

Las pruebas de transmisión del suero en estas dermatitis son casi siempre negativas, así como las intradermos y las cutis²; la afección resta mejor localizada en las partes superficiales de la piel.

Esta nota preliminar, como causa de alergia por las finas hojas de hiedra, no nos fué posible seguirla desde el punto de vista del tratamiento, pues el sujeto, apartado de las mismas, sin ser su oficio jardinero, las lesiones no aparecían y el estado general se conservaba normal.

El tratamiento por inyecciones que fué seguido era insuficiente, pues se necesitan dos o tres años de medicación, más o menos continuada, para obtener un resultado problemático³, atendiendo a los ensa-

yos que han sido practicados en sujetos sensibles a plantas, en general.

En Norteamérica, donde existen grandes extensiones de *Rhus*, la casa Mulford⁴ ha confeccionado unas tabletas de 0,5, 2, 5 y 10 mg. de oleorresina veneno *Rhus* que se conocen con el nombre de *Ivagen*; empleándose también en forma de solución con aceite de maíz a la concentración de 1 por 200, de las que se toman un número progresivo de gotas por vía oral.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 BROWN, MILFORD y COCA. — Journ. Allergy, 333, julio 1931.
- 2 RAMÍREZ y JORDÁN. — Journ. Allergy, 490, sept. 1930.
- 3 SHELMIER. — Journ. Allergy, 252, marzo 1941.
- 4 GOLD y PETER. — Journ. Allergy, 157, enero 1942.

RESUMEN TERAPÉUTICO DE ACTUALIDAD

TRATAMIENTO DE LOS REUMATISMOS CRÓNICOS INFLAMATORIOS

E. LÓPEZ GARCÍA

Instituto de Investigaciones Médicas.
Director: PROF. C. JIMÉNEZ DÍAZ

Aunque la nosología reumática dista mucho de estar fundada sobre bases firmes, es útil la distinción entre reumatismos degenerativos (artrosis) y reumatismos inflamatorios (artritis), conforme fué ya establecida por MÜLLER. La importancia de esta diferenciación se hace aparente cuando se piensa que ambos tipos de afecciones articulares poseen distintos mecanismos genéticos, diferencias que han de ser reflejadas en el tratamiento.

No todos los reumatismos crónicos inflamatorios tienen tampoco un origen común y determinado. Fácilmente podemos individualizar, de ordinario, los reumatoídes infecciosos crónicos, que acompañan en su evolución a enfermedades microbianas, de agente perfectamente conocido. Son las mono o poliartritis de la brucelosis, gonococia, tuberculosis, sífilis, etc. El conocer la existencia de estas enfermedades y el practicar un acertado diagnóstico suponen encaminar la terapéutica por caminos correctos.

Un grupo mucho más numeroso de reumatismos inflamatorios crónicos escapa hasta hoy a todos nuestros intentos de investigación etiológica. Su carácter infeccioso aparece, sin embargo, evidente, tanto a la exploración clínica (febrícula, alteración del estado general, signos físicos de inflamación, aumento de la velocidad de sedimentación eritrocítica, anemia, etcétera), como al estudio anatomopatológico. Son los casos designados como reumatismo crónico progresivo, artritis reumatoide, poliartritis atrófica, etc. Muy dudosa es la conveniencia de segregar de este grupo nosológico aquellos casos en los que existen

focos sépticos demostrables y en los que éstos parecen jugar un importante papel patogenético.

Con esta división no quedan encuadrados todos los tipos de poliartritis crónica inflamatoria. Dejando aparte las formas crónicas de la gota, restan aún los casos en los que, con o sin factor infeccioso, domina el cuadro una alteración endocrina, neural, vascular, etc., a la que es forzoso adjudicar una parte importante en la causación de la enfermedad.

El planteamiento del problema terapéutico y de la valoración de sus resultados tropieza, como es fácil suponer, con numerosos obstáculos. Raras veces es posible hacer un tratamiento etiológico y solamente en ocasiones se puede realizar una terapéutica fundada en consideraciones patogenéticas: en cada caso influye una constelación de factores, varios de ellos desconocidos (germen, factor hereditario, etc.), que alteran tanto las articulaciones como la personalidad total del paciente. En efecto: quizá en grado mayor que en ninguna otra enfermedad, en el reumatismo crónico existe una sumación de síntomas psíquicos a los orgánicos, adición que tiene como consecuencia el que tales enfermos aparezcan frecuentemente más impedidos de lo que en realidad están. Tal asociación de síntomas no presupone una constitución psicopática especial, sino que se explica por la nociva influencia que sobre el psiquismo ejerce el carácter crónico y tenaz de la enfermedad, así como el hecho de que una parte muy considerable de la sintomatología reumática es de índole subjetiva (dolores, pérdida de fuerzas, etc.).

El carácter más o menos accional de la dolencia, con sus épocas de agudización y de remisión espontáneas, unido al lastre psicótico a que acabo de hacer referencia, justifican que todas las precauciones sean escasas al tratar de valorar los resultados terapéuticos. Es lo habitual, y ello ha sido recalado por HENCH, que todo nuevo método de tratamiento de los reumatismos crónicos vaya seguido de un cla-

mor de entusiasmo, y dos años después haya caído en el descrédito. No se debe olvidar, por otra parte, que la clientela de curanderos y taumaturgos está constituida en una elevada cuantía por enfermos reumáticos.

Después de las consideraciones anteriores, no extrañará la afirmación de que los métodos de que disponemos para combatir los reumatismos crónicos son sumamente defectuosos y que el ánimo del médico se siente desolado ante la gran multitud de enfermos de tales dolencias, cuya suerte apenas si se modifica por nuestros cuidados. Rara vez se puede hablar en estos enfermos de curación, si por tal se entiende la vuelta a la normalidad de las articulaciones atacadas. A lo más que se puede aspirar es a una detención del proceso y a una reeducación de los movimientos, que permita sacar el mayor partido posible de los miembros alterados. A pesar de estas limitaciones, la labor del médico es importantísima en la dirección del tratamiento de los reumáticos, y gracias a ella se evitan daños irreparables que convertirían al enfermo en un inválido. La atención del médico debe dirigirse a numerosos aspectos del tratamiento. Es necesario hacer, cuando es posible, una terapéutica etiológica, mediante procedimientos específicos o quimioterápicos. Hay que atender a los factores metabólicos, circulatorios, etc., del enfermo, así como a la evitación de las deformidades o a su corrección, en caso de que ya se hayan producido. Y todo ello, sin olvidar la parte psíquica del paciente, cuya confianza es preciso captarse para que colabore en la realización de las medidas terapéuticas.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO. — Pretensiones de especificidad tiene la terapéutica con vacunas. En los casos de reumatoides infecciosos (gonococia, brucelosis, etc.), la vacunoterapia ha sido muy empleada, y las opiniones son encontradas, en cuanto a su eficacia. La vacunoterapia gonocócica ha sido casi desplazada por la introducción de los remedios quimioterápicos, mientras que la melitense conserva aún gran parte de su boga. Lo mismo se podría decir de la tuberculinoterapia, que KUTSCHERA-AICHBERGEN recomienda recientemente de un modo sistemático en los reumatismos inflamatorios crónicos, porque éstos tienen, en su opinión, una etiología tuberculosa más frecuentemente de lo que suele admitirse.

Mucho más discutible es aun la vacunoterapia en el gran grupo de las artritis reumatoideas. Aun existen en el mercado preparados a base de bacilo de Achalmé u otros, a los que actualmente nadie atribuye importancia en la génesis del reumatismo: su presunta eficacia sería equiparable a la de una vulgar proteinoterapia. Numerosas vacunas están preparadas con estreptococos o con diversos gérmenes aislados de reumáticos, habitualmente de sus amígdalas, otros focos sépticos y, en ocasiones, de hemocultivos. Han sido utilizadas las vacunas *stock* y las autovacunas, preparadas a base de gérmenes muertos por el calor o el formol, o bien las toxinas que pasan al filtrado de los medios de cultivo, etc.

Existen clínicos, como CROWE, que tratan los reumatismos crónicos sistemáticamente con vacunas, si bien lo hacen, no sólo en los reumatismos infec-

ciosos, sino también en las artrosis, lo que constituye una verdadera reducción al absurdo. Utiliza CROWE una vacuna polivalente, que comprende más de 100 razas de estreptococos y dos de estafilococos, comenzando por dosis pequeñísimas, que no originan ninguna reacción. El tratamiento se gradúa según el estado subjetivo del enfermo, su gráfica de peso y la presencia de insomnio o somnolencia. Los resultados que obtiene CROWE son muy brillantes. Sus vacunas han sido empleadas por otros clínicos y con ellas han llegado a conclusiones contrapuestas. Para no citar sino los datos más recientes, WEINSTEIN obtiene resultados denegatorios, mientras que los datos de BUNTING (60 casos tratados, con 13 curaciones y 14 mejorías notables) y los de VOSS (86 casos, de los que curan 16 y mejoran 36) son más alentadores.

En escala considerable (1.192 enfermos), emplea WETHERBY un tratamiento con inyección semanal de una vacuna intravenosa de *viridans* α , y llega a obtener un 75 por 100 de mejorías. Para dar a este resultado el valor que merece, hay que tener en cuenta que un grupo testigo, en la misma clínica, al que se trata con inyecciones intravenosas de solución salina, alcanzó un porcentaje de curaciones de 40 %. También hay que valorar el hecho de que los pacientes no son tratados exclusivamente con vacunas, sino que simultáneamente realizan otros tratamientos, casi siempre auroterápicos.

No parece haber gran diferencia en el tratamiento con vacunas *stock* y con autovacunas, así como en lo que se refiere al empleo de una u otra vía de entrada (intradérmica, subcutánea o intravenosa). Tampoco se conoce con exactitud cuáles son los casos más apropiados para la vacunoterapia. THOMPSON, WYATT y HICKS creen que la vacuna está indicada cuando la velocidad de sedimentación es alta y es, en cambio, bajo el título de aglutininas. Sostiene, por el contrario, KEATING que son mejores los resultados que se obtienen con autovacuina estreptocócica para la que se poseen aglutininas que con aquellas que solamente dan una intradermorreacción positiva. No es probable que el título de aglutininas influya en el curso de la vacunoterapia, pues se conoce, desde COX y HILL, que las vacunas no modifican tal título, así como tampoco la velocidad de sedimentación.

En lugar de las vacunas, se han utilizado también los filtrados de cultivos de estreptococo (HARTUNG, ANDERSON, etc.). Los datos del tratamiento con filtrados no difieren mucho de los obtenidos con vacunas. Por ejemplo, ANDERSON obtiene en ciento setenta enfermos un 23 por 100 de curaciones y cinco por ciento de grandes mejorías, así como un treinta por ciento de mejorías discretas. JIMÉNEZ DÍAZ y sus colaboradores han comunicado recientemente su experiencia con vacunas y filtrados de varios estreptococos, entre ellos el A. B. 13 de CECIL, NICHOLLS y STAINSBY, eligiendo en cada caso el germen con el que se obtenían reacciones cutáneas positivas. Solamente en un reducidísimo número de pacientes se obtuvieron éxitos terapéuticos.

La ineficacia de las vacunas en el reumatismo es sostenida por un considerable número de tratadistas (CONGDON, DAWSON y BOOTS, HOLBROOK, SWIFT,

DERICK y HITCHCOCK, WHITE, etc.). TEGNER se muestra recientemente indeciso, en lo que se refiere a la validez del método y EDGECOMBE lo cree perjudicial, en cuanto que hace perder un tiempo precioso. Por otra parte, no carecería de peligro; REIMANN y EKLUNG refieren la producción de amiloidosis en un paciente, tratado con 41 inyecciones de vacuna (hay que tener en cuenta la posibilidad, aunque rara, de amiloidosis espontánea en la artritis reumatoide). En lo que se refiere a la valoración de la eficacia de las vacunas, es muy impresionante la experiencia de SIDET y ABRAMS, los cuales obtienen mejorías con una vacuna intravenosa en el 68 por ciento de los enfermos tratados, mientras que con inyecciones intravenosas de solución salina mejoran el 72 por 100 de los enfermos de un grupo testigo.

Supresión de focos sépticos. — Es muy discutido en la actualidad el problema de la infección focal, especialmente en lo que hace referencia al reumatismo crónico. Después de evidentes exageraciones, que han conducido a intervenciones innecesarias y aun mutilantes, existe actualmente una reacción en sentido contrario, también con ribetes de exageración. Buena prueba de ello es el artículo de REIMAN y HAVENS, en el que se niega toda influencia a los focos.

Lo que no cabe dudar es que la importancia de los focos en el reumatismo crónico es relativamente escasa, al lado de otros factores (herencia, infección, etcétera), parte de los cuales aun se nos escapan. La ablación de los focos sépticos va seguida casi siempre de mejoría de los síntomas reumáticos, rara vez de agudización, pero las molestias suelen reaparecer, más pronto o más tarde. Tienen, pues, los focos un efecto agravante o desencadenante de la sintomatología reumática, y en este sentido hemos de esforzarnos en la investigación de los focos de infección, así como en obtener su eliminación del organismo. Las estadísticas de resultados magníficos después de la curación de los puntos de infección se deben a que se valora la mejoría inicial, pero el enfermo no es seguido a largo plazo.

No hay que olvidar, además, que la mayoría de los enfermos con reumatismo crónico inflamatorio no tienen focos sépticos. Concuera esta afirmación con la experiencia de CECIL y ANGEVINE, los cuales, en un estudio de 200 reumáticos consecutivos, no hallan focos en el 70 por 100 y eran dudosos en 10 por 100. No es éste el lugar de exponer la técnica de investigación de los focos, ni la frecuencia con la que cada uno aparece en los reumáticos. Solamente indicaré que una investigación detenida permite hallar en muchos de ellos sinusitis latentes, con más frecuencia de lo que suelen admitir los clínicos europeos. Es ésta una noción de los especialistas americanos, que ha sido confirmada en nuestro Instituto.

Naturalmente, el foco tiene un papel preponderante en los reumatismos de tipo séptico, en los que acompañan a la blenorragia, etc. En estos casos es imprescindible el tratamiento del foco en que se acantona la infección.

Una cuestión no resuelta aún es el momento en que se deben realizar las intervenciones sobre los focos. Algunos creen que deben constituir la primera intervención, antes de cualquier otro trata-

miento, mientras que otros clínicos prefieren esperar el resultado de una terapéutica quimioterápica o vacunal. Rara vez la agudeza de las manifestaciones articulares es suficiente para contraindicar de momento la intervención en los focos. En general, es aconsejable la supresión de los focos sépticos, y aprovechar la mejoría que suele producirse para iniciar el tratamiento de fondo.

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO. — 1.º *Sulfamidas.* — La introducción de las sulfamidas en la terapéutica ha variado completamente las perspectivas del tratamiento de las artritis gonocócicas. El preparado de elección es el sulfotiazol, si bien se obtienen resultados excelentes con la sulfopiridina o el albucid. La dosificación es semejante a la empleada en otras afecciones, siendo muchas veces necesaria la práctica de varios choques: por ejemplo, 6 gramos diarios durante cuatro días, seguidos por dos días a 3 gramos, y repetición de todo el ciclo, pasados veinte-treinta días. El efecto de las sulfamidas se potencia por la simultánea piroterapia, obtenida por la inyección de vacuna tífica intravenosa, de una proteína, azufre o bien por medios físicos (onda corta generalizada o cámara de Kettering). En ningún caso se debe olvidar el tratamiento adecuado del foco.

En las artritis melitocócicas se obtienen muchas veces buenos resultados con choques de sulfotiazol, si bien no con tanta constancia como en el caso de la gonococia. Ordinariamente es necesario el empleo de varios choques y asociar el tratamiento a la vacuno-terapia o a la administración de sales de oro.

El empleo de las sulfamidas en el tratamiento de la artritis reumatoide ha defraudado todas las esperanzas. Si bien KOERNER y POULTON refirieron mejoría en siete enfermos, entre trece tratados con sulfanilamida, la experiencia de todos los clínicos y la que nosotros hemos adquirido en el Instituto de Investigaciones Médicas es denegatoria. Únicamente en las fases de gran agudeza son a veces de alguna utilidad, si bien no obtiene el clínico la convicción absoluta de que así sea.

2.º *Sales de oro.* — Constituyen, sin duda alguna, el más importante y eficaz de los remedios de que disponemos para combatir la artritis reumatoide. Introducidas por FORESTIER y UMBER (1929) en el tratamiento de los reumatismos crónicos han hallado una difusión que aumenta continuamente, a pesar del tiempo transcurrido. La farmacología y algunos datos sobre los resultados obtenidos por su empleo fueron revisados recientemente en un editorial de esta Revista (V-284-1942), por lo que en gran parte me referiré a los datos allí aparecidos.

Son numerosos los preparados existentes para el tratamiento auroterápico, y no parece haber gran diferencia en la acción de unos y otros. En la actualidad tienden a difundirse más los compuestos de queratinato de oro y sodio o calcio (aurodetoxín, neosolganal), que serían menos tóxicos y pueden administrarse por vía oral. En nuestro Instituto, el tratamiento se realiza generalmente con orosanil y pocas veces con solganal, dando preferencia a la vía intramuscular de administración.

No están de acuerdo los clínicos sobre las dosis

individuales y totales a emplear. Los estudios de ELLMANN, LAWRENCE y THOROLD demuestran que con dosis altas los resultados terapéuticos son más favorables, pero es mayor el peligro de reacciones tóxicas. La pauta generalmente usada por nosotros es la administración semanal, en dosis crecientes hasta 10 ó 20 centigramos, repitiendo ulteriormente esta dosis, hasta un total de 1,5 a 2 gramos. De ordinario, es preciso hacer un segundo ciclo de tratamiento, después de un intervalo de 1-2 meses, y en muchas ocasiones realizar varios ciclos como el descrito.

No es raro que en el curso del tratamiento aparezcan manifestaciones tóxicas, las cuales han sido sobrevaloradas por muchos clínicos. Generalmente son complicaciones de poca monta (prurito, eritemas, anemia discreta, etc.), pero ocasionalmente aparecen manifestaciones graves (dermatitis, púrpura, encefalitis, granulocitopenia, etc.). En la magnífica monografía de SUNDELIN han sido estudiadas perfectamente las diversas complicaciones, que se presentan casi en la misma proporción con uno u otro preparado y sin depender tampoco de la vía de administración. La evitación de las complicaciones sólo puede hacerse por la vigilancia cuidadosa de los enfermos, especialmente del estado de su piel y realizando frecuentes exámenes sanguíneos. Las manifestaciones tóxicas suelen desaparecer espontáneamente y su curso no se influye por la administración de extractos hepáticos, calcio o ácido ascórbico (LINTZ).

Los resultados finales del tratamiento por sales de oro son muy satisfactorios, si bien existen estadísticas, como la de SNYDER y colaboradores, en las que el efecto terapéutico es poco apreciable. En la gran estadística de HARTFALL, GARLAND y GOLDIE, que comprende 900 casos, la cifra de curados y mejorados llega al 86 por 100. Lo mismo ocurre en la revisión que SUNDELIN hace de 3.800 enfermos, recogidos de la literatura; en 730, estudiados por este autor, la mejoría se presentó en 93 por 100. Por efecto de la terapéutica con sales de oro desaparecen habitualmente las manifestaciones inflamatorias articulares, el estado general mejora y la velocidad de sedimentación se normaliza. No es raro, sin embargo, que en una o en pocas articulaciones persista una cierta infiltración y aumento de la temperatura local, a pesar de un tratamiento muy enérgico.

Se desconoce aún el mecanismo de acción de las sales de oro. HARTUNG y COTTER lo atribuyen a la aparición de sustancias bacteriostáticas en el suero de los enfermos tratados. No han aclarado mucho la cuestión los buenos resultados conseguidos por SABIN, FINDLAY y otros investigadores en el tratamiento con sales áuricas de la artritis experimental de los ratones, obtenida con gérmenes del tipo de la pleuroneumonía.

3.º *Cobre*. — La introducción de compuestos de cobre en el tratamiento de la tuberculosis, en sustitución de los preparados áuricos, ha impulsado a FENZ a probar su acción en las artritis reumatóides. Utiliza el preparado Ebosal, en inyecciones intravenosas, 2-3 veces por semana, en dosis crecientes, desde 0,01-0,1, hasta una dosis total de 0,54 a 1,24. Los resultados son favorables en el 62 por 100. En ningún caso se obtuvieron reacciones desagradables.

Es aun pronto para enjuiciar definitivamente el método, pues el número de pacientes tratados (42) es demasiado pequeño.

4.º *Otros medios quimioterápicos*. — Los salicilatos, que tan eficaces son en el tratamiento del reumatismo agudo, fracasan generalmente en la terapéutica de los reumatismos crónicos. Suelen ser más beneficiosos los efectos del piramidón, que habitualmente administramos en dosis altas en los intervalos del tratamiento con sales de oro.

Quizá la droga más empleada en el tratamiento del reumatismo crónico sea el atofán. Su venta alcanza muchos millares de kilogramos al año, y algunos clínicos, como SNYDER y colaboradores, sostienen su empleo sistemático. Sin embargo, su acción solamente puede considerarse como analgésica, fuera de su campo específico de utilización: la gota. Al lado de esta acción, no hay que olvidar su pernicioso influjo sobre el parénquima hepático, siendo incluso atribuida recientemente por algunos autores su acción analgésica precisamente a la alteración hepática que produce. Son constantes las publicaciones sobre hepatitis graves y aun mortales, ocasionadas por el atofán, y esto hace que seamos cautos en su empleo, sobre todo si es prolongado.

En las artritis lúéticas el efecto de los preparados arsenicales es verdaderamente teatral. Pero también en las artritis reumatóides se obtienen a veces buenos resultados de su empleo, lo cual ha hecho que muchos tratadistas recomienden su empleo sistemático, si bien no hay que fundar grandes esperanzas en este proceder. Poca experiencia, y no muy alentadora, existe sobre el empleo del aceite de chaulmoogra en la artritis reumatóide, recomendado entusiásticamente por MCILHENNY, fundado en la rareza de presentación de poliartritis en leprosos, lo cual atribuye al tratamiento persistente con tal producto.

TRATAMIENTO DE LOS FACTORES METABÓLICOS. — Existen en los reumáticos crónicos ciertos trastornos metabólicos, a los que algunos autores han atribuido importancia causal en la enfermedad, pero que muy bien pueden interpretarse como consecuencia de una infección prolongada. PEMBERTON ha llamado insistentemente la atención sobre la limitación de tolerancia a los hidrocarbonados y ha propuesto una *dieta* pobre en estos elementos. No es éste sino un ejemplo entre mil de dietas diversas recomendadas en los enfermos reumáticos, todas ellas con escasos fundamentos teóricos. No puede hablarse de un régimen alimenticio especial para reumáticos. Como suele tratarse de sujetos con defectuoso estado de nutrición, su alimentación será abundante y variada, con suficiente aporte de proteínas y de elementos vitamínicos. Algunos autores (WETHERBY, POTTINGER, etc.), señalan la posibilidad de que existan alergias alimenticias que empeoren el estado de los reumáticos, y tales alimentos deberían ser descartados de la dieta; en realidad de verdad, las razones en que apoyan sus asertos no son muy convincentes, pues no está demostrado que ciertos alimentos puedan producir clínicamente choques alérgicos articulares en los reumáticos crónicos.

Un asunto muy estudiado ha sido el referente al metabolismo del calcio y fósforo en los reumáticos

crónicos, problema que ha sido objeto de un editorial de esta Revista (III-494-1941). Es lo cierto que en los reumáticos existe muchas veces una intensa decalcificación ósea, pero tal decalcificación no puede considerarse como lo primario en el mecanismo de producción del reumatismo crónico. Las cifras de calcio, fósforo y fosfatasa en sangre, así como la eliminación urinaria de tales elementos, se encuentran dentro de las consideradas como normales (véase JIMÉNEZ DÍAZ y LÓPEZ GARCÍA). No han faltado, sin embargo, quienes han dado un valor primordial a las alteraciones en el metabolismo mineral. Así, OPPEL considera que ciertas formas de reumatismo crónico, especialmente las afecciones anquilosantes de la columna vertebral, dependerían de una hiperfunción paratiroidea, y propone para su tratamiento la extirpación de tales órganos. HELFET, por otro lado, cree que la artritis reumatoide puede ser un estado de hiperparatiroidismo reaccional, que explica porqué, según él, los fosfatos absorbidos por el intestino constituyen un estímulo para la función paratiroidea; propone, en consecuencia, impedir la absorción intestinal de los fosfatos, mediante la administración de acetato aluminico. En quince casos que trata de este modo obtiene HELFET buenos resultados, si bien no se modifica la calcemia, fosfatemia ni el aspecto radiográfico. Se deduce de las consideraciones anteriores que no hay ninguna razón para admitir una génesis metabólica, por hiperfunción paratiroidea, en la artritis reumatoide; la práctica de la prueba de Hamilton-Schwartz en las artritis reumatoideas ha dado resultado negativo y solamente se obtuvo su positividad en un caso de espondilitis anquilopoyética (JIMÉNEZ DÍAZ y LÓPEZ GARCÍA).

Íntima relación con los trastornos metabólicos citados tiene el tratamiento con *vitaminas*. La más utilizada es la D, a partir de una observación casual de DREYER y REED, los cuales observaron la mejoría de dos enfermos, después de la administración con otro objeto de una gran cantidad de vitamina D. En Norteamérica el tratamiento con dosis muy grandes de tal vitamina se halla muy extendido, pero los resultados no hacen despertar gran entusiasmo. En los pacientes con extensas decalcificaciones empleamos de un modo sistemático choques de vitamina D (una ampolla de Sterogyl cada 20-30 días), alternando con el tratamiento fundamental.

No ha sido solamente la vitamina D la recomendada en el tratamiento de los reumatismos crónicos. HALL, BAYLIS y SOUTTER han estudiado numerosos enfermos con el método biofotométrico y hallan curvas de defectuosa adaptación a la obscuridad que suelen ir paralelas a la altura de la velocidad de sedimentación. RACE ha encontrado, asimismo, cifras bajas de vitamina A en la sangre. RINEHART observa en los reumáticos crónicos, lo mismo que en el reumatismo agudo, un déficit de ácido ascórbico, al que atribuye importancia predisponente para la enfermedad. La mayoría de los clínicos se inclinan, sin embargo, a admitir que tales carencias son secundarias al proceso infeccioso.

Un factor metabólico al que se dió una importancia extraordinaria es el trastorno en el recambio del *azufre*, asunto especialmente estudiado por CA-

WADIAS. En su virtud, MEYER-BISCH y otros clínicos impusieron el tratamiento con azufre coloidal, que pronto alcanzó el favor de la generalidad de los clínicos. Gradualmente, el entusiasmo ha decrecido y el método es actualmente poco empleado, a lo que ha contribuido la demostración, por FREYBERG y colaboradores, de que sus fundamentos son falsos, pues la eliminación urinaria de S se realiza en los reumáticos en la misma forma y cuantía que en las personas normales.

MODIFICACIÓN DE LA FORMA REACCIONAL DEL ORGANISMO. — Numerosos han sido los intentos de modificar la forma reaccional del organismo, buscando una Umstimmung, que favorezca la curación espontánea o que facilite la acción de los medicamentos. Hubo una época en que los reumáticos crónicos eran tratados casi sistemáticamente con una u otra forma de *piroterapia*, bien por medio de proteínas extrañas (leche, caseína, bacterias muertas, etc.), bien por azufre en suspensión o por otros agentes hipertermizantes. En gran parte, la acción de las vacunas correspondería más bien a este apartado. Corrientemente las reacciones febriles van seguidas de una cierta mejoría, pero ésta suele ser transitoria y sus ventajas no compensan del efecto debilitante que tales reacciones febriles ocasionan.

El empleo de la piroterapia se conserva aún como coadyuvante de otros tratamientos. Ya hice referencia a su asociación a las sulfamidas, en el tratamiento de las artritis gonocócicas. Del mismo modo, ISHMAEL utiliza la piroterapia asociada a la autohemoterapia y a los choques de sulfotiazol, en los reumatismos crónicos, especialmente en la enfermedad de Still.

Por medio de la *hormonoterapia* se ha tratado de influir también en la manera de reaccionar de aquellos casos que suelen comprenderse como artritis endocrinas. En realidad, en estas enfermedades existe siempre un componente inflamatorio, y la perturbación endocrina no haría sino disminuir la capacidad reactiva del organismo (SYLLA). La utilización de la terapéutica adecuada hormonal (ovárica, tiroidea, etcétera) debe hacerse siempre en asociación a la supresión de focos y restantes tratamientos antirreumáticos.

Durante la presentación de una *ictericia* en un enfermo reumático los síntomas articulares mejoran extraordinariamente. El asunto ha sido estudiado principalmente por HENCH, el cual ha propuesto diversos procedimientos para originar ictericia, con fines curativos en tales enfermos, todos los cuales han fracasado. En realidad, se desconoce cuál de las alteraciones del organismo durante la ictericia es la responsable de la mejoría de los síntomas reumáticos. BLOCK, BUCHANAN y FREYBERG demuestran que tal efecto no se debe a los lipoides del suero. SNOW-HINES, en estudios sobre la artritis experimental de los ratones con gérmenes como el de la pleuroneumonía, sugieren una acción de las materias retenidas de la bilis sobre el mismo germen causal. No ha faltado quien haya atribuido la acción analgésica del atofán a su capacidad de alterar las funciones hepáticas y producir ictericia.

Mejoría semejante a la observada durante la icteri-

cia, se ha comprobado también en el curso del *embarazo* (HENCH). Fundándose en este hecho, BASCH ha tratado diez casos de artritis reumatoide con transfusiones de sangre de embarazada y afirma haber obtenido en ellos buenos resultados, si bien es aun escasa la experiencia para poder sentar afirmaciones definitivas.

Hasta cierto punto, la *balneoterapia* debe ser incluida entre los métodos de modificar el estado reactivo del organismo. Desgraciadamente, es poco lo que sobre tal problema se ha estudiado de un modo verdaderamente científico. La fantasía se ha desbordado en lo que se refiere a la acción de ciertas cualidades de las aguas sobre los procesos reumáticos, lo cual se afirma con el más infundado empirismo. Es lo cierto que el tratamiento en un balneario puede ser de suma utilidad a los enfermos reumáticos. Contribuye a ello, en primer término, el influjo psíquico favorable de la separación del medio familiar y social habitual, pero también la mayor disciplina de tratamiento, la acción térmica del agua y quizá otras propiedades de la misma. Lo que es forzoso es que el tratamiento balneoterápico no se realice de un modo *standard*, sino siempre sometido a la vigilancia médica de un especialista. Lo mismo hay que decir del tratamiento con barro, casi siempre asociado a medidas mecanoterápicas, y cuya utilidad es indudable en muchos casos.

La idea de que la acción de ciertas aguas minerales se debe a su poder *radiactivo* ha conducido a WEIL y otros clínicos al empleo de inyecciones de sustancias que poseen esta propiedad. Tales son el torio, mesotorio, etc., cuya eficacia es muy dudosa, tanto como los fundamentos sobre los que dicha terapéutica asienta.

También son discordes las opiniones sobre la eficacia de la *radioterapia* en las afecciones reumáticas. Su empleo se remonta a SOKOLOW, en 1898, pero ha sido KAHLMETER el que ha reunido más experiencia sobre el asunto, habiendo referido su empleo en 5.000 casos. Desde luego, no se puede negar su efecto analgésico, muchas veces evidente, cuando han fracasado otros procedimientos. En cuanto a su acción curativa, no existe acuerdo. SMYTH, FREYBERG y PECK han estudiado recientemente en 100 enfermos el efecto de la radioterapia, descartando el efecto psíquico por el empleo de radiaciones testigo con filtros de plomo, y comparando siempre con la articulación simétrica. Los resultados en las artritis reumatoideas son muy pobres (mejoría objetiva marcada en 14 por 100). En cambio, los efectos en la espondilitis rizomélica son excelentes (mejoría en 75 por ciento), de tal modo que éste sería el tratamiento de elección en dicha enfermedad.

TRATAMIENTO DE LOS FACTORES CIRCULATORIOS. — Cuando se observan las alteraciones tróficas de los enfermos de artritis reumatoide, con sus extremidades frías y lívidas, con piel brillante y fina, cuesta trabajo desechar la idea de que un defecto de irrigación interviene en la cronicidad de la afección. Y, en efecto, las medidas que favorecen el estado circulatorio de los miembros son de extraordinaria utilidad en el tratamiento de los reumáticos. En primer término, el *calor*, cualquiera que sea la forma

de su aplicación, es un elemento importante en la terapéutica. Gran parte de los beneficios de la cura balneoterápica se deben a la acción térmica del agua. Pero no es necesario que la termoterapia sea realizada en establecimientos especiales, sino que dispositivos apropiados pueden improvisarse en cualquier lugar. Puede utilizarse el calor procedente de aplicaciones directas de fomentos, de parafina fundida, de sacos de arena, etc., o bien el calor radiante que se obtiene con una estufa eléctrica, un cajón con bombillas de incandescencia o el chorro de aire caliente de un aparato secador. En los miembros resultan muy útiles los baños alternados, que se realizan sumergiendo el miembro alternativamente en recipientes con agua fría y caliente, con lo que se obtiene una gimnasia vascular, que mejora extraordinariamente el estado circulatorio local.

A su efecto calórico se deben los excelentes resultados, especialmente analgésicos, que se obtienen con los rayos infrarrojos, con la diatermia y con las aplicaciones de onda corta. Especialmente esta última constituye el mejor medio de conseguir una elevación de temperatura en el espesor de los tejidos profundos y es un útil coadyuvante de la terapéutica de los reumáticos crónicos.

El estado circulatorio de las extremidades puede también intentarse modificar por medio de ciertos medicamentos, como los extractos tisulares, la prostigmina, etc., pero es muy superior a los resultados así obtenidos, el efecto que se obtiene con la *iontoforesis* con histamina y aun mejor con mecolil (cloruro de acetil-beta-metilcolina), colocando el polo positivo sobre la articulación que se desea tratar.

En algunas ocasiones se ha realizado, incluso la gangliectomía simpática, con objeto de mejorar el aporte nutritivo a los miembros afectados. El resultado obtenido no está, sin embargo, a la altura de la importancia de la intervención.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO. — El dolor constituye muchas veces un problema terapéutico angustioso en los enfermos reumáticos. Rara vez es de acuidad tal que requiera el empleo de morfina, pero de ordinario es tan persistente y tenaz, que constituye un extraordinario sufrimiento para el enfermo. En numerosas ocasiones responde bien al tratamiento con una dosis adecuada de piramidón, aspirina o diploidal; en casos más rebeldes, puede conseguirse aun calmarle con inyecciones de novalgina o cibalgina; otras veces da buenos resultados el empleo de fórmulas que contengan una pequeña cantidad de codeína. Pero hay ocasiones en las que todos estos remedios fracasan. En estos casos podemos aun apelar a varios recursos terapéuticos. Las aplicaciones de calor, onda corta o radioterapia son, generalmente, de resultado brillante. La punción articular, evacuando un considerable derrame, que puede ser substituido por aire, solución de bicarbonato, un anestésico o líquido amniótico concentrado (SHIMBERG) va seguida la mayoría de las veces de considerable alivio de las molestias. En los casos en que las manifestaciones dolorosas intensas se limiten a una o pocas articulaciones, puede emplearse la infiltración periarticular con una solución al 0,5 por 100 de novocaína, si bien el campo de acción preferente de

este proceder se extiende a los reumatismos no inflamatorios y a los musculares. Más adelante serán descritos medios, de carácter más propiamente quirúrgico (colocación de apósitos adecuados, extensión continua, etcétera), cuya acción analgésica es muy notable.

Apenas puede concederse otro valor que el de su acción analgésica a la terapéutica con veneno de abeja, que se introdujo con pretensiones de especificidad y que fué propagada principalmente por el médico austriaco TERC. La revisión realizada recientemente por HOLLANDER, en pacientes bien estudiados, deja reducido el método a los límites antes indicados. Prácticamente, el mismo efecto se obtiene con las inyecciones intradérmicas de una solución de histamina, sobre la articulación afecta, método que empleamos con buen resultado en el Instituto de Investigaciones Médicas, en los casos con intensos dolores, si bien con más frecuencia en reumatismos no inflamatorios.

A partir de los estudios realizados en el Instituto Pasteur sobre los venenos de serpiente, se ha expendido su utilización como elementos dotados de acción analgésica. Su campo de acción habitual es el dolor de los cancerosos, pero también han sido utilizados (STEINBROCKER, etc.), para combatir el dolor de los reumáticos. Las inyecciones se practican intramuscularmente, de un modo prolongado.

En los reumáticos crónicos, enfermos que padecen una afección de curso larguísimo, es siempre necesario pensar en las repercusiones que el proceso infeccioso tiene sobre el estado general y tratar las manifestaciones que aparezcan. Con gran frecuencia existe en ellos una anemia hipocrómica, anemia que suele aumentar en el curso de varios tratamientos, por ejemplo, de la auroterapia. La administración de preparados de hierro o la práctica de pequeñas transfusiones sanguíneas son a veces medidas indispensables. También las inyecciones de compuestos arsenicales o yodados, alternando con el tratamiento de fondo, tienen ordinariamente un efecto sumamente beneficioso sobre el estado general del paciente.

Por autores franceses y anglosajones se ha dado una gran importancia a la regulación del tránsito intestinal en los reumáticos, pensando en fantásticas relaciones entre el proceso articular y el estasis intestinal. Como es sabido, se trata de un problema creado por una sugestión colectiva. Lo cierto es que los reumáticos crónicos, a causa probablemente de su régimen de vida, padecen con frecuencia estreñimiento, el cual suele ceder con las medidas dietéticas habituales.

EVITACIÓN DE LAS DEFORMIDADES. — A pesar de todos los medios enumerados, las articulaciones de los reumáticos crónicos tienden corrientemente a deformarse, a causa de retracciones, subluxaciones o contracturas. En estadios avanzados es frecuente que todo el aparato cápsuloligamentoso de la articulación quede desintegrado, y las articulaciones adoptan un tipo bamboleante, que las hace inútiles para el sujeto. En otras ocasiones, el proceso tiene una tendencia extraordinaria a la anquilosis, convirtiendo los miembros del enfermo en tallos rígidos.

Una primera indicación en el tratamiento correcto

de los reumáticos es el reposo de la articulación, mientras persisten las manifestaciones inflamatorias. El reposo debe hacerse en actitud adecuada, con el fin de evitar deformaciones por el peso de la ropa de la cama, el de los miembros, etc. Especialmente debe mantenerse el reposo en aquellas articulaciones que deben soportar una parte considerable del peso del cuerpo. Así se explica la frecuente aparición de pies planos, al no protegerlos de una carga, cuando están inflamadas sus articulaciones o las de los tobillos.

No es raro que, por el contrario, se exagere esta tendencia al reposo articular y se originen graves errores terapéuticos, de resultados desastrosos. Con demasiada frecuencia se observan enfermos a los que, con diagnóstico acertado o erróneo, se les ha incluido en un extenso vendaje escayolado, con el resultado final de convertir al enfermo en un único tallo rígido, con sus articulaciones anquilosadas. La mejor manera de realizar la inmovilización articular es la colocación de vendajes escayolados o de una sustancia similar (cola de cinc, celuloide, etc.), que se tendrán aplicados todo el día, excepto unos momentos, durante los cuales se realizarán con la articulación todos sus movimientos en el margen de amplitud máximo posible, con el fin de impedir la tendencia a la anquilosis. Es raro que la extrema agudeza de la inflamación contraindique la ejecución de tales movimientos, que en todos los restantes casos no dejarán de efectuarse diariamente.

La posición en que debe ser realizada la inmovilización se estudiará para cada articulación. Es necesario obtener el mayor reposo articular, en forma tal, que no se produzcan contracturas musculares secundarias. Pero lo fundamental es conservar una posición en la que, si la anquilosis fuese inevitable, el miembro pudiera ser aún útil para el paciente. En todos los tratados de reumatismo o de ortopedia se detallan estas posiciones favorables (codo en flexión de 70 a 80 grados y ligera supinación, muñeca en 30 grados de flexión dorsal, etc.).

Cuando se afectan articulaciones rodeadas por músculos potentes (cadera, rodilla, etc.) se produce regularmente una contractura en flexión antálgica, que muchas veces ofrece considerables dificultades a la corrección. Por medio de masaje continuado de las masas musculares puede, en los casos poco intensos, ser vencida la contractura. Otras veces se requiere la extensión continua del miembro, que tiene además una acción favorable sobre la intensidad de los dolores. En ocasiones hay que recurrir a la infiltración anestésica de la articulación o a la corrección de la posición anormal bajo anestesia general o raquídea. Obtenida la posición adecuada mediante uno de los procedimientos señalados, es mantenida por medio de una extensión continua o con un apósito apropiado.

Durante el período de inmovilización articular es preciso atender al estado de la musculatura. La práctica del masaje muscular tiene en estos momentos un valor extraordinario, pues impide la atrofia y facilita la circulación en el miembro tratado. Cuando la fase de actividad haya transcurrido, el masaje se realizará también en las articulaciones, como medio de favorecer la movilización de las mismas.

En reumatismos de larga duración, generalmente

ya poco activos, la movilidad de los enfermos es mucho menor de lo que corresponde al estado de sus articulaciones. Interviene en ello principalmente el factor psíquico a que tantas veces he hecho referencia. El enfermo no mueve sus articulaciones por miedo al dolor o por temor de que el movimiento le sea perjudicial. Frecuentemente la inmovilidad constituye un típico ejemplo de refugio en la enfermedad. Es necesario en todos estos casos una psicoterapia persuasiva, unida a la práctica de movimientos pasivos y activos en gradación rápida, de tal modo que el enfermo se dé cuenta de la posibilidad de realizar movimientos en gran escala.

Finalmente, citaré como medios necesarios para impedir las deformidades, la corrección de los trastornos estáticos ya existentes, así como la supresión de ciertos factores eventuales que, como la obesidad, pueden sobrecargar las articulaciones inflamadas. La corrección de los trastornos estáticos requiere la íntima colaboración con un ortopédico y la aplicación de aparatos o apósitos adecuados.

CIRUGÍA ARTICULAR EN LOS REUMÁTICOS. *Tratamiento de las secuelas.* — Escapa a los límites de espacio de que dispongo el tratar de las intervenciones quirúrgicas que pueden ser necesarias en los reumáticos, bien en sus fases de actividad, bien como medio de corregir las deformidades o anquilosis residuales. En general las intervenciones quirúrgicas sólo están indicadas cuando el proceso se limita a una o pocas articulaciones. La intervención puede consistir en la sinovectomía, con el fin de extirpar la sinovial hiperplástica, que puede ser causa de molestias, aun después de la desaparición de la actividad inflamatoria. Puede a veces convenir la realización de una artrodesis, con la constitución de un tallo rígido consiguiente, cuando los dolores y la posición anormal de una rodilla, por ejemplo, dificulten la estación en pie o la marcha. BERKEHEISER ha propuesto recientemente en estos casos la escisión de la rótula, al parecer con buenos resultados.

Una vez constituidas las anquilosis o las deformaciones y el proceso inactivo, se llega al campo de la cirugía reparadora. Entra aquí en juego la aplicación de vendajes correctores progresivos, la movilización bajo anestesia, la queilectomía, la artroplastia, las osteotomías correctoras, etc. La realización de muchas de esas intervenciones, especialmente de las que tienen lugar en la misma articulación, ofrece ordinariamente considerables dificultades, tanto por lo que se refiere a las dificultades técnicas de trabajar en un terreno alterado por la inflamación y por la atro-

fia ósea, como por la posibilidad de reactivar el proceso inflamatorio, con lo que la intervención queda nuevamente anulada.

BIBLIOGRAFÍA

- ANDERSON, G. E. — Citado por HENCH y cols.
 BASCH, E. — Ther. Gegenw., 84, 23, 1943.
 BLOCK, W. D., BUCHANAN, O. H., y FREYBERG, R. H. — Arch. int. Med., 68, 18, 1941.
 BERKEHEISER, E. J. — Journ. Am. Med. Ass., 113, 2303, 1939.
 BUNTING, G. L. — Rheumatism, 1, 1943, 1939.
 CAWADIAS, A. P. — Acta Rheumatologica, 6, 26, 1934.
 CECIL, R. L., y ANGEVINE, D. M. — Ann. int. Méd., 12, 577, 1938.
 COMROE, B. I. — Arthritis and allied conditions, 2.ª ed., Philadelphia, 1941.
 COX, K. E., y HILL, D. F. — Arch. int. Med., 54, 27, 1934.
 CONGDON, P. M. — Lancet, 1, 178, 1932.
 CROWE, H. W. — Vaccine treatment of chronic rheumatic diseases. Oxford, 1932.
 DAWSON, M. H., y BOOTS, R. H. — Journ. Am. Med. Ass., 95, 1.894, 1930.
 DREYER, I., y REED, C. I. — Citado por COMROE.
 EDGECOMBE, W. — Brit. med. J., 2, 387, 1938.
 ELLMANN, PH., LAWRENCE, J., y THOROLD, G. P. — Brit. Med. J., 2, 314, 1940.
 FENZ, E. — Münch. med. Wschr., 88, 1.101, 1941.
 FINDLAY, G. M., MCKENZIE, R. D., y MCCOLLUM, F. O. — Lancet, 2, 7, 1939.
 FREYBERG, R. H., BLOCK, W. D., y FROMER, M. F. — J. A. M. A., 113, 1.063, 1939.
 HALL, BAYLIS y SOUTHER. — N. Eng. J. Méd., 223, 3, 1940.
 HATFALL, S., GARLAND, H., y GOLDIE, W. — Lancet, 2, 784, 1937.
 HARTUNG, E. F. — Citado por HENCH y cols.
 HARTUNG, E. F., y COTTER. — J. Lab. Clin. Méd., 26, 1.274, 1941.
 HELFET. — Brit. J. Surg., 27, 651, 1940.
 HENCH, P. S. — Arch. int. Med., 61, 451, 1938.
 HENCH y cols. — Ann. int. Med., 12, 1.003, 1939; 14, 1.631, 1941.
 HOLBROOK, W. P. — Ann. int. Med., 7, 457, 1933.
 HOLLANDER, J. C. — Am. J. Med. Sci., 201, 785, 1941.
 ISHMAEL, W. K. — Citado por COMROE.
 JIMÉNEZ DÍAZ, C., ARJONA, E., PUIG LEAL, J., YUSTE, D., y LÓPEZ GARCÍA, E. — Rev. Clin. Esp., 3, 509, 1941.
 JIMÉNEZ DÍAZ, C., y LÓPEZ GARCÍA, E. — Rev. Clin. Esp., 7, 49, 1942.
 KAHLMEIER, G. — Acta radiol., 19, 529, 1938.
 KOERNER, E. H., y POULTON, E. P. — Citado por HENCH y cols.
 KUTSCHERA-AICHBERGEN. — Ther. Gegenw., 79, 16, 1938.
 LINTZ, R. M. — J. Lab. Clin. Méd., 26, 1.629, 1941.
 MCILHENNY, P. A. — Journ. Am. Med. Ass., 87, 1.888, 1926.
 MEYER-BISCH, R. — Münch. med. Wschr., 68, 516, 1921.
 PEMBERTON, R. — Arthritis and rheumatoid conditions. Philadelphia, 1940.
 POTTINGER, R. T. — Ann. Int. Méd., 12, 323, 1938.
 RACE. — Rep. chron. rheum. dis., 3, 30, 1937.
 REIMAN, H. A., y EKLUNG, C. M. — Am. J. Med. Sci., 180, 88, 1935.
 REIMAN, H. A., y HAVENS. — Journ. Am. Med. Ass., 114, 1, 1940.
 RINHART, J. F. — Ann. Int. Méd., 9, 586, 1935.
 SABIN, A. B. — Science, 90, 18, 1939.
 SHIMBERG, M. — J. Bone a. Joint Surg., 20, 167, 1938.
 SIDET, N., y ABRAMS, M. Journ. Amer. Med. Ass., 113, 1.163, 1939.
 SMITH, C. J., FREYBERG, R. H., y PECK, W. S. — J. A. M. A., 116, 1.995, 1941.
 SNOW-HINES. — Proc. Soc. Exp. Biol. a Med., 46, 257, 1941.
 SNYDER, R. G., TRAEGER, C., y KELLY, L. — Ann. Int. Méd., 12, 1.672, 1939 (oro).
 SNYDER, R. G., TRAEGER, C., ZOLL, C. A., KELLY, L., y LUST, F. J. — J. Lab. Clin. Méd., 21, 541, 1939.
 STEINBROCKER, O., MCEACHERN, G. C., LA MOTTA, E. P., y BROOKS, F. — J. A. M. A., 114, 318, 1940.
 SUNDELIN, F. — Acta medica scandinavica. Supl. 117, 1941.
 SWIFT, H. F., DERICK, C. I., y HITCHCOCK, C. H. — J. A. M. A., 90, 906, 1928.
 SYLLA. — Klin. Wschr., 17, 1.511, 1938.
 TEGNER, W. S. — Ann. rheum. dis., 1, 249, 1939.
 THOMPSON, H. E., WYATT, B. L., y HICKS. — Ann. Int. Méd., 11, 1.792, 1938.
 VOSS, J. A. — Rheumatism, 1, 67, 1938.
 WEINSTEIN, A. — Citado por HENCH y cols.
 WETHERBY, M. — Ann. Int. Méd., 14, 1.849, 1941 (vacuna).
 WETHERBY, M. — Arch. Int. Méd., 50, 926, 1932 (alergias).