

COMENTARIO.

Después de esta breve exposición creemos se debe dar por terminado este caso sin procurar buscar la etiología o patogenia de esta formación quística.

Que no se trata de una tumoración está claro, pues no existe crecimiento anormal de ningún tejido del organismo.

La posibilidad de una colección linfática, por posible rotura del conducto torácico, con curación espontánea, hay que descartarla, pues el líquido no tenía el aspecto de linfa, aunque ésta podía haberse alterado con el tiempo pasado después de la extravasación, pero la composición tampoco era la de la linfa.

Nuestra impresión particular es que se trataba de una colección de origen exógeno, posiblemente de etiología parasitaria. Lo más probable, un quiste hidatídico cuya membrana estuviera completamente degenerada y calcificada, lo que hace difícil su identificación. Los parásitos posiblemente murieron hace tiempo: de ahí que no aparezcan en los estudios practicados por los doctores ALBELA y VIVANCOS.

Pese a que el quiste hidatídico no es enfer-

medad que se vea por estas latitudes, puede que en este caso estuviéramos frente a uno de ellos, curado espontáneamente por muerte de los parásitos, si bien a favor de este diagnóstico sólo tenemos la eosinofilia, el aspecto hidatiforme del contenido quístico y el aspecto de la membrana quística calcificada, y en contra la reacción de Cassoni negativa, la falta de membranas típicas y la no existencia de esta enfermedad en las islas. Claro está que muertos los parásitos bien pudiera convertirse en negativo el Cassoni.

Así, pues, nuestra intervención pudiera haber sido la extirpación de "un cementerio de quistes hidatídicos" que ha servido para reexpandir un pulmón semicolapsado por la compresión de aquél.

Creo que el caso tiene interés, bien si se acepta esta etiología por la caprichosa localización como si no se acepta, pues en este caso seguiremos con nuestra duda diagnóstica, aunque afortunadamente la enferma haya resuelto su problema terapéutico, ya que ha sido vista por nosotros recientemente, o sea cuando lleva casi tres años de operada, y se encuentra perfectamente, con la curiosidad de que ahora menstrua normalmente y ha desaparecido la eosinofilia.

REVISIONES TERAPEUTICAS

ESTEROIDES CORTICALES EN DERMATOLOGIA

I.—*Los nuevos derivados de los corticoesteroides y su empleo en terapéutica dermatológica.*

J. GÓMEZ ORBANEJA, PEDRO A. QUIÑONES y A. RISCO.

Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina.
Cátedra de Dermatología: Prof. GÓMEZ ORBANEJA.

Desde la introducción en la terapéutica de la cortisona —y de la hormona hipofisaria corticotropa o ACTH—, diversas investigaciones se orientaron hacia el estudio de nuevos esteroides corticales y derivados químicos de los mismos que pudieran ser de utilidad aún mayor en la clínica. La elevada cuantía de la dosis necesaria para lograr los efectos terapéuticos deseados, y los riesgos que en estas condiciones entrañaba el tratamiento cortisónico, eran inconvenientes que justificaban sobradamente la necesidad de estas investigaciones.

Los accidentes graves de la medicación cortisónica, o del ACTH, no eran por fortuna frecuentes, pero sí lo eran, en cambio, otros efectos secundarios desagradables, entre los cuales los trastornos condicionados por la alteración del equilibrio hidro-

mineral constituían una secuela prácticamente inevitable de todo tratamiento cortisónico de una cierta intensidad.

Un grupo de indicaciones fundamentales de la cortisona o de la corticotropina estaba representado por aquellas enfermedades que, por falta de otro tratamiento eficaz y por la fatalidad de su pronóstico, encontraban en estos agentes terapéuticos un verdadero recurso salvador. Tal era, dentro de nuestro ámbito dermatológico, el caso de afecciones tales como el lupus eritematoso sistematizado o el pénfigo vulgar. Pero es sabido que si bien algunos casos de estas enfermedades remitían con dosis de cortisona que no podrían calificarse de excesivas, otros exigían, por el contrario, para lograr la desaparición de las manifestaciones clínicas, dosificaciones que alcanzaban hasta un gramo o gramo y medio por día. En efecto, tales dosis, si bien no han sido requeridas por ninguno de nuestros casos, han sido señaladas como necesarias en otros por SULZBERGER¹,² y³, CALLAWAY⁴, NELSON y BRODEY⁵, etcétera. Por otra parte, el carácter perdurable de estas enfermedades y el efecto transitorio, de presencia —efecto "morbidity-static" según la expresión de SULZBERGER—, de la cortisona, obligaba a la utilización de dosis de sostenimiento que, si bien mucho más reducidas, habían de ser mantenidas por un tiempo indefinido, con el consiguiente aumento en el pe-

ligro de accidentes terapéuticos más o menos serios.

En cuanto a otras enfermedades en las que la cortisona podía ser de utilidad, pero que no entrañaban un peligro para la vida del paciente ni una seria perturbación funcional, la decisión para el establecimiento de esta terapéutica había forzosamente de tropezar con las limitaciones que la consideración de estos riesgos imponía.

Por otra parte, otro serio inconveniente de la cortisona, desde el punto de vista dermatológico, estaba representado por su ineficacia casi absoluta cuando era utilizada en aplicaciones locales. En efecto, tan sólo algunos procesos localizados en las zonas de transición cutáneo-mucosa (labios, párpados, orificios nasales, regiones anal y vulvar) respondían favorablemente a estas aplicaciones tópicas.

Todas estas razones eran, pues, suficientes para promover la investigación de nuevos compuestos que, dotados de la misma o superior actividad terapéutica, estuviesen desprovistos de estos inconvenientes o los tuviesen sólo en menor grado. En este sentido, la hidrocortisona o compuesto F (Kendall) constituyó un avance en tanto representaba un esteroide cortical dotado de actividad ligeramente superior a la de la cortisona cuando era administrado por vía general y capaz de desarrollar una sorprendente acción terapéutica cuando era utilizado en aplicaciones locales. Esta marcada actividad de la hidrocortisona en la terapéutica tópica representaba la mayor de sus ventajas sobre la cortisona y había de tener, como es lógico, una gran repercusión en Dermatología.

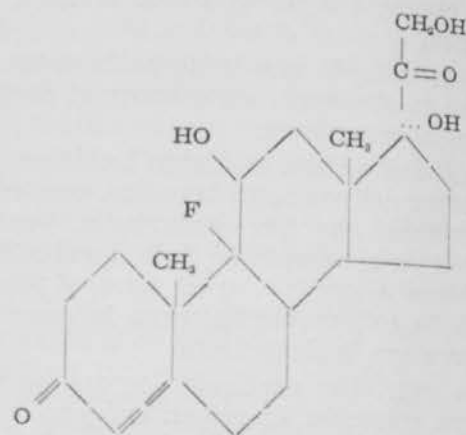
Diversos derivados químicos de la hidrocortisona han sido posteriormente ensayados. Entre ellos, el ciclopentilpropionato de hidrocortisona tiene escaso interés para nosotros. Dotado de las mismas acciones generales y de la misma actividad que el acetato de compuesto F, se administra oralmente y en dosis semejantes a las de éste, absorbiéndose más lentamente desde el tracto intestinal que la hormona madre.

Más importancia han tenido otros ésteres de la hidrocortisona, como el butilacetato terciario, que es actualmente preferido en la terapéutica intra-articular, ya que al ser absorbido con mayor lentitud, debido a su escasa solubilidad, permite lograr efectos beneficiosos más acusados y duraderos.

Derivados halogenados.—En esta serie de investigaciones un especial interés ha tenido el descubrimiento de la gran actividad de los derivados halogenados de la hidrocortisona. Fueron FRIED y SABO²³ y²⁴ quienes, intentando sintetizar la hidrocortisona a partir de la 11-epi-17-alfa-hidroxycorticosterona, encontraron que los derivados halogenados 9-alfa de la hidrocortisona, los cuales eran productos intermedios de la síntesis, se mostraban altamente activos en la prueba del glucógeno en las ratas suprarrenalectomizadas. El producto al que correspondía la mayor actividad glucocorticoide era el acetato de 9-alfa-fluorhidrocortisona.

Posteriormente, diversos autores comprobaron que, en efecto, la inserción de un átomo de cloro o de flúor en la posición 9-alfa de la molécula de hidrocortisona era capaz de potenciar considerablemente la actividad metabólica y terapéutica del esteroide natural. Ambos derivados fueron utilizados con éxito como única terapéutica de mantenimiento de pacientes afectados de enfermedad de Addison, y diversos trabajos confirmaron la demostración de FRIED y SABO acerca de la incrementada actividad glucocorticoide de estos derivados 9-alfa-halogenados.

Una serie de estudios aparecidos en el transcurso del pasado año se han ocupado de la valoración de estos compuestos —cuya estructura química se muestra en el esquema adjunto— en la terapéutica



9-alfa-fluorhidrocortisona.

dermatológica. WITTEN y colaboradores²⁵ hacen un estudio comparativo de la eficacia de las preparaciones tópicas de alcohol libre y acetato de fluorhidrocortisona, obteniendo resultados que sugieren que en la terapéutica local, el acetato es ligeramente más activo que el alcohol. GOLDMAN, FLATT y BASKETT²⁶, aplicando su técnica²⁷ de ensayo biológico de la actividad antiinflamatoria de los corticoesteroides en la piel humana, encuentran que la actividad de estos compuestos halogenados es muy superior a la observada en los controles de acetato y alcohol libre de hidrocortisona. El estudio clínico en una serie de 28 pacientes mostró que el acetato de fluorhidrocortisona, a las concentraciones de 0,1 y 0,25 por 100, es equivalente al acetato de compuesto F al 1 y 2,5 por 100, respectivamente. Los ensayos clínicos confirmaron, por tanto, los resultados de las pruebas biológicas, en el sentido de que la 9-alfa-fluorhidrocortisona es diez veces más activa que el acetato de hidrocortisona.

ROBINSON²⁸, en la administración local de fluorhidrocortisona en una serie de 96 enfermos dermatológicos, encuentra una adecuada respuesta terapéutica a concentraciones tan bajas como el 0,1 por 100. Administra la droga por vía general a dos pacientes de dermatitis exfoliativa, y los resultados obtenidos le permiten señalar que la fluorhidrocortisona parece tener una actividad superior en 25 veces a la de la cortisona.

Otros autores, como BLANK²⁹, informan en el mismo sentido del notable incremento de la actividad de la fluorhidrocortisona con respecto a los esteroides naturales. WRIGHT³⁰ comunica los resultados obtenidos en 64 enfermos con diversas afecciones dermatológicas, utilizando la fluorhidrocortisona en aplicación general y local. Confirma los beneficiosos efectos conseguidos con la terapéutica tópica en concentraciones de solo un 0,1 por 100; pero, por el contrario, sus impresiones son pesimistas en lo que se refiere a la utilización de este esteroide por vía oral. La dosis máxima utilizada, en enfermos de dermatitis atópica, fué tan sólo de 9 mg. por día, pese a lo cual se presentaron serios disturbios electrolíticos, lo que, unido al importante aumento en el peso y la tensión sanguínea, constituiría un serio inconveniente para la utilización de la fluorhidrocortisona por vía general.

LUBOWE¹⁸, basándose en el tratamiento tópico de 132 pacientes afectados de distintas enfermedades pruriginosas, confirma la eficacia de la fluorhidrocortisona a concentraciones diez veces menores que las habituales para el compuesto F.

En cuanto al efecto de estos esteroides sobre la reacción al "patch test", es sabido que la hidrocortisona tiene acción inhibidora sobre dicha reacción cuando es inyectada intradérmicamente, pero carece de efecto cuando se utiliza en aplicación local. Recientemente, HAXTHAUSEN²¹, considerando que el llamado "patch test electroforético"²² es especialmente adecuado para estudiar la acción de agentes físicos o químicos sobre la reacción eczematosa alérgica, investiga comparativamente el efecto tópico de la 9-alfa-fluorhidrocortisona y del compuesto F sobre las reacciones eczematosas inducidas por electroforesis, encontrando que la acción inhibidora del compuesto halogenado, aunque incompleta e inconstante, es muy superior a la prácticamente nula ejercida por la hidrocortisona.

LIVINGOOD y colaboradores²³, en el curso de sus estudios clínicos con loción de fluorhidrocortisona observaron un paciente que presentó edema de cara y piernas después de siete días de tratamiento tópico con loción al 0,2 por 100, lo que les sugirió la posibilidad de una absorción percutánea no despreciable de la droga. En efecto, comprueban que la aplicación tópica de la droga puede determinar una absorción percutánea suficiente para provocar retención de sodio, con el consiguiente aumento de peso y producción de edemas. Creen preferible por ello evitar el uso de fluorhidrocortisona tópica en enfermos afectados de hipertensión, toxemias del embarazo, insuficiencia cardíaca congestiva y nefritis.

Igualmente, FITZPATRICK y colaboradores²⁴ comunican serias reacciones generales atribuibles a la absorción percutánea de fluorhidrocortisona, y HIRSCH²⁵, estudiando este fenómeno en dos pacientes, comprueba que el esteroide halogenado es absorbido en cantidad suficiente para determinar efectos sistematizados, tales como retención de líquidos con aumento de peso y caída de los eosinófilos circulantes. En uno de los pacientes de HIRSCH, portador de una lesión cardíaca compensada, el tratamiento tópico determinó una insuficiencia cardíaca aguda.

Por el contrario, los estudios realizados no habían permitido comprobar que la aplicación tópica de hidrocortisona diese lugar a una absorción suficiente para provocar repercusiones de tipo biológico o metabólico. SMITH²⁶ demuestra que las aplicaciones tópicas de compuesto F no determinan variaciones en el nivel de eosinófilos circulantes. Asimismo, en un trabajo posterior²⁷, comprueba que dichas aplicaciones no determinan ninguna alteración en la eliminación urinaria de 17-cetosteroides y 17-hidroxicorticosteroides, lo que indica que, si existe alguna absorción percutánea, ésta es lo suficientemente baja como para no traducirse en una alteración de dichos esteroides urinarios. A análogos resultados llegan WITTEN y colaboradores²⁸ utilizando el nuevo método de SILBER y PORTER para la determinación en sangre y orina de los 17,21-dihidroxi-20-cetosteroides.

ROTHMAN²⁹ sugiere que el poderoso efecto del fluor-derivado es posible esté en relación con el hecho de ser un compuesto extraño al organismo, por lo que sería metabolizado con mayor dificultad que un esteroide natural, actuando así por un período más largo de tiempo, pero no cree, en cambio, que haya grandes diferencias en la absorción, ya que en su departamento, MALKINSON y FERGUSON³⁰ han podido

demostrar que la penetración percutánea de hidrocortisona es también considerable. En efecto, y pese a la negatividad de todas las investigaciones antes referidas, estos autores, utilizando hidrocortisona marcada con C¹⁴ (hidrocortisona-4-C¹⁴) en aplicación sobre la piel han podido demostrar que una gran parte de ella es absorbida y eliminada por la orina.

Igualmente, SCOTT y KALZ³² comprueban que la hidrocortisona marcada con C¹⁴ aplicada tópicamente penetra a través de las capas cutáneas, se acumula durante dos horas a nivel de la basal y a las seis horas aparece en el dermis alrededor de los vasos sanguíneos. Finalmente, a las dieciséis horas ha desaparecido por completo de la piel.

Por consiguiente, parece ser que tanto la fluorhidrocortisona como el esteroide natural, aplicados tópicamente, son absorbidos en proporción considerable, pese a lo cual sólo el compuesto halogenado da lugar en esta forma a alteraciones del balance electrolítico. A nuestro juicio, la explicación de esta diferencia habría que buscarla en la mayor actividad mineral-corticoide del halo-derivado con respecto a la hormona madre.

En nuestro país, la experiencia personal con fluorhidrocortisona es casi inexistente (*), pero de todo lo expuesto se deduce que los derivados halogenados de la hidrocortisona no han respondido a las esperanzas que habían hecho concebir. Cuando se utilizan por vía general no es posible sacar partido de su mayor actividad terapéutica, pues su intensa repercusión sobre el metabolismo mineral impone necesariamente una estrecha limitación en la dosis. Por otra parte, basándose en todos los hechos anteriormente expuestos, SULZBERGER³³ se pregunta cuáles son en realidad las ventajas de la fluorhidrocortisona en la terapéutica tópica. En efecto, a las concentraciones terapéuticas la hidrocortisona está desprovista de efectos secundarios generales, en tanto que la fluorhidrocortisona entraña el riesgo de efectos debidos a su absorción percutánea. Si se tiene en cuenta que las ventajas de la modalidad tópica de aplicación de los esteroides corticales residen precisamente en el hecho de que así son eliminados los riesgos inherentes a su administración por vía general, parece claro que no hay ciertamente argumentos sólidos en favor de la preferencia por un esteroide que, como la fluorhidrocortisona, aun usada tópicamente, continúa implicando esos riesgos.

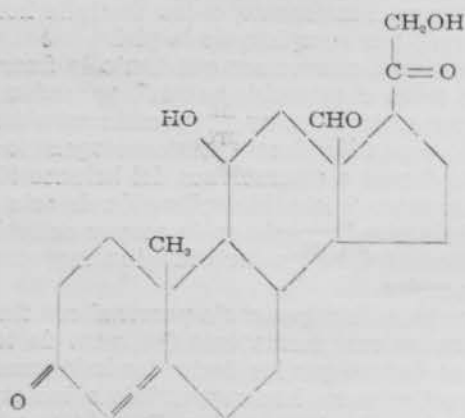
ALDOSTERONA.—Las investigaciones acerca de las hormonas corticales han conducido recientemente, merced a trabajos de autores británicos y suizos, al aislamiento por SIMPSON y colaboradores de un nuevo esteroide natural, la Aldosterona (Electrocortin), que sería la verdadera "hormona del agua y de la sal". Este descubrimiento ha aclarado finalmente la naturaleza del "factor de retención sódica" de THATCHER y HARTMANN, y a la aldosterona sería atribuible la actividad mineral-corticoide de la "fracción amorfa" de KENDALL. Químicamente se caracteriza por poseer un grupo aldehídico en el carbono 13, siendo el único esteroide natural conocido que posee una función aldehídica.

Recientemente, CONN³⁴ ha descrito un síndrome de aldosteronismo primitivo vinculado a la hiperproducción de aldosterona por adenoma corticosuprarrenal y caracterizado fundamentalmente por un cuadro humoral de

(*) Hasta hace muy poco tiempo los derivados halogenados de la hidrocortisona no habían salido del campo de la investigación clínica y experimental. Ningún preparado ha existido hasta ahora en el comercio nacional, y sólo dos preparaciones comerciales americanas nos son conocidas: "Florinef" (Squibb), acetato de fluorhidrocortisona en pomada al 0,1 y 0,2 por 100 y en loción al 0,05, 0,1 y 0,2 por 100, y "Alflorone" (Sharp & Dohme), acetato de fluorhidrocortisona Merck en loción y pomada al 0,1 y 0,25 por 100.

hipokaliemia, hipernatremia y alcalosis, con normalidad de la cifra de calcemia, así como de las correspondientes a 17-hidroxiesteroides y 17-cetosteroides, con manifestaciones de deficiencia periódica muscular, crisis de tetania y un síndrome renal con hipertensión. Posteriormente, otros autores, como PESTEL¹¹ se han ocupado del estudio de este síndrome de Conn.

La aldosterona está llamada a tener una gran importancia en los síndromes de insuficiencia suprarrenal, pero, en cambio, tiene escasa relación con los problemas de que nos ocupamos en el presente trabajo, por lo que no habremos de extendernos más en su consideración.



Aldosterona.

(Delta 4 pregneno-11 beta, 21 diol-3,20 diona-18 AL.)

Prednisona y prednisolona.—En enero de 1955, los investigadores americanos del National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, BUNIM, PECHET y BOLLET¹² comunicaron los primeros resultados obtenidos en la artritis reumatoide con unos nuevos esteroides sintéticos, metacortandracina y metacortandralona (denominaciones primitivas de prednisona y prednisolona, respectivamente), los cuales parecían poseer, a dosis ponderalmente iguales, una actividad muy superior a la de la cortisona e hidrocortisona, sin que este incremento de la actividad implicase un aumento en la incidencia de efectos secundarios y destacando principalmente la escasa repercusión de estas drogas sobre el metabolismo mineral, que parece no ser afectado, o que, en todo caso, es influenciado en grado mucho menor que cuando se usan los esteroides naturales.

Los citados autores comprueban la intensa actividad antirreumática y antiinflamatoria de los mencionados esteroides, valorándolos como 3-4 veces más potentes que la cortisona y 2-3 veces más activos que el compuesto F.

La velocidad de sedimentación y el nivel de proteína C-reactiva fueron restaurados a su valor normal, o casi normal, en todos los pacientes estudiados. No fué, en cambio, significativamente alterada la reacción sérica a las células sensibilizadas de cordero. Observan asimismo que estas drogas son capaces de ejercer una estimulación hematopoyética que se traduce en un aumento del número de células blancas y rojas y del nivel de hemoglobina, con ascenso en el valor hematocrito.

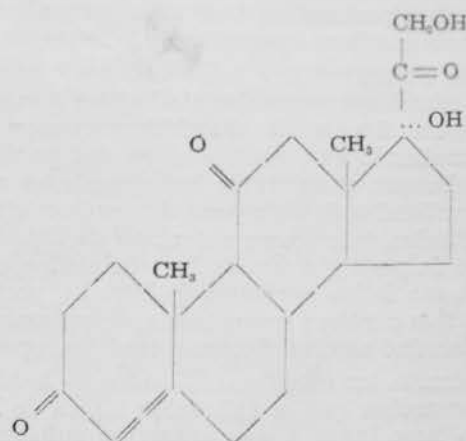
Los tests biológicos demostraron igualmente la actividad de estos nuevos esteroides, permitiendo comprobar su efecto sobre los eosinófilos circulantes, los cuales disminuyen en más de un 50 por 100 durante los dos primeros días de administración oral del esteroide; involución del timo y de los tejidos linfáticos y aumento de la reserva glucogénica hepática en la prueba efectuada en las ratas

suprarrenalectomizadas. Se comprobó asimismo una significativa reducción en la eliminación urinaria de los 17-cetosteroides.

Posteriormente, otros autores comunican su experiencia en el tratamiento de la artritis reumatoide, coincidente en líneas generales con la de BUNIM y colaboradores. Así hacen, entre otros, DORDICK y GLUCK¹³ MARGOLIS y colaboradores¹⁴, SPIES y colaboradores¹⁵, DEMARTINI y cols.¹⁶, COSTE y cols.¹⁷, BEIGLBOECK y BRUMMUND¹⁸, y, entre nosotros, en un trabajo recientemente publicado, POAL y cols.¹⁹. Al mismo tiempo, otros investigadores se ocupan del estudio y valoración de estos esteroides en enfermedades alérgicas, collagenosis, enfermedades de la sangre, afecciones cutáneas, etc.^{20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100}, y dos reuniones internacionales se ocupan de estos problemas (First International Conference on the Clinical and Metabolic Effects of Meticorten and Meticortelone, Nueva York, 31 de mayo 1 de junio 1955, y Prednison Symposium, de Zurich, en el mismo año).

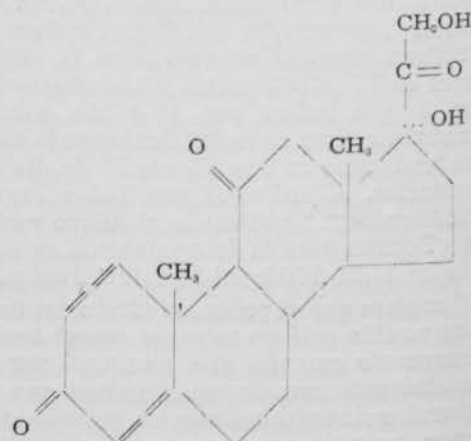
Química.—Prednisona y prednisolona derivan, respectivamente, de la cortisona e hidrocortisona por dehidrogenación (establecimiento de un doble enlace) en los carbonos 1 y 2. Pertenecen, por tanto, como sus predecesores, a la serie de los "C₂₁-esteroides", estando constituida su molécula por tres núcleos hexatómicos y un núcleo pentatómico, con dos grupos metilos en C₁₀ y C₁₃ y una cadena lateral de dos átomos de carbono en C₁₇.

Su estructura y designación químicas se detallan en el cuadro adjunto.



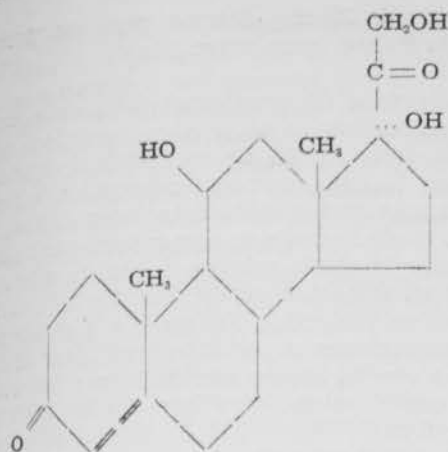
Cortisona.

(Delta 4 pregneno-17 alfa, 21-diol-3,11,20-triona.)



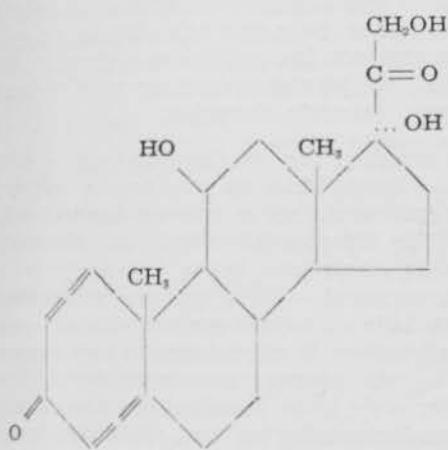
Prednisona.

(Delta 1,4-pregnadieno-17 alfa, 21-diol-3,11,20-triona.)



Hidrocortisona.

(Delta 4 pregneno-11 beta, 17 alta, 21-triol-3,20 diona.)



Prednisolona.

(Delta 1,4 pregnadieno-11 beta, 17 alfa, 21 triol-3,20 diona.)

Efectos metabólicos.—Han sido estudiados fundamentalmente por BUNIM y colaboradores¹⁰. En lo que respecta a su acción sobre el metabolismo hidromineral, ésta es mucho menos intensa que la de la cortisona o hidrocortisona, por lo que a las dosis terapéuticas no provocan prácticamente retención de sodio ni depleción de potasio.

La acción de los nuevos esteroides sobre el metabolismo de los hidratos de carbono es similar a la de los esteroides naturales de que proceden. Por consiguiente, favorecen la glucogénesis y neoglucogénesis, interfiriendo la utilización periférica de la glucosa (DEMARTINI¹⁵).

BUNIM y colaboradores¹⁰ encuentran en la mayoría de los casos un aumento de la cifra total de proteínas séricas, con disminución de las globulinas. DORDICK y GLUCK¹⁷, en once pacientes, encuentran también un aumento de la proteinemia en siete de ellos, pero señalan que en tres casos este aumento se hizo a expensas de las globulinas. Por nuestra parte, en un caso de pénfigo vulgar hemos encontrado una ligera disminución de la cifra total, con un aumento considerable de las albúminas que determinó el paso del cociente albúmina/globulina de 0,78 a 1,1. En un caso de dermatitis de Duhring hemos observado un aumento de la proteinemia total, efectuado principalmente a expensas de las albúminas, ascendiendo el cociente de 0,67 a 0,78.

En cuanto a otros efectos biológicos, ya hemos señalado la caída de los eosinófilos circulantes y de

los 17-cetosteroides urinarios. DEMARTINI y colaboradores¹⁵ señalan además la capacidad para suprimir la elaboración por la corteza adrenal de 17-hidroxicorticoides a seguida de la inyección intravenosa de corticotropina. Recogen varios casos de pacientes que, teniendo previamente una respuesta normal al ACTH en su nivel plasmático de 17-hidroxicorticoesteroides, tuvieron respuestas subnormales a la inyección de 25 U. I. de corticotropina después de varios días de tratamiento con prednisona, lo que indica el claro efecto inhibitor de estos nuevos esteroides sobre las suprarrenales.

Efectos secundarios.—La incidencia de efectos secundarios del tratamiento parece ser considerablemente menor con prednisona y prednisolona que con los esteroides naturales.

Ya hemos dicho que estos nuevos esteroides no determinan prácticamente disturbios electrolíticos. Unicamente NELSON¹² ha señalado la presentación de edemas en un caso, pero se trataba de un enfermo sometido a una dosis realmente extraordinaria (250 mg. diarios) de prednisona, y al que además se le añadieron 3 gr. diarios de cloruro sódico a una dieta sin restricción. Estos edemas desaparecieron en cuanto este aporte adicional de sal fué suspendido.

Esta falta de repercusión de la prednisona y prednisolona sobre el metabolismo hidromineral constituye, a nuestro juicio, una de las ventajas más estimables de estos nuevos esteroides. Aun contándose entre los accidentes menos severos de la medicación cortisonica, estos disturbios electrolíticos podían tener una especial gravedad en determinados enfermos, e impedían la utilización de esta medicación en algunos casos que, a veces, eran precisamente los más necesitados de ella. No podemos dejar de recordar el caso de una joven enferma, afecta de un lupus eritematoso sistematizado agudo con gran participación visceral, en la que la presentación de un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva, agravado por la cortisona, obligó a la supresión de esta medicación, dejándonos inermes frente a una enfermedad que rápidamente la condujo al exitus.

De igual manera, los cuadros de depleción de potasio, a veces severos, que eran observados en tratamientos con cortisona o corticotropina, no se presentan con la utilización de prednisona o prednisolona, siendo innecesaria la administración simultánea de sales de potasio.

Los efectos secundarios que han sido observados en el curso de tratamientos con prednisona o prednisolona fueron en la mayor parte de los casos de carácter leve. Entre los más frecuentes han figurado: hirsutismo, erupciones acneiformes, aumento del apetito, "moon facies", fatiga, debilidad, insomnio, trastornos psíquicos y dolor epigástrico. Todos estos efectos han sido reversibles, desapareciendo al suprimir la medicación.

MARGOLIS y colaboradores¹⁸ y BARKER¹⁹ llaman la atención sobre las posibles propiedades diabéticas de los nuevos esteroides, y BUNIM y colaboradores¹⁰, en dos de cinco pacientes estudiados, encuentran una intolerancia a los hidratos de carbono, consistente en elevación de la curva de glucemia con sobrecarga. No obstante, esta capacidad diabética no parece ser tan marcada como la de la cortisona.

BARKER¹⁹ expone su impresión de que los trastornos psíquicos se observan con mayor frecuencia con los nuevos esteroides.

Entre los accidentes más serios figura la presentación de úlceras gástricas o duodenales. BOLLET y colaboradores², en una serie de dieciocho casos sucesivos de artritis reumatoide tratados con prednisona o prednisolona, observaron la presentación en tres de ellos de úlcera duodenal. En los tres casos las úlceras fueron asintomáticas, por lo que los autores resaltan la necesidad de una cuidadosa observación de los enfermos en tratamiento a fin de evitar perforaciones o hemorragias imprevistas.

Por nuestra parte, en una serie ya no muy corta de casos, no hemos observado ni una sola reacción adversa de importancia, limitándose los efectos secundarios a redondeamiento facial advertido en algunos enfermos, cefalalgias persistentes en un caso y aumento notorio del apetito en la mayor parte de los enfermos tratados.

Una de nuestras enfermas, afecta de una demencia epiléptica, fué sometida a tratamiento con prednisona sin empeoramiento alguno de su estado psíquico.

Es nuestra opinión que entre los riesgos que han de ser tenidos muy en cuenta están los que se derivan de un agotamiento funcional cortical condicionado por el tratamiento. Es sabido que la administración de hormonas corticales (cortisona o hidrocortisona) determina una inhibición de la hipófisis anterior y de la corteza suprarrenal, por lo que la supresión brusca de un aporte terapéutico de esteroides corticales puede dejar al enfermo en una situación de insuficiencia suprarrenal aguda. Lo mismo habrá de ocurrir cuando se administre prednisona o prednisolona, y por ello la interrupción del tratamiento no debe hacerse de modo repentino, sino por disminución progresiva de la dosis y adición de corticotropina a fin de lograr la rehabilitación funcional de la corteza adrenal. Por otra parte, la inhibición del eje hipófisis-adrenal determinada por los esteroides puede ser la causa de que las recidivas que se presenten una vez suprimida la medicación tengan una mayor intensidad que el cuadro inicial.

De todo lo anteriormente expuesto se deduce que las contraindicaciones de la prednisona y prednisolona vienen a ser las mismas que las existentes para los esteroides naturales o la corticotropina, con la excepción de aquellas que se derivaban del peligro de provocar disturbios electrolíticos en determinados casos. No obstante, la menor incidencia general de efectos secundarios con prednisona y prednisolona confiere mayor libertad para la decisión de establecer este tipo de terapéutica.

Dosis.—Las dosis necesarias vienen a ser las mismas para prednisona y prednisolona, dada la equivalencia de actividad de ambos derivados. No es posible dar una pauta general de dosificación, ya que ésta dependerá de cada caso. La dosis necesaria para hacer remitir las manifestaciones clínicas puede ser muy variable, del mismo modo que ocurría con los esteroides ya conocidos. En general, la dosis necesaria viene a ser la quinta parte de la que se necesitaría administrar de cortisona. En la literatura que hemos revisado, la dosis más alta alcanzada en procesos dermatológicos ha sido de 250 miligramos diarios en un caso de pénfigo publicado por NELSON⁴². Dosecientos miligramos diarios se habían mostrado insuficientes en este caso. No obstante, en la mayor parte de los enfermos no es necesario pasar de dosis que oscilan entre 25 y 50 mg. por día.

En nuestra casuística, el enfermo que exigió un tratamiento de más elevada cuantía fué también un pénfigo, cuyas manifestaciones cutáneas desapa-

recieron con sólo 25 mg. diarios, pero que requirió una dosis de 60 mg. para verse libre de sus lesiones mucosas.

En los procesos de pronóstico fatal, tales como el lupus eritematoso o el pénfigo verdadero, será necesaria la delimitación de una dosis de mantenimiento, para lo cual, una vez conseguida la remisión de las más serias manifestaciones clínicas, se irá disminuyendo la dosis de manera progresiva hasta determinar la dosis mínima capaz de mantener al paciente en situación soportable. En algunos casos creemos es preferible limitarse a alcanzar una de estas "situaciones soportables" en lugar de forzar la dosis con la aspiración de lograr una remisión total, con el potencial peligro que las dosis elevadas entrañan.

La vía de administración de estos nuevos esteroides es la oral, presentándose en tabletas de 5 mg., y también de 1 y 2 mg. en algunos preparados comerciales (*).

Las dosis de prednisona o prednisolona deben ser divididas en tomas cada seis-ocho horas, ya que, al igual que ocurre con los esteroides naturales, la administración oral permite alcanzar niveles hemáticos altos, pero de corta duración.

Ensayos terapéuticos en Dermatología y utilización tópica.—Desde hace un año hemos venido utilizando extensamente estos nuevos derivados en el tratamiento de diversas afecciones dermatológicas; pero antes de hacer una breve exposición de esta experiencia personal —de la que una referencia detallada será dada en ulteriores trabajos—, creemos conveniente recoger la experiencia ajena expresada en una serie aún no muy numerosa de publicaciones que, acerca de la utilización de estos esteroides en la clínica dermatológica, han ido apareciendo en la literatura extranjera.

ROBINSON, JR.³⁰ comunica los resultados obtenidos en el tratamiento, por vía oral, de once casos de dermatosis seleccionadas (dermatitis atópica, dermatitis exfoliativa, pénfigo vulgar y lupus eritematoso disseminado). En todos los enfermos hubo una desaparición completa de las lesiones en un plazo que osciló entre dos y tres semanas, siendo la dosis máxima utilizada de 80 mg. El compuesto empleado en todos estos casos fué la prednisona, que el autor valora como cuatro o cinco veces más activa que la cortisona e hidrocortisona.

DORDICK y GLUCK³⁶ dan a conocer un caso de lupus eritematoso sistematizado tratado con prednisona, la cual consideran como la droga de elección en el momento actual.

BOLLET y BUNIM³ tratan con prednisona o prednisolona una serie de diez pacientes afectos de lupus eritematoso sistematizado, con dosis iniciales que oscilaban entre 20 y 60 mg. Estos esteroides se mostraron muy potentes, haciendo desaparecer o disminuir la fiebre, escalofríos, malestar, anorexia, artritis, lesiones cutáneo-mucosas, dolor pleurítico y precordial, etc.; corrigen la leucopenia y restauran a la normalidad la velocidad de sedimentación y la proteína C-reactiva. No obstante, la afectación renal severa no fué influenciada por estas drogas, y dos de los pacientes murieron en uremia. El fenómeno L. E. no fué influenciado por esta terapéuti-

(*) Un buen número de preparados comerciales de prednisona y prednisolona se encuentran ya en el comercio. De ellos nos son conocidos los siguientes:

Prednisona: Delta (Merck & Co., Inc.), Meticorten (Schering Corp.), Dacortin (E. Merck A.-G.), Deltasone (Upjohn). Prednisolona: Sterane y Deltacortril (Pfizer), Meticortelone (Schering Corp.), Deltacortef (Upjohn), Codelcortone (Knoll A.-G.).

ca. Los autores valoran estos esteroides como cuatro veces más potentes que la cortisona e hidrocortisona, aunque en general su eficacia y sus limitaciones en el tratamiento del lupus eritematoso sistematizado se asemejan estrechamente a las de la cortisona y corticotropina, con la excepción de que los nuevos esteroides no causan retención de agua y sodio ni pérdida de potasio cuando son administrados en dosis terapéuticas.

DEMARTINI y colaboradores¹³ ensayan también la prednisona en el lupus eritematoso sistematizado, pénfigo y periarteritis nodosa.

FEINBERG¹⁰, ARBESMAN¹, BEIGLBOECK¹ y otros, ensayan los nuevos esteroides en diversas enfermedades y, entre ellas, en varias dermatopatías alérgicas.

NELSON¹⁶ comunica un caso de pénfigo tratado con prednisona, el cual requirió dosis considerablemente elevadas (hasta 250 mg.).

GOLDMAN, FLATT y BASKETT²⁰ tratan con prednisona y prednisolona por vía oral a 139 y 66 pacientes dermatológicos, respectivamente, resaltando la actividad de estos compuestos, que consideran superior en cuatro-cinco veces a la de la hidrocortisona. No encuentran ninguna diferencia entre prednisona y prednisolona, las cuales parecen poseer una actividad totalmente equivalente.

FRANK y STRITZLER²² tratan por vía oral sesenta y siete enfermos dermatológicos, entre ellos seis pénfigos y una dermatitis de Duhring, todos los cuales respondieron favorablemente.

Recientemente, REIN y BODIAN²⁵ comunican los buenos resultados obtenidos en el tratamiento de una serie de cuarenta y un pacientes dermatológicos con la utilización de prednisona oral.

En nuestro país no se ha dado a conocer aún ningún trabajo acerca del empleo de estos esteroides en terapéutica dermatológica, y sólo algunos casos aislados han sido mencionados. Así, POZUELO²⁶ cita los buenos resultados obtenidos en un caso de herpes zóster, de síndrome de Sjögren y de dermatitis herpetiforme. También JIMÉNEZ DÍAZ²⁷ ha empleado este tratamiento en el zóster con excelentes resultados.

Por nuestra parte, hemos utilizado estos nuevos derivados, principalmente prednisona (*), en una serie de procesos dermatológicos que incluyen los siguientes diagnósticos: pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, síndrome de Senear-Usher, herpes gestationis, dermatitis de Duhring, eritrodermias, dermatitis atópica, leproreacciones, lupus eritematoso, micosis fungoide, etc.

Los resultados que hemos obtenido coinciden con los que hemos expuesto de otros autores, en el sentido de la potencia incrementada de estos esteroides y de la falta de repercusión sobre el metabolismo hidroiónico. En todos los casos tratados las manifestaciones remitieron en un corto plazo, mereciendo ser destacada la rapidez con que desaparecieron las lesiones cutáneas de la micosis fungoide, si bien la recidiva fué inmediata cuando la medicación fué interrumpida. El rápido efecto sobre la micosis fungoide ha sido también señalado por GOLDMAN y colaboradores²⁰ en un caso en fase eczematoide premicótica.

En lo que se refiere al empleo local de estos este-

roides, GOLDMAN, FLATT y BASKETT²⁰ comprueban que la prednisona y prednisolona se muestran activas en inyección local y aplicación tópica en la piel, si bien los resultados son más inconstantes con prednisona, lo que interpretan como debido posiblemente a su estrecha vinculación química con la cortisona, la cual es sabido que tiene escasa acción local. En una serie de ciento cuarenta y cinco pacientes realizan estudios clínicos con lociones y ungüento de acetato y alcohol de prednisona y prednisolona, en concentraciones de 0,1-0,5 por 100, utilizando como controles hidrocortisona (1-2,5 por 100) y fluorhidrocortisona (0,1-0,25 por 100). Encuentran que los derivados halogenados de la hidrocortisona son tópicamente más activos que prednisona y prednisolona, pero éstas tienen, en cambio, una potencia 4-5 veces mayor que la correspondiente a la hidrocortisona.

Por el contrario, FRANK y STRITZLER²², estudiando la actividad tópica de la prednisolona, encuentran que ésta, en concentraciones de 0,25 y 0,5 por 100 es menos activa que la hidrocortisona al 1 por 100.

SPIES y colaboradores²¹ resaltan la mayor actividad en la terapéutica local de la prednisolona con respecto a la prednisona, interpretando también esta diferencia como debida a la presencia de un grupo hidróxilo en el carbono 11 de la prednisolona.

En resumen, los nuevos derivados químicos de las hormonas corticales, prednisona y prednisolona, representan un notorio avance en la terapéutica general con esteroides. En la falta de reacciones adversas derivadas de alteraciones del balance electro-lítico reside fundamentalmente la superioridad de estos derivados sobre los corticoesteroides hasta ahora utilizados, cualidad que les hace especialmente ventajosos en el tratamiento de enfermos ambulatorios y de los afectos de procesos orgánicos que pudieran ser agravados por dichas alteraciones del metabolismo hidroiónico. Aunque la experiencia con estos nuevos derivados sea todavía corta, nos parece suficiente para predecir que están llamados a sustituir en la terapéutica general a la cortisona e hidrocortisona. Una mayor experiencia será necesaria para precisar si la prednisolona es realmente superior al compuesto F en la terapéutica local.

Desgraciadamente, los nuevos esteroides sintéticos, al igual que sus homólogos naturales, no curan realmente ninguna de aquellas enfermedades cuyos síntomas hacen desaparecer en forma tan sorprendente. La terapéutica con esteroides es el recurso, de gran valor muchas veces, a que nos vemos obligados a recurrir en enfermedades en las que estamos desprovistos de toda posibilidad de una acción específica eficaz. Pero el problema del tratamiento de las grandes dermatosis graves, como los pénfigos o el lupus eritematoso sistematizado, continúa planteado, aun cuando su pronóstico se haya aliviado un tanto. Y en cuanto a otros procesos dermatológicos que no entrañan un peligro para la vida, como es el caso del eczema, los esteroides pueden ser de extraordinaria utilidad en determinados momentos, pero, al no poder esperar de ellos una solución definitiva del problema, su uso no nos exime de agotar las posibilidades de un tratamiento etiológico.

La menor incidencia de efectos secundarios adversos cuando se utiliza prednisona o prednisolona no justificará un uso indiscriminado de los mismos. La terapia con esteroides, cualesquiera que éstos sean, continuará exigiendo una indicación estricta y bien establecida, y deberá tenerse presente que el afán de lograr un éxito fácil nunca podrá servir de base para una de tales indicaciones.

(*) Desde el mes de agosto de 1955 pudimos disponer de prednisona (Delta-1-dehidrocortisona), que nos fué amablemente facilitada por Merck & Co., Inc., Rahway, N. J., U. S. A.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDREWS, G. C., y otros.—Proceedings Tenth International Congress of Dermatology. Londres, 1952. British Medical Ass., edit., 1953, pág. 170.
2. ARBESMAN, C. E., y EHRENREICH, R. J.—*J. Allergy*, 26, 189, 1955.
3. BARACH, A. L.; BICKERMAN, H. A., y BECK, G. J.—*Dis. Chest*, 27, 515, 1955.
4. BEIGLBOECK, W., y BRUMMUND, W.—*Münch. Med. Wsch.*, 98, 547, 1956.
5. BLANK, H.—*Cit. WRIGHT* (68).
6. BOLLET, A. J.; BLACK, R., y BUNIM, J. J.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 158, 459, 1955.
7. BOLLET, A. J., y BUNIM, J. J.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 159, 1501, 1955.
8. BRUNSTING, L. A.—Proceedings Tenth International Congress of Dermatology. Londres, 1952. British Medical Ass., edit., 1953, pág. 127.
9. BUNIM, J. J.; PECHET, M. M., y BOLLET, A. J.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 157, 311, 1955.
10. BUNIM, J. J.; BLACK, R. L.; BOLLET, A. J., y PECHET, M. M.—*Ann. New York Acad. Sci.*, 61, 358, 1955.
11. COMBES, F. C.; ROBINSON, JR., H. M.; CALLAWAY, J. L., y otros.—Discusión del trabajo de NELSON y BRODEY (43).
12. CONN, J. W.—*J. Lab. and Clin. Med.*, 45, 3, 1955.
13. COSTE, F.; DELBARRE, F.; MASSIAS, P., y otros.—*Rev. du Rhum*, 22, 385, 1955. (Ref. en *Jour. Am. Med. Ass.*, 159, 729, 1955.)
14. DEGES, R.—*Actas Dermo-Sif.*, 46, 681, 1955.
15. DEMARTINI, F.; BOOTS, R. H.; SNYDER, A. I.; SANDON, J., y RAGAN, C.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 158, 1505, 1955.
16. DORDICK, J. R., y GLUCK, E. J.—*A. M. A. Arch. Dermat.*, 72, 276, 1955.
17. DORDICK, J. R., y GLUCK, E. J.—*Jour. Amer. Med. Ass.*, 158, 166, 1955.
18. ERAUX, L. P.—Proceedings Tenth International Congress of Dermatology. Londres, 1952. British Medical Ass., edit., 1953, pág. 135.
19. FEINBERG, A. R., y FEINBERG, S. M.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 160, 264, 1956.
20. FITZPATRICK, T. B.; GRISWOLD, H. C., y HICKS, J. H.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 158, 1149, 1955.
21. FRANCO, R.; ALONSO-JIMENO, S., y GONZÁLEZ MARTÍNEZ, A.—*Rev. Clin. Esp.*, 60, 253, 1956.
22. FRANK, L., y STRITZLER, C.—*A. M. A. Arch. Dermat.*, 72, 547, 1955.
23. FRIED, J., y SABO, E. F.—*J. Am. Chem. Soc.*, 75, 2273, 1953.
24. FRIED, J., y SABO, E. F.—*J. Am. Chem. Soc.*, 76, 1455, 1954.
25. GENNES, L., y DELTOUR, G.—*Presse Méd.*, 62, 1751, 1954.
26. GOLDFIEN, A.; LAIDLAW, J. C.; HAYDAN, N. A.; RENOLD, A. E., y THORN, G. W.—*New England J. Med.*, 252, 415, 1955.
27. GOLDMAN, L.; FLATT, R., y BASKETT, J.—*J. Invest. Dermat.*, 24, 81, 1955.
28. GOLDMAN, L.; FLATT, R., y BASKETT, J.—*J. Invest. Dermat.*, 23, 251, 1954.
29. GOLDMAN, L.; FLATT, R., y BASKETT, J.—*J. Invest. Dermat.*, 25, 75, 1955.
30. GOLDSMITH, N. W., y HELLER, F. F.—Recent Advances in Dermatology. J. & A. Churchill Ltd., edit., Londres, 1954, pág. 167.
31. HAXTHAUSEN, H.—*J. Invest. Dermat.*, 26, 111, 1956.
32. HAXTHAUSEN, H.—*J. Invest. Dermat.*, 24, 211, 1955.
33. HELLIER, F. F.—*The Practitioner*, 172, 503, 1954.
34. HIRSCH, P.—*A. M. A. Arch. Dermat.*, 73, 342, 1956.
35. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—*Cit. FRANCO* y cols. (21).
36. LEVER, W. F.—*New England J. Med.*, 245, 359, 1951.
37. LIVINGOOD, C. S.; HILDEBRAND, J. F.; KEY, J. S., y SMITH, R. W.—*A. M. A. Arch. Dermat.*, 72, 313, 1955.
38. LUBOWE, I. I.—*A. M. A. Arch. Dermat.*, 72, 164, 1955.
39. KALKINSON, F. D., y FERGUSON, E. H.—*J. Invest. Dermat.*, 25, 281, 1955.
40. MARGOLIS, H. M.; BARR, JR., J. H.; STOLZER, B. L.; EISENBEIS, JR., C. H., y MARTZ, JR., E. W.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 158, 454, 1955.
41. NABARRO, STEWART y WALKER.—*Cits. FRANCO* y cols. (21).
42. NELSON, C. T.—*J. Invest. Dermat.*, 24, 377, 1955.
43. NELSON, C. T., y BRODEY, M.—*A. M. A. Arch. Dermat.*, 72, 495, 1955.
44. PESTEL, M.—*Presse Méd.*, 64, 562, 1956.
45. POAL, J. M.; FREIXA, E.; MARTORELL, J.; RIUDOR, M., y SARIOLS, M.—*Medic. Clin.*, 26, 112, 1956.
46. POZUELO, V.—*Bol. Acad. Med.-Quir. Esp.*, 3, 10, 1955.
47. PRUNTY, F. T. G.; MCSWINEY, R. R.; LEE, G. J.—Proceedings Tenth International Congress of Dermatology. Londres, 1952. British Medical Ass., edit., 1953, pág. 158.
48. REIN, C. R., y BODIAN, E. L.—*A. M. A. Arch. Dermat.*, 73, 378, 1956.
49. ROBINSON, R. C. V.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 157, 1300, 1955.
50. ROBINSON, JR., H. M.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 158, 41, 1955.
51. SCHWARTZ, E.—*J. Allergy*, 26, 206, 1955.
52. SCOTT, A., y KALZ, F.—*J. Invest. Dermat.*, 26, 149, 1956.
53. SHELTON, J. M.; MCLEAN, J. A., y MATHEWS, K. P.—*J. Michigan Med. Soc.*, 54, 1081, 1955.
54. SKAGGS, J. T.; BERNSTEIN, J., y COOKE, R.—*J. Allergy*, 26, 201, 1955.
55. SMITH, C. C.—*A. M. A. Arch. Dermat. Syph.*, 63, 53, 1953.
56. SMITH, C. C.—*J. Invest. Dermat.*, 25, 67, 1955.
57. SPIES, T. D.; STONE, R. E.; GARCÍA LÓPEZ, G.; DÍAZ TELLECHEA, C. M.; LÓPEZ TCCA, R.; REBOREDO, A., y SÁIZ, SR., R. M.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 159, 645, 1955.
58. SPIES, T. D.; STONE, R. E., y SPIES, JR., H. A.—*G. P.*, 12, 73, 1955.
59. SULZBERGER, M. B.; SAUER, G. C.; HERRMANN, F.; BAER, R. L., y MILBERG, I. L.—*J. Invest. Dermat.*, 16, 325, 1951.
60. SULZBERGER, M. B.; WITTEN, V. H., y YAFFE, S. N.—*A. M. A. Arch. Dermat. Syph.*, 64, 573, 1951.
61. SULZBERGER, M. B.—Proceedings Tenth International Congress of Dermatology. Londres, 1952. British Medical Ass., edit., 1953, pág. 145.
62. SULZBERGER, M. B., y BAER, R. L.—Year Book of Dermatology, 1952. The Year Book Publishers Inc., Chicago, 1953, pág. 7.
63. SULZBERGER, M. B., y ROSE, B.—En Modern Trends in Dermatology, de R. M. B. MAC KENNA, Paul B. Hoeber Inc., New York, 1954, pág. 296.
64. SUSSEMAN, L. N., y DORDICK, J. R.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 160, 285, 1956.
65. WEISS, R. S.; SULZBERGER, M. B., y otros.—Discusión del trabajo de LIVINGOOD y colaboradores (37).
66. WITTEN, V. H.; SULZBERGER, M. B.; ZIMMERMAN, E. H., y SHAPIRO, A. J.—*J. Invest. Dermat.*, 24, 1, 1955.
67. WITTEN, V. H.; SHAPIRO, A. J., y SILBER, R. H.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 88, 149, 1955.
68. WRIGHT, E. T.; GRAHAM, J. H.; NEWCOMER, V. D., y STERNBERG, T. H.—*A. M. A. Arch. Dermat.*, 70, 69, 1955.