas radica en la extraordinaria labilidad de éstas, por lo cual se destruyen rápidamente si no se toman ciertas precauciones en las manipulaciones. Para la obtención de la sangre del donante se emplea material recubierto de silicona (jeringuillas, recipientes, etc.) y de Arquad 2-C (agujas) o recipientes de material plástico en los que se recoge la sangre por acción de la gravedad. Como anticoagulante no debe emplearse nunca heparina, sino la solución ACD (ácido-citrato-dextrosa), o mejor aún, un compuesto llamado Sequestrene Na₂ o EDTA Na₂ (sal disódica del etilendiaminetetraacético dihidrato), que no afecta para nada la capacidad funcional de las plaquetas. Para cada 9 volúmenes de sangre, se añade un volumen de la solución de Sequestrene (Sequestrene = 1 g., ClNa = 0,7 g., agua destilada hasta 100 c. c.).

En algunos casos se requieren plaquetas y no glóbulos rojos, como por ejemplo, en los enfermos de P. T. I. sin anemia, que van a someterse a la esplenectomía o en los enfermos de P. T. por anemia aplásica en los que la cifra de hematies se normalizó mediante transfusiones de sangre y requieren aún plaquetas para controlar las hemorragias. En estos casos puede emplearse el plasma rico en plaquetas, separado de los restantes elementos formes de la sangre mediante centrifugación lenta (1.000 r. p. m. durante 20 minutos) a 4° C., o mejor aún, concentrados de plaquetas obtenidos mediante centrifugación a 3.000 r. p. m. del plasma rico en plaquetas y resuspensión ulterior de las plaquetas en un pequeño volumen de plasma o suero salino.

Para evitar la aglutinación irreversible y la desintegración de las plaquetas en el curso de las manipulaciones (lavados, separación, etc.), STEFANINI¹¹⁹ recomienda el empleo de agentes activos de superficie, como el Tween 80 y el Tritón WR-1.339, teniendo en cuenta que no deben quedar en la suspensión final, ya que poseen una moderada acción hemolítica.

No se dispone hoy día de ningún medio eficaz para poder conservar las suspensiones de plaquetas; a medida que pasa el tiempo, las plaquetas obtenidas mediante la técnica señalada anteriormente se alteran, según han demostrado STEFANINI y colaboradores: en 1-3 días pierden su capacidad de retraer el coágulo, en 1-2 semanas presentan alteraciones morfológicas, y la supervivencia, una vez transfundidas a los enfermos, es cada vez menor a medida que pasa más tiempo entre la obtención y su empleo. En cambio, la actividad tromboplástica se conserva casi indefinidamente.

Los resultados beneficiosos obtenidos mediante las transfusiones de plaquetas se deben no sólo a la administración de plaquetas intactas y fisiológicamente activas, sino también a la liberación en la destrucción de las plaquetas de diversos factores químicos y enzimáticos que intervienen en la hemostasia. Ello explica el que la mejoría de la tendencia hemorrágica, fragilidad capilar y tiempo de hemorragia persistan todavía 26-72 horas después de haber descendido las cifras de plaquetas al nivel pretransfusional.

A parte de las dificultades técnicas existentes para la obtención de las suspensiones de plaquetas, el inconveniente fundamental del método radica en que, a medida que se repiten las transfusiones, se producen en el receptor iso-aglutininas anti-plaqueta que acortan cada vez más la supervivencia de las plaquetas que se transfunden en veces sucesivas. Como ya vimos anteriormente, existen grupos antigenicos, aún mal conocidos, de plaquetas, y por tanto la transfusión de plaquetas de un grupo incompatible con las del receptor origina en éste un proceso de iso-inmunización que hace cada vez menor la utilidad de las transfusiones de plaquetas. Por esta razón, no deben utilizarse más que en aquellos casos en que estén realmente indicadas, que según STEFANINI¹¹⁹ son los siguientes:

1. En la P. T. amegacariocítica para controlar las hemorragias graves, especialmente si fracasaron la ACTH y cortisona. En estos casos, la tendencia hemorrágica disminuye o desaparece, durante 5-7 días, el tiempo de hemorragia y la fragilidad capilar mejoran, persistiendo la mejoría 26-72 horas después de haber vuelto la cifra de plaquetas a los niveles bajos en que se hallaba antes de la transfusión, y la cifra de plaquetas permanece elevada durante 3-5 días. STEFANINI¹¹⁹ ha observado que las transfusiones de plaquetas son de escasa utilidad en la P. T. por invasión neoplásica de la médula ósea, quizás porque la estimulación antigenica de las células neoplásicas facilita la producción de anticuerpos anti-plaqueta, que disminuyen la supervivencia de las plaquetas transfundidas.

2. En la P. T. I., sólo deben emplearse para controlar las hemorragias graves antes y durante la esplenectomía. En estos enfermos se requieren grandes cantidades de plaquetas por existir mecanismos líticos anormales (anticuerpos, etc.), por lo que a ser posible deben emplearse concentrados de plaquetas.

3. Por último, deben emplearse las transfusiones de plaquetas en cualquier caso de P. T. que no haya respondido a las restantes medidas terapéuticas.

3. ESPLENECTOMÍA.

Desde que KAZNELSON la realizó por vez primera en la P. T. I., ha quedado como el tratamiento de elección de la P. T. I. de forma crónica y de la P. T. hiperesplénica. En ambos casos la extirpación del bazo ha de ser beneficiosa, ya que dicho órgano juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad: secuestro y destrucción de las plaquetas "sensibilizadas" por los anticuerpos, producción de anticuerpos anti-plaqueta, acción inhibidora sobre la médula ósea, etc.

Casi siempre (60-70 de los casos), la esplenectomía conduce a la recuperación del enfermo. Ya unas horas después de la intervención la fragilidad capilar mejora (ROBSON⁶⁹) aunque la cifra de plaquetas

persiste sin modificar durante unos días. ROBSON y DUTHIE¹²¹ creen que la mejoría de la fragilidad capilar es un efecto no específico de la intervención, ya que lo mismo se obtiene después de otras intervenciones, traumatismos, parto, etc., y la creen debida a la secreción de ACTH por la hipófisis como consecuencia del "stress" que la intervención supone. Por lo general, la cifra de plaquetas se eleva a los pocos días, siendo máxima durante la segunda semana del postoperatorio. En algunos casos puede llegar hasta cifras muy altas (1.000.000 de plaquetas por mm³ o más) y a continuación, en el plazo de 3-4 semanas, desciende lentamente hasta las cifras normales.

Sin embargo, en algunas ocasiones (1/3 de los casos aproximadamente) la esplenectomía fracasa; después de la intervención, la trombopenia persiste, o bien reaparece después de la transitoria elevación postoperatoria de las plaquetas. Entonces el enfermo vuelve a presentar tendencia hemorrágica, si bien con menor intensidad que antes. Se ha dicho que cuando la recaída tiene lugar meses o años después de la esplenectomía, puede ser debida a la existencia de bazos accesorios que no fueron extirados durante la intervención y, por tanto, deben realizarse radiografías con Thorotrust para descubrirlas y proceder a su extirpación en caso positivo. Sin embargo, en la mayor parte de los casos¹²⁰ no se encuentran los bazos accesorios y es necesario recurrir a otros tratamientos (ACTH, cortisona, transfusiones, etc.). Si en las recaídas se producen metro o menorragias graves, es necesario recurrir además a la terapéutica androgénica, roentgen-castración o incluso la hysterectomy.

Actualmente no disponemos de ningún medio que nos permita predecir si el resultado de la esplenectomía va a ser bueno o malo antes de realizarla. Hace algunos años, SCHWARTZ¹²⁶ señaló que el aumento de los eosinófilos en la médula ósea de los enfermos de P. T. I. era un signo de buen pronóstico en cuanto a la posibilidad de remisión espontánea o postesplenectomía. Sin embargo, estudios más recientes¹²⁷ han demostrado que aunque en líneas generales esta observación es cierta, tiene numerosas excepciones. Tampoco existe relación alguna entre la mejoría conseguida con ACTH o cortisona y la remisión postesplenectomía (LOZNER¹²⁷ y HANLON¹²⁸). Algunos creen que la presencia de aglutininas anti-plaqueta en el plasma de los enfermos puede hacer suponer que la esplenectomía va a ser de utilidad, ya que, una vez extirpado el bazo, las plaquetas, aunque "sensibilizadas" por los anticuerpos, pueden permanecer un tiempo mayor en la circulación ejerciendo su efecto hemostático. Sin embargo, después de la intervención, las plaquetas pueden ser destruidas en otras provincias del sistema retículoendotelial, y además, en algunos casos, pueden existir lisinas (TULLIS⁵¹) circulantes que continúan destruyendo las plaquetas en la circulación aunque se haya extirpado el bazo. Por estas razones, STEFANINI¹¹⁹ concluye que tampoco la presencia o ausencia de aglutininas anti-plaqueta permite predecir el resultado de la operación.

La esplenectomía está también indicada en algunos casos de P. T. amegacariocítica (por aplasia, leucemia, síndrome de Fanconi, etc.) y en las embarazadas afectas de P. T. I., aguda o crónica, cuando la enfermedad se descubre durante los cinco primeros meses del embarazo. En este último caso la esplenectomía protege a la madre contra nuevas he-

morragias durante el resto del embarazo y el parto y disminuye la intensidad de la trombopenia que pueda presentar el niño en el momento del nacimiento. No hay que olvidar, sin embargo, que a pesar de la intervención el recién nacido puede presentar trombopenia (EPSTEIN⁴²), si bien suele ser menos intensa y de menor duración que la de los hijos de enfermas no esplenectomizadas.

En la P. T. I. aguda y en las fases agudas de la P. T. I. crónica la esplenectomía era hace algunos años una indicación de urgencia, ya que no existía otro procedimiento de sacar al enfermo de tan grave situación. Actualmente, podemos obtener la remisión con ACTH o cortisona y transfusiones de plaquetas sin exponer al enfermo a los riesgos de la intervención, por lo que no hay motivo para establecer la indicación de urgencia de la esplenectomía en estos casos. En la P. T. I. aguda, con la terapéutica hormonal las hemorragias cesan, produciéndose la remisión a las tres semanas o seis meses. En algunos casos, después de la remisión, se producen recaídas, que pueden ser tratadas de nuevo con ACTH o cortisona, pero que en ocasiones obligan a realizar la esplenectomía si las hemorragias son intensas. Por último, existen algunos enfermos que continúan con trombopenia intensa a pesar del tratamiento con ACTH durante 4-6 meses y en ellos se hace necesaria también la esplenectomía.

En las fases agudas de la P. T. I. crónica, el tratamiento hormonal consigue también la remisión, dejando al enfermo en buenas condiciones para practicarle la esplenectomía. Por tanto, puede concluirse que actualmente las indicaciones de la esplenectomía de urgencia casi han desaparecido y sólo debe reservarse para aquellos enfermos (muy poco frecuentes) con hemorragias graves que no responden al ACTH ni a las transfusiones de plaquetas, y también para aquellos otros en los que existiendo razones que contraindiquen la terapéutica hormonal no se les pueda tratar con transfusiones de plaquetas por falta de medios.

BIBLIOGRAFIA

1. MCFARLANE, R. G.—Quart. J. Med., 10, 1, 1941.
2. CHEN, T. y TSAI, C.-J. Physiol., 107, 280, 1948.
3. STEFANINI, M.—Bull. N. Y. Acad. Med., 30, 239, 1955.
4. STEWART, G. N. y ZUCKER, T. F.—J. Exp. Med., 17, 152, 1913.
5. REED, G. y BICK, M.—Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 20, 33, 1942.
6. ZUCKER, T. F.—Amer. J. Physiol., 142, 12, 1944.
7. RAPPORTE, M. M.—J. Biol. Chem., 180, 961, 1949.
8. ZUCKER, M. B.—Amer. J. Physiol., 148, 275, 1947.
9. BORDET, J. y DELANGE, L.—Ann. Inst. Pasteur, 26, 655, 1912.
10. WARE, A. G., FAHEY, S. L. y SEBBERG, W. H.—Amer. J. Physiol., 154, 140, 1948.
11. VAN CREVELD, S. y PAULSEN, M. M. P.—Lancet, 1, 23, 1952.
12. DEUTSCH, E.—V Int. Congr. of Haematol. Sorbonne. París, 6-12 sept., pág. 168, 1954.
13. STEFANINI, M. y CAMPBELL, E. W.—V Int. Congr. of Haematol. Sorbonne. París, 6-12 sept., pág. 171, 1954.
14. FONIO, A.—Acta Haematol., 6, 207, 1951.
15. FONIO, A.—Acta Haematol., 8, 363, 1952.
16. FONIO, A.—Die Medizinische, 21, 1, 1952.
17. TOCANTINS, L. M.—Amer. J. Physiol., 110, 278, 1934.
18. ACKROYD, J. F.—Clin. Sci., 7, 299, 1949.
19. QUICK, A. J., SHANBERGE, J. N. y STEFANINI, M.—J. Lab. Clin. Med., 34, 761, 1949.
20. STEFANINI, M., MEDNICOFF, I. B. y PLITMAN, G. I.—Int. Record of Med. and Gen. Practice Clin., 167, 27, 1954.
21. MATOTH, Y. y MUNDE, L. G.—Acta Haematol., 12, 209, 1954.
22. DAMESHEK, W. y STEFANINI, M.—The Med. Clin. N. Am., sept. 1953, pág. 1.395.
23. STEFANINI, M. y DAMESHEK, W.—Lancet, 2, 209, 1953.
24. BERNARD, J. y NENNA, A.—Sem. M. Hop., 29, 3.496, 1953.
25. FRANK, E.—En SCHITTENHELM, "Handbuch der Krankheiten des Blutes", 2, 289, 1925.
26. DAMESHEK, W. y MILLER.—Blood, 1, 27, 1946.
27. TROLAND, C. E. y LEE, F. C.—Johns Hopkins Hosp. Bull., 62, 85, 1938. J. A. M. A., 111, 221, 1938.
28. TORRIOLI, M. y PUDDU, V.—J. A. M. A., 111, 1.455, 1938.
29. POHLE, F. J. y MEYER, O. O.—J. Clin. Invest., 18, 537, 1939.
30. MAIOR, R. H. y WEBER, G. J.—J. Lab. Clin. Med., 25, 10, 1939.
31. HODGE, J. J. y STRONG, P. T.—Bull. Ayer. Clin. Lab., 3, 267, 1939.
32. TOCANTINS, L. M.—Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 42, 485, 1939.
33. KAZNELSON.—Z. Klin. Med., 87 y 88, 1919. Dtsch. Arch. Klin. Med., 128, 1919.
34. WISEMAN, B. K. y DOAN, C. A.—J. Clin. Invest., 18, 473, 1939.
35. WISEMAN, B. K., DOAN, C. A. y WILSON, S. J.—J. A. M. A., 115, 8, 1940.
36. TIDY, H. L.—Lancet, 2, 365, 1926.
37. MARINO.—Cit. por VERSTRAETE, M. y VANDENBROUCKE, J. Acta Haematol., 13, 129, 1955.
38. LEDINGHAM.—Cit. por VERSTRAETE, M. y VANDENBROUCKE, J. Acta Haematol., 13, 129, 1950.
39. BEDSON, S. P.—J. Path. Bact., 25, 94, 1922.
40. EVANS, R. S. y DUANE, R. T.—Blood, 4, 1.196, 1949.
41. EVANS, R. S., TAKAHASI, K., DUANE, R. T., PAYNE, C. y LIU, C.—Arch. Int. Med., 87, 48, 1951.
42. EPSTEIN, R. D., LOZNER, E. L., COBBY, T. y DAVIDSON, G. S.—Am. J. Med., 9, 44, 1950.
43. HARRINGTON, W. J., SPRAGUE, C. C., MINNICH, V., MOORE, C. V., AULIN, R. C. y DUBACH, R.—Ann. Int. Med., 38, 433, 1953.
44. STEFANINI, M., DAMESHEK, W., CHATTERJEA, J. B., ADELSON, E. y MEDNICOFF, I. B.—Blood, 8, 26, 1953.
45. KISSMEYER-NIELSEN, F.—Acta Haematol., 9, 337, 1953.
46. STEFANINI, M. y DAMESHEK, W.—New Eng. J. Med., 248, 797, 1953.
47. HIRSCH, E. O. y GARDNER, F. H.—J. Lab. Clin. Med., 39, 556, 1952.
48. HARRINGTON, W. J.—San, 25, 712, 1954.
49. STEFANINI, M., PLITMAN, C., DAMESHEK, W., CHATTERJEA, J. B. y MEDNICOFF, I. B.—J. Lab. Clin. Med., 42, 723, 1953.
50. MALINVAUD, G. y DAUSSET, J.—V Int. Congr. of Haematol. Sorbonne. París, 1954, pág. 219.
51. TULLIS, J. L.—New Eng. J. Med., 249, 591, 1953.
52. FLUCKIGER, P., HASSIG, A. y KOLLER, F.—Schweiz. Med. Wschr., 83, 1.035, 1953.
53. KISSMEYER-NIELSEN, F.—Vox Sanguinis, 3, 123, 1953.
54. NOLTHENIUS, C. T., HOORWEG, P. G. y VAN LOGHEM, J. J.—Vox Sanguinis, 3, 27, 1953.
55. STEFANINI, M. y CHATTERJEA, J. B.—Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 79, 623, 1952.
56. WILSON, S. J., EISEMANN, G. y CHANCE, J. H.—Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 81, 317, 1952.
57. GUREVITCH, J. y NELKEN, D.—Nature, 173, 356, 1954.
58. GUREVITCH, J. y NELKEN, D.—J. Lab. Clin. Med., 44, 562, 1954.
59. MOURBAU, P. y ANDRÉ, A.—Vox Sanguinis, 4, 46, 1954.
60. RUGGAEI y BOLONESI.—V Int. Congr. of Haematol. Sorbonne. París, 1954, pág. 221.
61. STEFANINI, M., CHATTERJEA, J. B. y ADELSON, E.—J. Clin. Invest., 31, 665, 1952.
62. DAUSSET, J., LE LA FONTAINE, P. y FLEURIOT, Y.—Sang., 23, 373, 1952.
63. ACKROYD, J. F.—Brit. Med. Bull., 11, 28, 1955.
64. BRAUNSTEINER, H., FELLINGER, K. y PAKESCH, F.—Blood, 9, 595, 1954.
65. BERNFIELD, P. y STEFANINI, M.—Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 77, 551, 1951.
66. LESCHKE, E. y WITTKOWER, E.—Ztschr. f. Klin. Med., 102, 649, 1925.
67. REID, G.—Proc. Roy. Austral. Coll. Phys., 6, 66, 1951.
68. HUMBLE, J. G.—Blood, 4, 69, 1949.
69. ROBSON, H. N.—Quart. J. Med., 19, 279, 1950.
70. FAULON, GREENE y LOZNER.—Am. J. Med., 13, 12, 1952.
71. ELLIOT, R. H. E. y WHIPPLE, M. A.—J. Lab. Clin. Med., 26, 489, 1940.
72. BEDSON, S. P.—Lancet, 2, 1.117, 1924.
73. MOSCHCOWITZ, E.—Arch. Int. Med., 36, 89, 1925.
74. BAEBR, G., KLEMPERER, P. y SCHIFFRIN, A.—Trans. Ass. Amer. Phys., 51, 43, 1936.
75. WOLPERS y RUSKA.—Klin. Wschr., 2, 1.077, 1939.
76. FITZGERALD, P. J., AVERBACH, O. y FRAME, E.—Blood, 2, 519, 1947.
77. VERSTRAETE y VANDENBROUCKE.—Lancet, 1, 593, 1955.
78. BEIGELMAN, P. M.—Arch. Path., 51, 213, 1951.
79. STEFANINI, M., PÉREZ, S. E., CHATTERJEA, J. B., DAMESHEK, W. y SALOMON, L.—J. A. M. A., 149, 647, 1952.
80. ALLEN, A. C.—The Kidney. Med. and Surg. Dis. N. Y. Grunet & Stratton, pág. 458, 1953.
81. COOPER, T., STICKNEY, J. M., PEASE, G. L. y BENNETT, W. A.—Am. J. Med., 13, 375, 1952.
82. ENGEL, G. L., SCHNEIDER, I. M. y HUPHREY, D. C.—Ann. Int. Med., 26, 919, 1947.
83. CARTER, J. M.—Am. J. Med. Sci., 213, 585, 1947.
84. MUIRHEAD, E. E., GRASS, G. e HILL, J. M.—Am. J. Clin. Path., 18, 523, 1948.
85. GORE, I.—Am. J. Path., 26, 155, 1950.
86. ORBISON, J. L.—Am. J. Path., 28, 129, 1952.
87. LASZLO, M. H., ALVAREZ, A. y FELDMAN, F.—Ann. Int. Med., 42, 1.308, 1955.

88. ADELSON, E., HEITZMAN, E. J. y FENNESEY, J. F.—Arch. Int. Med., 94, 42, 1954.
89. ACKROYD, J. F.—Clin. Sci., 7, 249, 1949.
90. MARITSCHER, K. M. y MARKOWITZ, H.—Monatschr. f. Ohrenh., 67, 410, 1933.
91. STURGIS, C. C.—Haematology. Springfield, 111, 1948.
92. ACKROYD, J. F.—Clin. Sci., 7, 249, 1949 (véase más arriba).
93. ACKROYD, J. F.—Clin. Sci., 8, 269, 1949.
94. ACKROYD, J. F.—Clin. Sci., 10, 195, 1951.
95. ACKROYD, J. F.—Clin. Sci., 13, 409, 1954.
96. BURNSTEIN, J. y LAMBERG, B. A.—Nord. Med., 37, 473, 1948.
97. LÓPEZ GARCÍA, E. y SAINZ DE LA MAZA, R.—Rev. Clin. Esp., 43, 419, 1951.
98. BIGELOW, F. S. y DESFORGES, J. F.—Am. J. Med. Sci., 224, 274, 1953.
99. BOLTON, F. G. y YOUNG, R. V.—J. Clin. Path., 6, 320, 1953.
100. WEISFUSSE, L., SPEAR, W. y SASS, M.—Am. J. Med., 17, 414, 1954.
101. LARSON, R. K.—Blood, 8, 16, 1953.
102. BARKHAM, P. y TOCANTINS, L. M.—Blood, 9, 134, 1954.
103. GRANDJEAN, L. C.—Acta Med. Scand. Supl. núm. 213, pág. 165, 1948.
104. BOLTON, F. y YOUNG, R. V.—J. Clin. Path., 6, 320, 1953.
105. STEFANINI, M.—V Int. Congr. of Haematol. Sorbonne. París, 1954, pág. 170.
106. ANDRUP, E.—Ugeskr. Laeg., 114, 1.564, 1952.
107. GRAUDAL, H.—Ugeskr. Laeg., 111, 958, 1949.
108. ACKROYD, J. F.—V Int. Congr. of Haematol. Sorbonne. París, 1954, pág. 232.
109. DAUSSET, J., MALINAUD, G. y LAYANI, F.—La Sem. des Hop., 30, 3.055, 1954.
110. ROBSON, H. N. y WALKER, C. H. M.—Arch. Dis. Child., 26, 175, 1951.
111. VERSTRATE y VANDERBROUCKE.
112. POSNER, A. C.—Am. J. Obstet. & Gynec., 34, 155, 1937.
113. HURD, R. W. y JACOX, R. F.—J. A. M. A., 122, 236, 1943.
114. FALCONER, E. H. y EPSTEIN, N. N.—Arch. Int. Med., 65, 1.158, 1940.
115. ACKROYD, J. F.—Clin. Sci., 8, 269, 1949.
116. MOULTON, S. E.—N. Y. Jour. Med., 53, 550, 1953.
117. ALLEN, J. G., BOGARDUS, G., JACOBSON, L. O. y SPOTT, C. L.—Ann. Int. Med., 27, 382, 1947.
118. WEICKER, H.—V Int. Congr. of Haematol. Sorbonne. París, 1954, pág. 169.
119. STEFANINI, M.—Arch. Int. Med., 95, 543, 1955.
120. FREEMAN, G.—Blood, 7, 235, 1952.
121. ROBSON, H. N. y DUTHIE, J. J. R.—Brit. Med. J., 2, 971, 1950.
122. HIRSCH, E. O., FAUVRE-GILLY, J. y DAMESHEK, W.—Blood, 5, 568, 1950.
123. HIRSCH, E. O. y GARDNER, F. H.—J. Lab. Clin. Med., 39, 556, 1952.
124. STEFANINI, M. y DAMESHEK, W.—New Eng. J. Med., 248, 797, 1953.
125. PARISER, P. y WASSERMAN, L. H.—Acta Haematol., 12, 11, 1954.
126. SCHWARTZ.—Am. J. Med. Sci., 219, 528, 1950.
127. LOZNER, E. L.—Am. J. Med., 14, 459, 1953.
128. PRESLEY, S. J., BEST, W. R. y LIMARZI, L. R.—J. Lab. Clin. Med., 40, 503, 1952.
129. HANLON.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 27, 273, 1952.
130. LOEB, V., SEAMAN, W. B. y MOORE, C. V.—Blood, 7, 904, 1952.
131. ARJONA, E., SEROVIA, J. M., ORTEGA, A. y PERIANES, J.—Rev. Clin. Esp., 60, 25, 1953.
132. BOYDEN.—J. Exp. Med., 93, 107, 1951.
133. STEFANINI, M. y PLITMAN, C.—J. Clin. Invest., 32, 606, 1952.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

La cingulectomía anterior en las neurosis obsesivas y de ansiedad.—La parte anterior de la circunvolución del cíngulo (área 24 de Brodmann) se halla en relación funcional con el hipocampo. Su extirpación en animales ocasiona cambios de conducta muy semejantes a los que se manifiestan después de la lobectomía temporal; se produce una disminución de la agresividad y de la sensación de temor y apreciación del peligro. WHITTY (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 48, 463, 1955) ha ensayado la extirpación de la zona indicada en el hombre, con objeto de modificar la respuesta emocional del enfermo ante los estímulos ambientales, de una forma más precisa que con la ciega leucotomía. La intervención fué realizada en 35 pacientes, de los que uno falleció como consecuencia del acto operatorio. En la mayoría de los enfermos con neurosis obsesivas o de ansiedad, la realización bilateral de la cingulectomía produjo una ligera pérdida de la inhibición y una reducción marcada en la tensión y en la persistencia de la actividad emotiva. Apenas se observaron efectos secundarios, excepto algunas reacciones vasomotoras anormales, y generalmente un moderado aumento de peso.

Tratamiento de la diabetes insípida con dimetilditiohidantoína.—Partiendo de la posible acción diencefálica de la dimetilditiohidantoína (Vincidol) en el tratamiento del hipertiroidismo, VIDAL RÍOS (*Bol. del Inst. de Pat. Méd.*, 10, 216, 1955) ha tratado dos casos de diabetes insípida con la droga citada. En los dos casos se había confirmado el diagnóstico de diabetes insípida idiopática por la respon-

ta a preparados de lóbulo posterior de hipófisis. La dosis diaria fué de una gragea de Vincidol con feobarbital. Al cabo de dos o tres semanas, la diuresis estaba en cantidades normales y los enfermos no aquejaban ninguna clase de molestias. Lo más notable de la publicación es que el efecto se mantiene aun después de más de un mes de suspender la medicación, lo cual sugiere que ésta actúa profundamente sobre el mecanismo alterado de la secreción urinaria del agua, aunque no aparezca claro cuál es el mecanismo de acción del fármaco.

Experiencia en el tratamiento de las leucemias con 6-mercaptopurina.—Desde 1951 se han comunicado efectos del tratamiento de las leucemias con análogos de los cuerpos púricos y pirimidínicos, los cuales pueden interferir la síntesis de los ácidos nucleicos. FOUNTAIN (*Br. Med. J.*, 1, 1.119, 1955) ha tratado con 6-mercaptopurina 26 enfermos de leucemias y enfermedades afines: 13, tenían leucemia aguda; 7, padecían leucemia mieloide crónica; 2, leucemia linfoides crónica; 2, aquejaban mieloma múltiple, y uno, eritrodermia secundaria a una reticulosis de naturaleza no definida. La dosis inicial fué aproximadamente de 2,5 mg. por kilo y día, repartida en tomas de 25 a 50 mg. La respuesta clínica y hematológica fué muy brillante en 5 de los 13 enfermos de leucemia aguda y en otros 2 se logró una remisión parcial. De los 7 casos de leucemia mieloide crónica, se apreció mejoría subjetiva en 4 y objetiva en 5 de los enfermos, si bien no muy marcada, excepto en uno, que se hallaba en la fase aguda terminal, y que mejoró durante más de