

nico por vía oral (24 mg. cada doce horas), cediendo igualmente su cuadro doloroso.

Interesa hacer constar que el efecto de la medicación no sólo fué favorable en lo referente a la sintomatología dolorosa cólica, sino que hubo modificaciones beneficiosas en lo relativo a la evolución de la diuresis, que se normalizó en todos ellos, cifras de tensión arterial que fueron descendiendo hasta llegar a valores normales en un plazo aproximado de una semana (tanto en el pulso periférico como en la arteria central de la retina), desaparición de los vómitos en aquellos casos que los presentaban, cesación del estreñimiento coincidente con la anulación de las crisis cólicas y mejoría del psiquismo, hasta entonces irritable alternando con abatimiento.

La actuación terapéutica sobre la intoxicación saturnina debe dirigirse, por una parte, a fomentar la eliminación del tóxico (E. D. T. A., ci-

trato sódico, y quizá hidracinofthalazina), y por otra, paliar los efectos nocivos de la acción del mineral sobre la musculatura lisa. Sobre este efecto—que puede originar cuadros evolutivos de hipertensión arterial y la sintomatología aguda de las crisis cólicas—pueden actuar una serie de medicamentos a los que hay que añadir, en primera fila, la clorpromacina. Efectivamente, su actuación es superior a la de los espasmolíticos habituales y la falta de acciones secundarias—si se exceptúan las hepatitis que esporádicamente pueden aparecer con este medicamento y que no creemos sucediera en ninguno de nuestros casos—la hacen aconsejable como fármaco de elección en el tratamiento de la intoxicación saturnina.

Se ha estudiado el efecto local—sobre la musculatura intestinal—de la clorpromacina, trabajo que publicamos separadamente.

## REVISIONES TERAPEUTICAS

### TRATAMIENTO DE LA DIABETES POR VIA ORAL

J. L. BABÍO SAN SALVADOR.

De la Clínica del profesor Dr. GILSANZ. Madrid.

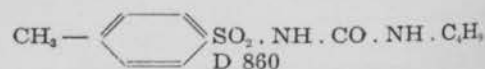
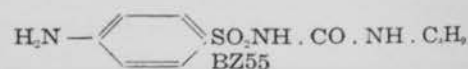
#### HISTORIA.

Durante muchos años se ha tratado de encontrar un medicamento contra la diabetes que fuere activo administrado por la boca. Conocidos los fracasados intentos de proteger contra los enzimas gastrointestinales a la molécula proteica de insulina dada por vía oral la investigación se ha orientado en otros sentidos y nos ha conducido al descubrimiento de las drogas sulfanil ureicas BZ55 y D 860. El antecedente histórico de estos productos lo encontramos en los hechos acaecidos en 1942, cuando JAMBON y sus colaboradores, investigando la acción quimioterápica de la sulfonamida 2-(p-aminobencenosulfamida)-5-isopropiltiodiazol) IPTD, observaron que producía una hipoglucemia grave, con desenlace fatal en algunos casos. Al principio esta acción fué considerada únicamente como un efecto secundario indeseable, por lo que su utilización en la clínica se retrasó algunos años, concretamente hasta 1955, fecha en la que su acción hipoglucemiante fué perfectamente estudiada por LOUBATIERES y colaboradores, y se decide su empleo en el tratamiento de la diabetes en Francia. Pero ya en dicho año FRANKÉ y FUCHS reconocían la acción hipoglucemiante de otro preparado la  $N_1$ -(p-aminobencenosulfonil)- $N_2$ -(butilurea) BZ55 (Carbutamida-Inoenol-Nadisan-Orabetic-Glucidoral), y un año más tarde, como resultado de un programa de investigación planeado para encontrar una sustancia que tuviera acción antidiabética por vía oral, EHRHART descubre una tercera

sustancia, la  $N_1$ -(p-metil benceno sulfonil)- $N_2$ -(butil urea) de también clara acción antidiabética (D 860, Orinasa, Rastinon, Tolbutamida, Artosin).

#### CONSTITUCIÓN QUÍMICA.

De estos tres preparados sólo el BZ55 y el D 860 tienen interés químico. Ambos productos pertenecen al grupo de las ureas sulfonílicas, y su constitución es la siguiente:



Como vemos, existe una diferencia esencial entre ambos, pues mientras el BZ55 es una sulfamida, en el D 860 el grupo  $\text{NH}_2$  característico de aquéllas está sustituido por el  $\text{CH}_3$ . No presenta, por lo tanto, el D 860 la acción antibacteriana del BZ55, lo cual no tiene importancia, sino que, al contrario, es una ventaja, ya que dicha acción es innecesaria e incluso no deseable en un producto cuya utilización se va a realizar en el campo del metabolismo. La absorción intestinal del BZ55 y D 860 se efectúa rápidamente. A las tres o cuatro horas se puede decir que es total, y es precisamente en estos momentos cuando encontramos concentraciones máximas en plasma. Respecto a la eliminación renal diremos que la reabsorción tubular tras la filtración al nivel del glomérulo es intensa, lo que facilita un nivel sanguíneo elevado durante varias horas. Actúan, por lo tanto, como drogas depósito. Estos hechos se cumplen en ambos productos, pero preferentemente en

el caso del BZ55, pues su eliminación a través del riñón se realiza sólo en forma acetilada, y la mayor parte del BZ55 que circula por la sangre lo hace en forma libre. En cuanto al D 860, se elimina por la orina, tras sufrir un proceso de oxidación, originando una pseudoalbúmina inactiva farmacológicamente.

#### MECANISMO DE ACCIÓN.

No es todavía claro el mecanismo de acción de los preparados antidiabéticos por vía oral. Hasta ahora no hay unanimidad de criterio entre los diversos autores, que incluso en muchos casos llegan a conclusiones o interpretaciones opuestas. De aquí la existencia de variadísimas teorías que tratan de explicar la manera de actuar de las sulfanilureas. Desde luego, tanto el BZ55 como el D 860 parece ser que se comportan de igual manera. Su mecanismo de acción es el mismo. Ahora bien, ¿cómo es éste? Para una mejor comprensión de este problema vamos a referirnos a una teoría expuesta por HOFF hace veinte años, en relación con la patogenia de la diabetes, y todavía en palpitante actualidad. Tras su estudio intentaremos sacar algunas conclusiones que pueden ser interesantes para desentrañar la íntima acción de las sulfanilureas en la enfermedad diabética. Opinaba HOFF que la diabetes representaba un trastorno en el equilibrio entre dos sistemas antagónicos. Primero, el sistema insulínico formado por los islotes beta del páncreas y el parasimpático, y segundo, el sistema contra insulínico formado por la hipófisis, glándulas suprarrenales, tiroides, factor glucagón y simpático. Basándonos en dicho juicio, la diabetes podría ser la consecuencia o bien de un déficit funcional del primer sistema o bien de una hiperfunción del segundo. Existirían, por lo tanto, en la clínica dos tipos de diabetes: a) una diabetes primaria por déficit también primario en la producción endógena de insulina, y b) una diabetes a la que podríamos llamar de contra regulación secundaria a unas necesidades insulínicas mayores consecutivas a una hiperfunción hipofisaria, tiroidea, suprarrenal, simpática, etc., las cuales, al no ser cubiertas por la producción normal de insulina a nivel de las células beta del páncreas, originarían la diabetes mencionada. Admitida hoy plenamente esta hipótesis, ¿cuál sería, de acuerdo con la misma, el mecanismo de acción de los antidiabéticos orales? Podrían actuar de dos formas: o a través de una disminución en la eficiencia del sistema contrainsulínico o estimulando el insulínico. Los resultados experimentales no permiten sostener la posibilidad de una acción inhibitoria sobre el sistema contrainsulínico, pues quitando una discreta actuación sobre el metabolismo tiroideo, con depresión del mismo, no existen pruebas de una acción inhibitoria sobre hipófisis, suprarrenales, simpático o sobre las células alfa productoras del glucagón. Queda, por tanto, la segunda posibilidad: que los antidiabéticos orales actúen estimulando el sistema insulínico y concretamente un poco más, estimulando la secreción de insulina por las células beta del páncreas, ya que las sulfanilureas son efectivas en condiciones de atropinización, demostración de que su mecanismo de acción no puede ser debido a una estimulación parasimpática, el otro componente del sistema insulínico. En apoyo de esta hipótesis, es decir, de la acción estimuladora de los antidiabéticos orales sobre las células beta, están los hechos siguientes: 1.º, que las sulfanilureas son inactivas en animales pancreatectomizados y tratados con aloxana; 2.º la experien-

cia clínica de los mejores resultados obtenidos en los pacientes en los que existe una cierta producción aunque insuficiente, de insulina endógena; 3.º por otro lado tenemos los estudios histológicos realizados en animales sanos a nivel de las células beta, previa administración de los antidiabéticos, objeto de este estudio. Se ha comprobado que tras la ingestión de aquéllos, las células beta pierden sus granulaciones (las hormonas son almacenadas con frecuencia en forma de granulaciones), sus núcleos aumentan de tamaño, su actividad mitótica se incrementa, los islotes se hacen más voluminosos, e incluso se ve una cierta hiperemia de los mismos; todo ello, como vemos, prueba palpable de una hiperfunción de las células beta, productoras de insulina con liberación de la misma. Respecto al mecanismo íntimo de dicha liberación se supone, por ejemplo, que el D 860 sensibiliza los receptores celulares responsables de la liberación de insulina y, como resultado, todo el sistema trabaja a un nivel más bajo (BANDER). Otros admiten que las sulfanilureas provocan primariamente la liberación de insulina activa que existe en forma soluble en las células beta, a lo que seguiría la que se encuentra en forma de depósito fijada en los granulos (PFEIFFER). WALLENFELS, por su parte, cree que el mecanismo químico del aumento de la secreción de insulina podría ser a través de una reacción indirecta por mediación de un producto metabólico formado en cantidad mayor que la normal en el hígado o islotes con la colaboración de las sulfanilureas; y CREUTZFELDT piensa en una reacción de estas drogas con la insulina en las células beta, formándose una combinación que no puede ya almacenarse en los islotes y se liberaría inmediatamente después. Esta necesidad de formación de un complejo insulina-sulfanilureas explicaría el por qué los antidiabéticos orales sólo actúan en presencia de una secreción endógena de insulina. Sea cual fuere el mecanismo íntimo en las células beta, lo que sí es admitido por la gran mayoría de los investigadores es lo que ya hemos expuesto anteriormente, o sea, la existencia de una palpable estimulación por las sulfanilureas de los elementos formadores de insulina: las células beta. Ahora bien, también existen otras hipótesis verdaderamente interesantes; por ejemplo, se ha hablado de cierta influencia sobre la absorción de glucosa en el intestino como consecuencia de haberse encontrado en ratas, a las que se administraba por sonda esofágica glucosa, niveles más bajos que lo normal de azúcar en sangre si las mismas eran tratadas previamente con BZ55 o D 860. También se ha discutido la posibilidad de que los derivados hipoglucémicos de la urea tengan por sí mismos acción similar a la insulina. La ineficacia de dichas drogas tras la extirpación del páncreas es una prueba en contra de dicha acción. Respecto a la influencia sobre algunos estadios intermedios del metabolismo a nivel del hígado se ha comprobado que la hipoglucemia conseguida con las sulfanilureas va acompañada de un aumento del contenido en glucógeno del hígado. ¿Provocan las sulfanilureas una depresión de la glucogenolisis y secundariamente aparece su acción hipoglucémica? Varias enzimas hepáticas que determinan un aumento de la glucogenolisis, se ha visto que pueden ser inhibidas por las sulfanilureas. Entre ellas tenemos la glucosa 6 fosfatasa, fosfoglucomutasa, fosforilasa, etc. Estas inhibiciones podrían muy bien explicar el descenso de glucosa fuera del hígado como consecuencia a un aumento de la misma en forma de glucógeno en el parénquima hepático tras la ad-



ministración de antidiabéticos orales que bloquearían la glucogenólisis. Por último, respecto a una posible inhibición de la insulinas hepática por los antidiabéticos orales, son varias las objeciones que han sido expuestas contra esta teoría, la más importante de las cuales sería el hecho de que las dosis de sulfanilureas usadas en los experimentos de apoyo de dicha hipótesis son excesivamente altas.

#### RESULTADOS CLÍNICOS

¿Cuándo está indicado el tratamiento por vía oral de la diabetes? Si admitimos que las sulfanilureas actúan estimulando la producción endógena de insulina, los mejores resultados se obtendrían en aquellos pacientes que presentan la llamada diabetes de contrarregulación; es decir, aquella en la que existiendo secreción insulínica ésta no es suficiente para las necesidades orgánicas, que se encuentran aumentadas por la hiperfunción del sistema contrainsulínico. Es en estos casos cuando se debe exigir un sobreesfuerzo a las células beta, y precisamente esto es lo que podemos conseguir con las sulfanilureas. ¿Qué características del enfermo diabético o su enfermedad nos sirven para diagnosticar dichos tipos de diabetes? Por lo general se tratará: 1.º, de una diabetes que aparece tardíamente. Cuanto más viejo es el paciente en quien la diabetes se presenta por primera vez, mayor es la posibilidad de que la terapéutica oral sea efectiva; 2.º, las necesidades de insulina no sobrepasarán las 30 unidades diarias. Existen, sin embargo, en este punto frecuentes excepciones, pues en ocasiones, enfermos con necesidades mayores de insulina han respondido bien al tratamiento oral, y en otras ocasiones ha ocurrido exactamente lo contrario; 3.º, los fracasos aumentan cuanto más largo haya sido el tratamiento previo con insulina, sobre todo cuando este período es superior a los cinco años. Es posible que la insulino-terapia prolongada provoque atrofia de las células beta por falta de actividad y disminuya la producción endógena de insulina, indispensable, como ya sabemos, para el éxito de la terapéutica oral; 4.º, no existen diferencias en cuanto al sexo, pero sí en cuanto a la constitución, pues todo este tipo de medicación estará indicado, sobre todo, en diabéticos, pícnicos, obesos sin ninguna tendencia a la cetonuria, sin labilidad glucémica y con poca sensibilidad a la insulina. En resumen: la terapia con los medicamentos antidiabéticos sulfanilureicos estará indicada en sujetos cuya diabetes se manifiesta hacia los cuarenta años, son pícnicos, con poca tendencia a la cetonuria y cierta resistencia a la insulina, cuyas necesidades de esta hormona no superan la cantidad de 30 unidades y cuyo tratamiento previo con la misma no data de más de cinco años. Todavía, y para mayor seguridad de un buen resultado terapéutico en el enfermo que reúne estas características, podemos ensayar algunos de los tests que en la actualidad existen para pronosticar la respuesta a la ingestión de las drogas antidiabéticas. Un test cómodo y satisfactorio es el siguiente: 1.º, dos días antes de la prueba usar insulina de acción corta en vez de la de acción prolongada; 2.º, no dar alimento ni insulina el día de la prueba hasta que haya terminado ésta; 3.º, dar tres gramos de BZ55 o D 860 por la boca como dosis única, y 4.º, extraer sangre para medir la glucemia a las cero y cuatro horas. Interpretación de los resultados: Las personas normales suelen tener a las cuatro horas un descenso de la glucemia de más de un 20 por 100. Los pacien-

tes asequibles al tratamiento deberán tener por lo menos un descenso de un 30 por 100 (según algunos autores solamente de un 20 por 100). El 90 por 100, aproximadamente, de los sujetos en que se dan las características de la diabetes de contrarregulación antes citada y en los que la prueba descrita es positiva responderán al tratamiento continuado con sulfanilureas de una manera excelente.

#### CONTRAINDICACIONES.

En general, el tratamiento por vía oral estará contraindicado en todos los diabéticos con verdadera carencia de insulina, es decir, en los que ya hemos denominado anteriormente con el sobrenombre de diabéticos primarios. Son los niños y jóvenes asténicos diabéticos, pacientes que llevan muchos años con insulina, diabéticos con necesidades grandes de esta hormona. También estará contraindicado este tipo de tratamiento en los enfermos con lesión en el parénquima hepático (por que no se conoce todavía el efecto que puede producir el medicamento en un hígado previamente dañado). En embarazadas (por que no se puede prever el efecto sobre el desarrollo del feto). Diabéticos con insuficiencia renal (por el peligro de que ésta se agrave y de que la sulfanilurea se acumule al ser insuficientemente eliminada). Acidosis grande, precoma, coma, infecciones febriles, operaciones e imposibilidad de vigilar al paciente durante el tratamiento y después.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS.

Existen indudablemente. Los que con más frecuencia se presentan son los siguientes: reacciones cutáneas, que pueden consistir en urticaria, dermatitis exfoliativa o un exantema morbiliforme o de otro tipo. No son raras la anorexia, las náuseas y los vómitos pero, por lo general, pasan pronto. Ocasionalmente hay cefalalgia, fiebre, molestias y parestesias, y en unos pocos casos se ha observado agranulocitosis. Se ha descrito un caso de encefalomielitis. Es interesante la menor tolerancia al alcohol en los enfermos tratados con sulfanilureas. No se han observado todavía lesiones en el corazón, riñón e hígado, y aunque algunos admiten cierta influencia sobre el tiroides, las determinaciones con yodo radioactivo no han permitido comprobar la misma. Un problema muy importante e interesante, dentro de los posibles efectos secundarios de las sulfanilureas, es el siguiente: si estos productos actúan estimulando las células beta del páncreas, ¿no sería tentador comparar la acción de estas drogas sobre las citadas células con los efectos estimulantes bien conocidos de la hormona del crecimiento, de la aloxana y de las grandes dosis de glucosa? Como sabemos, estas sustancias incrementan al principio la producción de insulina; pero, en definitiva, conducen al agotamiento de la función pancreática. ¿El tratamiento prolongado con los antidiabéticos orales no producirá el mismo efecto? Estudios realizados sobre este problema han demostrado que tras un período bastante largo de administración de sulfanilureas no ha sido comprobado ningún déficit en la función endocrina del páncreas. Claro que esto no constituye ningún alivio pronóstico, pues la duración de la mayoría de estos ensayos no ha sido excesivamente larga para excluir un daño posterior, que bien puede sobrevenir, ya que, como sabemos, en casos de acromegalia pueden transcurrir incluso hasta diez años

entre la primera manifestación del trastorno del crecimiento y la aparición de la diabetes. Queda, por lo tanto, este problema sin respuesta definitiva.

#### TERAPÉUTICA.

Elección de la droga: Apesar de que su acción hipoglucémica es menor que la obtenida con el BZ55, parece más apropiado para el tratamiento de la diabetes el D 860, pues sus efectos secundarios son más raros. Pauta a seguir: Cuando el paciente no ha sido tratado antes con insulina, después de unos días de observación con la dieta antidiabética clásica, se puede empezar en seguida el tratamiento con sulfanilurea. Todos los autores recomiendan como dosis inicial tres gramos de BZ55 o D 860. Esta dosis se puede dar de una vez o repartida en tres tomas con las comidas principales. Si el primer día reacciona el enfermo con un descenso claro de la glucosuria y la glucemia, al día siguiente se puede reducir la dosis a dos gramos, y luego bajar a la de sostenimiento de un gramo y medio a medio gramo diario. En caso contrario, se sigue con la dosis alta hasta obtener resultado; desde luego nunca durante un periodo superior a ocho o diez días, plazo máximo para compensar la diabetes con los antidiabéticos orales a dosis tan altas. Como dosis permanente no se debe sobrepasar nunca la cantidad de un gramo y medio de sulfanilureas. Si el enfermo estaba sometido a una terapia insulínica para sustituir este tipo de tratamiento por el de tabletas, se puede proceder de dos formas: a) cuando la necesidad de insulina sea menor a 20 unidades diarias no hay peligro en suprimirla completamente e instituir a continuación el tratamiento con sulfanilureas oral; b) en los pacientes que necesitan más de 20 unidades, lo mejor es reducir la dosis de insulina a razón de un cuarto o la mitad de la dosis diaria cada día, al mismo tiempo que se dan los diabéticos orales. Esta reducción gradual es absolutamente obligada cuando la necesidad de insulina sea mayor que 50 unidades diarias. Con las sulfanilureas se puede conseguir un descenso de la glucemia a niveles normales e incluso una desaparición de la glucosuria. Ahora bien, no podemos considerar como fracasados todos aquellos casos en los que no consigamos tales efectos, pues son muchos los autores que consideran como un buen estado compensador de la diabetes aquellos que se presentan en enfermos en los que la glucemia en ayunas no pasa de 200 miligramos por 100 centímetros cúbicos y la orina de veinticuatro horas contiene menos de 15 gr. de glucosa. Respecto a una posible terapéutica mixta estará justificado ensayar este tipo de tratamiento cuando no se consiga la compensación con insulina sola o el enfermo necesite una cantidad extraordinariamente grande de ella. Como es natural, se debe seguir prestando la acostumbrada atención a la dieta, reducción de peso y tratamiento de las infecciones, y es muy útil instruir a los enfermos acerca de lo que deben hacer si se presentan reacciones secundarias, aunque es raro que sean graves, recomendándoles que consulten al médico, por lo menos por teléfono, si tienen dolor de garganta, fiebre, malestar o cualquier otro síntoma anómalo.

Teniendo en cuenta que las reacciones hipersensibles parecen ser más probables cuando el tratamiento se hace con intermitencias, conviene dar las sulfanilureas de una manera continuada, al contrario de lo que opinan algunos autores, que aconsejan la terapia intermitente con supresión de la admi-

nistración de antidiabéticos orales por una temporada, una vez seguida cierta compensación estable, hasta que el enfermo requiere de nuevo el tratamiento con estos preparados, los cuales siguen con idéntica eficacia al repetirse la terapéutica.

#### RESULTADOS.

No es posible hablar de porcentajes de éxitos de manera absoluta, pues, como es natural, aquéllos dependen de si las sulfanilureas han sido ensayadas en enfermos apropiados o no. En general, y como ya hemos adelantado anteriormente en los diabéticos que padecen la llamada diabetes de contrarregulación, caracterizados por su hábito pícnico, obesidad, musculatura desarrollada, edad avanzada, buena pigmentación, energía, generalmente hipertensión, simpaticotonía, artritis, resistencia a la insulina, ninguna propensión a la cetonuria y umbral renal frecuentemente aumentado; los buenos resultados oscilan entre un 70 y 90 por 100. Por el contrario, aquellos diabéticos que presentan signos de una diabetes por carencia primaria de insulina, no secundaria a una hiperfunción del sistema contrainsulínico, como en el caso anterior, es decir diabéticos con hábito leptosomo asténico, edad menor de treinta años, poca pigmentación, ojos azules, poca energía, a menudo debilidad de los reflejos, escasa musculatura, hipotensión, vagotonía, umbral renal rebajado, tendencia a la cetonuria, responderán muy mal a los antidiabéticos orales.

Y para terminar, solamente unas palabras sobre los "fracasos secundarios". Se trata de enfermos diabéticos que respondiendo en principio bien a las sulfanilureas, transcurridas tres o cuatro semanas vuelven a presentar una glucemia elevada y en la orina la eliminación de glucosa aumenta. Se han atribuido estos fracasos a un agotamiento de las células beta. Este hecho es de capital importancia si recordamos lo que hemos expuesto en el capítulo de efectos secundarios respecto a una posible similitud pronostica entre la acción de la hormona del crecimiento, que provoca la aparición de la diabetes hipofisaria, agotando a las células beta por las mayores necesidades de insulina, que la STH determina y la a su vez acción estimulante de las sulfanilureas sobre las citadas células. Ya hemos dicho que, por ahora, no se admite la atrofia celular consecutiva al sobre-esfuerzo que el estímulo de las sulfanilureas provoca. ¿Cómo se enjuician entonces estos fallos secundarios? Se cree que los mismos no son sino la consecuencia de un diagnóstico erróneo (no se trataría de una diabetes de contrarregulación) y ensayo consecutivo de la terapéutica con sulfanilureas en enfermos no apropiados, en enfermos con diabetes primaria, en los que, como ya sabemos, el fracaso alcanza a la mayoría de los casos.

#### BIBLIOGRAFIA

- H. MEHNERT.—German Med. Month., 3, 391; 1958.  
W. CRENTZFELDT.—Munch. Med. Wschr., 41, 1409; 1956.  
H. WEHLING.—Munch. Med. Wschr., 49, 1699; 1956.  
J. BLOECH, y A. LENHARDT.—Wien. Med. Wschr., 27; 1956.  
G. R. CONNAND y cols.—Schweiz. Med. Wschr., 24; 1956.  
EDITORIAL.—Jour. Amer. Med. Assoc., 162, 976; 1956.  
T. L. FRIEDLICH y cols.—Canad. Med. Assoc. Jour., 74, 912; 1956.  
R. H. WILLIAMS.—Arch. Int. Med., 99, 501; 1957.  
VARIOS.—Dtsch. Med. Wschr., 36, 1514-1586; 1957.  
VARIOS.—Ars. Medici., 7, 453; 1957.  
J. B. R. MCKENCHY.—Canad. Med. Assoc. Jour., 77, 429; 1957.  
S. J. N. SUGAR.—Medical Annals District Columbia, 21, 293; 1957.  
H. ILLING.—Munch. Med. Wschr., 3, 117; 1958.  
F. HOFF.—Triángulo, 3, 4, 135.  
BLANCO SOLER, A.; SALGADO, C.—Prog. Terp. Clín., 4, 11, 9.