

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO  
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29

TOMO LXV

15 DE ABRIL DE 1957

NUMERO 1

## REVISIONES DE CONJUNTO

### DISTERMIAS

(FEBRICULAS NO INFECCIOSAS)

A. CASAS CARNICERO.

Palencia.

El problema clínico de las febrículas es uno de los casos que más suele hacer pensar al médico y que se presenta con cierta frecuencia. El caso del paciente (casi siempre del sexo femenino) que se queja poco más que de padecer una febrícula, rara vez superior a 37,5° C., axilares y sin más síntomas, o con unos síntomas vagos que no sabemos si explicar como preocupación por su febrícula, lo que origina una autoobservación excesiva, o que dichos síntomas son realmente producidos por la febrícula o por la misma causa que origina la febrícula, es muy frecuente en las consultas de los médicos. Quizá esta frecuencia esté hipertrofiada porque son pacientes de muchos médicos. Es lógico que así sea; pensemos que si estos enfermos llegan a manos de médicos con criterio excesivamente localista, no duden en ponerles una temporada de reposo con el consiguiente tratamiento de estreptomicina e hidrazidas y después sea el mismo paciente amigdalectomizado, extraída parte o toda la dentadura y, a veces, incluso intervenidos sobre apéndice y anexos y, a pesar de ello, la febrícula, con una marcada obstinación, continúa como el primer día en que a la paciente se le ocurrió ponerse el termómetro.

Esta es la historia corriente de los enfermos que padecen distermia, entendiendo como tal a toda febrícula producida por un mecanismo no infeccioso; definición, quizás, demasiado amplia, porque abarca en su concepto a muchas febrículas que acompañan a auténticas enfermedades orgánicas de carácter no infeccioso. Creemos, no obstante, que ésta es la definición que conviene conservar de distermia, porque restringirla sería complicar más la cuestión, de por si poco aclarada en cuanto a conceptos y clasificaciones.

No creemos necesario extendernos en explicacio-

nes fisiopatológicas acerca del mecanismo de producción y regulación de la temperatura en el organismo animal, porque ello lo encontrará fácilmente el lector en alguna de las monografías recientemente publicadas sobre esta cuestión<sup>1, 2 y 3</sup>, y nos bastará con recordar la existencia de un centro termorregulador adscrito al sistema neurovegetativo y situado en las inmediaciones del tercer ventrículo. Dicho centro termorregulador tiene conexiones con la corteza cerebral y, además, con otros centros jerárquicamente inferiores, mejor o peor conocidos, como el del suelo del cuarto ventrículo. Conviene también tener en cuenta que la temperatura se mantiene por medio de las combustiones intraorgánicas a nivel de todos los tejidos con una gran importancia para el sistema muscular. La temperatura del cuerpo es una constante biológica, regulada, como acabamos de señalar, por el sistema nervioso y, como es natural, con una repercusión periférica, que son los tejidos en los cuales realmente se produce la temperatura; por tanto, al menos en teoría, puede producirse fiebre por un mecanismo central y por un mecanismo puramente periférico.

Hay que tener también en cuenta que sobre la termorregulación actúan muchos excitantes e inhibidores y que en realidad ignoramos si lo hacen sobre su participación central o sobre la periferia. Lo más lógico sea pensar que sistema periférico (tejidos) y sistema central (S. N. V.) formen un todo funcional y que cualquier excitante o inhibidor sobre una parte del todo tenga su repercusión sobre el resto del sistema, y también es necesario tener en cuenta que, juntamente con el sistema neurovegetativo, el organismo en su fisiología y en sus reacciones es regido por el sistema hormonal, y que siendo ambos dos sistemas que teleológicamente se encaminan a un mismo fin, se les encuentre unidos e imbricados en casi todas las cuestiones biológicas y que la termorregulación no tiene por qué ser una excepción a esta generalización.

Desde hace muchos años, casi desde el comienzo de nuestro contacto con la medicina clínica, nos ha preocupado el problema de las febrículas no infecciosas. Fruto de esta preocupación ha sido alguna que otra publicación<sup>4, 5 y 6</sup>, y también lo ha sido que

desde el primer momento hayamos intentado hacer una clasificación de las distermias. Hemos podido recoger relativamente bastantes casos. En la actualidad son 54 los casos de distermia que han podido ser observados durante una temporada más o menos larga, según las circunstancias, pero siempre suficiente para que la observación clínica pueda valorarse como un dato más para el diagnóstico de la distermia. Algunos otros casos, vistos en consulta una sola vez y diagnosticados de distermia, si después no han podido ser observados por haberles perdido la pista, hemos considerado prudente no afirmar sean tales distermias y no van incluidos, por tanto, en nuestra estadística.

#### CLASIFICACIÓN.

No se ha llegado a una clasificación universalmente aceptada de las febrículas no infecciosas. Ello no puede ser debido a una falta de atención por el tema, pues son muchos los trabajos aparecidos sobre febrículas, tanto infecciosas como no infecciosas, sino que más bien creemos será debido a la extraordinaria complejidad del tema que hace muy difícil una clasificación.

Al tratar de clasificar las distermias en los trabajos revisados, se observa que lo hacen simultáneamente que las febrículas, no habiendo podido encontrar ningún trabajo que trate de clasificar exclusivamente a las distermias.

ALVAREZ COCA, en su reciente monografía, clasifica por una parte a las febrículas no infecciosas, y por otra, a las distermias. En las primeras incluye a los siguientes grupos: 1.<sup>o</sup> Febrículas nerviosas. 2.<sup>o</sup> Febrículas metabólicas. 3.<sup>o</sup> Febrículas endocrinas. 4.<sup>o</sup> Febrículas por sustancias extrañas. 5.<sup>o</sup> Febrículas por cáncer. 6.<sup>o</sup> Febrículas en las enfermedades de la sangre; y 7.<sup>o</sup> Febrícula de la "displasia hereditaria ectodérmica". En lo que a las distermias se refiere, las considera como diencefalosis, y la razón fundamental para formar ALVAREZ COCA un grupo aparte con las distermias es la causa desconocida, siendo ésta una razón que, para sostener un nombre y una clasificación, sólo puede serlo a título provisional, porque de los avances de la medicina debemos esperar que poco a poco vayan desapareciendo los síndromes de etiología criptogenética.

MARCONI separa una febrícula de las enfermedades generales, en cuyo grupo, y junto a unas infecciones de tipo general (en oposición a las infecciones focales), estudia la febrícula de las enfermedades de la sangre, de la linfogranulomatosis maligna, de las enfermedades del sistema nervioso, de los tumores malignos y benignos y de las intoxicaciones endóge-

nas y exógenas. En otro grupo estudia las febrículas neurovegetativas, que por las características señaladas, equivalen a lo que en España solemos denominar distermias. A estas febrículas neurovegetativas las divide en los siguientes subgrupos:

- 1.<sup>o</sup> Febrícula neurovegetativa pura.
- 2.<sup>o</sup> Febrícula neurovegetativa periódica estacional.
- 3.<sup>o</sup> Febrícula neuro-endocrino-vegetativa.
- 4.<sup>o</sup> Febrícula neurovegetativa vasomotora (*ex emotione*, psicógena, etc.).

Aún admite un quinto grupo, que es la febrícula mixta infecto-neurovegetativa.

Es muy difícil llegar a una clasificación válida de las distermias o de las febrículas no infecciosas. Podríamos, en primer lugar, formar un grupo con aquellas febrículas que aparecen como acompañando a un proceso de otro tipo, y otro grupo en el que las febrículas ocupen la totalidad del cuadro clínico. Aparentemente sería esto eficaz y vendría a corresponder a las auténticas febrículas no infecciosas el primer grupo y a las distermias genuinas el segundo. En general, entendemos por distermia la febrícula no infecciosa, en que el síntoma, unas veces único y en otros casos el más llamativo, es la pequeña elevación de la temperatura, nunca superior a 38°C., y si hacemos una clasificación es porque, en virtud de unos datos más o menos patológicos o por su evolución, pueden agruparse junto a otros similares. Si a veces estudiamos como distermias cuadros clínicos en que la febrícula ocupa un lugar secundario, es más que nada porque pueden servir para explicarnos una posibilidad de distermia oligosintomática. Tampoco podemos clasificarlas como febrículas funcionales y febrículas patológicas, porque ignoramos dónde acaba lo funcional y dónde empieza lo patológico, aparte de que una función que no se desempeña de acuerdo con lo considerado como normal, debemos considerarla como patológica, aunque entre en el terreno de la patología funcional con exclusividad.

Por estas razones, nosotros estudiamos las febrículas no infecciosas o distermias, distribuidas en los siguientes grupos, sin que ello prejuzgue que pretendamos hacer una clasificación:

- a) Febrículas hormonales.
- b) Febrículas constitucionales.
- c) Febrículas postinfecciosas y de convalecencia.
- d) Febrículas tumorales y sintomáticas de otras enfermedades generales; y
- e) Febrículas alérgicas.

Comparando nuestra agrupación con las clasificaciones acabadas de señalar, corresponderían unas con otras de la siguiente manera:

ALVAREZ COCA	MARCONI	NOSOTROS
Distemias .....	Neurovegetativas puras .....	
Displasia hereditaria ectodérmica .....	Neurovegetativas periód. estacionales .....	Constitucionales.
Nerviosas .....	Neurovegetativas vasomotoras .....	
Metabólicas .....		
Del cáncer .....		
Enfermedades de la sangre .....	De las enfermedades generales .....	Tumorales y sintomáticas.
Por sustancias extrañas .....		
Endocrinas .....	Neurovegetativas endocrinas .....	Alérgicas.
No la señala .....	Infecto-neurovegetativas .....	Hormonales.
		Postinfecciosas y de convalecencia

a) DISTERMÍAS HORMONALES.—Que las hormonas, a través del sistema nervioso o simplemente por un mecanismo directo, actúan sobre la termorregulación, siendo capaces de provocar distermias, parece hoy día ser cuestión indudable. Baste señalar como ejemplo típico la febrícula del hipertiroidismo, por ser la mejor conocida, aunque se ha supuesto en alguna ocasión que el hipertiroidismo no hace más que poner de manifiesto un proceso tuberculoso larvado que en otro caso hubiera pasado desapercibido, o bien, actuando como causa concomitante de otro proceso de tipo infeccioso, sea de la causa que fuere (MARANÓN<sup>1</sup>). Existe además febrícula con alguna frecuencia en la acromegalía (MARANÓN<sup>2</sup>), basofilismo hipofisario (WOLFF<sup>3</sup>, MARANÓN<sup>4</sup>), hiperfunción córticosuprarrenal (MARANÓN<sup>5</sup>, GOLDZIEH<sup>6</sup>), hiperfunción testicular (WOLFF<sup>7</sup>), aunque MARANÓN<sup>8</sup> señala que más bien existe tendencia a las temperaturas elevadas en el síndrome opuesto de hiperfunción testicular. Según MARANÓN<sup>9</sup>, en el hipererotismo en la mujer puede existir febrícula; hasta qué punto estos casos de hipererotismo febrícular tengan una etiología hormonal, es cuestión a dilucidar ante cada caso aislado. En la diabetes insípida existe, a veces, febrícula, que se interpreta como producida por un mecanismo de hiperconcentración salina del plasma secundaria a la excesiva eliminación de agua por la diuresis (A. COCA).

Todas estas circunstancias acabadas de señalar tienen, en general, poco interés para nuestro estudio, porque se trata de trastornos patológicos claros, y lo que pretendemos estudiar es aquellos otros en los que el síntoma febrícula o distermia es el síntoma único, o al menos claramente predominante, y los síntomas acompañantes carecen de importancia clínica.

En el hipertiroidismo y en sus diversas formas clínicas suele observarse febrícula. Desde el momento en que se admite que el hipertiroidismo puede, por sí mismo, sin complicación de ninguna clase, producir febrícula, parece lógico pensar que puedan existir formas monosintomáticas de hipertiroidismo en las cuales el síntoma único sea la febrícula. Parece lógico pensar que esta febrícula sea producida directamente por la hormona tiroidea, ya que la administración oral de dicha hormona aumenta el consumo de oxígeno en los animales de experimentación y que esta acción es directa, sin mediación del sistema nervioso, ya que los tejidos procedentes de animales hipertiroideos muestran "in vitro" un consumo de oxígeno excesivo y en los tejidos de animales hipotiroideos ocurre lo contrario (SELYE<sup>10</sup>). Sin embargo, MARANÓN<sup>11</sup>, al describir su síndrome de adiposidad-bassedow-distermia, señala para este último síntoma un origen hipotalámico.

En 1942, MANSFIELD<sup>12</sup> señaló la existencia de unas hormonas tiroideas que actuarían predominantemente sobre la termorregulación. Serían dos, llamadas termotirinas A y B y, según MARCONI, serían las responsables del cuadro clínico por él descrito como "febrícula neurovegetativa periódica estacional", ya que la secreción de estas hormonas (al menos la B) variaría con las estaciones del año.

Mayor importancia para nuestro trabajo tiene el papel que juegan las hormonas sexuales en la génesis de algunas febrículas, importancia que radica en que no se acompañan de ninguna otra sintomatología y, por tanto, se prestan mucho a dudas de tipo diagnóstico si no se estudia bien la curva térmica de cada paciente. Estas hormonas a que nos referimos son las hormonas sexuales en la mujer, y algo

debe haber en este sexo que le hace tender a la distermia, cuando en la serie de febrículas estudiadas por ANDREU URRA<sup>13</sup> un 80 por 100 corresponden a mujeres y el 20 por 100 a los hombres, cifra muy parecida a la anteriormente dada por MARANÓN<sup>1</sup>, que señala el 87 por 100 en mujeres y el 13 en hombres, siendo en la serie mía 76,5 por 100 mujeres y el 23,5 por 100 hombres.

Típicamente ligada al funcionamiento hormonal genital femenino es la distermia cíclica menstrual.

En toda mujer existen oscilaciones de la temperatura en relación con el ciclo ovárico, según señala DAVIS<sup>14</sup>, y en España no hace mucho tiempo señaló ROF CARBALLO<sup>15</sup>, y creo muy demostrativo el caso que publicamos hace algún tiempo en esta Revista<sup>16</sup>. Estos hallazgos de variaciones en la temperatura ligadas al ciclo ovárico no son nada nuevo, pues ya habían sido señaladas por VAN DER VELDE en 1904<sup>17</sup>. Estas oscilaciones de la temperatura son tan constantes, que CAMERON<sup>18</sup> dice debe entrar su apreciación en la rutina clínica por ser de considerable valor para algunos diagnósticos, puesto que, como estudian KLEITMAN y RAMSAROOP<sup>19</sup>, la temperatura continúa elevada si existe embarazo (ello parece indicar que su aparición va ligada a la existencia de cuerpo lúteo), y según dichos autores, desciende después del parto, para conservarse baja durante la lactancia, hasta que con la reaparición de la menstruación se reanuda el ciclo térmico. Estas oscilaciones muchas veces suceden sin rebasar el límite de 37° C., que aquí consideramos normal, pero otras muchas rebasan dicho límite y ya entra, por consiguiente, la paciente dentro del terreno de la distermia.

A este respecto consideramos interesante la siguiente observación:

N. G. D., de veintinueve años de edad, casada. El 19 de marzo de 1949 fué diagnosticada de "mola hidatídica" porque había pasado diez meses "embarazada". Intervenida quirúrgicamente, quedó con febrícula durante algunos meses, la cual desapareció espontáneamente al reaparecer el período.

Esta enferma, cuando acude a mi consulta, me dice que diez días antes, al observarse con algo de malestar se puso el termómetro y comprobó tenía 37,4° C. Todas las exploraciones son negativas: radioskopías, análisis, etcétera. Lo único positivo que hay, y que comprobamos todos los días, es una febrícula que no suele pasar de 37,5° C. Un dato existe, y es que cuatro días antes de acudir por vez primera a la consulta debiera haber tenido el período y no lo ha tenido.

Aun faltando todo otro síntoma de embarazo posible, se lo anuncio así, hecho que se confirma, y persistiendo la febrícula aparentemente durante todo él, no habiéndose puesto el termómetro todos los días.

Posteriormente comprobamos una típica febrícula periódica menstrual.

La observación de febrícula coincidiendo con embarazo normal es muy frecuente, aunque a veces se limite a los primeros meses. Es de creer que en un gran número de casos estas febrículas sean distermias, diagnóstico al que nos llevará el estudio cuidadoso de cada caso.

Pero probablemente tiene mayor interés diagnóstico la febrícula cíclica menstrual genuina —probablemente debida a los mismos factores hormonales que la de embarazo— por plantear mayores problemas diagnósticos. Así sucedió en el ya citado primer caso por mí estudiado<sup>4</sup>.

Estas febrículas, en su forma más pura, se caracterizan por la existencia de unas décimas de temperatura durante la segunda mitad del ciclo hormo-

nal de la mujer, su desaparición al comenzar la hemorragia menstrual y permanencia afebril durante toda la primera mitad del citado ciclo. Es más frecuente aún, de tal manera que la presentan más del 50 por 100 de las mujeres, que la distermia se limite a los cinco o seis primeros días que preceden al del comienzo del período y suele ser de 37,2 a 37,4° C.

A veces, por la observación prolongada de casos de distermia cíclica menstrual se ha podido comprobar cómo éstas duran años y años, como sucedió en la observación de REIMANN<sup>20</sup> y <sup>21</sup>, que pudo comprobar cómo la distermia persistía después de haber transcurrido quince años, haber tenido varios hijos y pasado algunas enfermedades infecciosas.

Se ha pensado que esta distermia sea debida a una acción directa de la hormona luteínica, por coincidir con su fase de secreción y las experiencias de BARTON y WIESNER<sup>22</sup>, al provocar febrícula por la inyección de progesterona que lo confirmaría; sin embargo, yo no he podido provocar febrícula en varias mujeres que las inyecté Lutex Leo fuera del ciclo correspondiente, y MARAÑÓN<sup>23</sup> tampoco cree en la acción hipertermizante de la secreción luteínica.

PATTI<sup>24</sup> y HAMBURGER<sup>25</sup> señalan que en estas pacientes de distermia cíclica estaría disminuida la eliminación de foliculina por orina y, por tanto, se trataría en ese caso de una falta de cierta acción de freno de la hormona folicular. Para comprobarlo inyecté a tres pacientes Ovex Leo durante la fase febril y pude observar no se modificaba la temperatura.

Tal vez esta distermia no fuera debida al ciclo ovárico propiamente dicho, sino a su repercusión hipofisaria, lo cual justificaría algunas de las fiebres climatéricas, que deben ser frecuentes a juzgar por los hallazgos de KUTSCHERA<sup>26</sup> y las observaciones de HAMBURGER y LOUBLIÉ<sup>27</sup>, señalando estos últimos que dichas febrículas menopáusicas ceden al tratamiento con foliculina.

Finalmente, anotaremos que MARCONI describe una febrícula ligada a la insuficiencia ovárica, que se presenta en muchachas jóvenes, se acompaña de alteraciones menstruales, fundamentalmente de amenorrea y que es susceptible de desaparecer con la terapéutica hormonal asociada de estrona-extractos hipofisarios.

b) DISTERMIAS CONSTITUCIONALES.—Ligada a factores hormonales inaparentes o ligada al funcionamiento del sistema neurovegetativo, o lo que es más probable, sometida a la influencia de ambos factores, debe existir una febrícula constitucional. Precisamente cuando HOLLÓ y HOLLÓ-WEIL<sup>28</sup> propusieron su prueba del piramidón-extracto tebaico para diferenciar las febrículas orgánicas de las funcionales, lo hicieron tratando de la "subfebrilidad constitucional", pero citan como ejemplo típico de estos casos a la febrícula premenstrual, que nosotros no incluimos en este grupo por parecernos que está claramente ligada a factores hormonales, aunque en realidad no podemos discriminar si lo primero es la acción de las hormonas o antes que ello tiene que existir una sensibilidad mayor del sistema neurovegetativo en su parte que interviene en la termorregulación.

MORO<sup>29</sup> señala la existencia de una febrícula ligada al hábito, que él observa frecuentemente en niños neurópatas y cuyo desconocimiento, dice, puede originar errores diagnósticos al confundirse con algunas formas de tuberculosis. Esto mismo señala GÓMEZ PALLETE<sup>30</sup> en su estudio de ciertos casos de febrícula observados en un preventorio, y también es

señalada la existencia de febrícula de origen neurovegetativo por TRUJILLO<sup>31</sup>. Se ha señalado también la existencia de fiebres producidas por acción hipnótica (HAUSEN<sup>32</sup>), y un origen hasta cierto punto similar deben tener los numerosos casos observados por MÜNzenmaier<sup>33</sup> de febrícula en los primeros días de ingreso en la clínica hospitalaria de pacientes afectos de procesos no febriles. También debe ser de este tipo la febrícula que JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores<sup>34</sup> señalan como acompañantes de la jaqueca y epilepsia. VILA CLARA e IRAZOQUI<sup>35</sup> describen ciertas timopatías que pueden originar febrículas a más de otros síntomas que las asemejan al hipertiroidismo de los cuales deben separarse y, por tanto, en esta febrícula no se trataría de una febrícula hormonal, sino que por ir ligada al funcionamiento del sistema neurovegetativo, se trataría más bien de una febrícula constitucional. WALTER C. ALVAREZ<sup>36</sup> señala la existencia de febrícula en algunos casos de neurosis de situación. MARCONI señala la existencia de una febrícula neurovegetativa pura y de otra "ex-emotione" o vasomotora.

A nosotros también nos parece lógica la existencia de una febrícula constitucional, y por ella podríamos explicarnos algunos de los casos de febrícula prolongada años y años, en personas en las que no se encuentra síntoma alguno que nos haga pensar en un origen distinto al constitucional como causante de su distermia. Una historia de este tipo podría ser la siguiente:

Se trata de una muchacha, C. M. C., de veintiún años de edad, que durante dos años y medio se ha venido comprobando febrícula vespertina diaria, que nunca pasa de 37,5° C.

Existen antecedentes famícos en su familia: una hermana, que no vivía con ellos, falleció recientemente de tuberculosis pulmonar y otra había fallecido hace doce años. La joven presenta una obsesión con sus décimas y cree que está también tuberculosa. Ha acudido a gran número de médicos y ninguno ha podido encontrar nada que en definitiva pueda asegurar sea de origen tuberculoso. En alguna ocasión, y por sospechas basadas en un ambiente epidemiológico, la han mandado reposo, quimioterápicos y antibióticos, que no han conseguido corregir su febrícula. La paciente aporta a la consulta gran número de informes de laboratorio, radiografías, informes médicos, etc., y lo más que se encuentra en alguna ocasión es ligera linfocitosis.

De mi exploración deduzco que el único sitio de donde podrían tal vez proceder las décimas es de algunas muelas que tiene con caries, y se las mando extraer sin modificar por ello su curva térmica. Para eliminar la posibilidad de un hipertiroidismo —aunque carente de síntomas—, le hago un metabolismo basal, que resulta ser de + 8,7 por 100.

Le mando hacer vida normal y he podido seguirla durante seis años, persistiendo su distermia, pero sin acusar más síntomas.

Esta chica tiene grandes pausas de amenorrea, que responden medianamente a la provocación de ciclos artificiales, no logrando modificarse tampoco en esta ocasión la febrícula, aunque sí parece haber cierta tendencia a disminuir la temperatura después de haber tenido el período.

La investigación clínica del resto de los familiares acusa ausencia absoluta de infección tuberculosa.

Probablemente en esta febrícula existe con cierta frecuencia un fondo psicógeno y tal vez pudiera interpretarse así la fiebre que durante mucho tiempo padeció TROTSKY<sup>37</sup>, coincidente con la iniciación de las persecuciones por sus antiguos compañeros de partido y que fué objeto de gran número de consultas médicas e incluso algunas intervenciones qui-

rúrgicas por estimarla de origen focal, pero sin conseguir con ello su desaparición.

Es muy resbaladizo llegar a hacer un diagnóstico de distermia en contraposición a una febrícula no infecciosa, pero estas dificultades suben de punto si tratamos de diferenciar una distermia constitucional de una distermia hormonal. Si las distermias constitucionales las ligamos a la función del sistema neurovegetativo central, no cabe duda de que, desde un punto de vista teórico, éstas deben existir, sin que sea necesario que el citado sistema sea excitado o inhibido por un mecanismo hormonal, sino sencillamente originado por una disfunción intrínseca. Afirmaba MARAÑÓN en 1923, que hay fiebres de éstas, de mecanismo nervioso, independientes totalmente de toda causa infecciosa; pero cuando además de síntomas nerviosos o psíquicos hay una sintomatología endocrina, ¿a cuál de los dos grupos asignamos la distermia? Tal sucede con el que MARAÑÓN describe como síndrome adiposidad-bassedow-distermia, en el cual la distermia la interpreta como de estirpe hipotalámica; pero, ¿no estarán en el mismo caso otras febrículas hormonales?

Finalmente, señalaremos que la displasia hereditaria ectodérmica es una rara anhidrosis constitucional, que se acompaña de otras ausencias o trastornos de los órganos ectodérmicos: distrofias de las uñas, agenesia pilar, agenesia dentaria, etc. Una anomalía semejante a ésta ha sido encontrada también en animales. Por lo demás, la febrícula en estos casos suele carecer de importancia, ante la gran abundancia de síntomas clínicos degenerativos concomitantes. No obstante, en un caso de STILES<sup>31</sup>, la febrícula fué un problema diagnóstico hasta que se llegó al diagnóstico de displasia ectodérmica. La fiebre, en estos casos, es debida a la ausencia de glándulas sudoríparas y, por tanto, es producida por un trastorno en los mecanismos fisiológicos de refrigeración.

c) DISTERMÍAS POSTINFECCIOSAS Y DE CONVALESCENCIA.—Es muy frecuente en medicina clínica que nos encontremos que un enfermo que, después de haber pasado un proceso febril cualquiera, de naturaleza infecciosa, conserve una febrícula que casi siempre nos hace pensar en una complicación residual, pero que muchas veces no se confirma esta primera conjectura y terminamos por comprobar cómo dicha febrícula es completamente funcional, entrando, por tanto, dentro de la categoría de distermia. A este diagnóstico nos lleva, generalmente, el hallazgo de datos negativos de exploraciones y análisis, así como también el buen estado general del convaleciente y la persistencia de febrícula a pesar de continuar el paciente en reposo absoluto. Y es frecuente que, cansados médicos, enfermo y familiares de tanta observación, acordemos autorizar al paciente para que se levante de la cama y haga vida normal, y es entonces cuando nos encontramos con la sorpresa de que la febrícula desaparece por sí sola.

Casos de estos he podido observar muchas veces, y en mis cambios de impresiones con otros médicos me han hablado de hallazgos semejantes, pero no he podido encontrarlo en los libros de uso corriente de Patología Médica y de Patología General. He encontrado una referencia muy antigua, en un libro de principios de siglo, y tiene mucho interés porque quien lo describe es aquel gran clínico que se llamaba DIEULAFOY<sup>32</sup>. Textualmente dice: "En la convalecencia de la fiebre tifoidea se presenta a veces la particularidad de que reaparece la febrícula para durar

dos o tres días y desaparece para volver aún otra vez. Esta fiebre de convalecencia no indica una recaída, no tiene nada de común con el movimiento febril que sobreviene en ocasiones al volver a la alimentación, no está asociada a ninguna lesión flegmásica, no ofrece ningún daño, pero puede retardar la curación." Este tipo de febrícula ha sido también descrito por LAUDA<sup>33</sup> a seguido de varias condiciones morbosas: gripe, amigdalitis, pleuritis seca, etc., y fué por él denominada "Nachfiebern". Sería identificable con la febrícula infecto-neurovegetativa de MARCONI. En la epidemia gripe española de 1950-51 ha sido descrita la frecuencia de esta febrícula residual postinfecciosa por CERVÍA<sup>34</sup> y ROMERO VELASCO<sup>35</sup>.

Mis hallazgos coinciden algunas veces con los señalados por DIEULAFOY, pero otras he encontrado que la febrícula continúa persistentemente, a veces con varias semanas de duración, y que desaparecen por sí solas al volver el paciente a su vida normal.

Veamos una observación típica en fiebre tifoidea:

F. S. M., varón, de veintinueve años. Observado en 1950, con anterioridad al uso de la cloromicetina. Despues de una fiebre tifoidea, con aglutinaciones positivas al Eberth y cuadro clínico típico, le queda febrícula de alrededor de 37,5° C. Acude a mi consulta cuando ya han pasado dos semanas del final de su curva febril típica. Ningún hallazgo en la exploración física ni en el estudio radiológico. Subjetivamente se encuentra bien. Su análisis hematocitológico nos da los siguientes datos: hemacias por m. c., 4.226.000; hemoglobina por 100, 79. Fórmula leucocitaria: cantidad por m. c., 5.900; distribución: neutrófilos, 67 por 100; eosinófilos, 2 por 100; linfocitos, 29 por 100, y monocitos, 2 por 100.

Describe que un día, cansado de estar en casa, salió de paseo y realizó mucho ejercicio, la temperatura descendió, quedando en 36,5° C., a pesar de que a esa hora, tanto los días sucesivos como los precedentes, tuvo temperatura más elevada.

Le digo que haga vida normal que vuelva dentro de unos días por la consulta a darme cuenta de su estado, cosa que no hace, y al cabo de poco más de un mes le encuentro en la calle y me dice que está bien, que ha vuelto al trabajo y que ya no tiene décimas.

En este paciente la prueba de HOLLÓ y HOLLÓ-WEIL fué característica de distermia.

En este paciente, la actitud médica a seguir era muy clara y la evolución confirmó se trataba de una distermia y no de una febrícula genuina. Más difícil es la decisión médica a seguir cuando el proceso febril anterior es tuberculoso. Tal pasó en el caso siguiente:

D. A. R., de veintisiete años, hembra, soltera, telefonista. El 18 de mayo de 1948 comenzó con un cuadro típico de pleuresia serofibrinosa del lado izquierdo, con derrame muy abundante, que llegó a producir bastante disnea, pero no llegó a hacer necesaria punción evacuadora alguna. Simultáneamente fiebre superior a 38° C. vespertina, durante dos meses, y febrícula durante otro mes más. Al final del tercer mes observo radiológicamente la desaparición total del derrame. Su análisis no da más datos dignos de tener en cuenta que moderado aumento en la velocidad de eritrosedimentación, que es de 7 en la primera hora y 19 en la segunda. Le indico debe seguir con el mismo tratamiento (cura higiénico-dietética).

Pasado este mes persiste la febrícula, los hallazgos radiológicos siguen también negativos y su eritrosedimentación es de 3 en la primera hora y 7 en la segunda hora. Le mando levantarse e ir gradualmente incorporándose a la vida normal. Al cabo de quince días desaparece la febrícula; vuelve al trabajo el 15 de noviembre.

bre de 1948, y hasta la fecha se ha conservado normal, salvo cierta tendencia a presentar febrícula en los días que preceden a la iniciación del periodo.

¿A qué es debida esta febrícula de convalecencia? No creo en una complicación o secuela inaparente de la enfermedad causal, ya que algún síntoma presentarían aparte de la febrícula y además que sería lógico pensar que no fuera precisamente la vuelta a la vida activa la que trajera consigo la normalización de la temperatura. FERNÁNDEZ NOGUERA<sup>12</sup> señala este dato de la no elevación de la temperatura por el ejercicio, e incluso su descenso, como importante para diferenciar las febrículas de las distermias. Creo que realmente tiene gran valor.

No hemos realizado prueba alguna encaminada a aclarar el por qué de esta distermia, ni conocemos, a través de la no muy abundante literatura médica a nuestro alcance, a nadie que haya intentado aclararlo. Es lógico pensar en una disregulación del centro térmico o en una disendocrinía que lo estimula.

Otra febrícula también muy frecuente es la que aparece en los operados. En la mayoría de los casos se explica por el mismo mecanismo que en los traumatizados. En otras ocasiones se culpa a la anestesia (BIGLER y MCQUISTON<sup>13</sup>). Pero a veces se observa una febrícula persistente que ya no se puede explicar por absorción de materiales orgánicos liberados en el foco operatorio, ni tampoco por infección. Son febrículas que duran días y días, con buen estado general y sin alteraciones de otro tipo que hagan pensar en un origen orgánico de esta disregulación. Estos casos son probablemente auténticas distermias, semejantes a las descritas como postinfecciosas.

Un caso típico sería el siguiente:

Una joven casada es nefrectomizada por tuberculosis renal diagnosticada muy precozmente. La operación se realiza bien, la herida operatoria se cierra bien, no hay trastornos de ninguna clase, sus análisis son normales, pero presenta una febrícula generalmente inferior a 37,5°C. Como pasasen veinte días y la febrícula persistiera, el urólogo da orden de que la enferma se levante y comience a realizar vida normal. A los pocos días desaparece la febrícula y la operada abandona el Sanatorio, encontrándose a partir de ello completamente normal.

Tres años más tarde la visitó por padecer gripe. Esta clínicamente se cura en tres días, pero persiste febrícula. Como las exploraciones son negativas, análisis de sangre y orina también son normales, previa una observación de diez días, le mando abandonar la cama, desapareciendo la febrícula al segundo día de estar levantada.

Dos años más tarde se me plantea el mismo problema diagnóstico, también de tipo postgripal, que soluciono más rápidamente que la vez anterior con resultados completamente satisfactorios.

Posteriormente la observo en la iniciación de embarazo febril, por lo demás completamente normal, cuyas décimas observo durante quince días y que a los cuatro meses habían desaparecido.

De esto hace cinco o seis años, y la paciente se encuentra completamente bien.

A esta paciente la interpretamos como un caso de poca estabilidad de su sistema termorregulador, que se deja influenciar fácilmente por los diversos agentes excitotérmicos y que sólo se soluciona con la vuelta a la vida de actividad, bien sea porque con ello se rebaja su excitabilidad por desviarse la irritabilidad de su sistema neurovegetativo hacia otros centros o bien porque el clinoestatismo origina unas

condiciones de funcionamiento de este centro distintas a las existentes en ortostatismo. Esta sugerencia vale también para los demás casos de distermia post-enfermedad y no debe interpretarse sino como una posibilidad más a tener en cuenta.

d) DISTERMIAS TUMORALES Y SINTOMÁTICAS.—Es a este grupo al que consideramos más problemático incluir entre las distermias, porque el hecho de acompañar a procesos patológicos indudables, podría parecer suficiente para considerarlos como algo distinto. Sin embargo, hay tres hechos a tener en cuenta para incluirlas entre las distermias: 1.º Que durante un período de tiempo más o menos largo, estos casos exhiben como único síntoma la febrícula, siendo en este período similares a las demás distermias y confundibles con ellas. 2.º Que su mecanismo de producción parece tener más semejanza con el de las distermias que con el de las otras febrículas; y 3.º Que, en ocasiones, pudieran evolucionar durante todo el tiempo como tales distermias, sin más hallazgos patológicos, bien por no existir o bien por no haberlos buscado al no sospechar su existencia.

Cáncer con sintomatología inicial de fiebre ha sido descrito con frecuencia. Parece ser más frecuente en el cáncer de pulmón y sarcoma de hígado que en ningún otro (MARANÓN<sup>14</sup>). Recientemente, en una estadística de MOERSCH y McDONALD<sup>15</sup> se observa este síntoma en 22 de un total de 86 casos de cáncer de pulmón. HERNANDO<sup>16</sup> señala para el cáncer gástrico como relativamente frecuente el comienzo con fiebre, a veces durante muchos meses antes de que aparezcan otra clase de síntomas y, desde luego, cuando aún el cáncer no está ulcerado ni presenta supuración; es decir, en momentos y circunstancias en que lo lógico será pensar que el causante de la fiebre sea exclusivamente el cáncer. URRUTIA<sup>17</sup> señalaba también este síntoma como muy frecuente, anotando las posibilidades de que fuera producido por reabsorción de células cancerosas necróticas, por productos tóxicos de destrucción celular del carcinoma o por el exagerado recambio nutritivo de la albúmina. En fin, hoy está totalmente admitido que el síntoma fiebre o febrícula entra en el cuadro general maligno de las neoplasias (JIMÉNEZ DÍAZ<sup>18</sup>, AGUILAR RODRÍGUEZ<sup>19</sup>, etc.).

A veces tienen interés estas febrículas por los errores diagnósticos que pueden existir si no se hace una valoración precisa de esta posibilidad. Sigue sobre todo con las sombras solitarias de pulmón, que al acompañarse de febrícula pudieran interpretarse como tuberculosas y en realidad ser tumorales. HOOD y col.<sup>20</sup>, estudiando pacientes con lesiones circunscritas de pulmón, encuentran que era más frecuente el hallazgo de febrícula en pacientes de cáncer de pulmón que en los que padecían granulomas infecciosos en gran parte comprobados como específicos.

BELELLI<sup>21</sup>, que ha dedicado varios trabajos al estudio de esta cuestión, señala tres tipos de febrícula tumoral: fiebre neoplásica inicial, fiebre neoplásica y fiebre de caquexia. La del primer período la considera como alérgica, actuando como antígeno específico la neoplasia; la segunda sería producida por los productos del metabolismo anormal de la célula neoplásica y la tercera a los mismos productos tóxicos que producen en el organismo la caquexia cancerosa.

En los tumores craneales hay que tener en cuenta, además de los posibles mecanismos ya señalados, la excitación directa o a través de la hipertensión intracraneal de los centros termorreguladores.

Un caso de febrícula neoplásica es el siguiente, observado ya hace muchos años, cuando prestaba mis servicios médicos en una Clínica Universitaria y que conservo grabado en la memoria:

Ingresó en la clínica una mujer de treinta y seis años de edad, que presenta como síntoma casi único la existencia de fiebre que por las tardes se aproxima a 38° C. y por las mañanas suele estar por los alrededores de 37°. Tenía anemia de grado moderado, hipocrómica y velocidad de sedimentación bastante acelerada. Estado general afectado. La exploración y otros análisis no aportan más datos para el diagnóstico.

Cuando ya habían transcurrido unos veinte días de su ingreso, una mañana, palpando su abdomen, apreciamos la existencia de una pequeña tumoración, de tamaño aparente no mayor de una nuez, adherido a planos profundos y no a superficiales.

A partir de entonces asistimos al crecimiento rápido de esta tumoración, que a los pocos días se hizo fácilmente palpable y que ocasionó la muerte de la enferma en el plazo de un mes a partir de la fecha en que se palpó y de dos meses y medio del comienzo de su febrícula.

El informe anatomo-patológico confirmó la existencia de un sarcoma de origen extragástrico, que al final de su evolución había adquirido gran tamaño.

Muy conocidas y quizás de tipo similar a las neoplásicas serán las febrículas que a veces se observan en la enfermedad de Hodking y leucemias, si bien por algunos son consideradas como enfermedades producidas por virus, en cuyo caso serían febrículas infecciosas.

Otras enfermedades generales no infecciosas se acompañan de febrícula. Hacemos a continuación una reseña de ellas y de los autores de quienes hemos tomado dichos datos: en la anemia perniciosa, según HEILMEYER<sup>31</sup>, sigue la marcha de las exacerbaciones y mejorías, así como de la respuesta al tratamiento, y al citado autor le parece sea debida a las destrucciones celulares, semejándolas a las que se observan en la ictericia hemolítica. La anemia aplástica (MARANÓN) se acompañaría de fiebre y, en general, toda anemia grave puede producir febrícula, que HEILMEYER interpreta como una hipersensibilidad de los centros térmicos en la que intervendría la carencia de oxígeno. Según DE CANDIA<sup>32</sup>, la clorosis con frecuencia se acompaña de febrícula, que sería debida a labilidad térmica por alteración del equilibrio endocrino-vegetativo de dichas pacientes. THEDERING<sup>33</sup>, recientemente acusa a la sideropenia larvada como causante de febrículas que, de ser cierto, serían de muy difícil diagnóstico y quizás fuera éste uno de los motivos por los cuales la mujer padece con mayor frecuencia distermia que el hombre. En este tipo de febrícula habría que incluir a las que acompañan a las hemorragias internas, y en su mecanismo hay que agregar la reabsorción de la sangre extravasada, y si las hemorragias son meníngeas o encefálicas, la compresión cerebral.

Según MARANÓN, casi todas las hepatopatías se acompañan de febrícula: cirrosis, cáncer, atrofia aguda, etc., añadiendo el mismo autor que no siempre es clara la naturaleza aséptica de la misma. Se observa fiebre, que a veces es simple febrícula, en la embolia e infarto del pulmón, que aparece pasadas las primeras veinticuatro horas; es una fiebre de reabsorción, al igual que la que se presenta en cualquier infarto de otro órgano; frecuentemente, aunque de aparición más tardía, se acompaña de un mecanismo infectivo.

En la insuficiencia cardíaca congestiva se observa frecuentemente fiebre. Puede ser debida a una in-

fección intercurrente que precipite la insuficiencia cardíaca, pero no debe dejar de tenerse en cuenta que la alteración circulatoria por sí sola es capaz de producir fiebre de pequeña intensidad; según LEVINE<sup>34</sup>, si la temperatura sobrepasa los 38° C. es más probable sea debida a una infección o al infarto de algún órgano. La taquicardia paroxística auricular también se acompaña a veces de fiebre, que la puede hacer confundir con una trombosis coronaria aguda (LEVINE).

También obedecen a un mecanismo de tipo general las febrículas que se producen por deshidratación del organismo y que se denominan "fiebres de sal". Son prácticamente exclusivas de los lactantes. A veces estas fiebres, al ser monosintomáticas, dan origen a diagnósticos de afecciones infecciosas, siendo muy demostrativa la historia clínica publicada por TEJEDOR CIRIZA<sup>35</sup>.

Finalmente, señalaremos una serie de febrículas que obedecen a causas tóxicas directas, como son la de la morfina, cocaína, atropina, adrenalina, betate-trahidronaftilamina, sustancias todas que, según DE CANDIA, actúan directamente sobre el centro termorregulador. MARAÑÓN incluye al luminal, y es más, da valor a esta febrícula para diferenciar al coma de la intoxicación por luminal del coma de otros orígenes. También ciertas intoxicaciones endógenas pueden producir distermias, como son la uremia, gota, diabetes, colemia, etc. MARCONI señala que, en estos casos, en gran parte se debe esta fiebre a pequeñas infecciones concomitantes, fáciles de producir en un organismo debilitado por la intoxicación prolongada.

e) DISTERMIAS ALÉRGICAS.—Es lógico pensar existe una febrícula alérgica, desde el momento en que síndromes alérgicos, en los cuales quede totalmente descartada la influencia alergizante de una infección, se acompañan de fiebre. En el terreno de la hipótesis hay que pensar que, siendo la fiebre una manifestación más del citado cuadro alérgico, pueda ésta producirse con independencia y aisladamente de los otros síntomas de la respuesta alérgica.

En la llamada fiebre del heno se observa a veces fiebre que rara vez pasa de 39° C. y que dura de una a dos semanas (CASAS SÁNCHEZ<sup>36</sup>, DOERR<sup>37</sup>); igual sucede con la urticaria (CASAS SÁNCHEZ, URBACH y GOTTLIEB<sup>38</sup>), enfermedad del suero (CASAS SÁNCHEZ, FRUGONI y MELLI<sup>39</sup>), etc. GAY<sup>40</sup> dice que a veces se presenta fiebre como respuesta a una alergización alimenticia. ROWE<sup>41</sup> estudia el caso de una joven de dieciocho años que presentaba febrícula, y después de haber sido diagnosticada de tuberculosis latente, brucellosis, por foco séptico, e incluso psicogena, y habiendo sido apendicectomizada, colecistectomizada, tonsilectomizada y removido fosas nasales, llegó a averiguarse que era debida a la ingestión de leche, y bastó su supresión para que desapareciera la distermia.

Las febrículas infantiles, provocadas por leche de vaca o por leches preparadas, cuando puede excluirse la existencia de un defecto de dilución, en cuyo caso serían fiebres salinas, serían también de tipo alérgico. POU PRADELL<sup>42</sup> estudia cinco casos de distermia en lactantes provocada por leche de vaca; de ellos, cuatro eran hermanos; en un caso se solucionó la distermia alimentándole con leche de cabras. Nosotros conocemos un caso de distermia de lactante, que dió origen a gran número de consultas e incluso intervenciones sobre oído, en el que la causa de la distermia era la alimentación con una

leche preparada, desapareciendo la febrícula al cambiarle de leche.

La febrícula provocada por drogas, según la opinión de URBACH y de otros muchos autores, sería también de origen alérgico, y se ha acusado de poder provocar febrículas a gran número de medicamentos. Dicho autor da la siguiente lista: antipiréticos, yódicos, mercurio, quinina, sulfamidas, penicilina, estreptomicina y arsenicales. Según datos recogidos por nosotros, habría que agregar los siguientes: ácido paraaminosalicílico, señalada por DUFOURT y col.<sup>6</sup>, y que, según ellos, desaparecería con antihistamínicos de síntesis. DUSTAN y cols.<sup>7</sup> lo señalan para la hydrazalazina (Apresoline). BERTRAND y colaboradores<sup>8</sup> culpan de provocar febrículas a los nuevos antidiabéticos orales (sulfanilureas). ALEMANY VALL<sup>9</sup>, al tiuracilo, habiendo podido nosotros observar un caso de distermia por metiluracilo. En realidad son muchos los preparados farmacéuticos capaces de provocar distermia y una lista completa de los mismos es tarea poco menos que imposible, ya que muchas observaciones de este tipo no llegan a publicarse.

En relación con la capacidad para provocar distermias en la pretendida alergia endocrina de algunos autores, podemos señalar la siguiente observación de RIEBEL<sup>10</sup>: se trataba de una mujer que un día antes de cada período menstrual se la presentaban estornudos, obstrucción nasal, escalofríos y temperatura de 38,5° C.; dichos síntomas duraban dos o tres días y desaparecían espontáneamente. Una inyección de foliculina dada durante el intermenstruo provocó los mismos síntomas, aunque en grado más ligero. La paciente curó mediante el tratamiento sistematizado con dicha hormona.

Entre nuestros casos de distermia, existen atribuibles a un origen alérgico, el del lactante a que antes hicimos referencia y el del metiluracilo, al que, por cierto, no le producía distermia el propiluracilo. Un caso de urticaria febril en el que cede la urticaria a un antihistamínico de síntesis y persiste febrícula y dermografismo intenso, que ceden a inyecciones de Bromocalcil. Otro caso de distermia alérgica sería el siguiente: una enferma con crisis típicas de asma bronquial. Se iniciaron pruebas dermatológicas encaminadas a buscar alergenos responsables e inmediatamente se produce elevación febril hasta 39 grados C., que se mantuvo a este nivel durante tres días, al cabo de los cuales, y después de múltiples exploraciones para buscar la causa, cede dicha fiebre a la inyección de 1 mg. de adrenalina.

\* \* \*

A lo largo de este estudio de las distermias hemos empleado indistintamente el término febrícula y distermias con el mismo o parecido significado. Es una concesión al uso que hemos creído conveniente respetar.

Quizá lo más correcto sería considerar al término febrícula como un concepto más amplio y distermia como un término de concepto más restringido y referido a una explicación etiológica; así se podría hablar de febrícula producida por tuberculosis, febrícula por enfermedad reumática, febrícula por distermia, etc. Con ello, además, no limitamos las distermias a las fiebres de poca elevación termométrica,

puesto que una fiebre elevada también puede ser producida por un mecanismo distérmino, según se ha podido comprobar con algunos de los casos presentados en esta revisión.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ALVAREZ COCA.—Col. Esp. de Mon. Méd. Barcelona, 1953.
2. DE COLLE, U.—Trad. esp. Opera. Médica. Barcelona, 1955.
3. MARCONI, F.—Le Febricole. Vallechi Editore. Firenze, 1950.
4. CASAS CARNICERO, A.—Rev. Clin. Esp., 34, 50, 1949.
5. CASAS CARNICERO, A.—Rev. Ibyx, 9, 175, 1951.
6. COMBARROS ALVAREZ, A., y CASAS CARNICERO, A.—Rev. Clin. Esp., 50, 380, 1953.
7. MARAÑÓN.—Arch. de Méd. Cir. y Esp., 10, 157, 1923.
8. MARAÑÓN.—Diagnóstico Etiológico, 1953.
9. WOLFF.—Endocrinología en la práctica médica. 2.ª edición. Trad. esp., 1945.
10. GOLZIEHER.—Endocrinología práctica. Trad. esp., 1956.
11. SELYE.—Endocrinología. Trad. esp., 1952.
12. MARAÑÓN.—Bol. del Inst. de Pat. Méd., 5, 47, 1950.
13. MANSFELD.—Schw. med. Wschr., 72, 1267, 1942.
14. ANDREU URRA.—Bol. Cons. Gen. Col. Méd. Esp. 1 (3), 3, 1946.
15. DAVIS.—Med. Clin. of North. Am. (Symposium on Endocrinology), 32, 37, 1948.
16. ROF CARBALLO.—Rev. Clin. Esp., 28, 1, 1948.
17. VAN DER VELDE.—CIT. CAMERON.
18. CAMERON.—Recent Advances in Endocrinology, 6th. ed., 1947.
19. KLEITMANN y RAMSAROOP.—Endocrinology, 43, 1, 1948.
20. REITMANN.—Jour. Am. Med. Ass., 99, 1860, 1932.
21. REITMANN.—Jour. Am. Med. Ass., 132, 144, 1940.
22. BARTON y WIESNER.—Lancet, 663, 371, 1945.
23. PATTI.—Athena, 9, 374, 1940.
24. HAMBURGER.—Presse Méd., 9, 154, 1937.
25. KUTSCHERA.—Wien. med. Wschr., 44, 1954.
26. HAMBURGER y LOUBLIÉ.—Bull. Méd., 54, 196, 1940.
27. HOLLÓ y HOLLÓ-WEYL.—Klin. Wschr., 640, 1918 (I).
28. MORO.—Kinderheilk., 14, 214, 1918.
29. GÓMEZ PALLETE.—La Med. Ibera, 29, 361, 1935.
30. TRUJILLO.—Gac. Méd. Esp., núm. 59, 1934. (Ref. Med. Ibera, 29, 375, 1934).
31. HAUSKE.—Naturwissenschaft, 931, 1928.
32. MÜNZENMAIER.—Inaug. Diss. Die "Reaktive Initialsacke" der Körpertemperatur in Krankenhause. Berlin, 1942.
33. JIMÉNEZ DÍAZ, BARREDA, MERCHANTE, OYA y OBRADOR.—Rev. Clin. Esp., 39, 292, 1950.
34. VILACLAIRA e IRAZOQUI.—Rev. Clin. Esp., 38, 161, 1950.
35. WALTER C. ALVAREZ.—Ann. Int. Med., 40, 774, 1954.
36. TROSTKI.—Mi vida. Trad. esp., 1930.
37. STILES.—Jour. Am. Med. Ass., 158, 1432, 1955.
38. DIEULAFOY.—Manual de Patología Interna. 13.ª ed. Trad. española, 1903.
39. LAUDA.—Wien. Arch. f. Klin. Med., 144, 1924.
40. CERVÍA.—Gac. Méd. Esp., 29, 201, 1951.
41. ROMERO VELASCO.—Medicina, 19, 289, 1951 (II).
42. FERNANDEZ NOGUERA.—Medicamenta, 181, 1952 (II).
43. BIGLER y MAC QUISTON.—Jour. Am. Med. Ass., 146, 551, 1951.
44. MOERSCH y MAC DONALD.—Jour. Am. Med. Ass., 142, 299, 1950.
45. HERNANDO.—Bol. del Inst. de Pat. Méd., 4, 65, 1949.
46. URRUTIA.—Enfermedades del estómago. 2.ª ed., 1925.
47. JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clin. Esp., 49, 287, 1953.
48. AGUILAR RODRÍGUEZ.—Rev. Clin. Esp., 61, 370, 1956.
49. HOOD, GOOD, CLAGETT y MAC DONALD.—Jour. Am. Med. Ass., 152, 1185, 1953.
50. BELELL.—Folia Médica, 2, 686, 1925, y 13, 382 y 415, 1927.
51. HEILMEYER.—Enfermedades de la Sangre. En V. BERGMANN, STAHELIN y SALLE. Trat. de Med. Int. 3.ª ed., tomo II, trad. esp., 1946.
52. DE CANDIA.—Arch. Patol. e Clin. Méd., 8, vol. II, 1929.
53. THEDERING.—Fol. Clin. Intern., 6, 207, 1956.
54. LEVINE.—Cardiopatología Clínica. Trad. esp., 1946.
55. TEJEDOR CIRIZA.—Medicamenta, 389, 1952 (II).
56. CASAS SÁNCHEZ.—Alergia, en BANUELOS, Manual de Patología Médica. 3.ª ed., t. I, 1941.
57. DOERR.—Idiosincrasias, en V. BERGMANN, STAHELIN y SALLE. Trat. de Med. Interna. 3.ª ed. Trad. esp., 1949.
58. FRUGONI y MELLÍ.—Enfermedades Alérgicas en CECONI, Medicina Interna. Trad. esp., t. VI, 1935.
59. URBACH y GOTTLIEB.—Alergia. Trad. esp., 1950.
60. GAY, J.—Allergy, 8, 412, 1937.
61. ROWE.—Ann. Allergy, 6, 252, 1938.
62. POU PRADELL.—Medicamenta, 14, 160, 1956.
63. DUFOURT y OTROS.—Jour. Am. Med. Ass., 144, 255, 1950.
64. DUSTAN, TAYLOR, CORCORAN y PAGE.—154, 23, 1952.
65. BERTRAND, BENEFIELD y OTTO.—Deutsch. med. Wschr., 80, 1455, 1955.
66. ALEMANY VALL.—Alergia en Síntesis Médica, vol. VIII, 1951-52.
67. RIEBEL.—Ann. Int. Méd., 9, 91, 1936.