

REVISIONES TERAPEUTICAS

ESTEROIDES Y PROCESOS DIGESTIVOS

M. AGUIRRE JACA.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Los conocimientos actualmente existentes sobre el ACTH y los esteroides de la corteza suprarrenal siguen, a pesar de la numerosísima bibliografía al respecto, sin explicar la eficacia terapéutica de los mismos en muchas enfermedades del tracto digestivo que se base en principios teóricos, y así en ningún caso hay otras razones para el empleo de estas drogas que los buenos resultados obtenidos. Baste a este respecto mencionar que el ACTH, que muchas veces posee un efecto auténticamente espectacular en la colitis ulcerosa grave, puede, por el contrario, producir ulceraciones no sólo en el estómago, sino también en el intestino, llegando en ocasiones a la perforación. Ello viene a decir que en el momento actual el tratamiento con estos cuerpos parece justificado únicamente por su eficacia clínica, y las observaciones empíricas basadas en los enfermos que se han beneficiado de tal terapéutica. De aquí, también, que su empleo debe realizarse sobre la base de un diagnóstico seguro y del conocimiento de las posibles complicaciones que pueden surgir, ya que, además, suelen modificar el cuadro clínico con gran frecuencia, y es preciso distinguir entre las manifestaciones de la enfermedad por la que se instaura tal terapéutica y las derivadas de esta por sí misma.

Desde el primer trabajo aparecido respecto a la efectividad de estos esteroides en la colitis ulcerosa se apreció, como pasa siempre en Medicina, entusiasmo, quizá desproporcionado, para pasar luego al pesimismo, y solamente en un tercer estadio llegar a una situación intermedia en que, aunando la experiencia acumulada y las indicaciones y contraindicaciones de estas hormonas, se puede aseverar con más seguridad la eficacia de las mismas en estas enfermedades.

Con raras excepciones, si es que existe alguna, los estados clínicos que se consideran tributarios de tratamiento con estos preparados no manifiestan déficit de la producción de ACTH o de la respuesta funcional de las suprarrenales, por lo que en este caso la terapéutica esteroidea no lo es de reemplazo. Las dosis que se usan habitualmente exceden a las cantidades liberadas normalmente y conllevan la disminución de la capacidad funcional de la corteza suprarrenal por inhibir primariamente la producción de ACTH, y aun las más pequeñas cantidades prescritas como dosis de mantenimiento perpetúan esta disminución de la actividad cortical si nos referimos a los esteroides suprarrenales. De modo similar, el uso de ACTH, aunque al principio estimule a la corteza, inhibe al mismo tiempo la producción hipofisaria de ACTH. Por tanto, existe un fenómeno de inhibición glandular con esta terapéutica, invariable, aunque reversible, que se refleja en el peligro de suspender repentinamente el tratamiento. De igual ma-

nera está sentado firmemente el hecho de la necesidad de aumentar la dosis de corticosteroides inmediatamente antes y durante el curso inicial de situaciones de stress, tales como operaciones quirúrgicas o enfermedades intercurrentes en pacientes que están con tal terapia o de administrarla nuevamente si la han recibido por lo menos durante un periodo de cinco días en las tres a seis semanas precedentes. Dicho tratamiento profiláctico para prevenir la insuficiencia cortical en relación al stress de la cirugía consistirá, por ejemplo, en 200 a 300 miligramos de cortisona intramuscular desde veinticuatro a cuarenta y ocho horas antes del día de la operación, y 100 miligramos el día de ésta y dos días más tarde. Por otros autores se recomienda la dosis de 100-200 miligramos de hidrocortisona por vía intravenosa.

Un factor muy importante, y por consiguiente a tener en cuenta, es el efecto depresor que sobre las defensas antimicrobianas poseen los esteroides, y por todos es de observación frecuente la aparición de una infección sobreañadida, difícil de controlar, excepto con grandes cantidades del antibiótico específico. Repetidamente se ha asistido al brote de una tuberculosis miliar, en ocasiones mortal, en el curso de un tratamiento con cortisona. Junto a esto, la experimentación animal ha mostrado que la cortisona rebaja el valor curativo de los antibióticos. De lo citado se deduce que debemos ser muy cautos al iniciar esta terapéutica y procurar que no recaiga sobre enfermos en los que tal efecto depresor de los esteroides sobre las defensas antimicrobianas puedan hacerlos susceptibles a una de estas infecciones sobreañadidas, especialmente graves, como ha quedado señalado.

Existen muchos factores variables para determinar la forma de respuesta a la terapéutica esteroidea por parte de los enfermos, la efectividad de la droga y la frecuencia de sus complicaciones, pues no sólo la diversidad de procesos hacen diferente la susceptibilidad del paciente al tratamiento, sino que el periodo de la enfermedad y la preparación específica empleada pueden influenciar los resultados de la terapia y el predominio de efectos colaterales desagradables. Esta falta de uniformidad en la respuesta y lo indefinido de su modo de acción hace peligrosa su aplicación generalizada a cualquier situación, sin haber considerado las posibles influencias modificadoras de los resultados que teóricamente puedan alcanzarse.

Debemos dejar dicho, desde ahora, que los esteroides no actúan en sentido curativo, sino modificando la reacción del organismo, y que su uso debe limitarse a situaciones en que coincidan la gravedad del caso y la probabilidad de una respuesta favorable, y ambas condiciones sean lo suficientemente grandes como para garantizar el pasar ciertos riesgos previsibles. No vamos a revisar en este momento la gran cantidad de complicaciones que se han señalado en asociación con la terapéutica esteroidea, como hipertensión, glucosuria, acné, hirsutismo, facies de luna llena, trastornos electrolíticos, psicosis y osteoporosis por desmineralización,

ya que son consecuencia de dicha terapéutica independientemente de la enfermedad por la que se inició originalmente el tratamiento y generalmente reflejan esquemas de dosificación diarios de más de 30 miligramos de ACTH, 75 miligramos de cortisona o 20 miligramos de prednisona durante períodos de tiempo superiores a los siete días. Nos vamos a limitar a citar aquellas aparecidas en el sistema digestivo en el curso del tratamiento de enfermedades de este sistema.

Es importante, a este respecto, distinguir entre complicaciones atribuibles a la terapéutica y las concomitantes naturales de la enfermedad que se está tratando y saber la frecuencia de tales hallazgos en pacientes que están sometidos a esta forma de terapia, así como todos los hechos que puedan tener significado de interpretación de causa a efecto. Asimismo hay que tener en cuenta no sólo el posible papel de confusión que pueden tener las complicaciones aparecidas naturalmente y no relacionables con los esteroides, sino al mismo tiempo aquel que puedan jugar otros agentes terapéuticos asociados, tales como antibióticos, en su contribución al cuadro clínico.

Esófago.—Los resultados más impresionantes y uniformes en sentido favorable de la terapéutica de este órgano con esteroides son los alcanzados en las causticaciones que se tratan con cortisona y antibióticos en las primeras veinticuatro horas y durante un período subsiguiente de siete a treinta días. En tales casos no se apreciaron estenosis ni otras complicaciones durante un período comprendido entre seis a veintiocho meses.

A pesar de la referencia ocasional de esofagitis erosiva como acompañante de la terapéutica esteroidea, tales lesiones se han tratado con estos preparados, y en una serie de 12 enfermos, 9 mejoraron, mientras los otros empeoraron; pero en ningún caso se señalaron complicaciones que pudieran atribuirse a la droga.

Igualmente se ha tratado con estos cuerpos el componente esofágico de la esclerodermia, y los resultados son muy variables, pues frente a casos que no han respondido favorablemente al uso de esteroides, existen trabajos en que se describen mejorías ocasionales de la enfermedad como un todo. De todas formas, aun en estos casos, todos los enfermos recaen al interrumpir la administración terapéutica.

Estómago.—Experimentalmente, alguno de los primeros trabajos efectuados con ACTH y cortisona apoyaron la tesis de que la úlcera péptica puede responder al tratamiento con estos preparados. Esto se basa en un aumento del tiempo de supervivencia en animales tratados con ambos esteroides, así como en una marcada disminución de la frecuencia de la úlcera y de las complicaciones ulcerosas en los perros Mann-Williamson tratados con ACTH. Existen trabajos sobre los esteroides usados como tratamiento de la úlcera péptica, con resultados de obtener mejoría en 14 enfermos de un grupo de 17.

No obstante, lo que se observa más frecuentemente es un efecto digestivo nocivo, con dispepsia, que los afectos refieren como acidez o malestar en epigastrio o, menos frecuente, como dolor de localización similar al aparecido en la úlcera péptica, a veces muy agudo. Estos síntomas suelen responder habitualmente a un vigoroso régimen antiácido, con la necesidad, en ocasiones, de disminuir, pero rara vez omitir, la terapéutica esteroidea.

Muchos de los datos que poseemos sobre la úlcera péptica como complicación de esta terapia se

derivan del tratamiento de la artritis reumatoide, en la que estas drogas se han usado durante períodos de tiempo muy largos y en grandes series de enfermos. A este respecto hay que señalar que la frecuencia de úlcera en el grupo que recibe esteroides no es significativamente mayor de lo encontrado en enfermos similares que no están sometidos a tal tratamiento. De todos modos, no hay duda de la posibilidad de producción de úlceras gástricas por los esteroides, siendo la frecuencia relativa de la localización gástrica a duodenal en tales casos de 1:1, en contraste a la habitual de 1:5. La úlcera esteroidea es frecuentemente grande, y microscópicamente muestra poca respuesta inflamatoria y tendencia a curar con fibrosis. Las complicaciones de perforación y hemorragia son mucho más frecuente en ellas, llegando en algunas series a alcanzar una proporción del 45 por 100, siendo interesante a este respecto que su sintomatología no es la dramática clásica, sino que aparece casi siempre enmascarada. Estas complicaciones parecen ser más frecuentes con la prednisona y menos con el ACTH, y están directamente relacionadas con la duración y dosificación de la terapéutica. Así, entre 500 enfermos tratados durante corto tiempo, la úlcera péptica apareció en el 1,8 por 100 de los casos, en contraste con el número 3 veces mayor de úlceras en pacientes tratados durante mucho tiempo.

Desde que se usan los esteroides para el tratamiento de enfermedades del tracto digestivo, no existe una inequívoca evidencia de que el porcentaje de úlcera péptica haya aumentado por encima de lo ocurrido habitualmente, como es el caso de la colitis ulcerosa, y así, en series de enfermos muy grandes, con pacientes que reciben tales drogas durante largos períodos de tiempo, esta complicación se ha encontrado muy rara vez e incluso se señala que el predominio es aún más bajo que lo observado en la colitis ulcerosa en la era preesteroidea. La impresión obtenida es que la úlcera péptica, como complicación de esta terapéutica, aparece muy raramente, por lo menos en las enfermedades del aparato digestivo, y el aspecto práctico de tal impresión tiene importancia, tanto diagnóstica como terapéutica, ya que no hay duda, a la vista de lo dicho, que la posibilidad del desarrollo o aun el conocimiento de la preexistencia de una úlcera, no es una contraindicación absoluta para un tratamiento, posiblemente útil por otra parte, con esteroides. La aparición de sintomatología ulcerosa en enfermos cuyo examen radiológico de estómago y duodeno era normal, debe conducir a la instauración de una terapéutica antiulcerosa, pero sin omitir el tratamiento hormonal, que solamente se discontinuará en caso de aparición de perforación o hemorragia.

Los mecanismos de este efecto gástrico deben llevarnos a hacer unas breves consideraciones sobre la influencia del ACTH y los corticosteroides sobre la secreción del estómago, y su papel en la patogenia de las úlceras pépticas aparecidas sin la colaboración de estas hormonas. La suprarrenalectomía en animales reduce el peso de la mucosa gástrica, así como el volumen de la secreción y la concentración de ácido, y es bien sabido que los afectos de insuficiencia suprarrenal, como sucede en la enfermedad de Addison, tienen una marcada disminución de la acidez gástrica y un porcentaje muy bajo de úlceras pépticas. Por el contrario, en estos enfermos tratados con cortisona, como terapéutica de sustitución, se ha apreciado la aparición de úlceras pépticas crónicas, mientras simultáneamente se aprecia

la vuelta a niveles normales y hasta altos de su habitual bajo valor de uropepsina. Se ha pensado que el stress crónico puede influir la secreción de ácido y pepsina en el estómago por vía humoral a través del camino hipotálamo-hipófisis-suprarrenal-estómago, independientemente del nervio vago y del antro gástrico, y en este sentido la administración de esteroides reproduciría estos fenómenos que, según esta idea, aparecen naturalmente. Usando la uropepsina como un índice seguro de la cantidad de pepsina gástrica, así como de la secreción del estómago, se observa que el ACTH, y en menor extensión la cortisona, administrados por lo menos durante catorce días, originan un marcado aumento de la secreción de ácido, pepsina y uropepsina. De modo similar, tales hallazgos se observan comúnmente en enfermos tratados con esteroides y en aquellos que aquejan las molestias, que referimos más arriba, de dolor epigástrico o una úlcera definida con complicaciones.

De todas maneras, el efecto estimulante de estas hormonas sobre la secreción gástrica no ha sido hallado de modo invariable y en este sentido en ocasiones se observa una disparidad entre las cifras del pepsinógeno plasmático y del urinario, de modo que la elevación de la cifra eliminada por la orina pudiera no indicar con seguridad plena el incremento del volumen del jugo gástrico. Además, en muchos trabajos se asiste a la falta de confirmación de este efecto estimulante del eje hipófiso-suprarrenal sobre la acidez y la cifra de pepsina gástricas. Es más, las ideas sobre el mecanismo de la producción de la úlcera esteroidea están basadas sobre la estimulación del estómago con estas drogas durante períodos, de por lo menos catorce días, que se consideran necesarios para mostrar la respuesta ulcerógena, y clínicamente se observan úlceras esteroideas aparecidas en la primera semana a partir del comienzo de dicha terapéutica.

Por otro lado, las observaciones llevadas a cabo en voluntarios sometidos a la acción de gel de ACTH, en uno de los cuales se desarrolló una úlcera duodenal, revelaron la disminución de la viscosidad del jugo gástrico, que no se acompañaba de ningún aumento por encima de lo normal de la pepsina o de la acidez, y parece que esto último sigue, más bien que precede, al desarrollo de la ulceración, por lo que estos experimentos tienden a resaltar el papel de la disminución en la producción de moco más bien que el del aumento de la secreción ácido-péptica en la génesis de la úlcera esteroidea.

Se ha pensado también, como otro mecanismo de la ulceración péptica, en el retraso en la regeneración inducida por los esteroides, lo que se basa en trabajos experimentales en perros, en los que se producen úlceras mecánicamente. Las ulceraciones superficiales tienden a curar rápidamente, a pesar de la administración de esteroides, mientras las profundas, que alcanzan la muscularis, tardan en curar unas dos veces más tiempo que lo normalmente señalado para un grupo similar de animales que no están sometidos a la acción de estas hormonas.

Es por todo lo que antecede que estas drogas no se usan en el tratamiento de las enfermedades del estómago.

Intestino.—Por parte de esta porción del tracto digestivo se han señalado como complicaciones la aparición de úlceras y perforaciones, tanto del delgado como del grueso, en relación con la administración de ACTH y corticoides. De ellas resultan una morbilidad y mortalidad que son las más importan-

tes de las complicaciones gastrointestinales, aunque no siempre es posible atribuir tales accidentes a estos agentes terapéuticos, ya que estas enfermedades, en su curso natural, son las que más tienden a presentar tales complicaciones sin necesidad del apoyo que en este sentido pueden recibir de esta terapéutica. Sobre este punto debemos señalar que hasta las ulceraciones gigantes del colon, descritas anteriormente como una entidad específica debida a la terapia con esteroides, se han observado en pacientes que recibían únicamente antibióticos como tratamiento.

Por algunos se ha señalado el riesgo de precipitar con los esteroides una perforación intestinal en la colitis ulcerosa aguda sobre la base de su acción inhibitoria de la formación de tejido de granulación, lo que ha conducido, por parte de algunos autores, a una actitud conservadora en el tratamiento con estas hormonas de la fase fulminante de la enfermedad, fase en que, por el contrario, la necesidad terapéutica es mayor, y ello, por sí sólo, aconseja la valentía en tales momentos críticos. El peligro de persistir en este tipo de tratamiento para la colitis ulcerosa, cuando un período preliminar de dos semanas de duración no consigue obtener una respuesta favorable, se resalta por el hallazgo ocasional de la desintegración completa del colon, debida a la destrucción mucosa con adherencia a las asas contiguas y a la pared abdominal en aquellos enfermos que siguen recibiendo esteroides sin que se vea un efecto beneficioso de los mismos.

Al igual que las complicaciones de la úlcera péptica, el desarrollo de ulceración, perforación o hemorragia en el intestino de pacientes que reciben esteroides no puede siempre e inequívocamente atribuirse a dicho tratamiento, especialmente en aquellos que reciben dicha terapéutica por una enfermedad intestinal preexistente, y en este sentido hablan las estadísticas publicadas en que estos accidentes no fueron más frecuentes de lo que podría suponerse sobre la base de series de control que no reciben las hormonas. Ello no obstante, es importante reconocer la aparición de tales complicaciones cuanto antes sea posible no sólo cuando se está tomando en cuenta la conveniencia del tratamiento hormonal, sino simplemente cuando se está interpretando un cuadro clínico que, en ocasiones, puede ser atípico o aparecer enmascarado.

El desarrollo de complicaciones en cualquier área alejada de la porción enferma del intestino o la recrudescencia de una colitis grave, previamente inactiva, al administrar esteroides con motivo de cualquier otro proceso en que estén indicados, podría quizá explicarse por una teoría propuesta recientemente y, según la cual, el efecto catabólico del ACTH y de los corticosteroides sobre una persona empobrecida orgánicamente, desnutrida, trastorna más todavía el ya existente balance desfavorable de daño y reparación, y fracasa para proveer el adecuado reemplazo de la atrición normal de los tejidos intestinales con sus altos requerimientos metabólicos. Esta inhibición de la síntesis de proteínas y el aumentado efecto catabólico del tratamiento hormonal, cuando se añaden a la ya dicha inanición y depleción, conducen a la desintegración y ulceración de la mucosa no solamente en el intestino groseramente enfermo, sino incluso en partes distantes de tal afectación. La realidad de esta teoría conllevaría la importancia de una ingestión óptima de proteínas y calorías en los pacientes que reciben esteroides. No obstante, cuando se considera el gran número

de enfermos que reciben esteroides se cae en la cuenta de que la aparición de tales complicaciones es, afortunadamente, muy rara.

Dentro de la terapéutica con estos cuerpos de las enfermedades del intestino, tributarias de la misma, tenemos en primer lugar el esprue nostras. En este proceso, el síndrome de mala absorción se ha caracterizado, en el pasado, por una respuesta constante e inefectiva a cualquier régimen terapéutico, y la razón para el uso de ACTH y corticosteroides está basada en la evidencia experimental del papel de la corteza suprarrenal en la regulación de la absorción de glucosa y ácidos grasos desde el intestino y, según algunos, por una cierta similitud clínica entre el esprue y la enfermedad de Addison manifestada por astenia, hipotensión, una prueba alterada de tolerancia a la glucosa, absorción deficiente de vitamina A, tetania, pigmentación y trastornos electrolíticos, que son elementos comunes. Sin embargo, no hay datos que señalen depleción de los lípidos o atrofia celular de la corteza suprarrenal, como es el caso en el esprue tropical, no existiendo tampoco ninguna deficiencia de la secreción de estas glándulas. Incluso últimamente parecen existir también dudas sobre lo esencial del papel de las suprarrenales en la absorción de grasas o en la fosforilización intestinal.

A pesar de esta falta de apoyo teórico, los esteroides son efectivos empíricamente, y la remisión aparecida se caracteriza por mejoría del apetito, sensación de bienestar y aumento de peso, así como disminución del número de deposiciones y del contenido en grasa y de la consistencia líquida de las heces, haciéndose normales o casi normales las cifras de grasa y nitrógeno. Simultáneamente se observa una modificación favorable paralela en la anemia, absorción del calcio y pruebas de tolerancia a la glucosa y de absorción de vitamina A. Lo que no se sabe todavía es si esta remisión es un efecto específico de los esteroides sobre la función del intestino delgado en el sentido de modificar favorablemente su actividad intracelular o si se trata de una mejoría inespecífica de los tejidos orgánicos como un todo en el que toma parte importante el intestino. Parece que más bien debe ser por un efecto beneficioso indirecto como se ejerce su acción, si se considera que no existe relación directa entre el grado de mejoría general y el de la excreción de grasa fecal, así como por la falta de cualquier aumento constante de la absorción de vitamina A.

Así como los esteroides son efectivos clínicamente en la mayoría de los casos, habitualmente se asiste a la recaída de los enfermos cuando se suspende el tratamiento, por lo que en estos casos hay que reanudar su administración y prolongar ésta posteriormente con la dosis mínima necesaria para mantener la remisión. Generalmente esta cifra es de 25 a 50 miligramos de cortisona o la correspondiente cantidad, de 5 a 10 miligramos de prednisona, siendo aún mejores los resultados a la larga si además se mantiene al paciente en una dieta libre de gluten, dieta que actualmente parece ser fundamental para lograr los resultados óptimos en la terapéutica de tal proceso.

Más teatral todavía es el resultado obtenido por estas drogas en la lipodistrofia intestinal o enfermedad de Whipple, proceso que hasta el advenimiento de estas hormonas era fatal sistemáticamente. La terapéutica ha sido realizada con ACTH, cortisona e hidrocortisona, y hay señalados por lo menos 5 enfermos con respuesta clínica favorable a la mis-

ma, mientras existen otros dos casos publicados en que fracasó. Aunque en este proceso, a diferencia de la esteatorrea idiopática, la remisión persiste, en la mayor parte de los casos, durante muchos meses después de suspendida la administración de esteroides, parece que no se debe abandonar un tratamiento de sostenimiento para evitar la aparición de ulteriores recaídas.

En esta enfermedad no existen datos a favor de una deficiencia suprarrenal básica o de cualquier defecto en el sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, y en favor de esta hipótesis habla el fracaso algunas veces de este tratamiento; fracaso que más bien debe reflejar la existencia de una fase irreversible de la enfermedad cuando se instituye la terapéutica esteroidea.

En el caso de la colitis ulcerosa, que fué la primera de las enfermedades del aparato digestivo tratada con ACTH y corticosteroides, el progreso en el desarrollo del conocimiento respecto a las razones, indicaciones, valor y limitaciones del tratamiento esteroideo de este proceso, hace que las conclusiones obtenidas hasta el momento sean correctas, dado el que existen los suficientes estudios de control al respecto. La razón más importante para usar estas drogas fué la necesidad práctica de un método de tratamiento útil, a lo que se añadieron consideraciones teóricas en virtud de la coincidencia de la enfermedad con cuadros reumatoideos y eritema nodoso y por la utilidad de estos cuerpos en las enfermedades del colágeno, dentro de las cuales incluyen algunos a la colitis ulcerosa, la disminución de la secreción de 17-cetosteroides, la respuesta suprarrenocortical alterada a la insulina y adrenalina, y el efecto antiinflamatorio de los corticosteroides con su tendencia a la disminución de la fibrosis y de las estenosis.

Algunos trabajos que refieren resultados desfavorables reflejan más bien la administración de preparados con poca efectividad, a menos que se usen por vía intravenosa, así como el empleo de dosis demasiado pequeñas y durante periodos de tiempo muy cortos. En la actualidad no hay duda sobre el innegable valor terapéutico de los esteroides en este proceso, y se ha llegado a tales resultados mediante la comparación con otros métodos de tratamiento usados simultáneamente y con los obtenidos en la era preesteroidea.

El ACTH y las hormonas corticosuprarrenales son compuestos potentes y valiosos en el tratamiento médico de la colitis ulcerosa en el momento actual, y la remisión inducida por estas drogas, en alrededor del 80 por 100 de los casos, semeja la observada espontáneamente y con los antibióticos, pero su comienzo es mucho más teatral y el ritmo de mejoría más rápido.

Están especialmente indicados en la fase fulminante aguda, en casos con enfermedad crónica grave en que han fracasado otras medidas y para preparar para la intervención pacientes en que parece inevitable el tratamiento quirúrgico y en los que su mal estado general desaconseja dicha operación.

Los resultados del tratamiento son más favorables cuando se administran precozmente en el curso de la enfermedad con manifestaciones agudas sistematizadas, pero con sólo afectación superficial de la mucosa intestinal, que cuando se dan en fases más crónicas en que las ulceraciones profundas y extensas y las cicatrices consiguientes con acortamiento del colon, representan cambios anatómicos irreversibles. En ocasiones, la utilidad de estas drogas en

los pacientes cuyo estado general malo presenta especiales peligros para la intervención quirúrgica ha sido tanta, que ha llegado a hacer innecesaria tal operación. La naturaleza supresora de esta respuesta viene indicada no sólo por la aparición de recaídas en más del 80 por 100 de los casos al suprimir o disminuir rápidamente los esteroides, sino también por la persistencia de la actividad inflamatoria intestinal demostrada con el sigmoidoscopio o radiográficamente, a pesar de la mejoría subjetiva. La superioridad de los resultados obtenidos en los casos tratados de esta forma sobre el grupo control sin esteroides, tan llamativa en el estudio de los primeros momentos de iniciado el tratamiento, se va haciendo progresivamente menos evidente cuando el período de observación se prolonga más allá de nueve meses. El mismo estudio confirma los mayores beneficios que se derivan del tratamiento con estos cuerpos administrados precozmente en el curso de la enfermedad que cuando se da después de una recaída clínica. De ahí que, en ausencia de complicaciones importantes o trastornos metabólicos incontrolables, el tratamiento, si se muestra efectivo inicialmente, debe ser mantenido durante varios meses, y en algunos casos de forma indefinida, con objeto de mantener el estado clínico favorable y ganar tiempo para poder poner en marcha otras medidas terapéuticas útiles.

De los preparados habituales, el ACTH es el más efectivo, en su forma de solución acuosa y cuando se da en gota a gota intravenoso, con lo cual resulta, además, más económico. Esta superioridad tiene especial importancia en relación con la cortisona y se demuestra no sólo en el mayor porcentaje de resultados favorables, sino también por la demostración de algunos casos en que la cortisona puede fracasar cuando se usa inicialmente, mientras su sustitución por ACTH da lugar a la aparición de resultados satisfactorios. En la escala de efectividad, la hidrocortisona y los sintéticos análogos, prednisona y prednisolona, parecen estar entre los otros dos esteroides señalados, aunque no siempre es posible el aseverar esta graduación.

Recientemente se ha usado la hidrocortisona aplicada mediante un gota a gota intrarrectal, dando 60 a 120 mg., disueltos en 125-250 c. c. de solución salina fisiológica, diariamente por espacio de dos a tres semanas. Se basa esta forma de administración en la eficacia tópica de la terapéutica esteroidea, al igual que sucede en la piel, los ojos y las articulaciones. Se han obtenido con este método remisiones clínicas en 14 de 21 pacientes, con mejoría paralela de la rectoscopia, pero sin observarse cambios en la biopsia rectal. Asimismo, se ha usado, en enfermos con proctitis ulcerosa localizada, el hemisuccinato de hidrocortisona, disolviendo 25 mg. en 7,5 c. c. de suero salino, como un enema de retención, siendo favorable la respuesta inmediata, clínica y a la inspección directa, después de poner en práctica este método durante dos semanas, y aunque no hubo datos evidentes de reacciones desfavorables locales o generales, la recaída es la regla a las tres semanas de suspendida esta terapéutica.

No hay duda de que pueden aparecer complicaciones en forma de perforación intestinal y hemorragia, así como úlcera péptica, pero no parecen ser más frecuentes que en las series de control que no reciben esteroides y, por tanto, y como dejamos dicho más arriba, no pueden atribuirse inequívocamente al tratamiento instituido. Parece que la única contraindicación absoluta para el tratamiento esteroideo, por

lo que al aparato digestivo respecta, es la presencia o aparición de peritonitis, y todas las demás consideraciones sobre su utilización se relacionan con la indicación para su uso, teniendo en cuenta que no son instrumentos curativos, pero que consiguen resultados francamente alentadores en procesos, como la colitis ulcerosa, en que muchas veces fracasan otras medidas de tratamiento, aunque, naturalmente, no se pueda esperar de los esteroides más allá del control de la sintomatología y de las manifestaciones de una exacerbación general.

En la enteritis regional y de modo general, la efectividad de estos agentes no es tan grande, tan teatral o tan segura como en la colitis ulcerosa; pero, no obstante, se han mostrado francamente valiosos en casos de ileoyeyunitis y de enteritis recurrente postoperatoria, en que lo difuso de la afectación o la perspectiva de la actividad en el lugar de la nueva anastomosis presenta a la cirugía como prohibitiva, y de esta manera ha sido posible mantener con tratamientos muy prolongados, que conllevan una respuesta clínica satisfactoria, a enfermos que de otra manera estarían condenados a una vida de inválidos o al riesgo de una cirugía repetida. En este caso especial de la enteritis regional, al igual que en los otros procesos intestinales mencionados, estas drogas no tienen capacidad curativa y la interrupción del tratamiento se sigue a menudo de recaída. También en este proceso se han señalado perforaciones y hemorragias, aunque ello no sea tan frecuente como en la colitis ulcerosa. Aunque las indicaciones correctas de la intervención quirúrgica en este proceso no han variado (obstrucción, perforación, hemorragia, fístulas, aparición de una masa abdominal palpable), hay casos, con curso clínico previamente considerado como intratable médicamente, en que la introducción de la terapéutica esteroidea ha provocado una respuesta lo suficientemente favorable para garantizar el aplazamiento indefinido de la cirugía, sin que al respecto se puedan dar reglas inamovibles, siendo el médico con su criterio, al sopesar todos los datos, el encargado de inclinarse por uno u otro método terapéutico.

Páncreas.—No se ha establecido todavía con seguridad ni la razón ni el valor de la terapéutica esteroidea en la pancreatitis aguda, ya que las variaciones espontáneas en el curso clínico, la adopción simultánea de otras medidas terapéuticas y la inclusión de casos moderados de pancreatitis con edema, así como la no existencia de series grandes de casos estudiados, puede hacer difícil el asegurar el papel que tienen estas hormonas en esta enfermedad. Los casos individuales aportados no constituyen pruebas valiosas aunque parezca que en algunos el uso de los esteroides fué auténticamente salvador de la vida, especialmente por su papel de agentes que combaten el shock intenso y grave que presentan la mayoría de estos enfermos. En estos casos, su modo de actuación parece ser a través de su acción de sustitución en el fracaso suprarrenal, aunque no hay que desechar su posible papel local directo sobre el páncreas, al disminuir el edema y el exudado por su efecto antiinflamatorio. En estos casos se han usado con preferencia la cortisona y la hidrocortisona, que parecen los cuerpos más eficaces en tales situaciones.

Estas hormonas no tienen acción inhibitoria sobre la secreción pancreática, y, por el contrario, se ha señalado que la cortisona produce aumento de la actividad enzimática del jugo pancreático, y ello puede ser peligroso en los momentos agudos del proceso, como parece concluirse de la publicación de necro-

sis pancreática en tres casos que estaban recibiendo ACTH, cortisona o prednisona. Experimentalmente se han producido lesiones de los acinis, necrosis grasa e hiperlipemia en conejos tratados con cortisona y se ha sugerido que la hiperlipemia podría ser, por sí sola, un factor causal de pancreatitis.

Teniendo en cuenta esta posibilidad de desagradables complicaciones que pueden presentarse en estos procesos sometidos a terapéutica esteroidea, pensamos que tal terapia debe mirarse, por ahora, simplemente como medida coadyuvante de la pancreatitis aguda hemorrágica con necrosis, pero solamente si se complica con la aparición de shock y colapso vascular periférico.

Hígado.—Existen datos teóricos y experimentales que justifican el tratamiento con esteroides de los procesos hepáticos, manteniendo y restaurando la integridad funcional de este órgano; pero frente a esto existen también trabajos en los que se limita la eficacia de los esteroides en la enfermedad hepática producida experimentalmente.

No hay duda de que el hígado normal tiene una importante función en el metabolismo del compuesto F, el producto más importante segregado por las glándulas suprarrenales, regulando su nivel sanguíneo mediante la conjugación con glucurónidos, y así, cuando el hígado enferma, el ritmo de eliminación de este esteroide está disminuido, variando este ritmo en relación inversa a la intensidad de la afección, dando asimismo lugar a un nivel bajo de secreción, puesto que se requieren menos esteroides para mantener su nivel normal en el plasma. La influencia de esta alteración puede reflejarse en la función más importante de los esteroides, la fase tisular del metabolismo. No existe duda alguna sobre que el hígado es esencial para el mantenimiento de la homeostasis, y la corteza suprarrenal participa en esta actividad haciendo posible la creación de un depósito para la síntesis de nuevas proteínas tisulares al acelerar la movilización de las mismas hacia los sitios o lugares donde son más necesarias.

De igual forma se sabe que en las enfermedades hepáticas hay un exceso de estrógenos circulantes que, por su efecto inhibitor sobre la producción de ACTH, proporciona una reducción de la excreción de 17-cetosteroides que se observa en estos enfermos, atribuyéndose dicho exceso de esteroides a la incapacidad del hígado enfermo para llevar a cabo su función habitual de inactivar los estrógenos. Se ha visto que la disminución de la excreción de 17-cetosteroides es más intensa que lo encontrado en la desnutrición proteica.

Se ha pensado que en la enfermedad hepática, y fundados en la aparición ocasional de pigmentación cutánea no icterica, y de ser positiva la prueba de la excreción acuosa de Robinson-Power-Kepler, existiría una insuficiencia suprarrenal; pero ello no ha podido ser puesto en evidencia con plena seguridad, ya que dicha pigmentación no se parece a la típica de la enfermedad de Addison y tampoco la prueba de excreción acuosa es específica de la insuficiencia suprarrenal, y parece, en este grupo de enfermedades hepáticas, que se relaciona más bien con los trastornos en la excreción de solutos urinarios. Es decir, que no se pueden administrar esteroides corticales pensando que estos enfermos tienen una insuficiencia suprarrenal que no se ha demostrado.

Por el contrario, experimentalmente se ha observado que la administración de cortisona a animales con fibrosis hepática debida al tetracloruro de carbono, ha prevenido la aparición de la misma en el

retículo hepático y en la membrana basal de los sinusoides. De igual manera, la cortisona difiere la aparición de la degeneración hepática en animales sometidos a alimentación con levadura, respuesta que ha sido atribuida al efecto favorable de dicha hormona al favorecer la neoglucogénesis.

Un punto importante a señalar en este momento es la influencia de los esteroides para rebajar los niveles de bilirrubina, lo que se ha adscrito a su acción colerética e hidrocólerética. En este sentido se ha visto que la cortisona y la hidrocortisona administradas a sujetos normales y a pacientes sin enfermedad hepática apreciable ocasionan un aumento inmediato del volumen de la bilis y de la concentración de bilirrubina en el aspirado duodenal, lo que se ha atribuido a aumento de la secreción biliar y de la síntesis de sales biliares, aunque hay quien opina que esta acción se ejerce a través de su efecto antiinflamatorio, argumento este que no puede aducirse si el hígado no está enfermo y, además, la prontitud de la respuesta favorece la idea del efecto colerético. Estos hallazgos han sido discutidos recientemente, pues al repetir las experiencias, pero recogiendo el líquido biliar drenado a través de un tubo en T en enfermos a los que se ha practicado colestectomía, con lo que se evita así el efecto complicador del vaciamiento de la vesícula, no se observó aumento del volumen biliar ni de la concentración de bilirrubina. De ahí que teóricamente haya que admitir como posible mecanismo para explicar la observación de la reducción de la bilirrubina sérica en algunos enfermos hepáticos sometidos a la terapéutica esteroidea el aumento del flujo biliar conseguido a expensas de la disminución de la inflamación y del edema alrededor de los canaliculos biliares.

Entre los hallazgos de significación adversa referibles a esta terapéutica se encuentran las observaciones clínicas y de laboratorio de infiltración grasa del hígado, secundaria al tratamiento esteroideo. Por ejemplo, hay un caso de aparición de hepatomegalia después de un curso de cortisona, de seis semanas de duración, en un enfermo con fiebre reumática sin fracaso circulatorio congestivo, que la biopsia demostró deberse a infiltración grasa. En este caso, la suspensión del esteroide condujo a la rápida disminución de la hepatomegalia, siendo el hígado normal histológicamente cuatro semanas más tarde. Esta observación se puede poner en relación con hallazgos similares en animales de laboratorio tratados con ACTH y cortisona, en los que fué dable observar que la infiltración grasa fué precedida de hiperlipemia, atribuida al aumento de movilización más bien que al de absorción intestinal, facilitándose tales modificaciones en los animales que eran sometidos a dietas ricas en hidratos de carbono y pobres en proteínas.

Aunque estos hallazgos parecen firmemente establecidos, no se ha demostrado que la infiltración grasa producida por los esteroides se acompañe de anormalidades en las pruebas de función hepática.

Por el contrario, otros trabajos clínicos parecen demostrar de manera innegable el efecto beneficioso de los esteroides para conseguir disminuir el depósito grasa en el hígado de cirróticos.

Se han señalado otras complicaciones posibles, como acentuación de los trastornos electrolíticos presentes en estos enfermos, esofagitis con hemorragia y trombosis de la porta; pero también aquí, como señalamos en otros apartados, tales accidentes son frecuentes en la historia natural de la enfermedad

y no pueden atribuirse únicamente a los esteroides, aunque éstos puedan acentuar la tendencia a la producción de los mismos. Tales accidentes son extraordinariamente complejos en su determinismo, y no podemos entrar aquí a tomar en consideración todos los numerosos factores plasmáticos en ellos implicados, pues nos alejaría de nuestro propósito práctico.

En el caso de la hepatitis por virus, enfermedad benigna en la mayoría de los casos, y que, por tanto, suele responder al tratamiento conservador sin secuelas desagradables, no parece indicado, bajo tales circunstancias, ningún cambio radical en los regímenes terapéuticos habituales en casos no complicados. Aunque el uso de ACTH, cortisona y prednisona se ha acompañado de mejoría del apetito, vuelta a la normalidad de la colemia y de las pruebas de función, son contradictorios los datos existentes sobre la simultánea curación histológica. Contra esta idea del uso de esteroides se eleva la objeción teórica de que tal mejoría clínica, apreciada en los primeros momentos, puede ser prematura e interferir con los procesos inmunológicos naturales, y parecen predisponer a que se haga una hepatitis crónica, por lo cual, como armas terapéuticas en la hepatitis aguda, los esteroides usados de manera sistemática aparecen como innecesarios y potencialmente peligrosos.

Por el contrario, cuando nos encontremos con un caso de curso rápidamente progresivo, con brusca disminución del tamaño del hígado, aparición de feotor hepático y trastornos de la conciencia, o bien se trate de una situación crónica importante, con colemia elevada por encima de 15 miligramos, anorexia, náuseas y vómitos, que no responde al tratamiento convencional, está justificado, a causa de la gravedad de la situación, usar esteroides, a pesar de los posibles riesgos referidos. En tales casos los resultados más favorables parecen los obtenidos en casos de hepatitis crónicas con actividad latente. El tratamiento debe mantenerse por lo menos tres-cuatro semanas para evitar la recaída y la progresión al estado crónico. Representan en estos casos, unidos a los antibióticos y a pesar de los aspectos negativos de la terapéutica esteroidea, el arma más valiosa con que contamos actualmente.

En las hepatitis por suero homólogo las indicaciones son similares a las citadas para el caso de las debidas a virus.

En la hepatitis colangioliática, en que el aspecto del hígado puede ser indistinguible del que proporciona la ictericia obstructiva extrahepática, la mejoría rápidamente aparecida en los tests de función hepática, especialmente en la colemia, sugiere que el ACTH puede ser usado como método diferencial de ambos procesos. No obstante, la experiencia ha demostrado que aun en pacientes con ictericia obstructiva indudable aparece una caída del valor de bilirrubina, mientras esto no sucede invariablemente en todos los casos con obstrucción intrahepática. De todos modos, y en general, puede hacerse tal distinción entre los dos grupos de procesos, especialmente si se usa como criterio el porcentaje de disminución de la bilirrubina, ya que solamente el 10 por 100 de los afectos de ictericia extrahepática que reciben 40 unidades de ACTH en forma de gel cada doce horas por espacio de cuatro días, muestra una disminución de más del 50 por 100 de la bilirrubina sérica, en comparación del 65 por 100 de los casos de hepatitis en que esto sucede. No obstante, en cualquier caso particular puede haber un error su-

ficiente para que esta prueba no pueda ser considerada como auténticamente segura. Un factor a considerar a este respecto es el hecho innegable de que en la ictericia llamada quirúrgica, al igual que en la hepatitis, puede existir exudado y edema alrededor de los colangioliolos, que se modifican por el efecto antiinflamatorio de los esteroides con subsecuente mejoría del drenaje biliar.

Dentro del campo de las cirrosis hepáticas, la valoración de la eficacia de los esteroides es difícil y complicada por las variaciones espontáneas de la enfermedad, la dificultad de separar en muchos casos y con límites precisos las formas de cirrosis y los diversos estadios en que se halla el proceso en el momento de comenzar el tratamiento. Además, la terapéutica esteroidea en estos casos tiene un peligro especial, que se suma a los señalados más arriba, constituido por la presencia de varices esofágicas, consideradas como contraindicación para esta terapia que, según algunos trabajos, alcanza la cifra de un 65 por 100 de casos de cirrosis hepática, fiados en la exploración esofagoscópica.

Además, la mayoría de los estudios realizados no han sido capaces de poner de manifiesto la reversibilidad de las pruebas de función hepática alteradas, excepto en algunas ocasiones en que se observa disminución de la colemia y cierta, aunque escasa, mejoría del trazado electroforético de las proteínas plasmáticas, y por otro lado la sintomatología y la exploración no se modifican ostensiblemente, aunque no se hayan señalado datos de alteración hepática como resultado de la terapéutica esteroidea. Igualmente se ha señalado en estos casos un aumento de la tendencia a la hemorragia gastrointestinal que, naturalmente, presentan estos enfermos; por lo que, en resumen, los peligros de la administración de estas hormonas son demasiado grandes, con resultados tan mediocres que no resultan lo suficientemente favorables como para recomendar su uso como medida rutinaria en la cirrosis hepática.

Donde muchas veces se obtienen buenos resultados, especialmente con prednisona y prednisolona, es sobre el control de la ascitis y los edemas de estos enfermos, pudiendo explicarse su efecto beneficioso a través de su acción de interferencia con la aldosterona.

Por lo que al coma hepático respecta debemos decir que, en el momento actual, su pronóstico no es inevitablemente fatal, especialmente si logramos librar al enfermo de la sobrecarga que en muchos casos ha precipitado al enfermo en tal situación, generalmente una hemorragia aguda, una infección o una alimentación excesivamente rica en nitrógeno.

El coma resultante del curso progresivo de la hepatitis por virus rara vez responde al tratamiento, y en este caso existen autores que quieren limitar el uso de esteroides a ser una medida de lo desesperado de la situación más bien que a usarlos como testimonio de su valor terapéutico. Afortunadamente, esta evolución maligna de la hepatitis suele ser rara. Tales casos han llegado a ser tratados con dosis masivas de cortisona de 1.000 miligramos diarios, con recuperación de 2 enfermos de 3 así dosificados. En otro trabajo se refiere un enfermo que recibió inicialmente la cantidad de 1.500 miligramos por vía intramuscular, bajando posteriormente la dosis a 300 miligramos en veinticuatro horas y, finalmente, a 50 miligramos en el curso de dieciséis días que duró este tratamiento, recibiendo al mismo tiempo glucosa y oxitetraciclina. La dificultad existente para distinguir entre el curso natural de la enfermedad

y lo consecutivo al tratamiento queda resaltado por un trabajo en el que se refieren los resultados habidos en 10 enfermos en coma, de los que 9 se debían a hepatitis por virus. De ellos recibieron 9 ACTH e hidrocortisona, observándose 3 recuperaciones; 3 casos sangraron profusamente por el tracto gastrointestinal; el único caso que no había recibido esteroides no presentó hemorragia. Aquí, como en casos anteriores citados, la conclusión de causa a efecto parece obvia, pero no lo es necesariamente.

En contraste con la situación en la hepatitis no complicada o en la cirrosis, la presencia del coma hepático justifica el uso de esteroides en combinación con otras medidas, especialmente antibióticos y dieta aprotéica. La observación de una respuesta teatral y de la recaída subsiguiente, relacionadas respectivamente con la administración e interrupción o disminución de la terapéutica esteroidea, sugiere fundadamente su influencia específica. De todas maneras, aun así, son pocos los enfermos que pueden ser salvados, pero la gravedad de la situación justifica sobradamente el uso de estas drogas en tales casos.

Con toda idea no hemos hecho más que pasar revista a las indicaciones de los esteroides en patología digestiva, sin discutir su farmacología ni sus efectos fisiológicos, que creemos fuera de lugar en un trabajo semejante. Igualmente, y para no incurrir en repeticiones enojosas, no hemos citado dosis de estas hormonas más que en determinados momentos en que ello era necesario, pues queda sobreentendido que, excepto casos especiales que hemos señalado, la dosificación de estas hormonas es la habitualmente utilizada en los diversos procesos patológicos en que están indicadas; es decir, y hablando en términos generales, 25-50 miligramos de ACTH, 50-100 miligramos de cortisona, 25-50 miligramos de hidrocortisona y 15-25 miligramos de prednisona o de prednisolona en las veinticuatro horas. Aunque últimamente se empiezan a utilizar nuevos compuestos esteroides más activos no hacemos mención de ellos por no existir aún suficiente información sobre los mismos, dentro del capítulo que hemos tratado.

BIBLIOGRAFIA

- ADLESBERG, D., COLCHER, H. y DRACKMAN, S. R.—Gastroenterology, 19, 674, 1951.
 ATERMAR, K.—Lancet, 2, 517, 1950.
 BAKER, B. L.—Ann. New York Acad. Sci., 61, 324, 1955.
 BARR, H. S. y WOLFF, O. H.—Lancet, 1, 812, 1957.
 BOLLET, A. J., BLACK, R. y BUNIM, J. J.—Jour. Amer. Med. Ass., 158, 459, 1955.
 BROCKIS, J. G. y JONES, E. T.—Brit. Med. Jour., 2, 1,524, 1956.
 BROOKE, B. N.—Lancet, 2, 1,175, 1956.
 DEARING, W. H. y BROWN, P. W.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 25, 486, 1950.
 EVANS, A. S., SPRINZ, H. y NELSON, R. S.—Ann. Int. Med., 38, 1,115, 1953.
 EVANS, A. S., SPRINZ, H. y NELSON, R. S.—Ann. Int. Med., 38, 1,134, 1953.
 EVANS, A. S., SPRINZ, H. y NELSON, R. S.—Ann. Int. Med., 38, 1,148, 1953.
 EISENMENGER, W. J., SLATER, R. J. y BONGIOVANNI, A. M.—Amer. Jour. Med., 13, 27, 1952.
 ESKWITH, I. S., CACACE, V. A. y SOLLOS, A.—New Eng. Jour. Med., 252, 494, 1955.
 FARRERAS-VALENTI, P.—Prog. Ter. Clin., 10, 515, 1957.
 FENTRES, V., FIRNSCHLID, P. y REVENO, W. S.—New Eng. Jour. Med., 254, 657, 1956.
 FRANCO, R., ALONSO-JIMENO, S. y GONZÁLEZ MARTÍNEZ, A.—Rev. Clin. Esp., 60, 253, 1956.
 GUMPEL, R. C., LEWIS, E. C. y THOMPSON, R. V.—Arch. Int. Med., 99, 660, 1957.
 HERNANDO, L.—Prog., Pat. Clin., 4-7-1957.
 HERNANDO, T.—Prog. Ter. Clin., 10-7-1957.
 HIRSCHOWITZ, B. I., STREETEN, D. H., LONDON, J. A. y POLLARD, H. M.—Lancet, 2, 1,081, 1956.
 JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Rev. Clin. Esp., 60, 40, 1958.
 JONES, C. M., BENSON, J. A. y ROQUE, A. L.—New Eng. Jour. Med., 248, 665, 1953.
 KIRSNER, J. B., BICKS, R. O. y PALMER, W. L.—Arch. Int. Med., 99, 642, 1957.
 KIRSNER, J. B. y PALMER, W. L.—Jour. Amer. Med. Ass., 147, 541, 1951.
 KIRSNER, J. B., SKLAR, M. y PALMER, W. L.—Amer. Jour. Med., 22, 264, 1957.
 MARCOS, J. F.—Bol. Inst. Pat. Med., 13, 201, 1958.
 MERCHANT, A. y MONCADA, A.—Rev. Clin. Esp., 66, 261, 1957.
 NELSON, R. S.—Ann. Int. Med., 46, 685, 1957.
 PATTERSON, P. R., DINGMAN, J. F., SCHWACHMAN, H. y THORN, G. W.—New Eng. Jour. Med., 251, 502, 1954.
 RADDING, J. y FIESE, M. J.—Ann. Int. Med., 41, 1,066, 1954.
 RAPPAPORT, A. M., MAC DONALD, M. H. y BOROWY, Z. J.—Surg. Gynec. Obst., 97, 748, 1953.
 RAY, E. S. y MORGAN, D. L.—Jour. Pediat., 49, 394, 1956.
 ROMAN, G. P., BLACK, R. L., BOLLET, A. J. y BUNIM, J. J.—Ann. Int. Med., 44, 16, 1956.
 ROGER, N. C., WILSON, A. O., MEYNELL, M. J. y COOKE, W. T.—Lancet, 2, 651, 1956.
 SANDWEISS, D. J.—Gastroenterology, 27, 604, 1954.
 SANDWEISS, D. J., SCHEINBERG, S. R. y SALTZSTEIN, H. C.—Gastroenterology, 27, 617, 1954.
 SAUER, W. G., DEARING, W. H. y WOLLAEGER, E. E.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 28, 641, 1953.
 SBOROV, V. M., BLUEMLE, L. W., NEEFE, J. R. y GYORGY, P.—Gastroenterology, 28, 745, 1955.
 SHAY, H. y SUN, D. C. H.—New Eng. Jour. Med., 257, 62, 1957.
 SKLAR, M., KIRSNER, J. B. y PALMER, W. L.—Ann. Int. Med., 46, 1, 1957.
 SPELLBERG, M. A.—Gastroenterology, 32, 600, 1957.
 STEINBERG, H., WEBB, W. M. y RAFSKY, H. A.—Gastroenterology, 21, 304, 1952.
 TAYLOR, A. B., WOLLAEGER, E. E., COMFORT, M. W. y POWER, M. H.—Gastroenterology, 20, 203, 1952.
 TEXTER, E. D., LEGERTON, C. W., RUFFIN, J. M., BOYD, J. A. y SMITH, A. G.—Arch. Int. Med., 91, 744, 1953.
 TRUELOVE, S. C.—Brit. Med. Jour., 2, 1,267, 1956.
 TRUELOVE, S. C. y WHITTS, L. J.—Brit. Med. Jour., 2, 1,041, 1955.
 TULIN, M., KERN, F. y ALMY, T. P.—Jour. Amer. Med. Ass., 150, 559, 1952.
 WAYNE, E. J.—Practitioner, 175, 546, 1955.
 WEST, H. F.—Lancet, 201, 162, 1956.
 ZETZEL, L.—New Eng. Jour. Med., 254, 990, 1956.
 ZETZEL, L.—New Eng. Jour. Med., 254, 1,029, 1956.
 ZETZEL, L.—New Eng. Jour. Med., 257, 1,170, 1957.
 ZOECKLER, S. J.—Gastroenterology, 26, 878, 1954.