

LA UTILIZACION CLINICA DEL ACIDO EPSILON-AMINOCAPROICO

Dr. FRANK WEILBAUER *

Facultad de Medicina, Universidad Central, Quito

En 1953 Okamoto descubrió en el Japón que el ácido épsilon-aminocaproico (EACA) era capaz de inhibir la acción fibrinolítica de la plasmina **in vitro**. Se sucedieron múltiples investigaciones farmacológicas, que llevaron a las primeras publicaciones del efecto clínico de esta substancia en 1960-1961, relacionadas especialmente con el control de hemorragias urinarias y obstétricas. Desde entonces, el campo de aplicaciones del EACA se ha ampliado considerablemente, no sólo en las diátesis hemorrágicas asociadas a fibrinólisis patológica, sino también en trastornos hemorrágicos que no presentan una relación causal con este mecanismo. También ha transcurrido suficiente tiempo para la mejor apreciación de los peligros y contraindicaciones de esta terapéutica.

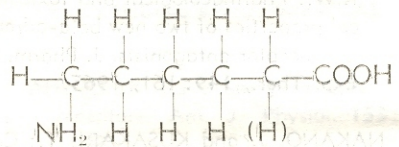
La experiencia que se va a presentar en el presente trabajo se extiende desde los años 1962 a 1967. Ha sido acumulada principalmente en el Hospital Militar de Quito y en el Servicio de Hematología de la Cruz Roja Ecuatoriana. Los trabajos de laboratorio han sido realizados también en los laboratorios de estos Servicios. La mayor parte del EACA utilizado, ha sido proporcionado gentilmente por los Laboratorios Lederle con el nombre de Amicar. **

* Director del Servicio de Hematología del Banco de Sangre, de la Cruz Roja Ecuatoriana, Quito.

** Agradecemos al Dr. Cecilio de Vega, Coordinador Científico de Cyanamid International.

FARMACOLOGIA

El EACA es una substancia cristalina blanca, soluble en agua, cuya fórmula química está emparentada con la lisina.



(NH₂) = lisina

ácido épsilon-aminocaproico.

Se absorbe satisfactoriamente del tubo digestivo, pero puede emplearse también la vía intravenosa cuando se requieren niveles sanguíneos eficaces en corto tiempo. La droga se distribuye uniformemente por los espacios intra y extravascular, penetra en células y eritrocitos. El EACA se excreta por vía renal, y a las 12 horas de su administración, del 60 al 90% ha sido eliminado, sin sufrir modificaciones químicas.

Su principal acción farmacológica es la inhibición de la transformación del plasminógeno (profibrinolisisina) en plasmina (fibrinolisisina)¹, efectuada normalmente por activadores plasmáticos y tisulares, y en determinadas circunstancias, por quinasas bacterianas (p. ej. la estreptoquinasa) y por la uroquinasa, una enzima normalmente presente en la orina. La plasmina es la enzima proteolítica responsable de la eliminación de coágu-

los de vasos y tejidos, pero en cantidades grandes es capaz de destruir al fibrinógeno, al factor VIII (GAH) y al factor V (lábil, proacelerina). El activador fisiológicamente responsable de la actividad fibrinolítica, proviene en su mayoría de los endotelios vasculares^{2,3}, siendo liberado bajo condiciones de stress, en cuadros de coagulación intravascular, o farmacológicamente por acción de la adrenalina o de la cortisona. Varios tejidos son ricos en activadores: tiroides, riñón, útero, ovario, ganglios linfáticos, pulmón, suprarrenales, músculos, cerebro y corazón⁴, y la lesión de cualquiera de éstos puede liberar grandes cantidades localmente o hacia la circulación general.

Activadores (sanguíneos, tisulares, quinzas)

EACA.....

Plasminógeno---Plasmina---destrucción de fibrina, fibrinógeno, factor V, VIII

Mecanismo fibrinolítico. Lugares de inhibición por el ác. épsilon-aminocaproico.

Un nivel sanguíneo de EACA de 13 mg. por 100 ml. inhibe la activación del plasminógeno, mientras que un nivel diez veces más alto (usualmente no obtenido en la práctica) es requerido para inhibir a la plasmina ya activa⁵. Sin embargo, parece que cuando se suspende la producción de nueva plasmina, la existencia con anterioridad es destruida con bastante rapidez por la antiplasmina.

Fuera de su efecto antifibrinolítico, el EACA posee efectos anti-alérgicos, anti-inflamatorios y metabólicos⁶, incluyéndose entre estos últimos un efecto teratógeno en embriones de ra-

tas, por lo cual no se aconseja su uso durante los primeros meses del embarazo.

En estudios de toxicidad en animales, se ha podido demostrar la producción de hemorragias subendocárdicas a dosis altas. En el hombre, el principal peligro es el de la producción de trombosis, o extensión de trombosis anteriormente existentes, debido a la inutilización del mecanismo protector fisiológico. Los demás efectos secundarios son de menor importancia: hipotensión y mareos, diarrea, malestar abdominal, congestión nasal, efectos que han sido observados sólo ocasionalmente.

METODOS DE ESTUDIO

La mayoría de las indicaciones clínicas para la administración de EACA se basan en la demostración de una actividad fibrinolítica aumentada. Desgraciadamente, entre los múltiples métodos descritos, hasta ahora no disponemos de una técnica fácil, rápida y reproducible. En los casos de urgencia, en los que las decisiones terapéuticas no pueden demorarse (casos obstétricos p. ej.), nos hemos basado en la observación de la actividad fibrinolítica en sangre total, con el cuidado de diferenciar los casos severos de hipofibrinogenemias con una determinación semicuantitativa rápida del fibrinógeno (calor, diluciones de plasmas recalcificadas, FI-Test Hyl-and). En los demás casos se ha estimado la actividad fibrinolítica en plasmas recalcificados, FI-Test Hyl-plaquetas o por el tiempo de euglobulina (técnica de Buckel, 1958)⁷. En la mayoría de los casos se realizaron además el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial (Thrombofax Ortho) y, en determinados casos, contajes de plaquetas (en los primeros años por la técnica de Rees-Ecker, más recientemente por contraste de fases)

APLICACIONES CLINICAS

El EACA puede ser útil en cualquier alteración acompañada de hiperfibrinólisis generalizada. Esta complicación ocurre con alguna frecuencia en el post-operatorio de intervenciones torácicas, en obstetricia y urología, en algunas enfermedades malignas y en el transcurso de algunas enfermedades diversas como son la policitemia vera, la leucemia, la sarcoidosis, la cirrosis, en trombocitopenias, en amiloidosis y algunas más. La eficacia del EACA ha sido demostrada asimismo en hemorragias causadas o mantenidas por una acción fibrinolítica local, tal como ocurre en diversos sectores del aparato urinario, en la hemofilia, y probablemente en la mucosa nasal, en el caso de epistaxis repetidas.

Nosotros hemos tenido la oportunidad de tratar un total de 42 casos de hemorragias asociadas con fibrinólisis sistémica o local con EACA, en la gran mayoría con muy buenos resultados. A continuación discutiremos en mayor detalle los campos de aplicación en los que tenemos experiencia.

Urología

En general se ha observado que lesiones hemorrágicas localizadas en el tracto urinario, sangran durante más tiempo que en otras regiones del organismo. Se debe esto a la presencia en la orina de un potente activador del plasminógeno, la uroquinasa, que dificulta la formación de un coágulo sólido, lo cual seguramente está destinado a evitar las obstrucciones del árbol urinario por coágulos, o permitir su re canalización. Las investigaciones sobre la importancia de la uroquinasa y su inhibición por el EACA, se deben principalmente a McNicol⁶ quien demostró que de esta forma se podía reducir a menos de la mitad la sangre perdida post-prostatectomía

y que se podían controlar hematurias de larga duración. Un caso característico es el siguiente:

Caso Nº 1. Un paciente de 64 años de edad, en buen estado general y sin antecedentes hemorrágicos, es sometido a una prostatectomía suprapúbica. La intervención se realiza sin dificultades, pero al día siguiente se presenta una severa hematuria que no cede a la administración de estrógenos equinos por vía intravenosa. En ocho días, el paciente requiere tres transfusiones de 500 ml. cada una. Al octavo día postoperatorio realizamos un estudio de coagulación, con los siguientes resultados: tiempo de tromboplastina parcial 90 segundos, tiempo de protrombina 11 segundos, retracción del coágulo normal, plaquetas sobre 200.000/mm³ y lisis de euglobulina 5 horas 15 minutos. Es decir valores normales, sin aumento de la actividad fibrinolítica sistémica. Se inicia una infusión intravenosa de 20 ml. (5 Gr.) de EACA en dextrosa al 5% en agua, en goteo rápido. A las 2-3 horas la orina se aclara, a las 12 horas ya no contiene sangre macroscópica. Al día siguiente se repitió el mismo tratamiento, consolidándolo luego por vía oral en pequeñas dosis (1 Gr. c/6 horas) por espacio de tres días. No reapareció la hematuria. Es interesante anotar que el paciente sufría simultáneamente de una flebitis localizada superficial en una región malleolar, causada por una transfusión anterior. Este problema no empeoró durante la administración de EACA, aplicándose un tratamiento local con heparinoides y vendaje.

Caso Nº 2. En este caso se asocia la hemorragia post-prostatectomía a una severa fibrinólisis sistémica.

Un hombre de 65 años de edad es sometido a una prostatectomía que transcurre sin complicaciones. Sin embargo pocos días más tarde se inicia una hemorragia masiva que

requiere varias transfusiones y que finalmente obliga a una nueva exploración del lecho prostático con realización de compresión local. La hemorragia cede. El informe histopatológico indica que se trata de un adenoma prostático benigno. Algunos días más tarde fuimos llamados a consulta por recidiva de la hematuria masiva. Se observó la ausencia de coágulos en la orina.

Tiempo de protrombina 17 segundos, control 12 segundos. Consumo de protrombina 34 segundos (normal sobre 20 seg.). Fibrinógeno semicuantitativo: bajo 100 mg. por 100 ml. Lisis en sangre total: casi total en 2 horas. Por no disponerse de EACA, se administra sangre fresca, 6 Gr. de Fibrinógeno, produciéndose una hemostasia completa por 48 horas. Luego se reinicia la hemorragia. Esta cede rápidamente con la administración oral de EACA (3 Gr. cada 4 horas), pero vuelve a presentarse poco después de su suspensión. Por las características del cuadro se sospechó de la presencia de un carcinoma prostático diseminado, lo cual fue confirmado por la revisión de la pieza y por la demostración radiológica de metastasis. Durante la evolución terminal de 6 meses fue necesario volver a la administración del EACA en repetidas ocasiones por hematuria, siempre con resultados satisfactorios.

Un dato de interés práctico que se observa en la historia anterior, es el alargamiento del tiempo de protrombina, confirmado en repetidas ocasiones, hecho que acompaña frecuentemente a las hiperfibrinolisis sistémicas y debido a la destrucción proteolítica del factor V. Este alargamiento nos puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre defibrinación vs. fibrinolisis, pues es más constante en este último cuadro.

Además de casos similares a los anteriores, hemos tenido éxito en el tratamiento de una hematuria intensa y

permanente post-biopsia renal, en una hematuria idiopática, en una hemorragia incoercible tras circuncisión en un niño de 6 meses en el que se demostró un aumento de la actividad fibrinolítica sistémica. El único fracaso en este campo fue en el caso de una hematuria persistente de un único riñón tuberculoso, en una mujer joven con insuficiencia renal.

Obstetricia y Ginecología

Las temidas hemorragias obstétricas incoercibles se deben principalmente a dos causas: el síndrome de defibrinación, causado por la penetración en la circulación de sustancias con actividad trombotástica que producen coagulación intravascular (provenientes de la placenta o de la decidua uterina) y el síndrome de hiperfibrinolisis sistémica, producido por activadores del plasminógeno en casos de embolia por líquido amniótico, retención de feto muerto o separación prematura de la placenta. El primero, que se caracteriza por niveles muy bajos de fibrinógeno (usualmente bajo 50 mg. por 100 ml.), frecuentemente asociados a trastornos de coagulación y trombocitopenia, debe ser tratado fundamentalmente con fibrinógeno y sangre fresca. Aunque en el segundo lo característico sería el aumento de la actividad fibrinolítica (indicación para el uso de un inhibidor), asimismo con fibrinogenopenia, con disminución de los factores V y VIII, se ha descrito que este aumento frecuentemente es mínimo o difícil de detectar por las pruebas de plasmina⁴ en cuyo caso el diagnóstico diferencial se fundaría en la demostración de una marcada disminución o ausencia del plasminógeno (por haber sido activado en gran parte o en su totalidad). En casos de duda hemos empleado simultáneamente fibrinógeno y EACA, generalmente con buenos resultados.

Caso Nº 3. La paciente C. R. de 36 años de edad, ingresó al Hospital Militar de Quito (1964) con ruptura precoz de membranas, en el 9º mes de embarazo, sin trabajo de parto. Había tenido 8 partos normales anteriores. Al día siguiente se inicia la inducción del parto con Pitocín por goteo intravenoso. Tres horas más tarde se realiza un parto normal, produciéndose un pequeño desgarro en la pared anterior de la vagina, en el sitio de una cicatriz anterior. Inmediatamente después se inicia una profusa hemorragia, tanto uterina como del lugar del desgarro. Se administran ocitócicos y se realiza un taponamiento uterino a presión, a pesar de lo cual continúa sangrando, sin formación de coágulos. Poco después, en estado de colapso circulatorio, se realiza una histerectomía subtotal mientras se administra sangre. Terminada la intervención, se observa abundante hemorragia del muñón uterino, sin formación de coágulos. En este momento se obtienen los siguientes resultados de sangre: tiempo de coagulación 7 minutos; la actividad fibrinolítica es visible en pocos minutos, en 2 horas se ha destruido el coágulo por completo. Plaquetas 105.000 por mm. cúbico. Fibrinógeno semicuantitativo: sobre 100 mg. por 100 ml. Se indica la administración de EACA oral, por no disponerse del intravenoso, 5 Gr. cada hora durante las primeras 3 horas, posteriormente dosis de mantenimiento por 24 horas. La hemostasia fue completa en 1 y ½ horas aproximadamente. Se administraron un total de 7 transfusiones (3.500 ml.). La recuperación fue completa.

En un segundo caso de hemorragia obstétrica fue necesario administrar también fibrinógeno, por detectarse una acentuada hipofibrinogenemia. En una tercera paciente, no pudo evitarse el desenlace fatal, a pesar de la inyección de dosis adecuadas de EACA, porque no pudo obtenerse fi-

brinógeno con la suficiente rapidez. En esta paciente, en ausencia casi total de fibrinógeno circulante, el inhibidor de la fibrinolisis no producía efecto beneficioso, como era de esperarse.

El valor del EACA en meno y menorragias también ha sido establecido repetidas veces, y McNicol⁶ menciona que puede llegar a evitar la histerectomía en menorragias puberales. La explicación de su efecto se encuentra en la alta concentración de activadores que existen en el endometrio, especialmente en la fase secretoria. Histológicamente se ha podido comprobar que la actividad fibrinolítica del endometrio es de dos tipos: a) focal constante, relacionada con los vasos sanguíneos en la capa basal, y b) superficial difusa, que aumenta durante el ciclo y llega al máximo al final de la fase proliferativa⁷.

En dos casos de menorragias idiopáticas en los cuales fracasaron los tratamientos hormonales, obtuvimos un excelente resultado con el EACA. Uno de los casos estuvo asociado a insuficiencia renal y uremia.

Trombocitopenias

Las plaquetas contienen tanto activador como antiplasmina, pero parece que el segundo factor predomina sobre el primero. Cuando se realizan estudios de la actividad fibrinolítica con plasma diluido, se observa claramente un retardo de la fibrinolisis en presencia de plaquetas, por lo que se aconseja trabajar con plasma libre de trombocitos. Cattan y col.⁸ ensayaron el efecto clínico del EACA en 17 pacientes con manifestaciones hemorrágicas debidas a trombocitopenia de diverso origen. Obtuvieron un efecto favorable en 15 casos, calificándolo de "excelente" en 7. Nuestra experiencia se basa en 4 casos de púrpura trombocitopénica idiopática y en 2 de leucemia con trombocitopenia. En los primeros el medicamento se adminis-

tró únicamente cuando habían severas manifestaciones hemorrágicas (epistaxis 2, metrorragias 2) que no respondían a dosis adecuadas de corticoides o a la esplenectomía. En todos estos pacientes las hemorragias disminuyeron en intensidad sin alterar los niveles de plaquetas. En uno de ellos (T.A. de 25 años), una enferma embarazada con púrpura trombocitopénica idiopática, se logró atravesar los últimos meses del embarazo con ayuda del EACA oral, realizándose posteriormente una esplenectomía e histerec-tomía. No se observaron efectos desfavorables del medicamento sobre el feto. En ninguno de los enfermos de este grupo hubo evidencia de un trastorno fibrinolítico generalizado. Nuestros ensayos en trombocitopenias asociadas a leucemias agudas se limitan a 2 casos, ambos terminales, en los cuales la eficacia fue poco significativa.

Epistaxis

Un problema hemorrágico que nos ha interesado particularmente, es el de las epistaxis a repetición, frecuentemente "idiopáticas", a veces asociadas a pequeñas lesiones vasculares localizadas. Hemos tenido la impresión de que este problema es más frecuente en nuestro medio (Quito, altura 2.800 m.), quizás por algún factor asociado a la altura. Se presenta especialmente en la edad de la pubertad, rara vez bajo los 3 o 4 años. Las epistaxis generalmente no son muy abundantes, pero se repiten en series —a veces a través de años— provocadas a menudo por un proceso infeccioso de las vías respiratorias superiores.

¿Qué importancia tiene la actividad fibrinolítica local de la mucosa nasal en relación con este problema? No hemos podido encontrar en la literatura referencias bibliográficas que se relacionen con este tema, exceptuando la demostración generalizada

de actividad fibrinolítica en los endotelios vasculares y en los tejidos altamente vascularizados³.

En 15 personas normales, en su mayoría niños, hemos ensayado el efecto del moco nasal sobre la lisis de la euglobulina, agregando 0.1 ml. de moco puro a la euglobulina redisuelta, antes de recalcificarla. Una preparación idéntica, pero sin moco, obtenida del mismo paciente, servía de control. Se obtuvieron los siguientes resultados:

- 8 casos: acortamiento (promedio 38 minutos)
- 4 casos: alargamiento (promedio 17 minutos)
- 3 casos: sin modificación

15 casos total.

Es decir que en más del 50% de los casos se obtuvo un acortamiento claro del tiempo de lisis, posiblemente debido a la presencia de plasmina en la secreción nasal, sin que podamos excluir la influencia de productos bacterianos en el moco.

Se investigó entonces el efecto de la administración local de EACA en casos de epistaxis a repetición, para lo cual utilizamos una concentración de 125 mg./ml. en suero fisiológico. La administración se hizo en forma de gotas, usualmente a la dosis de 2 gotas en cada fosa nasal, 3 - 4 veces diarias. El ensayo se efectuó en un total de 17 pacientes, con edades entre los 6 y los 60 años, que sufrían de epistaxis recurrentes. Todos ellos fueron sometidos a estudios de coagulación y actividad fibrinolítica, sin encontrarse alteraciones, excepción hecha de los casos 13, 16 y 11 (11 y 16: deficiencia de factor plaquetario 3; 13: telangiectasia hemorrágica hereditaria). Tabla I.

TABLA I

EFECTO DEL "EACA" EN EPISTAXIS RECURRENTE

Caso	Edad	Sexo	Duración	Efecto	Observaciones
1	59	F	Meses	+	
2	50	M	3 sem.	+	
3	49	F	2 sem.	+	
4	12	F	5 años	+	
5	12	M	7 años	+	
6	6	M	1 mes	+	
7	9	F	2 meses	+	
8	10	F	3 meses	+	
9	12	F	9 años	+	
10	15	F	3 años	+	
11	14	F	14 años	(±)	deficiencia congénita de factor plaquetario 3
12	8	F	2 años	+	
13	36	F	36 años	(±)	telangiectasia hemorrágica hereditaria
14	8	M	1 sem.	+	administración oral
15	60	M	3 sem.	+	
16	10	M	10 años	(—)	deficiencia congénita de factor plaquetario 3
17	8	M	1 año	+	

+

significa suspensión de las epistaxis durante el período de administración (usualmente 2 - 4 semanas).

(±) significa: disminución temporal de la frecuencia e intensidad de las epistaxis. Recidivas durante el tratamiento.

(—): ningún efecto.

La eficacia del EACA intranasal fue muy buena en la mayoría de casos, pero con frecuencia se observaron recidivas semanas o meses después de haberse suspendido la administración. Una historia clínica característica sería la siguiente: una niña de 15 años de edad (caso Nº 10) ha sufrido de epistaxis desde la edad de 3 años. Las hemorragias son de corta duración, se presentan en cualquier momento del día o de la noche, indistintamente por cualquiera de los dos lados. La frecuencia fluctúa entre 3 - 4 diarias hasta una semanal. Fue examinada por un especialista, y se han realizado varias cauterizaciones. El

examen de sangre reveló los siguientes datos: tiempo de tromboplastina parcial 69 seg., tiempo de protrombina 14 segundos, control normal 14 segundos; retracción del coágulo, normal; actividad fibrinolítica normal (sangre total y plasma diluido); plaquetas normales.

Se administró EACA en solución (125 mg/ml. de solución fisiológica), dos gotas en cada lado cada 12 horas, durante 3 meses sin interrupción. Pocos días más tarde cesaron definitivamente las epistaxis. Fue examinada nuevamente 18 meses más tarde, y no había vuelto a sangrar.

Es interesante que en los casos 11, 13 y 16, en los que había una alteración capilar o plaquetaria generalizada y congénita, la eficacia fue limitada o nula. En la paciente N° 13, con una enfermedad de Rendú-Osler-Weber, las epistaxis eran tan intensas y frecuentes que necesitaba repetidas transfusiones, administración de hierro I.M., varias hospitalizaciones. En ella se asoció EACA nasal con tabletas, obteniéndose un cese completo por 3 - 4 días, después de los cuales se reiniciaron las epistaxis —quizás con mayor intensidad— requiriéndose la hospitalización.

Solamente en un paciente, no incluido en el cuadro, fue necesario suspender la medicación después de 2 - 3 días, por provocarse ardor nasal. En los demás pacientes no se observaron efectos secundarios desagradables.

SUMARIO

Se realiza un sumario de la experiencia del autor, durante 5 años, con el ácido épsilon-amino-caproico (EACA), inhibidor de la activación de la plasmina. Se discuten las aplicaciones en urología, obstetricia y ginecología, en trombocitopenias, y se hace referencia especial al uso del EACA en forma de gotas nasales para el tratamiento de epistaxis a repetición. Se obtuvieron muy buenos resultados, tanto en problemas fibrinolíticos generalizados como en alteraciones locales (tracto urinario, útero, mucosa nasal), sin observarse efectos secundarios de importancia. La utilización intranasal constituye una ayuda valiosa en el tratamiento de epistaxis recurrentes.

SUMMARY

Results obtained in the use of epsilon-amino-caproic-acid (EACA) during five years are presented. Its applications in urology, obstetrics and

gynecology and in thrombocytopenias are discussed, and special reference is made of the use of EACA as nasal drops for the treatment of recurrent epistaxis.

Very good results were obtained in generalized fibrinolytic problems as well as in the localized activation of fibrinolysis (urinary tract, uterus, nasal mucosa), and no important side effects were seen. The intranasal application constitutes a valuable help in the treatment of recurrent epistaxis.

Bibliografía

- 1) ALKJAERSIG, F.B., FLETCHER, A.P. y SHERRY, S.: E-aminocaproic acid: an inhibitor of plasminogen activation. *J. Biol. Chem.* **234**: 832, 1959.
- 2) WARREN, B.A.: Fibrinolytic activity of vascular endothelium. *Brit. Med. Bull.* **20**: 213, 1964.
- 3) TODD, A.S.: Localization of fibrinolytic activity in tissues. *Brit. Med. Bull.* **20**: 210, 1964.
- 4) SHARP, A.A.: Pathological fibrinolysis. *Brit. Med. Bull.* **20**: 240, 1964.
- 5) BERGIN, J.J.: The complications of therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Med. Clin. North Am.* **50**: 1669, 1966.
- 6) McNICOL, G.P. y DOUGLAS, A.S.: E-amino-caproic acid and other inhibitors of fibrinolysis. *Brit. Med. Bull.* **20**: 233, 1964.
- 7) BIGGS, R.M. y MACFARLANE, R.G.: Human blood coagulation and its disorders. Segunda edición. Blackwell, Oxford, 1963.
- 8) CATTAN, A., SCHWARZENBERG, L., SCHNEIDER, M. AMIEL, J.L., y MATHIE, G.: Essai de traitement per l'acide epsilon-amino-caproique de patients atteints de syndromes hemorragiques, en particulier de syndromes liés a une thrombocytopenie. *Presse Med.* **71**: 2037, 1963.