

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DÉ PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

Editorial Científico-Médica.

TOMO XXV

15 DE MAYO DE 1947

NUM. 3

REVISIONES DE CONJUNTO

ETIOPATOGENIA DE LA AGRANULOCITOSIS

J. M. ROMEO ORBEGOZO

Clinica Médica Universitaria. Madrid. Profesor
C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Desde que en 1922 W. SCHULTZ describió un cuadro clínico, al que denominó agranulocitosis, caracterizado por un comienzo brusco con malestar general, fiebre intensa, lesiones necróticas de la piel y sobre todo de las mucosas, y con gran disminución del número total de leucocitos, especialmente de los polinucleares neutrófilos que pueden llegar hasta desaparecer, ha sido enorme el número de trabajos publicados sobre dicho proceso y grande el interés despertado con el fin de dilucidar su mecanismo etiopatogénico. Aunque los progresos realizados en el conocimiento de la enfermedad han sido notables, quedan todavía algunos aspectos que no han podido ser aclarados.

Dentro del cuadro de la agranulocitosis deben considerarse, en primer lugar, aquellos en los que el proceso se presenta como síntoma de una infección. Efectivamente, entre las infecciones que pueden producir agranulocitosis tenemos la osteomielitis, trombosis del seno lateral, absceso hepático, neumonía, nefropatías de diversos tipos y septicemias; también se presenta, aunque menos frecuentemente, en el tifus exantemático, fiebre tifoidea, viruela, vacunación antivariólica, parotiditis, paludismo, gripe, kalaazar, etc., aunque debemos hacer constar que en algunas de estas enfermedades no solamente participa el factor infeccioso en el desencadenamiento del cuadro. Puede llegarse a la agranulocitosis a través de una dosificación excesiva de rayos X o de radium e incluso de fósforo radioactivo. Puede ser sintomática la agranulocitosis

en casos de anemia aplásica, leucemia linfática aleucémica y en la enfermedad de Hodgkin, advirtiendo que en ésta puede colaborar activamente la radioterapia empleada.

Al lado de estos casos sintomáticos estarían aquellos en los que no aparece la causa; esto es, la agranulocitosis primaria. A este respecto existen casos como el de BARLING y el de EMBLETON, que cada cierto tiempo presentaban ulceraciones bucales, y cuya aparición coincidía con un descenso notable de los leucocitos y marcada neutropenia, manifestando este último autor que, aun ignorando la causa, acepta como posible la intervención de un virus filtrable. Quizá sea curioso reseñar aquí el trabajo de RISER sobre la panleucopenia del gato, enfermedad que, considerada durante varios años como una enteritis infecciosa y enfermedad específica del aparato digestivo, investigaciones recientes han demostrado que no es una infección intestinal primaria, sino una enfermedad por virus caracterizada por panleucopenia. La aceptación de un mecanismo viral en la producción de agranulocitosis significaría la reducción del número total de casos de agranulocitosis primaria; pero no la aclaración etiológica en conjunto, ya que existirían casos en los que no sirviera dicha explicación. Pero de todas formas, cada vez se va viendo con mayor claridad que lo que se consideraba como agranulocitosis idiopática es lo más a menudo una enfermedad secundaria al empleo de ciertos medicamentos y tóxicos.

Entre los productos que son capaces de producir agranulocitosis, tenemos el piramidón, su asociación con un barbitúrico, las sulfonamidas, arsenicales del tipo neosalvarsán, dinitrofenol, benzol, trinitrotolueno, tiourea y tiouracilo, bismuto, sales de oro y otros cuya capacidad neutropénica es discutible. De los preparados citados sobresalen con especial importancia el piramidón y las sulfonamidas por la falta de control,

en general, de su administración, y el tiouracilo, por tratarse de un producto considerado como exento de peligros.

Que el piramidón puede producir agranulocitosis es una cosa bien conocida a partir de la comunicación de KRACKE en 1931, a la que posteriormente sucedieron numerosos trabajos de autores americanos, holandeses, alemanes, daneses y escandinavos (KRACKE y PARKER, MADISON y SQUIER, ZINNIGER, HERZ, HOFFMAN, BUTT y HICKEY, WATKINS, RANDALL, RAWLS, DE VRIES, ROHR, HEILMEYER, PLUM, SEEMAN, LARSON BORGE, HOLLEN, NIELSEN y TRANSBOL, GROEN y GELDEMAN, etc.). Pudo verse en primer lugar que la gran frecuencia de agranulocitosis en lo que podríamos llamar la familia médica se debía únicamente y exclusivamente al mayor uso del piramidón. Es muy demostrativa la estadística de PLUM, pues señala claramente el paralelismo entre el número de agranulocitosis y el consumo de piramidón; en efecto, el consumo de piramidón en Dinamarca aumentó de manera considerable desde 1931 a 1934, y simultáneamente los casos de agranulocitosis, pero al descubrirse la relación entre la droga y la enfermedad se establecieron restricciones en el despacho de recetas que contenían piramidón, lo que consiguió una disminución notable del consumo, observándose paralelamente el descenso en el número de casos de agranulocitosis.

Demostrada, pues, de una manera palpable la intervención del piramidón como productor de agranulocitosis, quedaba por explicar su mecanismo de acción, dado que es incontable el número de sujetos que toman piramidón, y, sin embargo, es pequeña la proporción de casos de agranulocitosis, lo que plantea el problema de la susceptibilidad individual. La reproducción del cuadro clínico de la agranulocitosis no se ha conseguido con éxito en los animales de experimentación. RAWLS estima que sólo el 1-2 por 100 de los enfermos que toman piramidón muestran alteraciones evidentes en la sangre periférica, y, claro está, si existe la misma proporción numérica en los animales, es comprensible que fracasen los intentos de reproducción experimental de la agranulocitosis por la administración de piramidón. Antes de que la atención de los investigadores se centrara sobre el piramidón, KRACKE señaló la producción de agranulocitosis en conejos con pequeñas dosis de benceno por vía subcutánea o intraperitoneal. FRIED y DAMESHEK infectaron por vía intravenosa a conejos con *Salmonella* *suipestifer*, provocando neutropenias transitorias, a lo que KRACKE objetó que tales neutropenias pueden producirse por un sinnúmero de sustancias orgánicas e inorgánicas y que en ningún caso son superponibles a la agranulocitosis. DENNIS intentó producir agranulocitosis por medio de toxinas bacterianas elaboradas en conejos por cultivos contenidos en cápsulas dentro de la cavidad abdominal, pero no obtuvo resultados convincentes, e igualmente ocurrió con las experiencias de MEYER y THEW-

LIS, RICCI y HARRIS y SCHATTENBERG. Una vez conocida la relación entre piramidón y agranulocitosis en los seres humanos, han aparecido posteriormente numerosos trabajos, como, por ejemplo, los de MADISON y SQUIER, WATKINS, HOFFMAN, BUTT y HICKEY; RANDALL, etc., etc., que han dado un gran impulso al estudio de la agranulocitosis experimental y especialmente en relación con el piramidón. MILLER comunicó los resultados de la administración oral de 0,3 gr. de una solución al 5 por 100 de piramidón por kilo de peso a 16 perros durante cuatro semanas, sin que disminuyera el número total de leucocitos. MADISON y SQUIER lograron producir en uno de 11 conejos una brusca disminución de los leucocitos y neutrófilos; otros intentos, como los de HOFFMAN, BUTT y HICKEY, en conejos; los de STENN, en cobayas, conejos y monos; los de CLIMENKO estudiando la respuesta granulocítica al ácido nucleico tras la administración de piramidón; los de KUNDE, HERWICK, LEARNER y STERNBACK, en conejos con cibalgina (piramidón y dial); los de BOLTON, en perros; los de SMITH y MACK, en ratas blancas en dieta deficiente con piramidón y amital; los de WILSON, en ratas con fenobarbital y piramidón, y los de MILLER y RHOADS, en perros en dieta deficiente o con la dieta de la lengua negra de Goldberger, no han proporcionado de ningún modo resultados satisfactorios. Unicamente BUTT, HOFFMAN y SOLL lograron producir en perros un cuadro clínico y medular similar a la agranulocitosis humana, pero la experiencia se realizó administrando unas dosis de piramidón excesivamente altas, y que jamás se utilizan en la clínica.

Por otro lado, se han descrito algunas observaciones experimentales realizadas en el hombre, tales como las de BENJAMÍN y BIEDERMAN, KLOSTER, HANSEN y HOLLEN, PLUM y DAMESHEK y COLMES, quienes pudieron ver enfermos con susceptibilidad conocida al piramidón, y que presentaron nuevamente granulopenia al administrárselo después de la curación del ataque primitivo, viéndose cómo el recuento iba modificándose de hora en hora inmediatamente después de la administración de la droga.

Estas observaciones permiten sugerir la hipótesis de que la agranulocitosis por el piramidón se debería a una hipersusceptibilidad individual, punto de vista que mantienen tenazmente MADISON y SQUIER, quienes sostienen que en la mayor parte de los casos existe una historia de haber tomado impunemente el preparado, después una suspensión durante cierto tiempo y, por último, nueva toma, que provoca la gran disminución de los granulocitos. Sin embargo, todas las reacciones cutáneas y la transferencia pasiva dieron constantemente un resultado negativo; pero DAMESHEK y COLMES declaran que si se incuba el piramidón con el suero de uno de estos sujetos y se inyecta después por vía intradérmica se obtienen reacciones positivas, a menudo acompañadas de rasgos clínicos y hematológicos de la agranulocitosis. Esto se apoya en

el trabajo de LANDSTEINER y VAN DER SCHEER, quienes encontraron que la nueva propiedad antigenica de las sustancias formadas por la unión de proteínas a productos químicos simples está relacionada con la parte no proteica de la combinación en cuanto a la especificidad. URBACH y GOLDBURG citan un caso de agranulocitosis producida por supositorios de piramidón; explican la patogenia de este caso por tratarse de un enfermo en pleno adelgazamiento, lo que supondría un aumento de la destrucción proteica y, por lo tanto, aumento también de proteosas y peptonas que, conjugándose con el hapteno piramidon, podrían formar un antígeno completo que sensibilizaría al organismo frente al piramidón, explicando así la hipersensibilidad a esta droga en la segunda administración.

En cuanto a la intervención de las sulfonamidas, MENTEN y GRAFF hacen un análisis de las neutropenias durante el primer trimestre de los años comprendidos entre 1936 y 1945 inclusive, encontrando que de una frecuencia media de agranulocitosis del 3 por 100 de los casos ingresados por infecciones respiratorias antes del empleo terapéutico de las sulfonamidas, fué subiendo progresivamente el porcentaje, y de una manera paralela, al mayor empleo de dichos preparados. La incidencia alcanzó su máximo del 12 por 100 en 1944, coincidiendo con el mayor empleo de la sulfodiazina, y disminuyó a 7,6 por 100 al introducirse la penicilina en la terapéutica antiinfecciosa. Sin embargo, el porcentaje de neutropenias en estos dos últimos años permanece igual en los casos tratados con sulfonamidas; esto es, el 20 por 100 de todos los enfermos a los que se administra dichas drogas. No puede hacerse una distinción entre cuál de las sulfonamidas es la más tóxica en lo que respecta a la producción de agranulocitosis, pues así como en los primeros años de introducción de esta terapéutica parecía ser la más perniciosa la sulfamilamida, últimamente estos efectos son más atribuidos a la sulfodiazina, y la explicación es pura y simplemente que eran estos preparados los que más frecuentemente se administraban en dichas épocas. La presentación de agranulocitosis durante la terapéutica por sulfonamidas puede hacerse en dos momentos distintos. En ciertas ocasiones el cuadro aparece inmediatamente después de la administración de una dosis no excesiva, tanto por vía oral o, como en el caso de ARROWSMITH, BINKLEY y MOORE, en el que el cuadro apareció después de una gastrectomía y de haber espolvoreado 5 gr. de sulfamilamida en las líneas de sutura y en el área de resección. Por otro lado, se presentan agranulocitosis en enfermos que llevan administradas grandes dosis totales y durante períodos de tiempo superiores a quince-veinte días. Como ya hemos dicho, el cuadro clínico puede presentarse durante la terapéutica con cualquiera de las sulfonamidas, tanto de las más antiguas (sulfamilamida, sulfopiridina, sulfotiazol, etc.) como con las modernas (sulfodiazina, sulfamerazina,

sulfopirazina, etc.), y no solamente con este tipo de drogas solubles, sino también con aquellas otras prácticamente insolubles y no absorbibles (succinilsulfotiazol, sulfoguanidina, etc.); en este sentido hay que citar a GRANT, quien insiste en que las dos terceras partes de la sulfoguanidina se absorben antes de llegar a la válvula ileocecal, y a FIROR y POTI, que sostienen que las concentraciones relativamente bajas en la sangre que se obtienen después de la administración de dicho producto se deben a su rápida eliminación y no a una mala absorción.

¿Cuál es el mecanismo de acción de las sulfonamidas en la producción de agranulocitosis? A nuestro juicio deben distinguirse dos modos diferentes de actuación, según la manera y el momento de presentación del cuadro agranulocítico. En efecto, las agranulocitosis que se presentan inmediatamente después de la administración del preparado y con una dosis no excesivamente grande, podrían corresponder a un mecanismo de hipersensibilidad similar al que antes aludíamos al referirnos al piramidón; esto es, la administración previa del preparado puede sensibilizar al sujeto, desencadenándose el cuadro por la nueva administración. PARK ha revisado la literatura sobre el problema, y deduce que realmente puede haber una sensibilidad única o múltiple a tales drogas, tanto cuando se administran internamente como determinada por las pruebas cutáneas. Estudia 40 casos que habían tomado previamente sulfonamidas, y encuentra que existía sensibilidad para una sulfonamida determinada en el 60 por 100, y en el 40 por 100 restante para otras sulfonamidas y el ácido sulfánilico; sostiene que la sensibilidad de la mitad de estos últimos casos era para el radical sulfónico ($\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), y en la otra mitad para el radical aminofenilo ($\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), reacciones que también se presentaban con la procaina, y no se observaron casos en los que hubiera evidencia de sensibilización a otros radicales más pequeños.

De igual modo que con el piramidón, WEDDUM tuvo éxito sensibilizando a cobayas con las azo-proteínas preparadas a partir de las sulfonamidas, lo que apoyaría la tesis de la especificidad a la parte no proteica de las proteínas conjugadas con productos químicos en la producción de sensibilidad.

Para la explicación de los otros casos puede aceptarse también un desarrollo gradual de la sensibilidad durante la administración de la droga, cuya primera indicación sería la disminución del número de neutrófilos en la sangre y otros síntomas, tales como malestar general y cefalea, que no son apreciados adecuadamente por el enfermo ni por el médico, pues estarían justificados por la infección que ha motivado la administración de la droga.

Con el fin de aclarar el mecanismo de producción de los cuadros de granulopenia y agranulocitosis en los individuos con administración mantenida de sulfonamidas, se han hecho un

gran número de investigaciones experimentales. DAFT y colaboradores señalaron la presentación de granulopenia y anemia en ratas blancas a las que se administraba sulfoguanidina y succinilsulfotiazol con dietas controladas, resultados que fueron más tarde confirmados por AXELROD y colaboradores y por el propio DAFT, tanto con dichas sulfonamidas como con sulfodiazina y sulfotiazol. Las alteraciones hemáticas encontradas en las ratas tratadas con sulfonamidas fueron comparables a las observadas por WILSON y colaboradores y por WAISMAN y ELVEHJEM en monos, y por CAMPBELL y colaboradores en pollos cuando estos animales eran alimentados con una dieta carente en un factor que podía separarse químicamente del hígado, levadura y espinacas y con distribución amplia en la carne, soja, hierba, avena y en alguna otra sustancia, incluso en la médula ósea. Este factor ha sido llamado diversamente vitamina B₆ (HOGAN y PARROT), ácido fólico (MITCHELL, SNELL y WILLIAMS), factor del *Lactobacillus casei* (SNELL y PETERSON, STOKSTAD), factor eluido por norita (HUTCHINGS, BOHONOS, HEGSTED, ELVEHJEM y PETERSON) y factor del *Streptococcus lactis R* (MITCHELL, SNELL y WILLIAMS), así como también vitamina M (DAY y colaboradores). La restauración de los valores sanguíneos normales en los dos grupos de animales tratados con sulfonamidas o deficientes en ácido fólico, por la administración de extractos concentrados de hígado o del eluido por norita de los extractos hepáticos que muestran su actividad por la presencia de ácido fólico, indica claramente que este enzima es un factor básico en el recambio fundamental de la médula ósea. WRIGHT y WELCH sugirieron que el succinilsulfotiazol actúa por inhibición específica de ciertos sistemas enzimáticos, y ELVEHJEM señaló que las discrasias hemáticas de los enfermos tratados con sulfonamidas pueden ser consecuencia de una interferencia de la droga con el metabolismo del ácido fólico. Los citados WRIGHT y WELCH demostraron que la ingestión de una dieta purificada con cantidades adecuadas de los miembros del complejo B necesarios para la producción de un buen crecimiento en las ratas, producía una clara reducción en los depósitos hepáticos de ácido fólico y biotina en comparación con las cantidades de estos factores en los hígados de los animales bien racionados. El almacenamiento hepático de estos factores se reducía considerablemente por la adición de succinilsulfotiazol a tales dietas sintéticas, siendo importante hacer notar que no empeoró el almacenamiento de riboflavina y ácido nicotínico. Estos experimentos son interesantes, pues sus hallazgos están de acuerdo con la hipótesis de que la deficiencia de ácido fólico puede contribuir al desarrollo de agranulocitosis, bien por deficiencia de la dieta en ácido fólico o quizás por fracaso de la flora intestinal para sintetizarlo.

Pero el problema no queda reducido a una re-

lación entre la carencia de ácido fólico y agranulocitosis, sino que, por ejemplo, TOTTER y colaboradores han observado que, colocando a monos en dietas especiales, se produce un cuadro de leucopenia, anemia, diarrea, lesiones de la boca y del colon y eventualmente la muerte, fenómenos que pueden prevenirse por la adición de una sustancia diferente a los factores estimulantes del crecimiento del *Streptococcus lactis R*; además, demostraron que el ácido pantoténico, colina, ácido paraaminobenzoico, piridoxina e inositol no previenen la citopenia nutritiva del mono. Encuentran que el tratamiento de los monos citopénicos con xantopterina sintética se seguía de una respuesta reticulocitaria y un aumento tanto de las células rojas como de las blancas, y concluyen que la xantopterina es necesaria para la hemocitopoyesis normal. Son embargo, DAFT y SEBRELL, AXELROD y colaboradores y WRIGHT y WELCH han repetido los experimentos de TOTTER en iguales condiciones, y no han podido confirmar sus resultados.

Por otro lado tenemos que HILL y colaboradores deducen de sus experiencias en pollos que existiría otro factor, además del ácido fólico, necesario para la prevención de la anemia por dietas purificadas, apoyándose también en los hallazgos de SCOTT y colaboradores, quienes demostraron la necesidad de combinar el factor del *L. casei* con una lactona derivada de la piridoxina; cualquiera de las dos lactonas derivadas de la piridoxina (alfa y beta-piracina) en combinación con el factor del *L. casei* era más eficaz para evitar la anemia de los pollos que cualquiera de las tres sustancias aisladamente. Aunque se ha acumulado una gran cantidad de literatura sobre la posible carencia de diversos factores en la anemia, se hacen muy pocas referencias a la neutropenia nutritiva. Fueron VILTER y colaboradores quienes en dos enfermos de anemia perniciosa con neutropenia consiguieron una mejoría de la anemia con aumento de los granulocitos por medio de inyecciones intravenosas de piridoxina. CARTWRIGHT y colaboradores observaron intensas leucopenias en cerdos sometidos a dietas carentes en piridoxina. CANTOR y SCOTT, en una revisión sobre la influencia de la piridoxina en el tratamiento de las leucopenias y agranulocitosis, señalan que si el ácido fólico es eficaz para prevenir y curar la neutropenia producida en ratas por la administración de sulfonamidas, su efecto es probablemente indirecto, en el sentido de que el ácido fólico es indispensable para que las bacterias coliformes fabriquen alguna sustancia accesoria que, a su vez, produce una respuesta granulocítica. Se ha observado también que la anemia hipercrómica microcitaria producida en perros por una deficiencia de vitamina B₆ no cura por la administración de hierro, y lo mismo ocurre con la anemia de la pelagra y la perniciosa, mientras que la piridoxina es un componente normal del hígado y la levadura,

los que son eficaces en el tratamiento de esas dos enfermedades; además, la administración intravenosa de piridoxina a los pelagrosos y a enfermos con anemia perniciosa en estado de recidiva produce la mejoría en cuarenta y ocho horas, con un aumento sorprendente en el recuento leucocitario y especialmente de la serie granulocítica.

Todos los experimentos citados anteriormente parecen indicar la intervención de un factor carencial en la producción de la agranulocitosis en los enfermos con administración dura-dera de sulfonamidas. ¿Hasta qué punto pueden tener un valor práctico estas consideraciones? En primer lugar, hay que orientarse en dos sentidos totalmente distintos. De una parte, el empleo de las sulfonamidas debe, naturalmente, reducirse a aquellos casos que presenten una indicación precisa y no deben usarse impunemente y por propia iniciativa del enfermo, toda vez que su administración inadecuada puede conducir a un resultado tan catastrófico como es la neutropenia maligna. La toma de sulfonamidas para curar procesos bancales que tienen otra terapéutica más apropiada o su empleo con fines profilácticos no tienen ninguna justificación, ya que pueden conseguir una sensibilización que será de mayor o menor duración, pero que una nueva administración, imprudente o necesaria, podría desencadenar un choque. En cuanto a la administración mantenida, si es necesaria deberán tomarse las precauciones debidas en el sentido de que aparte de que pueden presentarse todas las reacciones tóxicas descritas para este tipo de drogas, hay que tener un control constante de los recuentos leucocitarios para en el caso de que se vea una tendencia gradualmente progresiva hacia la leucopenia suprimir inmediatamente la droga; además, teniendo presente la posible intervención de un factor carencial, es conveniente la administración de extractos hepáticos, a ser posible poco purificados.

Al lado del piramidón y las sulfonamidas viene reflejándose cada vez más en la literatura la importancia de ciertas sustancias antitiroideas como productoras de agranulocitosis. Efectivamente, con las drogas utilizadas en el tratamiento del hipertiroidismo se han descrito casos de agranulocitosis, pero no siendo utilizados apenas en la terapéutica la tiourea y el tiobarbital, es indiscutible que lo que reviste mayor importancia para nosotros es el empleo del tiouracilo. No puede hacerse una evaluación exacta de la proporción de agranulocitosis en los casos tratados con tiouracilo, toda vez que al lado de autores que en un gran número de casos tratados no encuentran más que grados moderados de leucopenia que incluso desaparecen a pesar de seguir con la administración del preparado, otros, en cambio, refieren una gran proporción de leucopenias marcadas y abundantes casos de agranulocitosis. En la revisión realizada por VAN WINKLE y colaboradores ana-

lizan los datos obtenidos de 5.745 enfermos tratados por 328 médicos; señalan que en 251 casos apareció una leucopenia, sin empeoramiento clínico y sin alteraciones de la fórmula leucocitaria, y que en 142 se presentó una neutropenia que condujo a la muerte en 21 de los casos. Como vemos, no se trata de un medicamento tan inofensivo como en un principio se creía, y que, por lo tanto, han de tomarse las precauciones necesarias durante su empleo. De igual modo que con las sulfamidas, la agranulocitosis por el tiouracilo puede presentarse poco después de iniciada la terapéutica, o bien cuando han transcurrido varias semanas de tratamiento. Según refieren LAHEY y colaboradores, la duración del tratamiento, la cantidad diaria y la dosis total no son factores determinantes en la producción de agranulocitosis por el tiouracilo; en efecto, está bien establecido que las alteraciones hemáticas durante la administración de tiouracilo pueden ocurrir en cualquier momento de la terapéutica, y que, incluso, existen casos de agranulocitosis aparecidos hasta una semana después de haber terminado el tratamiento. Puede decirse, en general, que los casos de agranulocitosis van precedidos de alguna otra manifestación tóxica de las imputadas al tiouracilo; la demostración no ya de una agranulocitosis, sino de una leucopenia marcada debe incitar a la suspensión inmediata de la administración de la droga, con lo que se consigue en la mayor parte de los casos la normalización de la fórmula y recuento de los leucocitos, pudiéndose reanudar la terapéutica después de dejar pasar unos cuantos días, aunque en algunos casos la nueva administración del preparado puede volver a producir fenómenos tóxicos. Es lo más prudente realizar de vez en cuando recuentos leucocitarios, para en el caso de observarse una tendencia leucopénica suspender la administración del tiouracilo y en todo caso evitar dosificaciones excesivas, procurando dar la dosis mínima de mantenimiento.

Ahora bien, aceptado uno u otro mecanismo de producción de la agranulocitosis por la administración de uno de dichos fármacos, quedamos por aclarar el mecanismo por el cual se produce la leucopenia y la disminución o desaparición de los granulocitos de la sangre circulante. Estas alteraciones hemáticas pueden producirse bien porque disminuya la leucopoyesis en la médula ósea, bien porque los leucocitos ya formados no pasen a la sangre circulante o porque se destruyan de un modo acelerado fuera de la médula ósea. Ante un caso de agranulocitosis aguda, en el que vemos que en poco tiempo los neutrófilos se reducen enormemente e incluso no pueden contarse en la fórmula, no podemos pensar que esto sea la consecuencia directa de un fracaso súbito de la médula ósea, puesto que aunque, efectivamente dejara bruscamente de funcionar, sin embargo, no habría motivos para que los neutrófilos desaparecieran de la sangre circulante,

cuya vida se calcula que es, aproximadamente, de unos dos o tres días. Habría, por tanto, que pensar en que o bien se destruyen rápidamente los leucocitos o que éstos se movilizan fuera de la sangre circulante. La primera posibilidad no nos parece probable ni mucho menos; en cambio, existe una evidente similitud entre la agranulocitosis aguda y el cuadro del choque anafiláctico, o, como razonadamente sostiene JIMÉNEZ DÍAZ, con el fenómeno de Sanarelli-Schwarzmann. Es decir, la producción de un choque tóxico provocaría la leucopenia y la caída de los neutrófilos. Pero es que además en todos los casos de agranulocitosis existen alteraciones más o menos marcadas en la médula ósea demostrables histológicamente.

En la granulopoyesis normal u homoplástica hay una formación continua de granulocitos maduros circulantes a partir de los elementos mieloides de la médula ósea. Los leucocitos neutrófilos se producen extravascularmente, y en cuanto maduran, son capaces de movimientos ameboides activos que les permite atravesar la pared vascular y llegar a la sangre circulante. El mecanismo fisiopatológico de la agranulocitosis en el hombre no se conoce de una manera definitiva, y aunque gran parte de nuestros conocimientos se basan en el material histopatológico de la médula ósea obtenido durante la vida o en la necropsia, debe ponerse en marcha, como sostienen LIMARZI y RICEWASSER, un método fisiológico adecuado para el estudio detallado de las células de la médula en condiciones normales y patológicas y el efecto de sustancias químicas y medicamentos sobre los mecanismos de proliferación, maduración y liberación de las células medulares.

Se han descrito en la agranulocitosis varios tipos de aspectos medulares. FITZ-HUGH y KRUMBHAAR fueron los primeros en señalar la existencia de médulas correspondientes a enfermos de agranulocitosis, en las que se veía una granulopoyesis normal e incluso hiperplástica, con una inmadurez muy marcada por el estadio mieloblástico, y designaron a estos estados con el nombre de "detención de la maduración" de los granulocitos. Para explicar este fenómeno, CUSTER señaló que el fracaso en la proliferación de los mieloblastos para diferenciarse en mielocitos y éstos a su vez en leucocitos neutrófilos, podría ser la consecuencia de la anulación funcional en dichos casos de un factor intrínseco de la maduración, y por su lado, JAFFÉ tiene la impresión de que no se trata de un fracaso de la proliferación de las células más inmaduras de la serie mieloide, sino que lo que ocurre es que, aunque proliferan, no llegan a madurar completamente, porque degeneran. PLUM estudió la médula ósea durante la recuperación de la granulopenia por el piramidón, y observó una disminución gradual en el espacio de pocos días del número de células inmaduras mieloides, lo que se acompañaba de un aumento relativo en el número de

granulocitos maduros; cuando el proceso era más intenso, desaparecían progresivamente los granulocitos maduros, y en los casos fatales de agranulocitosis, la médula ósea mostraba una hipoplasia evidente de los elementos mieloides; no había, pues, signos de detención de la maduración, sino más bien una deplección gradual de los elementos mieloides, lo que llamó la "parálisis de la granulopoyesis", siendo así posible que al no formarse nuevas células de la serie granulocítica, sea la médula hipo celular.

Un estudio concienzudo de la médula ósea en la agranulocitosis se debe a ROHR, quien describió varios grados de intensidad de la agranulocitosis con diferentes tipos medulares: 1) Casos graves con aplasia completa granulopoyética y proliferación marcada de las células reticulares, linfoides y plasmáticas. 2) Casos moderadamente graves, en los que la médula revela un aspecto hiperplásico con detención de la maduración en el estadio de promielocito y mielocito; y 3) Casos leves con médula ósea esencialmente normal, siendo el único trastorno cierta reducción de los metamielocitos y formas en banda.

Como vemos, existe una marcada diferencia de opinión en relación con el mecanismo y tipo del aspecto celular de la médula ósea que se observa en los casos de agranulocitosis. Hay que resaltar el hecho de que el aspecto celular en la agranulocitosis varía con la intensidad del proceso tóxico y la cantidad de lesión en los elementos granulocíticos de la médula ósea y que los hallazgos clínicos y el cuadro sanguíneo periférico no reflejan el estado de la médula ósea.

Para conocer el mecanismo de la agranulocitosis nos faltaría saber exactamente si la maduración de los granulocitos y su liberación en la sangre periférica son dos mecanismos totalmente distintos e independientes, porque en realidad nada sabemos sobre los estímulos que provocan la maduración, aunque quizás sean los mismos que los que intervienen en la movilización. Los leucocitos llegan a la sangre circulante en virtud del estímulo que representan el ácido nucleico y sus productos de desdoblamiento, tales como la adenina y guanina, que se producen por la destrucción de los leucocitos, bien de los leucocitos seniles, como pretenden algunos autores, o por la destrucción de algunos leucocitos maduros antes de salir de la médula. Es posible que el ácido nucleico y sus derivados no sean las únicas sustancias necesarias para la liberación de los granulocitos, y a este respecto PARKER y KRACKE encontraron una disminución de la glutatona reducida en la sangre y médula ósea de conejos con agranulocitosis por el benzeno, un exceso de la misma sustancia en la sangre de leucémicos y una cantidad normal en los sujetos con leucocitosis fisiológica.

La agranulocitosis sería, pues, un proceso en

el cual faltarían simultánea o independiente mente los factores de maduración y movilización al lado de una desaparición brusca de los leucocitos de la sangre circulante, y no de destrucción, como, entre otros, pretenden GARGILL y LESSES y LAWRENCE. El estado de la médula ósea nos indicaría una afectación más o menos profunda de los elementos mieloides, dependiendo quizás esto de la forma en que se ha presentado la agranulocitosis, pues, a nuestro juicio, es indudable que no pueden paragonarse los cuadros de agranulocitosis aparecida inmediatamente después de la administración de la droga con aquellos otros que llevan tomando mucho tiempo dicho producto, ya que el choque hiperérgico que se desarrolla en aquéllos no afecta más que a los leucocitos de la sangre circulante, pero no a los elementos jóvenes de la serie granulocítica, por lo que obtendríamos un aspecto medular normo o hiperplástico, mientras que en los otros casos la administración persistente de la droga podría provocar una aplasia medular, mostrando células muy primitivas, por fenómenos carenciales, actuando a través de la intervención de ciertos factores sobre la leucopoyesis normal, como dijimos al referirnos a las sulfonamidas, o bien directamente por acción tóxica sobre los elementos mieloides o por interferencia con los sistemas enzimáticos propios de las células medulares. En efecto, estudios muy interesantes de WILLIAMS y colaboradores hechos con tiouracilo en ratas y en sujetos humanos, demostraron en la sangre que las células contenían una cantidad siete veces mayor que el plasma y dos veces más los hematíes que los leucocitos, pero, sin embargo, la cantidad media por célula era mucho mayor en las blancas que en las rojas; en la autopsia de enfermos tratados con dicho producto pudo demostrarse que era la médula ósea uno de los tejidos del cuerpo que contenían mayor cantidad. Esta predilección del tiouracilo por las células blancas ha sido confirmada recientemente por LIMARZI y colaboradores, quienes observaron un enfermo con leucemia mieloide crónica que presentó una leucopenia neutropénica extrema consecutiva a la administración de grandes dosis de tiouracilo; había en la necropsia una infiltración leucémica mínima en los órganos y aplasia completa de los elementos neutrófilos de la médula ósea. En conexión con esto son interesantes los experimentos de WARREN, demostrando que el tiouracilo a la concentración de 100 mgr. por 100 produce una inhibición pequeña, pero indiscutible, de la respiración de las células de la médula ósea, siendo más marcado el efecto sobre los elementos mieloides, y señala que las células medulares más inmaduras de la serie granulocítica, principalmente los mielocitos, se afectaban más intensamente o eran más sensibles a la acción del tiouracilo.

En conjunto, podemos concluir diciendo que en la agranulocitosis se produce un choque hi-

perérgico a consecuencia de una sensibilización previa y desencadenamiento ulterior por productos o toxinas bacterianas, sustancias químicas o medicamentos, y cuya producción puede favorecerse en sujetos menos sensibles por la acción tóxico-carencial directa o indirectamente sobre la médula ósea, y si establezco la distinción de sujetos menos sensibles es porque no puede olvidarse, en primer lugar, que las mujeres padecen con más frecuencia la enfermedad, y en segundo término, la importancia del factor genotípico (casos en hermanos de GOETZ, BICKEL, etc.), de lo que es un ejemplo muy demostrativo la comunicación de SAMSON, quien tuvo un caso de agranulocitosis fatal en una niña al tratarla con sulfotiazol por una neumonía, y cuya hermana murió también de agranulocitosis y a la misma edad en una época en que todavía no se habían introducido las sulfonamidas.

BIBLIOGRAFIA

- ALLEN, R. L. y JACKSON, J. E.—*M. Bull. Vet. Admin.*, 19, 460, 1943.
 ARROWSMITH, W. R., BINKLEY, B. y MOORE, C. V.—*Ann. Int. Med.*, 21, 323, 1944.
 ASTWOOD, E. B.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 122, 78, 1943.
 ASTWOOD, E. B.—*J. Clin. Endocrinol.*, 4, 229, 1944.
 AXELROD, A. E., GROSS, P., BOSSE, M. D. y SWINGLE, K. F.—*J. Biol. Chem.*, 19, 460, 1943.
 BAKER, B. A. y FENNER, F.—*M. J. Australia*, 1, 347, 1943.
 BAKER, B. A. y FENNER, F.—*Bull. War. Med.*, 4, 166, 1943.
 BARLING, B.—*Lancet*, 1, 503, 1944.
 BARLOW, C. H.—*Brit. Med. J.*, 1, 669, 1941.
 BARR, D. P. y SHORR, E.—*Ann. Int. Med.*, 23, 754, 1945.
 BARTELS, E. C.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 125, 24, 1944.
 BARTELS, E. C.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 129, 932, 1945.
 BEIERWALTES, W. H. y STURGIS, C. C.—*Amer. J. Med. Sci.*, 212, 513, 1946.
 BENJAMIN, J. E. y BIEDERMAN, J. B.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 103, 161, 1934.
 BERG, S. y HOLTZMAN, M.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 110, 370, 1938.
 BETHELL, F. H., STURGIS, C. C., MALLORY, O. T. y RUNDLES, R. W.—*Arch. Int. Med.*, 74, 131, 1944.
 BETHELL, F. H., STURGIS, C. C., RUNDLES, R. W. y MEYERS, M. C.—*Arch. Int. Med.*, 76, 380, 1946.
 BILLINGS, F. T. y WOOD, W. B.—*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 49, 314, 1941.
 BLUE, J. A.—*Amer. J. Med. Sci.*, 207, 453, 1944.
 BOLAND, E. W., HEADLEY, N. E. y HENCH, P. S.—*Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 21, 197, 1946.
 BOLTON, V. L.—*J. Lab. Clin. Med.*, 20, 1199, 1935.
 BUTT, E. M., HOFFMAN, A. M. y SOLL, S. N.—*Arch. Int. Med.*, 64, 26, 1939.
 CAMPBELL, C. J., BROWN, R. A. y EMMET, A. D.—*J. Biol. Chem.*, 152, 483, 1944.
 CANTOR, M. M. y SCOTT, J. W.—*Science*, 100, 545, 1944.
 CARLEY, P. S. y REID, P. E.—*Urol. Cutan. Rev.*, 46, 19, 1942.
 CARTWRIGHT, J. E., WINTROBE, M. M., BUSHKE, W. H., FOLLISS, R. H., SUKSTA, A. y HUMPHREYS, S.—*J. Clin. Invest.*, 24, 268, 1945.
 CATARINICH, F. y HURLEY, J. J.—*M. J. Australia*, 1, 511, 1943.
 CLIMENTKO, D. R.—*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 32, 823, 1935.
 CRUZ COKE, E., ROJAS MUGICA, G. y DÍAZ DE VALDÉS, H.—*Rev. Méd. Chile*, 73, 223, 1945.
 CURRY, J. J.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 119, 1502, 1941.
 CUSTER, R. P.—*Am. J. Med. Sci.*, 186, 507, 1935.
 DAFT, F. S., ASHBURN, L. L. y SEBRELL, W. H.—*Science*, 96, 321, 1942.
 DAFT, F. S., ASHBURN, L. L., SPICER, S. S. y SEBRELL, W. H.—*Pub. Health Rep.*, 57, 217, 1942, y 57, 1559, 1942.
 DAFT, F. S. y SEBRELL, W. H.—*Pub. Health Rep.*, 58, 1542, 1943.
 DAMESHEK, W. y COLMES, A.—*J. Clin. Invest.*, 15, 85, 1936.
 DAMESHEK, W. y WOLFSON, L. E.—*Am. J. Med. Sci.*, 203, 819, 1942.
 DAMESHEK, W.—*Leukopenia and Agranulocytosis*. New York, 1944.
 DARLING, R. C., PARKER, F. y JACKSON, H.—*Am. J. Path.*, 12, 1, 1936.
 DAY, P. L., LANGSTON, W. C. y SHUKERS, C. F.—*J. Nutrit.*, 9, 637, 1935.
 DAY, P. L., LANGSTON, W. C. y DARBY, W. J.—*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 38, 860, 1938.
 DAY, P. L., DARBY, W. J. y LANGSTON, W. C.—*J. Nutrit.*, 17, 13, 1939.
 DAY, P. L., LANGSTON, W. C., DARBY, W. J., WAHLIN, J. G. y MIMS, V.—*J. Exp. Med.*, 72, 463, 1940.

- DAY, P. L., MIMS, V., TROTTER, J. R., STOCKSTAD, E. L. R., HUTCHINGS, B. L. y SLOANE, N. H.—J. Biol. Chem., 157, 423, 1945.
- DENNIS, E. W.—J. Exp. Med., 57, 993, 1933.
- DE VRIES, S. I.—Nederl. tijdschr. v. geneesk., 77, 4443, 1933.
- DIAMOND, J. L.—M. Bull. Vet. Admin., 18, 424, 1943.
- DOWLING, H. F., HARTMAN, C. R., SUGAR, S. J. y FELDMAN, H. A.—Journ. Am. Med. Ass., 117, 824, 1941.
- DOWRIE, J. O. y ABRAMSON, M. H.—J. Pediat., 24, 176, 1944.
- EATON, J. C.—Lancet, 1, 171, 1945.
- ELVEHJEN, C. A.—Science, 97, 12, 1943.
- EMBLETON, D.—Proc. Roy. Soc. Med., 30, 980, 1937.
- ENDICOTT, K. M., KORNBERG, A. y DAFT, F. S.—Pub. Health. Rep., 59, 49, 1944.
- ESTOL BALEZTENA, M. M.—Prensa Méd. Arg., 31, 85, 1944.
- FAVORITE, G. O., REINER, L. y LONDON, R.—J. Lab. Clin. Med., 29, 899, 1944.
- FERRER, M. I., SPAIN, D. M. y CATHCART, R. T.—Journ. Am. Med. Ass., 127, 646, 1945.
- FINLAND, M., STRAUSS, E. y PETERSON, O. L.—Journ. Am. Med. Ass., 116, 2641, 1941.
- FINLAND, M., PETERSON, O. L. y GOODWIN, R. A.—Ann. Int. Med., 17, 920, 1942.
- FIORI, W. M. y POTI, E. J.—Ann. Surg., 114, 663, 1941.
- FISCHER, C. C. y ARGENTY, H. A.—Arch. Pediat., 58, 97, 1941.
- FISHBERG, E. H. y VORZIMER, J.—Journal. Am. Med. Ass., 128, 13, 1945.
- FITZ-HUGH, T. y KRUMBHAAR, E. B.—Am. J. Med. Sci., 183, 104, 1932.
- FITZ-HUGH, T.—Am. J. Clin. Path., 7, 524, 1937.
- FITZ-HUGH, T.—Journ. Am. Med. Ass., 111, 1643, 1938.
- FLINK, E. B. y BRATRUD, T. E.—Minnesota. Med., 26, 898, 1943.
- FLIPPIN, H. F., ROSE, S. B., SCHWARTZ, L. y DOMM, A. H.—Am. J. Med. Sci., 201, 585, 1941.
- FORKNER, C. E.—Journ. Am. Med. Ass., 115, 126, 1940.
- FRANKS, A. G. y DAVIS, M. I. J.—Am. J. Syph. Gonor. ven. Dis., 27, 314, 1943.
- FRIED, B. M. y DAMESHEK, W.—Arch. Int. Med., 49, 94, 1932.
- FRIST, T. F.—Bull. War. Med., 5, 150, 1944.
- GABRILOVE, J. L. y KERT, M. J.—Journ. Am. Med. Ass., 124, 504, 1944.
- GARGILL, S. L. y LESSES, M. F.—Journ. Am. Med. Ass., 127, 890, 1945.
- GEEVER, E. F.—Am. J. Med. Sci., 207, 331, 1944.
- GESSLER, C. N.—South. Med. J., 37, 365, 1944.
- GOLDSMITH, E. D., GORDON, A. S., FINKELSTEIN, G. y CHARIPPER, H. A.—Journ. Am. Med. Ass., 125, 847, 1944.
- GONZÁLEZ CALVO, V.—Rev. Clin. Esp., 13, 20, 1944.
- GORDON, W. H.—J. Oklahoma M. A., 36, 376, 1943.
- GRAINGER, A., GREGSON, D. A. y PEMBERTON, H. S.—Brit. Med. J., 2, 343, 1945.
- GRANT, A.—Brit. Med. J., 1, 557, 1944.
- GROEN, J. y GELDENMAN, C. J.—Nederl. tijdschr. Geneesk., 78, 344, 1934.
- HALER, D.—Brit. Med. J., 1, 382, 1944.
- HALL, W. H. y SPINK, W. W.—Journ. Am. Med. Ass., 123, 125, 1943.
- HANSEN, A. B. y HOLTEN, C.—Acta Med. Scandinav., 78, 599, 1936.
- HARRIS, W. H. y SCHATTENBERG, H. J.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 31, 843, 1934, y 31, 847, 1934.
- HEILIG, R. y VISVESWAR, S. K.—Journ. Am. Med. Ass., 122, 591, 1943.
- HEILMEYER, L.—Tratado de Medicina Interna de v. Bergmann. Tomo II, 1946.
- HELDT, T. J. y GODER, G. A.—J. Nerv. Ment. Dis., 98, 248, 1943.
- HETTMIG, R. A. y STURGIS, C. C.—J. Michigan. M. Soc., 42, 959, 1944.
- HERLITZ, C. W.—Acta Paediat., 29, 1, 1941.
- HERZ, L.—J. Lab. Clin. Med., 20, 33, 1934.
- HILL, F. W., NORRIS, L. C. y HENSER, G. F.—J. Nutrit., 28, 175, 1944.
- HIMSWORTH, H. P.—Lancet, 2, 465, 1943.
- HIMSWORTH, H. P., SHARPEY-SCHAFFER, E. P., EVANS, H. y JOLL, C.—Brit. Med. J., 1, 852, 1944.
- HOFFMAN, A. M., BUTT, E. M. y HICKEY, N. G.—Journ. Am. Med. Ass., 102, 1213, 1934.
- HOGAN, A. G. y PARROTT, E. M.—J. Biol. Chem., 132, 507, 1940.
- HOLTEN, C., NIELSEN, H. E. y TRANSBOL, K.—Ugesker, Laeg., 155, 245, 1934.
- HUTCHINGS, B. L., BOHONOS, N., HEGSTED, D. M., ELVEHJEN, C. A. y PETERSON, W. H.—J. Biol. Chem., 140, 681, 1941.
- HUTCHINGS, D. L., BOHONOS, N. y PETERSON, W. H.—J. Biol. Chem., 141, 521, 1941.
- IVES, R. F.—Ann. Int. Med., 12, 882, 1938.
- JACOBSON, E. y ABEL, W.—Dtsh. Med. Wschr., 59, 371, 1933.
- JAFFÉ, R. H.—Journ. Am. Med. Ass., 107, 124, 1936.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Lecciones de Patología Médica. Tomo IV. 1940.
- JOHNSON, S. A. M.—Journ. Am. Med. Ass., 122, 668, 1943.
- KALM, J. y STOCK, R. P.—Journ. Am. Med. Ass., 126, 338, 1944.
- KATO, K., SHERMAN, M. S. y CANNON, P. R.—J. Pediat., 22, 432, 1943.
- KENNEDY, P. C. y FINLAND, M.—Journ. Am. Med. Ass., 116, 295, 1941.
- KLOSTER, J.—Acta Med. Scandinav., 78, 595, 1936.
- KORNBERG, A., DAFT, F. S. y SEBRELL, W. H.—Science, 98, 220, 1943.
- KOTEREN, P.—Journ. Am. Med. Ass., 126, 833, 1944.
- KRACKE, R. R.—Am. J. Clin. Path., 1, 385, 1931.
- KRACKE, R. R.—Am. J. Clin. Path., 2, 11, 1932.
- KRACKE, R. R.—Arch. Int. Med., 49, 709, 1932.
- KRACKE, R. R. y PARKER, F. P.—J. Lab. Clin. Med., 19, 799, 1934.
- KRACKE, R. R.—Journ. Am. Med. Ass., 111, 1255, 1933.
- KRACKE, R. R.—South. Med. J., 37, 90, 1944.
- KUGEL, V. H. y SCHNITKER, N. A.—Ann. Int. Med., 23, 1001, 1945.
- KUNDE, M. M., HERWICK, R. P., LEARNER, A. y STERNBACK, M.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 32, 1121, 1935.
- LAHEY, F. H., BARTLES, E. C., WARREN, S. y MEISSNER, W. A.—Surg. Gyn. Obst., 81, 425, 1945.
- LANA MARTÍNEZ, F.—Med. Esp., 4, 383, 1940.
- LANDSTEINER, K. y VAN DER SCHEER, J.—J. Exper. Med., 57, 633, 1933.
- LANGSTON, W. C., DARBY, W. J., SHUKERS, C. F. y DAY, P. L.—J. Exper. Med., 68, 923, 1938.
- LARSON BORG—Ugeskr. Laeg., 96, 430, 1934.
- LAWRENCE, J. S.—Journ. Am. Med. Ass., 116, 478, 1941.
- LEDERER, M. y ROSENBLATT, P.—Journ. Am. Med. Ass., 119, 8, 1942.
- LEE, R. V.—Journ. Am. Med. Ass., 126, 630, 1944.
- LIBRACH, I. M. y CRONIN, R. G.—Brit. Med. J., 2, 897, 1946.
- LIMARZI, L. R. y MURPHY, I. G.—J. Lab. Clin. Med., 20, 616, 1935.
- LIMARZI, L. R. y RICEWASSER, H.—Am. J. Clin. Path., 16, 306, 1946.
- LIMARZI, L. R., PIRANI, C. L. y KULASAVAGE, R. J.—Proc. Central Soc. Clin. Res., 18, 18, 1945.
- LINSELL, D.—Brit. Med. J., 2, 597, 1944.
- LLOYD, V. E., ERSKINE, D. y JOHNSON, A. G.—Lancet, 1, 1305, 1938.
- LONG, P. H., HAVILAND, J. W., EDWARDS, L. B. y BLISS, E. A.—Journ. Am. Med. Ass., 115, 365, 1940.
- LOZINSKI, E. y SIMINOVITCH, J.—Canad. M. A. J., 51, 422, 1944.
- MADISON, F. W. y SQUIER, T. L.—Journ. Am. Med. Ass., 101, 2076, 1933, y 102, 755, 1934.
- MCGAVACK, T. H., GERL, A. J., VOGEL, M. y SCHWIMMER, D.—J. Clin. Endocrinol., 4, 249, 1944.
- MCGAVACK, T. H., LOMBARDI, A. y SCHWIMMER, D.—Bull. New York Med. Coll., 8, 1, 1945.
- MCGIBBON, C. y GLYNN-HUGHES, F.—Lancet, 1, 173, 1943.
- MCNAMARA, F. P. y J. IOWA, M.—Soc., 35, 58, 1943.
- MENTEN, M. L. y GRAFF, E.—Am. J. Med. Sci., 211, 666, 1946.
- MEREDITH, W. C., DOUGLAS, A. H. R. y FINK, H.—Us. Nav. M. Bull., 43, 1017, 1944.
- MEYER, A.—Dtsh. Med. Wschr., 57, 226, 1931.
- MEYER, A. H.—California West Med., 61, 54, 1944.
- MEYER, O. O. y THEWLIS, E. W.—J. Clin. Invest., 13, 437, 1934.
- MILLER, D. K.—Science, 80, 320, 1934.
- MILLER, D. K. y RHODES, C. P.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 36, 367, 1937, y 36, 654, 1937.
- MITCHELL, H. K., SNELL, E. E. y WILLIAMS, R. J.—J. Am. Chem. Soc., 63, 2284, 1941.
- MOLLONEY, W. y VIDOLI, M.—Am. J. Clin. Path., 13, 317, 1943.
- MOORE, F. D.—Journ. Am. Med. Ass., 130, 315, 1946.
- MOORE, J. E.—The modern Threatment of Syphilis, 1938.
- MORGAN, J. R. y DETTWEILER, H. H.—J. Lab. Clin. Med., 25, 275, 1939.
- NUSSEY, A. M.—Brit. Med. J., 2, 745, 1944.
- PALMER, M. V.—Ann. Int. Med., 22, 3, 1945.
- PARK, R. G.—Lancet, 1, 18, 1944.
- PARK, R. G.—Lancet, 1, 401, 1944.
- PASHKIS, K. E., CANTAROW, A., RAKOW, A. E., WALKLIN, A. A. y TOURISH, W. J.—J. Clin. Endocrinol., 4, 170, 1944.
- PLUM, P.—Acta Med. Scandinav., 78, 605, 1936.
- PLUM, P.—Clinical and experimental Investigations in Agranulocytosis with special reference to the etiology, 1937.
- PLUMMER, E. N. y WHEELER, C.—Am. J. Med. Sci., 207, 175, 1944.
- RANDALL, C. L.—Journ. Am. Med. Ass., 102, 1137, 1934.
- RAWLS, W. B.—Am. J. Med. Sci., 192, 175, 1936.
- RAWLS, W. B.—New York State S. Med., 44, 626, 1944.
- REVENO, W. S.—Journ. Am. Med. Ass., 126, 153, 1944, y 128, 6, 1945.
- RICCI, F. C.—Arch. Ital. Otol., 46, 401, 1934.
- RINKOFF, S. S. y SPRING, M.—Ann. Int. Med., 15, 89, 1941.
- RISER, W. H.—Michigan State Coll. Vet., 3, 131, 1943.
- RODRIGUEZ y RODRIGUEZ, A.—Medicina, 12, 491, 1944.
- ROHR, K.—Das menschliche Knochenmark, 1940.
- ROSE, E. y McCONNELL, J.—Am. J. Med. Sci., 208, 561, 1944.
- ROSENTHAL, N. y VOGEL, P.—Journ. Am. Med. Ass., 113, 584, 1939.
- RUBINSTEIN, M. A.—Am. J. Clin. Path., 14, 540, 1944.
- SAMSON, N.—Journ. Am. Med. Ass., 115, 260, 1940.
- SCHULTZ, W.—Dtsh. Med. Wschr., 48, 1495, 1922.
- SCHWARTZ, W. F., GARVIN, C. F. y KOLETSKY, S.—Journ. Am. Med. Ass., 110, 368, 1938.
- SCOTT, M. L., NORRIS, L. C., HENSER, J. F., BRUCE, W. F., COOVER, H. W., BELLAMY, W. D. y GUNSALUS, J. C.—J. Biol. Chem., 154, 713, 1944.
- SCOTT, M. L., NORRIS, L. C., HENSER, J. F. y BRUCE, W. F.—J. Biol. Chem., 158, 291, 1945.
- SHARP, E. A., VONDER HEIDE, E. C. y WALTER, J. G.—Journ. Am. Med. Ass., 124, 734, 1944.
- SMITH, E. y MACK, L.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 32, 1623, 1935.
- SNELL, E. E. y PETERSON, W. H.—J. Bacteriol., 39, 273, 1940.
- SPICER, S. S., DAFT, F. S., SEBRELL, W. H. y ASHBURN, L. L.—Pub. Health. Rep., 57, 1559, 1942.
- STAUB, H. y BUCHER, K.—Schweiz. Med. Wschr., 73, 904, 1943.
- STENN, F.—J. Lab. Clin. Med., 20, 1150, 1935.
- STOCKSTAD, E. L. R.—J. Biol. Chem., 139, 475, 1941.

- SUTHERLAND, M. E.—*Lancet*, 1, 1208, 1939.
 SUTLIFF, W. D., HELPERN, M., GRIFFITH, G. y BROWN, H.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 121, 307, 1943.
 SWEENEY, J. S. y ALLDAY, L. E.—*Ann. Int. Med.*, 13, 1241, 1940.
 THADDEA, R.—*Dtsch. Med. Wschr.*, 67, 1208, 1941.
 THOMAS, A. J.—*Brit. Med. J.*, 2, 899, 1946.
 TOTTER, J. R. y DAY, F. L.—*J. Biol. Chem.*, 147, 257, 1943.
 TOTTER, J. R. y SHUKERS, C. F.—*J. Biol. Chem.*, 152, 147, 1944.
 TREVETT, G. I., NELSON, R. A. y LONG, P. H.—*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 49, 303, 1941.
 URBACH, E. y GOLDBURGH, H. L.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 131, 893, 1946.
 VAN DYKE, H. B.—*Ann. New York Acad. Sc.*, 44, 477, 1943.
 VAN WINKLE, W., HARDY, S. M., HAZEL, G. R., HINES, D. C., NEWCOMER, H. S., SHARP, E. A. y SISK, W. N.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 130, 343, 1946.
 VILTER, C. F. y BLANKENHORN, M. A.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 126, 691, 1944.
 VILTER, R. W., SCHIRO, H. S. y SPIES, L. D.—*Nature*, 154, 388, 1940.
 WAISMAN, H. A. y ELVEHJEN, C. A.—*J. Nutrit.*, 26, 361, 1943.
 WAISMAN, H. A., RASMUSSEN, A. F., ELVEHJEN, C. A. y CLARK, P. F.—*J. Nutrit.*, 26, 205, 1943.
 WARREN, C. O.—*Science*, 102, 174, 1945.
 WATKINS, C. H.—*Proc. Staff. Meet Mayo Clin.*, 8, 713, 1933.
 WEEDUM, A. G.—*J. Infect. Dis.*, 70, 173, 1942.
 WEINBERG, H. B.—*J. Iowa M. Soc.*, 34, 63, 1944.
 WHITE, G. E.—*Canad. M. A. J.*, 49, 317, 1943.
 WILLIAMS, R. H. y BISSELL, G. W.—*New England J. Med.*, 229, 97, 1943.
 WILLIAMS, R. H., KAY, G. A. y JANDORF, B. J.—*J. Clin. Invest.*, 23, 613, 1944.
 WILLIAMS, R. H. y CLUTE, H. M.—*New England J. Med.*, 230, 637, 1944, y *Journ. Am. Med. Ass.*, 128, 2, 1945.
 WILLIAMS, R. H.—*Arch. Int. Med.*, 74, 479, 1944.
 WILSON, S. J.—*J. Kansas M. Soc.*, 36, 500, 1935.
 WILSON, H. E., DOAN, C. A., SASLAW, S. y SCHWAB, J. L.—*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 50, 341, 1942.
 WOSKA, P. H. y BRAUN, L.—*J. Lab. Clin. Med.*, 30, 779, 1945.
 WRIGHT, L. D. y WELCH, A. D.—*Science*, 98, 179, 1943.
 WRIGHT, L. D. y WELCH, A. D.—*J. Nutrit.*, 27, 55, 1944.
 YOUNG, C. J.—*Brit. Med. J.*, 2, 105, 1937.
 ZINNIGER, P.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 102, 518, y 1420, 1934.

ORIGINALS

HIPEREXCITABILIDAD DE NEURONAS MOTORAS PRODUCIDA POR AISLAMIENTO PARCIAL DE AREAS DE LA CORTEZA CEREBRAL

S. OBRADOR ALCALDE

Instituto de Investigaciones Médicas, Madrid. Director:
Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Uno de los hechos más dominantes en la Fisiología y Fisiopatología del sistema nervioso es la modificación que ocurre en un nivel o sistema de neuronas cuando se lesionan sus conexiones nerviosas. Todos los conceptos fundamentales de liberación, aislamiento, choque nervioso, etc., se basan en los cambios observados en porciones lesionadas y aisladas del sistema nervioso. La jerarquía de funciones postulada en el sistema nervioso central por HUGHLINGS JACKSON estaba también asentada en la disolución que ocurre, según la terminología jacksoniana, cuando como consecuencia de una lesión destructiva de los niveles más superiores aparece un aumento de actividad de los niveles más inferiores al quedar liberados de las influencias superiores.

Un gran número de hechos experimentales demostrando la hipersensibilidad o sensibilización para los estímulos químicos que aparece en las estructuras privadas de sus conexiones nerviosas, han servido al Prof. WALTER B. CANNON para formular en 1939 una ley de denervación que dice: "Cuando en una serie de neuronas eferentes se destruye una unidad se desarrolla en las estructuras aisladas una irritabilidad aumentada para los agentes excita-

dores, siendo el efecto mayor en la parte directamente denervada". Esta hipersensibilidad o sensibilización, consecutiva a la denervación o separación de los elementos nerviosos, ha sido demostrada por CANNON, ROSENBLUETH y colaboradores en diferentes estructuras periféricas y también en las neuronas de los ganglios simpáticos y en las neuronas centrales de la médula espinal.

La sensibilización de las células denervadas requiere unos días o semanas para alcanzar su grado máximo, y las células sensibilizadas no solamente son hipersensibles a los agentes químicos naturales (acetilcolina, etc.), sino también a otros agentes excitadores. En el caso de las neuronas espinales, sensibilizadas por hemisección medular, veía CANNON la hiperreactividad empleando inyecciones de estricnina, acetilcolina, asfixia, etc. En animales, después de extirpaciones cerebrales, y en el hombre con lesiones del lóbulo frontal, han visto también FISHER y STAVRAKY (1944) una sensibilización con inyecciones de acetilcolina y acetilbetametilcolina que se manifestaba por síntomas autonómicos (dilatación pupilar, palidez, etc.) y motores (aumento de espasticidad, exacerbación de reflejos, etc.) en las porciones del cuerpo afectadas por la lesión central.

La sensibilización de las neuronas corticales no ha sido claramente demostrada. CANNON citaba unas experiencias de BARD con extirpación en gatos de toda la corteza cerebral respetando solamente el área motora, y algún tiempo después, antes de sacrificar a los animales, la estimulación eléctrica de la corteza residual mostraba una disminución del umbral y una mayor tendencia a la descarga posterior cuando