

cimiento fué lento, pero persistente, hasta detenerse dos meses antes de su ingreso, fecha casi segura de la infección del mismo.

No presentó crecimientos bruscos o a empujones (BERGMANN). Ningún signo local ni general nos orientó hacia un proceso infectivo y supurado localizado sobre la tumoración, ni el estado de la piel nos indujo a desbridarlo, por ser completamente normal. En sus antecedentes, a pesar de un detenido interrogatorio, no pudimos recoger signos de infección o supuración del quiste, que en ocasiones simula procesos de tipo agudo, tales como adenoflemones o abscesos profundos, saliendo del error al desbridar los mismos, ya que, por otra parte, los pioquistes no son al fin y al cabo nada más que supuraciones. Cabe más pensar en un proceso solapado y casi asintomático como el causante de la infección en nuestro caso.

De verdadero interés es el determinar si la localización originaria del quiste corresponde o bien al tejido celular propiamente dicho o al muscular. Punto tocado acertadamente por TORNELL y DARGALLO, y cuya aclaración es imposible en muchas ocasiones, ya que se desvirtúan fácilmente los planos anatómicos por las numerosas adherencias. En dos casos publicados por nosotros con anterioridad en esta Revista, nos encontramos en el primero con un quiste hidatídico solitario de implantación netamente subcutánea a nivel del triángulo de Scarpa y cuya adventicia periquística se hallaba por delante de

la aponeurosis, y en cambio en el segundo, quiste gigantesco de pared abdominal, su encaje entre los planos musculares y subcutáneos era muy dudoso. Se hallaba entre la fascia y el peritoneo, inclinándonos finalmente a incluirlo entre los del tejido celular, subperitoneal en este caso, y con toda clase de reservas, naturalmente.

En el caso objeto del presente trabajo, la adventicia se hallaba adherida íntimamente al músculo trapecio y se encontraba rodeado de un bloque muscular. Podemos considerarlo como un quiste hidatídico de tipo muscular cuyo origen de implantación quizá se haya originado a nivel del tejido celular inter o, mejor, submuscular, aunque debemos hacer constar que en algunos puntos las relaciones anatómicas eran bastante confusas.

#### BIBLIOGRAFIA

- DAVAINE, C.—Cit. TORNELL y DARGALLO.  
GARCÍA PORTELA.—Quistes hidatídicos de pulmón. Madrid, 1942.  
HOSSEMAN, G.—Kirschner Nordmann, tomo II.  
IVANISSEVICH.—Cit. TORNELL y DARGALLO.  
JUARISTI, V. y ARRANZA, D.—Mundo Médico, 6, 25, 1927.  
LÓPEZ NEYRA.—La equinocosis en España, 1944.  
LOSCERTALES, F.—Rev. Clín. Esp., 6, 2, 1942.  
LOZANO, R.—Estampas de equinocosis, 1933.  
LEZANO, R.—Equinocosis, quistes hidatídicos. Cit. TORNELL y DARGALLO, Madrid, 1931.  
MATHAN, P.—Cit. TORNELL y DARGALLO, 1930.  
MORA LÓPEZ, J.—Rev. Clín. Esp., 31, 2, 1948.  
MORA LÓPEZ, J.—Rev. Clín. Esp., 52, 5, 1954.  
MUNRO.—Cit. KEEN, tomo III.  
MST.—Cit. MUNRO en KEEN, tomo III.  
PIAGGIO BLANCO, R. A. y GARCÍA CAPURRO, F.—Equinocosis pulmonar. El Ateneo, Buenos Aires, 1939.  
TORNELL, L. G. y DARGALLO REVENTÓS, J.—Med. Clín., 13, 1949.

## REVISIONES TERAPEUTICAS

### INVESTIGACIONES SOBRE LA PATOGENIA Y TRATAMIENTO DE LA TOS FERINA CON ACTH Y CORTICOESTEROIDES

E. ROMERO

Profesor Adjunto de Patología Médica.  
Director del Servicio de Endocrinología y Nutrición de la Cruz Roja. Valladolid

Clinica Médica Universitaria. Director: Prof. M. SEBASTIÁN  
Valladolid  
Residencia Sanitaria de "Onésimo Redondo"  
Valladolid

Director: Dr. T. HERRERA  
Servicio de Endocrinología y Nutrición del Dr. E. ROMERO

#### INTRODUCCIÓN

Hace dos años publicábamos nuestras modestas investigaciones realizadas en 1955 y parte del 56 sobre una posible concepción patogénica de la tos ferina y el tratamiento que a la luz de estos criterios preconizábamos con resultados francamente alentadores. Hacíamos la exposición con 28 casos tratados con ACTH asociado a penicilina y estreptomina,

y comentábamos los beneficiosos efectos, en algunos casos espectaculares, obtenidos, ratificando con ello, además, nuestros puntos de vista de índole fisiopatológico y patogénico en esta infección.

En dichos trabajos, y en la comunicación que a este respecto dimos en las sesiones del Instituto de Patología Médica del profesor Marañón, de Madrid, ya apuntábamos la posibilidad del empleo, en vez del ACTH, de corticoesteroides de índole antiflogística, como prednisona y prednisolona, y, a la vez, la utilización, en lugar de la penicilina y estreptomina, de otros antibióticos. En estos dos años transcurridos hemos intentado completar nuestros estudios clínicos ampliando la casuística a 90 casos, con una más variada utilización terapéutica, y que, en general, confirman nuestros primeros resultados.

Nuestra especial vocación hacia los problemas de la infección, que ya hemos considerado en nuestras publicaciones, y en especial en nuestro libro "Síndrome general infeccioso", y la especial facilidad para la realización de nuestros estudios, dada la morbilidad extensa de la tos ferina, han hecho que, aun tratándose de pacientes de corta edad, a los que como norma general nunca es objeto de nuestros trabajos y profesión, hayamos obtenido estos mo-

destos resultados, que ahora ya exponemos a los pediatras en general para que ellos, con su mayor saber y experiencia, ratifiquen o rectifiquen nuestra postura.

Han salido ya a la luz algunas aportaciones de pediatras españoles con nuestro proceder, como el trabajo de ROMERO GARCÍA con 14 casos, en los que obtuvo la curación en menos de una semana en 10, y es para nosotros motivo de gratulación y reconocimiento el que el profesor SUÁREZ, de la Universidad de Santiago, en una reciente publicación apoye con su autoridad máxima nuestros estudios sobre la tos ferina.

En este artículo vamos a exponer nuestras investigaciones en 90 casos tratados no sólo con ACTH asociada a la penicilina y estreptomycin, sino también a la cloromicetina, y luego otros dos grupos, en los cuales se utilizó como proceder terapéutico la prednisona asociada a penicilina y estreptomycin, y a la cloromicetina en otra gran parte.

#### PROBLEMA ACTUAL DE LA TOS FERINA

La tos ferina sigue siendo uno de los principales problemas que la ciencia médica y la propia sociedad tiene todavía pendiente, con la agravante de que si bien es verdad que en otros terrenos de la patología, como las leucemias, cáncer, etc., no se han conseguido éxitos, por desconocerse el factor causal, en la tos ferina parece puesto fuera de toda duda que es el "hemophilus pertussis" y, a pesar de aislarse el germen, poderse cultivar, etc., sigue manteniendo atrevidas incógnitas en el terreno clínico, por lo que respecta a su terapéutica y en la propia patología de la enfermedad, por no haberse conseguido la aclaración definitiva de su especial fisiopatología y patogenia.

Sin embargo, es una enfermedad abundantísima, que una extensa mayoría de los seres del mundo la padecemos, y, por ejemplo, PAYNE, en el informe de la OMS, afirma que el 95 por 100 de la población mundial la ha padecido, y que es una de las enfermedades que causa más estragos en Europa y en América. Esta opinión la creemos quizá algo desmesurada, pero ya nos indica un índice de la opinión de algunos sectores de la medicina.

KUNDRATITZ, de Viena, nos expone de que en Alemania, de 1940 a 1949, más de 10.000 niños fallecieron de tos ferina, y antes de esta época, de 1900 a 1910, según informes del Comité de la Sociedad de Naciones de por aquel entonces, en Europa fallecieron 600.000 niños de tos ferina. NEURATH, en su famosa estadística de 6.400 casos de muertos por tos ferina, nos enseña la gran importancia social y demográfica de esta afección, observando en su estadística que más de la cuarta parte sucumbieron antes del año, mientras que, como es sabido por todos los pediatras, el pronóstico mejora cuantos más años tenga el niño, disminuyendo a una cifra de 0,2 por 100 dentro de estos 600.000, cuando el niño tiene más de diez años.

En España, en 1950, se dieron cifras declaradas de tos ferina, de 491 casos al lado de 862 de sarampión, 587 de difteria y 50 de escarlatina; consideramos estas cifras, como casi todas las que dicen las estadísticas, muy inferiores a la realidad; pero si nosotros, en nuestras clínicas, no atendemos a niños, si que recogemos entre los antecedentes de adultos la infección de tos ferina, y podemos sin ninguna duda afirmar que más de un 30 por 100 de los en-

fermos adultos cuentan entre las enfermedades infantiles el haber padecido de esta infección.

Con el advenimiento de los antibióticos mucho se ha mejorado el pronóstico de la enfermedad, pero todavía se mantiene totalmente sin resolver la terapéutica eficaz que consiga cortar la evolución con una curación completa de esta enfermedad; se consigue en una pequeña minoría la curación sorprendente en el período catarral, aunque en el período convulsivo ésta sea sumamente escasa. Se evitan en un segundo lugar las temidas complicaciones de gérmenes asociados que antes eran tan frecuentes y, por último, se ha resuelto una mejor evolución no sólo acortándose, sino mejorando la sintomatología aparatosa de la clínica de esta afección.

Pero, sin embargo, como nos dice el informe del Subcomité de Tos Ferina del Medical Research Council (1953), el problema radica en que "la infección por el "hemophilus pertussis" origina una serie de alteraciones en el organismo infectado que, una vez instauradas, apenas si se consiguen modificar, aunque se elimine por los antibióticos la causa responsable del mismo; es decir, el germen. Los antibióticos hacen desaparecer en casi la generalidad de los casos el agente etiológico bacteriano mediante los estudios en placas de tos, pero no hacen disminuir apenas, y mucho menos curar, las consecuencias que éstos han producido".

Por consiguiente, en esta enfermedad lo importante no es sólo la morbilidad, que ya tiene su marcado interés, social, ni siquiera con ser mucho, la gravedad relativa del enfermo y sus posibles complicaciones, sino lo que resulta sinceramente agobiador es la gran duración evolutiva de la tos ferina (que en muchos casos dura varios meses) y la angustia de los pobres niños en sus quintas o accesos de tos y de los propios padres que los ven padecer.

#### TRATAMIENTO DE LA TOS FERINA

Podemos decir que no hay proceder terapéutico y medicación que haya surgido en cualquier terreno de la patología, que no haya sido ensayada en la tos ferina; si quisiéramos, aunque sólo fuera citar los distintos procederes y autores que se han ocupado de la terapéutica de esta afección, no solamente dedicaríamos toda nuestra publicación, sino que podrían obtenerse varios libros. Todos los pediatras, en sus grandes tratados y especiales monografías sobre la tos ferina, dedican especial referencia a este problema.

Lo interesante es que surgen continuamente autores e investigadores que ensayando su proceder terapéutico exponen sus resultados con sorprendentes éxitos, aunque bien es verdad que en todos ellos siempre hay una gran minoría de resultados nulos o fracasos; resultando todavía más singular el que cuando otros autores disponen de análoga sistemática y realizan parecidos estudios terapéuticos, los resultados no solamente no son acordes, sino que muchas veces se obtienen conclusiones decepcionantes. Ello hace que la bibliografía a este respecto sea cada vez más numerosa, casi imposible de seguir; pero que en el ánimo de los pediatras persiste el firme propósito de lograr vencer esta infección.

Dentro de la extensa gama de tratamientos, y dejando aparte los que siempre se han utilizado para las bronquitis y procesos catarrales y enfermedades infecciosas en general, destacan por exponer algunos ejemplos concretos y sucintos, los siguientes:

1) Sedantes de toda índole, como bromuros, sul-



fato magnésico, barbitúricos, sedantes neurovegetativos, etc. Todos ellos descansan en la aceptada patogenia por numerosos autores del componente nervioso neurológico del periodo convulsivo.

2) Las vitaminas se han preconizado con especial fervor, en especial la vitamina C, la vitamina K, la vitamina B<sub>1</sub> y la vitamina B<sub>6</sub>; esta última con inmejorables resultados en manos de SUÁREZ, en especial en las formas cerebrales de la tos ferina.

Nosotros las juzgamos de especial valor por lo que respecta a la lucha antiinfecciosa en su correlación neuroendocrina, en especial, cortical, y en su colaboración con el metabolismo de las células nerviosas. Creemos que deben de asociarse siempre sin abusar de ellas y como un proceder complementario más del tratamiento de la infección.

3) La cura climática y ambiental ha sido ya desde tiempo atrás muy preconizada, y de todo el vulgo es conocido la mejoría que se obtiene en muchos casos por el simple "cambio de aires"; todos conocemos cómo muchos padres, ante una tos ferina de uno de sus hijos, buscan inmediatamente el cambiar de localidad una temporada, con lo que, si muchas veces consiguen una mejoría, desde luego, lo que consiguen casi siempre es la mayor difusión de la enfermedad al llevar casi siempre a un pueblo el foco infectante.

Desde este simple cambio climático, hasta las curas atmosféricas de la índole más singular, como, incluso, la inspiración de gases en los productos de combustión de una fábrica de gas, se han expuesto numerosos casos.

Los más importantes son el vuelo de altura y las cámaras climáticas preconizadas por CERVÍÁ.

El vuelo de altura, que fue casualmente observado en 1927 por KETTNER, ha gozado siempre de especial predilección por algunos autores y, efectivamente, se ha conseguido en algunos casos una aminoración de la sintomatología; concretamente por lo que respecta a mi experiencia, en 1945, realizando un viaje en avión con mi familia, un miembro, que tenía tos ferina, se vió sorprendentemente mejorado de sus síntomas; pero, en cambio, otro, que ya hacía un mes que apenas tosía, empeoró.

HARNACK (1956) estudia 100 casos, con elevación a 3.000 metros, obteniendo un éxito, a juicio clínico, en el 18 por 100 de los casos; mejorías en el 44 por 100, y ningún efecto en el 38 por 100, destacando que si, en cambio, el juicio lo emitía por los informes de los familiares, los porcentajes eran de mejores beneficios.

Interesantes resultan en extremo las experiencias clínicas de SPROCKHOFF (1956) realizados en cámara de hipopresión, que sitúa a los pacientes a la altura que se desee desde un punto de vista de hipopresión barométrica sin necesidad de realizar vuelo alguno; efectuó sus estudios en 68 niños, realizándoles tres sesiones, y todos mejoraron mucho, menos 8 casos.

En nuestra Patria, CERVÍÁ realizó unos estudios interesantísimos con su cámara de clima sintético, que posee en el Instituto de Investigaciones Fisiológicas de Tenerife; en ella no solamente regulaba la presión barométrica de la altitud, sino la temperatura, humedad e incluso asociando rayos ultravioletas e infrarrojos. Realizó el tratamiento en 142 niños a una altitud de 3.000 metros, temperatura de unos 20° a 25°, 35 por 100 de humedad y la asociación de rayos ultravioletas e infrarrojos, obteniendo sólo 7 intollerancias, y efectos favorables en 124 enfermos. Concluye el investigador que el mejor momento para la

utilización de estas cámaras climáticas es la transición entre el periodo catarral y el espasmódico o convulsivo.

4) *Otros procederes varios.*—Muchos más procederes se han utilizado, como, por ejemplo, los antihistamínicos; como ya en nuestra Patria, CABALLÉ, en 1950, utilizó en 42 niños, con antistina, consiguiendo curación en 29, mejoría en 3 y fracaso en 5. Otros autores, como GORIN y PELLERET, estudian en 21 casos, encontrando 14 éxitos; este tratamiento se basa en la modificación del terreno hiperérgico que estos enfermitos pueden tener en su fisiopatología infectiva. A pesar de estos éxitos descritos, el tratamiento no ha tenido el resultado que era de esperar.

La cura acidificante con cloruro amónico o con otro procedimiento medicamentoso, también ha sido preconizado, basándose en la posible existencia de alcalosis como factor patogénico de las crisis convulsivas, según afirmaba CONELLI.

Como procedimientos sorprendentes y recientes citaremos el estudiado por el autor ruso ATROSSENKO (1957), que, además, es fácil de realizar, ya que no consiste más que en machacar unos cuantos dientes de ajo, meterlos dentro de un frasco tapado y hacer respirar al niño dos veces al día sus evaporaciones; sus resultados son eficacísimos, según sus estudios.

Otro proceder sumamente curioso es el de FUHRMANN (1957), el cual trata la tos ferina con la inyección intramuscular de la orina del propio niño, realizado de la siguiente forma: Se toman en matraces esterilizados 5 c. c. de la orina del enfermo, se le añade una gota de fenol líquido, y se inyecta el primer día 0,5 c. c. por vía intramuscular, y cada dos días se sigue inyectando: al siguiente día 1 centímetro cúbico; al otro, 1,5 c. c., y al otro, 2 c. c.

Según sus estudios, los ataques nocturnos cesan a la segunda inyección, y en la cuarta quedan curados.

5) *Inmunoterapia.*—Constituye uno de los procederes más clásicos y admitido por todos los autores, puesto que persiste a través de los lustros. Nos referimos a las vacunas y a los sueros.

La utilización del suero realizado en adultos, a los que se les ha inmunizado previa inyección de vacuna antiperthussis, el suero hiperinmune, como, por ejemplo, han estudiado en una gran estadística DELVE y colaboradores en 1951, es esperanzador, puesto que de 39 casos en periodo catarral, a los que se les aplicó, en 6 se consiguieron éxitos, y en 31, mejoría; existiendo sólo un caso de reacción negativa. Sobre una extensa casuística de 456 enfermos en periodo convulsivo, 136 tuvieron resultados muy buenos, 156 buenos, 53 medianos, en 107 ningún resultado y 7 fallecieron.

Las vacunas que se han seguido y se siguen utilizando creemos que son de utilidad, por lo que supone el aumento de defensas inmunitarias; pero utilizando, como afirma NEURATH, varias cepas para que la vacuna sea lo más polivalente dentro del propio "hemophilus perthussis" posible. SALMERÓN, en nuestra Patria, en 1941, estudió 89 casos tratados con autovacuna lisada de exudado bronquial del propio enfermo con muy buen resultado.

Dentro de la inmunoterapia englobamos también las curas con gamma globulinas, que ayudan a la eficaz lucha antiinfecciosa e inmunitaria.

La utilización de vacunas creemos, en nuestra modesta opinión, que no satisface plenamente nunca al médico ni tampoco resuelve el problema terapéutico, pero que es digna de consideración y, además, debe

asociarse en toda cura antitosferinosa manejada con la habilidad suficiente para, junto con los antibióticos y corticosteroides antiinflamatorios, colocar al niño en condiciones inmunológicas precisas para su lucha y para la curación de la enfermedad.

6) Las hidracidas son muy utilizadas desde hace varios años, aunque a partir de 1955 han perdido algo de su predicamento, merced a que se consiguen mejores resultados con los modernos antibióticos. En nuestra Patria la mayoría de los pediatras tienen en su haber casos de éxitos con la utilización de ellas, pero otros, en los cuales, no realizaron efecto alguno. MERINO ANDRÉS, en 1956, estudia 10 casos, en los cuales 6 curaron, 2 mejoraron y en 2 fracasó, y BRUNNSCHWEILER, en 1956, lo estudia comparándolo y asociándolo a la vitamina K, al pertix y al romilar. BOIX BARRIOS lo asocia en sus estudios estadísticos como control al lado de los antibióticos, y obtiene también muy buenos efectos, puesto que de 9 enfermos que publica, en 7 tuvo excelentes resultados, en 1 bueno y en otro fracasó.

No obstante estas citas, sólo a título de ejemplo, porque existe numerosa bibliografía a este respecto, no se ha incorporado a la terapéutica usual y definitiva de la tos ferina, y algunos autores, como TAUBENSLAY, dicen que no tiene efecto alguno, aunque se asocie a la vitamina K, como preconizan algunos autores.

7) Dentro de los procederes fisioterápicos, hacemos mención de la radioterapia por las relaciones que pueda tener con nuestra patogenia de la tos ferina; efectivamente, si el período convulsivo está mantenido por las adenopatías parahiliares, y por ello utilizamos nuestro tratamiento antiflogístico y linfático, realmente la radioterapia debía de surtir análogo efecto; nosotros lo hemos utilizado en dos casos junto con payerpaj, pero no proseguimos su utilización puesto que los efectos no fueron claros ni definitivos.

Como ejemplo citaremos la extensa casuística de FROUZET y ESCANDO (1950), que se eleva a 138 casos de enfermitos de tos ferina, a los cuales les radiaban con 100 r. por sesión, con un número de 5 sesiones por paciente; los autores afirman que a la segunda sesión disminuían los ataques nocturnos, y a los dos días después de la tercera sesión desaparecían, disminuyéndose los ataques diurnos a seis por día, aproximadamente.

Los resultados son, por consiguiente, de éxito inseguro, y siempre la radioterapia en estas edades puede entrañar algún riesgo.

8) *Antibióticos.*—He aquí el principal proceder terapéutico de la tos ferina que realmente ha conseguido un mayor éxito, y que por ahora sigue siendo la terapéutica de elección en esta enfermedad.

La penicilina, después de los primitivos ensayos, tan pronto fue utilizada en clínica, llegó al convencimiento de que carecía de todo efecto en la infección de la tos ferina.

Con la estreptomycinina se iniciaron los estudios, viéndose sorprendentes curaciones en algunos casos; pero en otros no conseguía apenas beneficio. No obstante las distintas estadísticas que se leen en estos últimos años, y que se asocian como comparación con los otros antibióticos, en realidad, aunque tiene un ligero menor efecto que el resto de los que vamos a enumerar a continuación, podemos asegurar que también responden, mejorando la evolución de la infección, y en algunos casos, con curación. Algunos autores, como DU PAU y BUSER (1950) y HAU-

VIELLER, la mejor utilización de la estreptomycinina es en forma de inhalaciones en aerosol.

Los tres antibióticos que gozan de mayor fama en la actualidad son la terramicina, la aureomicina y el cloranfenicol o cloromicetina, a cuyos tres se debe de añadir la estreptomycinina en opinión de numerosos pediatras.

Los otros antibióticos, como la aerosporina, eritromicina, polimixina, etc., no han pasado de meros intentos y estudios, porque son de capacidad terapéutica inferior a los descritos.

La bibliografía, con respecto a la utilización de la estreptomycinina, terramicina, aureomicina y cloromicetina, es muy extensa, y realmente sigue siendo el proceder actual seguido por todos los pediatras en nuestra Patria; tienen magníficas revisiones a este respecto LAGUNA, BOIX BARRIOS, etc.

Sólo a título de ejemplos diremos que en la bibliografía de estos años destacan:

STRÖDER, en 1953, observa que la terramicina, cloromicetina y estreptomycinina, son los tres antibióticos de mejores resultados. HAZEN y colaboradores (1953), en 150 casos, por el contrario, afirman que es la cloromicetina, terramicina y aureomicina, y BUSER (1951), en 62 casos, encuentra análogos resultados con la cloromicetina y la aureomicina. Este autor, en sus estudios, realiza las llamadas curvas de tos, que tienen un interesante valor para seguir la evolución clínica de estos enfermos, por exponer en forma gráfica el número de ataques en curvas de ordenadas.

SACCANI utiliza la aureomicina junto con la punción lumbar, obteniendo beneficios indudables; pero que creemos son innecesarios, ya que siempre una punción lumbar lleva consigo ciertos riesgos.

HERNÁNDEZ (1951) estudia 14 casos con estreptomycinina, 7 con aureomicina, 6 con cloromicetina y 19 testigos, encontrando que la duración de la enfermedad fue aproximadamente igual en los casos tratados con antibióticos y los testigos, ya que en estos últimos sólo perduró la enfermedad, aproximadamente, ocho o diez días más que en los anteriores.

BOOHER y colaboradores (1951) estudian 160 casos, encontrando ineficaz a la estreptomycinina y, por el contrario, eficaces, aunque con igualdad de efectos, la aureomicina, cloromicetina y terramicina; vieron solamente una disminución del período convulsivante, pero un alto porcentaje de fracasos con todos los métodos; afirman que la asociación de más de un antibiótico no obtiene ninguna ventaja y, concluye, de que la tos ferina es una de las enfermedades más rebeldes a todo intento de tratamiento.

HOSSEN y colaboradores (1951), en 150 niños, les prescribe durante diez días penicilina, con lo que no obtiene resultado alguno, y aureomicina, cloromicetina y terramicina, encontrando, que ya entre el tercero y cuarto día desaparece el bacilo en las placas de tos, y disminuye el número y la intensidad de los ataques paroxísticos de tos.

LAGUNA (1957) encuentra resultados análogos con la estreptomycinina, aureomicina, cloromicetina y terramicina.

El Subcomité de la Medical Research Council, ya citado líneas atrás (1953), estudia perfectamente, seguidos durante veinte días, 98 casos de niños tratados con cloromicetina, 96 con aureomicina y 100 casos de control con polvo inerte, encontrando que se obtiene un beneficio pequeño en los que se les realiza el tratamiento en el período catarral, pero sin ningún efecto espectacular y, además, sin claras diferencias entre ambos antibióticos. Como ya hemos



citado al principio del artículo, se consigue hacer desaparecer por los antibióticos el "hemophilus pertussis" de los niños, según los estudios bacteriológicos en cultivos; pero la infección sigue su marcha, y nada se consigue prácticamente.

ZISCHINSKY (1957), en una comunicación de la Dirección General de Sanidad de Austria, afirma que los mejores antibióticos son la aureomicina y la terramicina, sin distinción general, pero sí en cada caso particular, puesto que en algunos enfermos les va mejor uno que otro, estudiando a continuación la cloromicetina y la estreptomina, pero afirmando que lo único que se consigue con los antibióticos es transformar la tos ferina grave en benigna, pero no consigue suprimir los accesos de tos paroxística.

TAUBENSLAU, con una extensa casuística de 461 niños tratados (1956), 190 con antibióticos, estudiando antes la sensibilidad con antibiograma al "hemophilus pertussis", y 271 con antibióticos, sin antibiograma, obtiene con los antibióticos tratados por antibiograma, 174 casos de evolución favorable, 5 fracasos y 11 perdidos, y en los que se realizan la utilización de antibióticos sin saber la sensibilidad al mismo, 165 de evolución favorable, 56 desfavorable y 50 desconocida.

Varios autores más se han ocupado también de este problema, como JOCHINS, ALEXANDER y colaboradores, MCLEAN y colaboradores, PAINE y colaboradores, DEGENHARDT, AMES y colaboradores (estos últimos asociando el suero hiperinmune con la estreptomina y cloromicetina), DE LUCA (asociando la vacuna con la estreptomina y cloromicetina), MACRAE, NEWMAN y colaboradores, etc.

En resumen, con los antibióticos no se consigue más que una mínima minoría de curaciones o tratamientos abortivos de la enfermedad, y sólo obtenemos el beneficio de una evolución clínica mas leve y benigna.

8) *ACTH y prednisona*.—En realidad, hasta nuestros estudios, no hemos encontrado autores que hayan realizado investigaciones con suficiente porcentaje de casos para deducir consecuencias de la utilización de la prednisona y ACTH en la tos ferina. Después de publicados nuestros casos, hemos conseguido reunir algunos datos incompletos, pero que, en honor a la justicia, exponemos en este lugar. Por ejemplo, TANGHESONI y BRUTTONE, en 1952 y 1953, utilizan el ACTH por vía intradérmica, pero con escasos resultados obtenidos. PERROTTA, en 1956, utiliza la prednisona sólo como coadyuvante del tratamiento para intentar elevar la insuficiencia suprarrenal de estos enfermos (1956), y también ya, después de publicados nuestros trabajos, publica ROMERO GARCÍA 14 casos con nuestro tratamiento preconizado, obteniendo 10 curaciones en menos de una semana; algunos enfermos muy graves, con espectacular curación, en tres días; mejoría en dos; ningún efecto en uno, y otros sin noticias.

El profesor SUÁREZ, al exponernos sus investigaciones clínicas sobre el tratamiento con vitamina B<sub>6</sub> en las formas cerebrales de la tos ferina, con marcado éxito, expone que utilizó también nuestro proceder; pero mejorado al utilizar la asociación con vitamina C y cloromicetina, y siempre con marcado éxito.

Otros autores que se han ocupado del estudio de los corticoesteroides en la infancia, como URBAN (1957), y en nuestra Patria, PÉREZ VITORIA, no mencionan la utilización de estos fármacos y hormonas en la tos ferina.

*Terapéutica combinada*.—En general, se suelen utilizar en la actualidad la combinación de la inmunoterapia con sueros o especial vacuna por su mayor facilidad los antibióticos y los sedantes, y podemos decir que como la enfermedad dura mucho tiempo se suelen intentar las curaciones con casi todos los antibióticos y procederes existentes.

En nuestra opinión, la combinación de una terapéutica acertada es el mejor logro que se puede hacer para intentar la curación de esta infección. Nuestro trípode antiinfeccioso, ya expuesto en distintas ocasiones por nosotros, descansa en la utilización de antibióticos, por un lado, que, en este caso, serán la cloromicetina, terramicina, aureomicina y estreptomina (cualquiera de ellas, y mucho mejor si antes se ha obtenido un antibiograma con la placa de tos), y la combinación, a la vez, con ACTH o prednisona o prednisolona, y en los últimos periodos de utilización de estos procederes y antes de suspenderlos, la iniciación con inmunoterapia por la vacuna.

#### TRATAMIENTO PRECONIZADO PARA LA TOS FERINA Y SUS FUNDAMENTOS

Los fundamentos de nuestra terapéutica para la tos ferina son, como bases farmacológicas, las siguientes:

1) En primer lugar es una modalidad más de nuestro *trípode antiinfeccioso*, en el sentido de que si, en determinadas infecciones, por sus características de gravedad, resistencia, estado del paciente, etcétera, se precisa su utilización, ya hemos mencionado que éste consta de una terapéutica con antibióticos, después del diagnóstico etiológico y preferiblemente en la actualidad mediante el antibiograma, para el segundo o tercer día iniciar el tratamiento con ACTH o corticoesteroides, tipo prednisona y prednisolona, y cuando ha pasado un número de días apropiado para considerar vencida la infección en el terreno clínico, que suele ser alrededor de los cinco a diez días, iniciar, sin haber suspendido lo anterior, la cura con inmunoterapia, sea ésta en forma de vacuna, que es la más eficaz para fomentar las defensas y estimular el sistema retículo-histiocitario, o bien la inmunoterapia en forma pasiva por sueros, en cuyo caso, en el periodo de estado de la enfermedad y a la par que las otras medicaciones.

2) La utilización del ACTH con corticoesteroides es una cura antiflogística y científica que en cualquier proceso inflamatorio crónico, en especial con disreacción en el sentir de JIMÉNEZ DÍAZ, son muy beneficiados siempre por esta opoterapia.

3) El tercer fundamento de nuestro tratamiento radica en que descansa claramente sobre nuestra concepción patogénica.

*Nuestra patogenia*, ya ampliamente expuesta en 1956 por nosotros, comentaremos brevemente que descansa en esta infección, en los siguientes hechos fisiopatológicos.

1. El factor etiológico de la tos ferina, "hemophilus pertussis", penetra por vía aerógena al igual que tantas y numerosas enfermedades infecciosas, y acantonándose en el anillo linfático de Waldeyer y en mucosas determina este primer eslabón fisiopatológico y patogénico de un catarro de vías respiratorias superiores que se corresponde clínicamente al periodo catarral de la tos ferina.

2. Inmediatamente, y coincidiendo con la iniciación del segundo periodo convulsivo de la tos ferina, patogénicamente se produce una reacción de los ganglios tributarios de las vías respiratorias, produciendo

do una adenitis, de momento poco intensa por su tamaño, y que es la responsable de la tos bitonal, y en accesos o quintas paroxísticos, típicos de la tos ferina.

Estas adenopatías, que nosotros hemos evidenciado en estudios radiográficos por tomografía de mediatino, marchan paralelos con la intensidad y la duración del período convulsivo de la tos ferina.

Este segundo eslabón patogénico tendría su substratum anatómico en una adenitis paratraqueal, y la respuesta clínica de la tos mediastínica muy irritativa.

3. A la par que esta reacción ganglionar, y como consecuencia de su estímulo por el "hemophilus pertussis", el sistema linfático del organismo se estimula en su producción hematopoyética, aumentando considerablemente los leucocitos a expensas de los linfocitos.

Por esta razón, la gran mayoría de los pediatras reconocen unívocamente la existencia de una leucocitosis con linfocitosis muy marcada en la tos ferina.

Apoyamos nuestros estudios en, por un lado, la observación de numerosos pediatras sobre sombras hiliares, que en realidad pueden tratarse de adenopatías, el hecho de que todos afirman el cuidado que hay que tener en las tuberculosis paratraqueales, y por nuestra parte, y de forma concreta, con las radiografías, en las que se visualiza con claridad estas reacciones de ganglios paratraqueales.

Al lado de este estudio realizamos la investigación de análisis de sangre, señalando la linfocitosis y su disminución con tendencia a la normalidad ante nuestro tratamiento de antibióticos y ACTH o corticoesteroides.

Como consecuencia de nuestra patogenia, el tratamiento va dirigido precisamente contra estos hechos fisiopatológicos:

Los antibióticos atacan al "hemophilus pertussis", evitando su permanencia en el organismo infectado.

El ACTH o corticoesteroides (prednisona o prednisolona) tiene un efecto linfólítico, con cierta especificidad para hacer disminuir el sistema linfático del organismo y, por otro lado, una clara acción antiflogística o antiinflamatoria, que conduce a una disminución, en primer lugar, de las adenopatías, y en segundo lugar, también sobre el resto de inflamaciones catarrales de vías respiratorias.

De esta forma deben de disminuir los linfocitos, las adenopatías, y lo que es más interesante en el terreno práctico, aminorarse y curarse en la enorme mayoría de los casos los síntomas de la tos ferina.

Añadimos en esta publicación actual la posibilidad, quizá con beneficio, de una utilización de vacuna antipertussis en los días antes de terminar nuestro tratamiento antiflogístico.

#### EL TRATAMIENTO DE LA TOS FERINA SERÁ, PUES, EL SIGUIENTE

1) Utilización de antibióticos, en especial, cloromicetina, aureomicina, terramicina o estreptomina.

Lo preferible sería realizar un antibiograma en la placa de tos de los enfermitos, hecho que ahora se puede practicar en cualquier cavital.

Una vez elegido el antibiótico preciso, utilizarlo lo más precozmente posible y durante un período aproximado de diez días.

2) Al segundo día de iniciada la cura con antibió-

ticos, iniciar la de opoterapia antiinflamatoria, con los siguientes detalles de dosificación.

Veinte miligramos de ACTH el primer día por la mañana y por la noche, y luego sólo 10 miligramos diarios durante seis días. Por consiguiente, se completa una dosis total de 100 miligramos. En los niños menores de dos años puede bajarse la dosificación a la mitad.

Nosotros utilizamos casi siempre el ACTH retardado (hemos utilizado el ACTHAR gel), o bien, sobre todo, en los niños más pequeños, el ACTH simple (nosotros hemos utilizado el ACTH Schering).

Si se utiliza prednisona, nuestras dosis son las de una tableta de 5 miligramos cada ocho horas, el primer día, para bajar luego a dos tabletas diarias durante tres días, y luego media tableta por la mañana y por la tarde durante otros cinco días.

Esta dosis puede aumentarse con arreglo a la intensidad, o no disminuir la dosis al tercer día, en el caso de que no hayan aparecido ya las primeras señales de una aminoración o curación del enfermo.

3) A la par que estos dos fundamentos terapéuticos, que son los que en realidad hemos estudiado nosotros, muy bien puede añadirse vitaminas, en especial la C, y suero hiperinmune, y también puede asociarse la vacuna, que se empezaría a utilizar unos dos o tres días antes de terminar nuestro tratamiento que, como hemos visto, viene a durar, aproximadamente, diez días.

Entre estas asociaciones, al igual que en la convalecencia se utilizan hidrazidas, aunque serán los propios pediatras los que con su experiencia posterior puedan sentar las normas definitivas.

Nosotros, en un caso de especial carácter neurológico del niño, hemos utilizado con cierto éxito la asociación de los antibióticos con prednisolona y meprobamato.

#### APORTACIÓN PERSONAL

Hemos estudiado en total 90 casos, en los cuales incluimos los 28 publicados hace dos años. Todos ellos han sido estudiados fundamentalmente en nuestro consultorio de Endocrinología y Nutrición de la Residencia Sanitaria "Onésimo Redondo", y con enfermos enviados por la doctora Contreras, y también en los Servicios Universitarios de la Facultad de Medicina que dirige el profesor Sebastián Herrador, con la ayuda del profesor adjunto, doctor Domingo Vega, y en otro grupo de toda nuestra casuística van comprendidos enfermos familiares, amigos, hijos de médicos y la valiosa colaboración del doctor Pérez Moreno. Algunos casos sueltos en la casuística fueron recogidos fuera de nuestra provincia encontrándonos de viaje.

De los noventa casos, nuestros tratamientos se reparten de la siguiente forma:

Cuarenta y dos casos fueron tratados con ACTH, a la par que penicilina y estreptomina.

Seis casos, con ACTH, más cloromicetina.

Diez casos, con prednisona, más penicilina y estreptomina.

Treinta y dos casos, con prednisona, más cloromicetina. En esta serie última de estos dos años hemos trabajado con prednisona de los Laboratorios Alter (neoltesona) y con cloromicetina de los Laboratorios Carlo Erba (chemicetina en jarabe), agradeciendo a estos Laboratorios su generosa aportación para la realización de nuestras investigaciones.

Las dosis utilizadas por nosotros han sido, en el caso de penicilina y estreptomina, 200.000 u. i. de



penicilina mezclada con 0,25 gramos de estreptomina cada doce horas, durante el tiempo que dure el tratamiento con ACTH y corticoesteroides, y dos días más.

En el caso de los otros antibióticos, como la cloromicetina, hemos utilizado unos 50 mgr. por kilogramo de peso y por día en la solución de jarabe, que es tomada muy bien por los niños.

Se han efectuado en estos 90 casos, dentro de los 48 primeros con ACTH, 37 radiografías, y en 25 de ellos, estudio tomográfico, encontrando adenopatías claras en 18 casos, y adenopatías de pequeña intensidad, en 13.

En general, las adenopatías son más claras conforme aumenta el período de evolución del enfermo, y, por ello, en los que llevan menos de quince días de enfermedad apenas se visualizan, como denotando que la visualización radiológica comprende una etapa ulterior a la simple inflamación hiperplástica linfática primitiva.

De los otros 42 casos que comprenden los tratados con prednisona, se han hecho 25 radiografías y 12 tomografías, encontrando en 14 de ellos adeno-

patías marcadas, y en 4, adenopatías mucho más leves.

El estudio hematológico es efectuado, de los 48 casos primeros de ACTH, en 45, y en los otros 42, se ha efectuado en 36, existiendo estos otros sin estudio seriado de la fórmula hemática, por tratarse, o de personas en lugares no accesibles a estas exploraciones, o que por descuidos no los efectuaron.

En forma resumida hemos de hacer constar que el 70 por 100 de todos ellos tenían más de 60 linfocitos, y dentro de este porcentaje de linfocitos marcado, el 95 por 100 de los casos después de nuestro tratamiento disminuyeron sus linfocitos a un valor alrededor de los 45 por 100 de ellos, aproximadamente.

La tendencia a su disminución, prácticamente se efectuó en todos, pudiendo observarse que disminuían más claramente en aquellos niños en los cuales la leucocitosis y linfocitosis era más marcada. Por consiguiente, nuestro tratamiento tiende a la linfolisis y, por ello, es más evidenciable en los casos en que exista marcada linfocitosis.

Los resultados clínicos son los siguientes:

MEDICACION EM- PLEADA O UTILIZADA	Núm. de casos	Curados en 4 días	Curados en menos de 10 días	Curd. con re- cidiva ligera	Perd. en su evolu- ción	Muy me- jorados en ge- neral	Mejo- rados	Fracasos	Intolerancias
ACTH con penicilina y estreptomina .....	42	17	10	7	1	3	4	0	0
ACTH con cloromicetina .....	6	4	1	1	0	0	0	0	0
Prednisona + penicilina y estreptomina .....	10	3	3	1	0	2	1	0	0
Prednisona + cloromicetina .....	32	12	11	3	1	3	1	1	0

Con respecto a este cuadro hemos de hacer constar que nosotros hablamos de curación cuando cesan totalmente todos los síntomas, e incluso los niños quedan sin tos; consideramos como muy mejorados cuando les queda tos, aunque no se produzcan accesos paroxísticos, y mejorados, cuando les queda la tos y en algún caso hacen algún gallo, pero de forma banal y sin repercusión alguna.

Las recidivas fueron, aproximadamente, a los cinco u ocho días de terminado el tratamiento, y se trataba de manifestaciones quintosas mucho menos avaratosas y a veces con perfecta tolerancia; en ninguno de estos casos insistimos en el tratamiento nuevamente.

En general, los que resisten su tos más tiempo, o que recidivan, hemos podido observar que son aquellos enfermos en los cuales radiológicamente mostraban unas adenopatías más claras y señaladas.

Con respecto a los días de evolución de la enfermedad, hemos podido observar que, como es lógico, y pasa en todas las terapéuticas en esta enfermedad, disminuye en cierta medida la eficacia curativa de nuestra terapéutica, al aumentar el tiempo de evolución de la enfermedad; los casos recogidos antes de los diez o doce primeros días respondieron mucho más favorablemente que los que llevaban más de un mes de evolución; no obstante, aun en éstos, se han encontrado claras y terminantes mejorías.

Hemos de hacer constar que, dado el interés de nuestras investigaciones para estudiar los efectos terapéuticos de ello, hemos elegido, en general, casos de intensa repercusión general y, por ello, la mayoría de nuestros pacientes presentaban más de 25 accesos por día, y muchísimos mostraban edemas palpebrales y señalaban hemorragias nasales, con-

juntivales, etc. Solamente en algunos casos de hijos de compañeros se trataban de formas más benignas.

La eficacia del tratamiento no guarda mucha relación con la mayor o menor gravedad del caso; casos extraordinariamente graves o intensísimos, en los cuales el niño no pasaba más de media hora sin un acceso, se conseguía el cese de toda su sintomatología en el término de dos a tres días y, por el contrario, casos de evolución benigna con pocos accesos, la curación no fue tan espectacular.

#### CONCLUSIONES

1) De los 90 casos estudiados hemos tenido en 61 curación, que comprende un 67 por 100, de los cuales, 36 casos fueron en forma espectacular en dos o tres días, y en 25, la curación se efectuó en forma más tardía, pero antes de los diez días de empezado el tratamiento.

En 8 casos hubo gran mejoría, quedando sólo una ligera tos, pero con buen estado general, y en 6, la tos era banal, pero mostraba caracteres, en ocasiones, de tipo quintoso.

En 12 se efectuó una curación, al parecer, completa; pero a la semana tuvieron una ligera recidiva.

En el caso de fracaso, ni mejoró ni empeoró el enfermo.

En un enfermito utilizamos, por su especial reacción psicológica y estado de nerviosismo, medicación con prednisona + meprobamato, a la dosis de tres tabletas diarias dos días; luego, dos otros tres días, y luego, tres medias tabletas durante cinco días más con bastante buen resultado.

Creemos que esta asociación de la prednisona y meprobamato puede, en dosis pequeñas de 1 tableta

o una y media al día, darse a continuación de la cura nuestra en el caso que quede todavía algo de tos rebelde o una especial constitución de neuropata en los niños.

2) En general, podemos afirmar que hemos encontrado un efecto más llamativo y algo más rápido con el ACTH que con la prednisona, y dentro del ACTH, mejor con la cloromicetina que con la penicilina y estreptomina; no obstante, ya señalamos en nuestro anterior trabajo cómo con la estreptomina tuvimos casos realmente sorprendentes de curación inmediata.

Nosotros siempre hemos sido más partidarios del ACTH que de los corticoesteroides, por juzgarlo más biológico y de efectos más inmediatos; pero en los niños quizá con la experiencia futura que con esta terapéutica pueda recogerse, la prednisona pueda tener un efecto superior por su mayor comodidad, menor carestía económica y los efectos, en realidad farmacológica, pueden ser iguales, ya que hemos de hacer constar que las dosis utilizadas de ACTH han sido en proporción más superiores que las que hemos empleado para la prednisona.

3) Con respecto a los antibióticos, hemos visto resultados muy espectaculares con la estreptomina (la penicilina la prescribíamos para evitar las infecciones por asociación de otros gérmenes que no sean el "hemophilus pertussis"); pero puestos a considerar resultados homogéneos, y en su totalidad, es ligeramente superior en nuestra experiencia los resultados conseguidos con la cloromicetina que, además, también se puede dar por vía oral en forma de jarabe sin necesidad de utilizar las inyecciones en estas edades pequeñas.

4) Un hecho además muy importante en nuestra terapéutica consiste en la buena respuesta y tolerancia a la medicación. Los enfermos no solamente mejoraban al disminuir su tos y desaparecer sus quintas paroxísticas, sino que, además, todos ellos, sin excepción, se les producía un aumento de su apetito, un mayor descanso, una mayor vitalidad; en general, dormían mejor y aumentaban de peso.

Este hecho, por consiguiente de índole general clínica, tampoco es de menospreciar en una terapéutica de una enfermedad tan singular como la tos ferina.

5) No hemos encontrado ni un solo caso de intolerancia a nuestra cura, ni diseminaciones de otros gérmenes, ni complicaciones posteriores de otras infecciones, tuberculosis, etc., ni mucho menos fenómenos del "rebote"; es decir, de las manifestaciones que pueden presentarse al cesar la medicación; claro que nosotros en nuestra posología vamos quitando poco a poco el fármaco para evitar el cambio brusco de las dosis altas con cesar de administrarlo.

Quizá hemos encontrado mucha mejor tolerancia que cuando utilizamos el ACTH y corticoesteroides en los enfermos adultos (afectos de enfermedades, como artritis reumatoideas, trombopenias, enfermedades alérgicas, etc.) en las cuales ya nos encontramos con fenómenos de intolerancia, hidrofobia tisular, etcétera.

6) Añadimos como última conclusión que nuestra terapéutica puede asociarse, como ya hemos dicho anteriormente, con las vitaminas y cualquier otra medicación de tipo sedante, hidrazidas, etc.

7) Con respecto a las adenopatías hemos de hacer constar que no hemos conseguido en algunos casos la desaparición completa de las mismas por nuestro tratamiento a pesar de que clínicamente se consideraban curados. Esto nos indica que cuando la evolución de la tos ferina lleva cierto tiempo, la simple

hiperplasia linfática va unida a hipertrofia de tejido reticular y fibroso, que es más difícil de hacer ceder en poco tiempo por la acción de cualquier fármaco.

## RESUMEN

Son estudiados 90 casos de tos ferina, tratados con nuestro proceder de asociación de antibióticos, en especial, cloromicetina-estreptomina (aunque también puede utilizarse terramicina y aureomicina), a la par que ACTH y prednisona, sobre la base de una concepción patogénica de la tos ferina, de que el período convulsivo está determinado por una reacción del sistema linfático ganglionar paratraqueal, que determina adenopatías con las toses de tipo quintos y bitonal, imágenes radiológicas mostradas por tomografía, y responsable asimismo de la intensa leucocitosis con linfocitosis en estos pacientes.

Mediante nuestro tratamiento se conseguía en un 67 por 100 de los casos la curación completa antes de los diez días (casi siempre antes del tercer día) y, desde luego, la mejoría prácticamente en todos los casos, observando un aumento del peso, apetito y recuperación del buen estado general, a la par que disminución de los leucocitos y linfocitos, y aminoración de las imágenes de adenopatías.

El autor cree que pueden asociarse inmunoterapia y vitaminas en estos casos.

## BIBLIOGRAFIA

- ALEXANDER, H.; SEIDY, G., y REDMAN, W.—J. Clin. Invest., 28, 687, 1949.
- AMES y cols.—Amer. Jour. Dis. Child., 82, 212, 1952.
- ATROSSENKO, J.—Soviet. Med., 56, 8, 34, 1957.
- BOIX BARRIOS, J.—Med. Española, 28, 165, 1952.
- BOIX BARRIOS, J.—Medicamenta, 15, 200, 343, 1951.
- BOIX BARRIOS, J.—Med. Española, 1954.
- BOOHER, C.; FARREL, J., y WEST, E.—Jour. of Pediatr., 38, 411, 1951.
- BRUNNSCHWEILER, H.—Schweiz. med. Wschr., 31, 883, 1956.
- BUSER, F.—Schweiz. med. Wschr., 12, 282, 1951.
- CABALLE, C.—Med. Española, 1950.
- CERVIÁ, T.—Com. R. Acad. Med. de Tenerife, 3, 11, 1954.
- CERVIÁ, T.—Rev. Clin. Esp., 60, 381, 1956.
- DERRE, R. y cols.—Arch. Française de Pédiat., 8, 5, 501, 1951.
- DEGENHARDT, D.—Lancet., 2, 579, 1949.
- DE LUCA, R.—Gaceta Med. Sanit., 1957.
- DU PAU, R. y BUSER, F.—Praxis, 49, 38, 271, 1950.
- EDIT.—Lancet., 6, 771, 6 junio, 1953.
- FUHRMANN.—Erfahrungsheilk. Rev. Paracelsus, 8, 57, 1957.
- HANVIELER, A.—Prensa Med. Argentina, 37, 838, 1950.
- HARNACK, G. A.—Dtsch. Med. Wschr., 55, 80, 955, 1959.
- HAZEN, L. N. y cols.—Paracelsus, 7, 53, 1953.
- HERNÁNDEZ.—Bol. Ofic. San. Panam., 30, 494, 1951.
- HÖSEN y cols. J. I. Of. Ped., 39, 1, 1951.
- IOCHINS, J.—Med. Klin., 48, 46, 1, 715, 1953.
- KUNDRATITZ, K.—Arch. Med. Prat., 2 noviembre, 1949.
- LAGUNA.—Prat. Médica, 1957.
- MACRAE, J.—Lancet., 1, 400, 1950.
- MCLEAN, I. W. y cols.—J. Clin. Invest., 28, 953, 1949.
- MERINO ANDRÉS, A.—Anales de Valdecilla, 17, 3, 1956.
- NEWMANN, B.; GARIS, G., y WEINBERG, S.—Paracelsus, 56, 111, 1957.
- PAYNE, E. y cols.—Jour. Am. Med. Ass., 141, 1, 298, 1948.
- PÉREZ VITORIA, C.—Arch. Pediatr., 40, 1957.
- PERROTTA, P.—Rass. Medica., 2, 95, 1956.
- ROMERO, E.—Síndrome General Infeccioso. Edit. Med. Barcelona, 1955.
- ROMERO, E.—Rev. Clin. Esp., 3, 167, 1956.
- ROMERO, E.—Hispania Médica (Sevilla), 144, 265, 1956.
- ROMERO, E.—Praxis (Suiza), 1, 9, 10, 1954.
- ROMERO, E.—El Tríode Antiinfeccioso. Farmaes, 17, 1958.
- ROMERO GARCÍA y PELAYO, D.—Acta Pediátrica Esp., 117, septiembre, 1957.
- SACCANI, F.—Gl. Clin. Med., 31, 5, 595, 1950.
- SALMERÓN, P.—Rev. Clin. Esp., 2, 2, 167, 1941.
- SPROCKHOFF, O.—Aerzt. Praxis, 55, 52, 1956.
- STRÖDER, J.—Paracelsus, 53, 7, 1953.
- SUÁREZ, M.—Rev. Esp. de Ped., 14, 79, 1958.
- SWIFT.—Lancet., 1, 183, 1948.
- TANCHESONI y BRUTTONE.—La Pediatría, 9, 10, 1953.
- TANPENSLEY, L.; ILDA, M., y LASSALLE, T.—Jornada Med., 320, 395, 1956. B. Aires.
- TAUCHERONI y BOTTONE.—Folia Endocr., 5, 441, 1952.
- URBAN, N.—Kinderarztl. Praxis, 5-6, 274, 308, 1957.
- ZISCHINSKI, H.—Com. Direc. Gral. Austria. Arch. Med. Pract. Enero, 1957.