

loso pulmonar se agrava, apareciendo una neumonía en base izquierda, y fallece dieciséis días más tarde en un estado enorme de caquexia.

Al examen de la bilis evacuada de la vesícula en el momento de la intervención se observó una enorme abundancia de bacilos de Koch.

#### COMENTARIOS.

Se trata, pues, de un muchacho joven, antiguo tuberculoso pulmonar y laríngeo, que, sin haber padecido anteriormente ningún trastorno vesicular, sufre en las últimas semanas un cuadro de colecistitis aguda, con gran leucocitosis y neutrofilia, que no cede a los tratamientos con estreptomycin, penicilina y urotropina intravenosa y que, por ello, es operado. En la intervención se encuentra una peritonitis tuberculosa y unas lesiones vesiculares y císticas de aspecto también tuberculoso. En la bilis extraída con el aspirador se observan numerosos bacilos de Koch. Realizada la colecistostomía el enfermo fallece treinta días después en estado de caquexia.

Como hechos que destacan de las restantes observaciones de tuberculosis de la vesícula biliar, publicadas hasta la fecha, tenemos, en primer lugar, el sexo y la edad de nuestro paciente, ya que, conforme hemos dicho, esta complicación tuberculosa aparece casi siempre en mujeres de edad algo avanzada. La agudeza del cuadro de colecistitis, sin antecedentes previos de colecistopatía, tampoco es muy frecuente. La existencia de una peritonitis tuberculosa adherencial hace pensar que sea a partir de esta localización del bacilo cómo se pueda establecer la patogénesis de la colecistitis en este caso, localización que puede haber sido favorecida por la incompleta estenosis del cóstico determinada por el infarto ganglionar de este conducto. Hay que hacer resaltar también el fracaso de los antibióticos empleados. El uso de la estreptomycin proporcionará probablemente buenos resultados en otros casos no tan avanzados

y con tan mal estado general como éste, en el cual, junto a su escasa mejoría objetiva, se asoció la intolerancia para el antibiótico.

#### RESUMEN.

El autor se refiere a la rareza de las observaciones de tuberculosis de la vesícula biliar, enfermedad de la cual no hay publicados más que 25 casos, perteneciendo casi todos ellos al sexo femenino y habiendo pasado, la mayoría de ellos, la tercera década de la vida. Refiere a continuación la historia clínica de un muchacho de veintisiete años de edad, afecto de tuberculosis pulmonar y laríngeo, que, sin haber padecido anteriormente ningún trastorno vesicular, presenta un cuadro de colecistitis aguda, con gran leucocitosis y neutrofilia, que no cede a los tratamientos con estreptomycin, penicilina y urotropina intravenosa. Se le hace una colecistostomía, encontrando en la operación una peritonitis tuberculosa y lesiones vesiculares y císticas de aspecto también tuberculoso. En la bilis extraída al abrir la vesícula se observan numerosos bacilos de Koch. El enfermo fallece en caquexia treinta días después. El autor hace resaltar el sexo y la edad del paciente estudiado, el cuadro agudo de colecistitis, sin antecedentes previos de colecistopatía y la afección del peritoneo, como los hechos clínicos más destacados. El fracaso de la estreptomycin no puede considerarse en este caso como demostrativo, por la gravedad y fase avanzada de la tuberculosis, así como por la intolerancia para el antibiótico por parte del enfermo.

#### BIBLIOGRAFIA

- LAZARUS y EISENBERG.—*Amer. J. Surg.*, 24, 166, 1934.  
 RANKIN y MASSIE.—*Ann. Surg.*, 83, 800, 1926.  
 SIMMONDS.—*Zentralbl. f. allg. Path. u. Path. Anat.*, 19, 225, 1908.  
 WALTERS y SNELL.—*Diseases of the Gallbladder and Bile ducts*. Philadelphia, 1948.  
 WALTERS, WALTMAN y CHURCH.—*Minn. Med.*, 17, 580, 1934.  
 ELFWING.—*Ann. Chir. Gyn.*, 38, 80, 1949.

## RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

### NUEVAS ORIENTACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD REUMATICA

J. PERIANES CARRO.

Clinica Médica Universitaria de la Facultad de Medicina de Madrid e Instituto de Investigaciones Médicas. Profesor Dr. JIMÉNEZ DÍAZ.

En pocas enfermedades como en ésta se habrán hecho y propuesto mayor número de medicamentos, y todos ellos sin una base farmacológica, pero que, no obstante, en las manos del clínico tienen un indudable valor al ver mejorar a sus enfermos con

tales remedios. Desde hace unos años una serie de hechos experimentales han venido a demostrar que algunos de los fármacos empleados en la terapéutica del reumatismo poliarticular agudo tenían razón de su existencia y eficacia, y desde este momento la terapéutica antirreumática ha entrado en una era más científica, aunque el camino que falta por recorrer para comprender la acción farmacológica de estos productos sea aún considerable.

La falta de una terapéutica racional en esta enfermedad deriva del confusiónismo que sobre su etiología y patogenia tenemos en la actualidad, hasta el punto de que aún nos es válida la frase de Areteo de Capadocia, cuando decía: "La verdadera

causa del reumatismo sólo la conoce Dios, la probable también el hombre."

Por este motivo nos parece muy útil, antes de indicar las normas terapéuticas que en el presente se siguen para el tratamiento de esta enfermedad, hacer un breve comentario sobre los factores etiológicos, que nos ilustrarán de cuán distantes estamos de conocer la causa exacta de la misma, pero que indudablemente nos ponen de manifiesto una serie de realidades que han de contribuir al concepto que sobre esta entidad hemos de tener.

El factor infección es el que desde más antiguo se ha tenido en cuenta. Indudablemente el carácter febril, las modificaciones hemáticas y el curso de la enfermedad hablan mucho en favor del mismo. Hasta comienzos de siglo, que aparece el trabajo de POYNTON y PAINE (1900), muchos autores habían aislado de la sangre de los reumáticos diferentes tipos de gérmenes, pero desde esta fecha, casi de una manera unánime, el único germen encontrado, no sólo en sangre, sino también en articulaciones, válvulas cardíacas, etc., ha sido el estreptococo, llegando incluso ROSSNOW a decir que los caracteres de los estreptococos encontrados variaban según su sitio de origen. En 1929, CECIL y colaboradores comunicaron encontrar que más de la mitad de los enfermos reumáticos por ellos estudiados presentaban hemocultivos positivos para estreptococo alfa. Sin embargo, tales trabajos no han encontrado confirmación alguna, y DAWSON, OLMSTEAD y BOOTS llegaron a descubrir, usando el proceder de CECIL, que el agar empleado por él y sus colaboradores estaba frecuentemente infectado por el estreptococo alfa. Otros autores, como NYE, han confirmado la frecuencia de las contaminaciones, y así se explica que EPSTEIN pudiera encontrar cultivos positivos en las válvulas de los corazones normales, y otros autores hasta en las artropatías de Charcot. En la clínica del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ, ARJONA y ALÉS, entre 400 hemocultivos practicados a reumáticos, no han encontrado ni uno sólo positivo.

Muchos investigadores proponen que la enfermedad reumática está producida por un virus, basados en que SCHLESINGER ha demostrado su existencia en el producto de centrifugación de los exudados pleurales y pericárdicos de los reumáticos y que con este virus se logran aglutinaciones positivas en el suero de reumáticos. Más recientemente, MCNEAL (1945) ha logrado producir lesiones reumáticas en el conejo mediante la inyección de líquido pericárdico procedente de reumáticos, llegando incluso a cultivar el virus en la corio-alantoides del huevo. Tales trabajos han sido confirmados por ANDREI y RAVENNA y COPEMAN inyectando sangre de enfermos a voluntarios, con lo que se producen síntomas reumáticos de fiebre y aumento de la velocidad de sedimentación. Este último trabajo, así como los anteriores, precisan de ulterior confirmación, pero son ya muchos los autores que, más bien por factores negativos, al no poderse encontrar un germen responsable del reumatismo, piensan en la etiología vírica del mismo.

Pero si bien es cierto que el agente responsable no nos es conocido, lo que no cabe duda, y esto tiene gran importancia para el tratamiento, es que la enfermedad reumática se asocia frecuentemente con las epidemias de faringitis y de tonsilitis. A finales del pasado siglo, HAIG-BROWN encontró que en 345 niños que desarrollaron una amigdalitis, 29 padecieron un reumatismo poliarticular con lesiones valvulares. Una serie de trabajos durante la pri-

mera Guerra Europea demostraron el carácter epidémico de la enfermedad reumática, que ha podido también ser confirmado durante la segunda conflagración.

Desde 1930, COBURN viene insistiendo en la frecuencia con la cual un ataque de reumatismo poliarticular agudo se precede de una infección (generalmente oro-faríngea) producida por un estreptococo hemolítico. Considera que el reumatismo es raro en los trópicos porque allí lo son también las infecciones estreptocócicas, y de esto deduce la mayor frecuencia de la enfermedad en los meses de invierno. Aunque muchos autores se han opuesto a la tesis de que el reumatismo sea raro en los trópicos (PLUMMER, COOPER, HARDGROVE, HARTZ, etcétera), es indudable que su presentación es menor que en los países fríos; incluso en lo que respecta a los Estados Unidos, estadísticamente está demostrado que su frecuencia es mayor en las localidades frías que en Miami, y en España las enfermedades reumáticas son también más frecuentes en las regiones del Norte.

Muchas discusiones se han suscitado sobre la frecuencia con la cual en las amígdalas de los reumáticos se aíslan gérmenes patógenos, como el estreptococo hemolítico. BIRKHANG y SMALL aislaron de las amígdalas de estos enfermos un estreptococo con el cual, según SMALL, se logran aglutininas positivas que aumentan en el curso de la enfermedad reumática; denominaron a este agente estreptococo cardio-artritis, pero sus trabajos no han podido ser comprobados por otros autores. JIMÉNEZ DÍAZ, ARJONA y ALÉS no han podido confirmar la existencia de aglutininas específicas, así como tampoco el que las toxinas aisladas de este germen produzcan reacciones más positivas en los reumáticos que en los normales, como pretendía haber demostrado BIRKHANG. Empleando incluso el mismo germen o productos directamente obtenidos de las amígdalas de reumáticos, los citados autores españoles tampoco han podido demostrar que los reumáticos reaccionaran más específicamente que los normales. Y es que el problema del reumatismo no puede considerarse solucionado porque en las amígdalas o en los senos de estos enfermos se encuentre el estreptococo hemolítico, ya que en general las amígdalas de todos los sujetos que padecen una infección de las mismas poseen este germen, y, sin embargo, pueden no padecer ninguna manifestación reumática. Por otra parte tiene un gran interés el hecho demostrado por algunos autores de que no siempre la enfermedad desencadenante del reumatismo es una de tales infecciones. Estadísticamente se puede demostrar, como aproximadamente, un 35 a un 40 por 100 de los ataques reumáticos empiezan sin que se pueda relacionar su asociación con el estreptococo hemolítico. Los autores americanos, representados fundamentalmente por COBURN y PAULI, en un intento de demostrar que esta última afirmación no es cierta y de que todo reumatismo se precede de una infección por estreptococo, han señalado la existencia de anticuerpos contra productos del estreptococo hemolítico, indicando cómo en la sangre de los reumáticos se demuestra la existencia de una estreptolisina O, con la que se obtienen reacciones positivas, en tanto que en el suero de los normales no puede demostrarse. Los mismos autores han pretendido que cuando un reumático presenta una infección faríngea no seguida de recidiva de su reumatismo, el título de antiestreptolisinas en el suero cae bruscamente después



de pasada la infección, en tanto que si se sigue de ataque, en el suero persisten las antiestreptolisinas en título paralelo a la intensidad de las manifestaciones reumáticas. Estos sugestivos trabajos no han podido ser confirmados por muchos investigadores, y así WILSON y colaboradores niegan este paralelismo entre antiestreptolisinas y reumatismo.

Todo esto vendría a confirmar lo que antes dejamos dicho, de que no se puede inculpar siempre a una infección alta del aparato respiratorio la puesta en marcha de la enfermedad reumática, y que, como dice HENCH, éstas actúan meramente como desencadenantes de algo más profundo y desconocido, como lo demuestra el hecho de que infecciones por otras bacterias y de distinta localización puedan también ser la primera manifestación o la puesta en marcha de un reumatismo agudo que en nada varía, ni clínica ni anatomopatológicamente, del clásico cuadro de la enfermedad reumática. En este sentido son interesantes las investigaciones de COPEMAN, el cual, estudiando un grupo de tropas británicas en el desierto, señala que de 43 ataques de fiebre reumática, ocho fueron desencadenados por el paludismo, siete por disenteria, seis por la fiebre de los tres días y sólo cuatro por infecciones amigdalinas; en el resto de los casos la causa desencadenante no pudo ser exactamente determinada, y posiblemente influyeran los esfuerzos físicos y los traumatismos, sobre los que otros autores también han insistido como factor precipitante de un ataque de reumatismo. Incluso COBURN y PAULI han señalado la frecuencia con la cual los niños reumáticos que han sido sometidos a una esplenectomía recidivan de su reumatismo.

El factor de la *alergia* en la génesis del reumatismo empezó a abrirse paso en 1928, cuando ZINSSER y YU señalaron el aislamiento de una variedad de estreptococo hemolítico, procedente del miocardio y del bazo de los reumáticos, y supusieron que en tales lugares el germen actúa como un foco de infección en un sujeto alérgico. Desde este momento se han logrado producir lesiones cardíacas y articulares en los animales por una serie de los más diversos antígenos, tales como: el estreptococo y sus productos, el bacilo tuberculoso y el grupo de los disintéricos, por un suero heterólogo, por albúmina de huevo y por diferentes extractos de tejidos. En un esfuerzo de hacer más preciso el carácter de la inmuno-respuesta, SWIFT y colaboradores realizaron una serie de estudios en conejos mediante inyecciones intravenosas o intradérmicas de diferentes tipos de estreptococo, llegando a la conclusión de que la enfermedad reumática representa la consecuencia de la respuesta alérgica frente a esta bacteria, en tanto que la endocarditis lenta se produce en un sujeto inmune.

Una revisión interesante sobre este problema ha sido realizada en el trabajo de RICH y GREGORY, los cuales, inyectando grandes y reiteradas dosis de suero de caballo o de albúmina de huevo en los conejos, logran producir un cuadro similar a la periarteritis nodosa, con lesiones pulmonares y cardíacas que semejan a las del reumatismo y modificaciones renales parecidas a las de las nefritis humanas. RICH ha recopilado una serie de casos de enfermos en los que tras la enfermedad del suero o por el empleo de las sulfamidas se desarrolló una periarteritis nodosa, prefiriendo a aquellos sujetos que ya padecían alguna manifestación alérgica. Estos trabajos han sido ulteriormente confirmados por HOPPS y WISSLER, y algunos otros, como ROBINSON, han

logrado que con una sola inyección de suero los animales se hicieran susceptibles frente a un filtrado de estreptococos, y que tras la inyección de este último se presentaran lesiones cardíacas, articulares, renales y encefálicas. Se ha llegado incluso, por parte de HAWN y JANEWAY, a demostrar que la aparición en el tiempo y distribución de las lesiones depende de la clase de antígeno empleado. Con la gamma globulina del suero de vaca se producen lesiones fundamentalmente en los riñones y en el corazón, en tanto que en las articulaciones y en el hígado las manifestaciones son mínimas, mientras que tras el empleo de la albúmina del mismo suero se logran lesiones muy extensas en todo el árbol arterial. Posiblemente estas diferencias podrían explicarse teniendo en cuenta que las lesiones dependen de la combinación en los tejidos del anticuerpo con el antígeno residual.

Una nueva hipótesis, recopilada en 1948 por KERR y que ha tenido bastante aceptación, sugiere que los reumáticos son enfermos en los cuales se forman anticuerpos contra antígenos que consisten en proteínas desnaturalizadas de sus propios tejidos o de proteínas tisulares combinadas como haptenos con estreptococos o algún otro producto. Los anticuerpos serían capaces de combinarse con este antígeno modificado, de tal forma que los síntomas clínicos aparecerían cuando el título de anticuerpos fuera lo suficientemente alto para permitir que por su unión con el antígeno se diera lugar a alteraciones tisulares en los correspondientes tejidos. Sin duda alguna, este concepto entraría dentro de lo que URBACH denomina con el nombre de "alergia auto-endógena". Esta hipótesis, que fué primero sustentada para la glomerulonefritis, hoy día se acepta también para el reumatismo, enfermedad que es bien sabido la frecuencia con la cual se asocia con aquélla. El mismo MASUGI con sus colaboradores, en 1935, ya logró producir lesiones cardíacas en los animales empleando un suero cardiotóxico conseguido de la misma manera que su célebre suero nefrotóxico.

Más recientemente, CALVETTI ha logrado producir autoanticuerpos en conejos y ratas, valiéndose de mezclas de antígenos de sus propios músculos, corazón, tejido conjuntivo con estreptococos o con sus productos. Las lesiones cardíacas aparecieron en aquellas ratas en las cuales se dió lugar a la formación de anticuerpos contra el músculo cardíaco o el tejido conjuntivo. COBURN y PAULI, que se muestran de acuerdo con la hipótesis de la formación de autoanticuerpos, demuestran la aparición de una sustancia extraña en el suero de los enfermos reumáticos, y en virtud de ello dividen a la enfermedad reumática en tres fases. La fase I es la infección precipitante, la fase II el período febril y la III la de ataque reumático. La sustancia extraña aparecería en la fase II sólo en aquellos casos en los que luego han de mostrar la fase III o de reumatismo activo. Esta sustancia, que tiene propiedades precipitínicas, no es adsorbida por los estreptococos muertos de la raza que infectó al enfermo y no es capaz de sensibilizar a los cobayas para los productos del estreptococo. Los mismos autores han encontrado que en el hígado de los reumáticos, pero no de los normales, existiría un antígeno inestable que sería capaz de hacer desaparecer la precipitina de la fase III en grado paralelo a la gravedad del ataque. Las reacciones de precipitación con músculo cardíaco son siempre difíciles de interpretar, y por eso no tiene un gran valor el

que CALVETTI, empleando la técnica del colodion, haya encontrado precipitinas positivas en un gran número de sueros reumáticos.

Pero la tesis alérgica del reumatismo cuenta además con una serie de hechos clínicos a su favor, entre los que tendríamos, como ha señalado TALLAUEFF, la ausencia de inmunidad, las frecuentes recaídas, el comienzo rápido y sus relaciones con una infección precipitante e incluso la frecuencia con la cual en el reumático o en sus familiares se demuestra la existencia de otras afecciones de indudable origen alérgico. Por otro lado, las lesiones anatomopatológicas, el típico granuloma de Aschoff, con su degeneración fibrinoide y colágena, presenta todas las características de las reacciones alérgico-hiperérgicas.

Desde hace unos pocos años, un nuevo concepto de las enfermedades infecciosas parece abrirse camino sobre la base de las alteraciones químicas que en el seno del tejido inflamado se realizan. La contribución española a este problema ha sido muy importante, y como además en el reumatismo este mecanismo parece jugar un gran papel, no podemos por menos de hacer una breve enumeración de los principales hechos sobre los que se basa el llamado "factor difusión".

Desde hace tiempo, por los trabajos de HOEBY y colaboradores, BUNTING y MEYER, se sabe que el ácido hialurónico es un mucopolisacárido que ha sido aislado de la piel, líquido sinovial, tumores mesenquimatosos, humor vítreo y cordón umbilical, entrando también de manera muy importante en la constitución del tejido conjuntivo. Aunque todavía ciertos caracteres de su estructura química permanecen desconocidos, el interés de esta sustancia en la enfermedad reumática reside sobre cuatro hechos fundamentales: 1.º, el ácido hialurónico es un constituyente del tejido conectivo, es decir, del tejido donde se realiza la lesión reumática; 2.º, el estreptococo hemolítico tiene la propiedad de producir ácido hialurónico, así como también hialuronidasa, un fermento capaz de desdoblarlo; 3.º, la hialuronidasa es capaz de originar en la piel de los reumáticos ciertas reacciones que pueden ser inhibidas por los salicilatos, y 4.º, el ácido hialurónico es capaz de elevar la velocidad de sedimentación, tanto "in vitro" como "in vivo", en tanto que la hialuronidasa la disminuye aun en los enfermos reumáticos.

Los conocimientos sobre la existencia de la hialuronidasa parten de las primeras observaciones del español DURÁN REYNALS, cuando en 1926 demostró que el virus vacunal se difundía más al ser mezclado con extractos testiculares. Más tarde, este mismo autor y MCCLEAN descubrieron que la capacidad difusora del extracto testicular se debía a la existencia de una sustancia que tendría la propiedad de disminuir la resistencia a la penetración en el tejido conjuntivo. En 1939, los ingleses CHAIN y DUTHIE identificaron como el factor difusión a un fermento que por actuar sobre el ácido hialurónico le dieron el nombre de hialuronidasa. Posteriormente se ha descubierto que muchas bacterias tienen capacidad para formar este fermento, como ocurre con los gérmenes de la gangrena gaseosa y los estreptococos.

Según estos hechos, en el reumatismo la infección estreptocócica produciría un aumento de hialuronidasa, en virtud de la cual aparecerían o se favorecerían las modificaciones típicas del conjuntivo, si bien es cierto que todavía quedan por explicar una serie de hechos que aún no son bien compren-

didos. Entre éstos tenemos que los estreptococos no capsulados, que son los que contienen mayor poder antihialurónico, son precisamente los que menos importancia tienen en la génesis del reumatismo. En las amígdalas de estos enfermos la mayoría de las veces se encuentran estreptococos capsulados.

Con esta hipótesis quedaba sin explicar el por qué no todas las infecciones estreptocócicas iban seguidas de una enfermedad reumática, y aunque en realidad ello podría explicarse por otros mecanismos, han sido muchos los autores que han pensado en que posiblemente en la sangre podrían desarrollarse sustancias antagónicas de la hialuronidasa, a las cuales MCCLEAN y HAAS han dado el nombre genérico de antiinvasinas, y que serían diferentes para la hialuronidasa testicular y la estreptocócica. La sustancia inhibidora de la hialuronidasa testicular presenta labilidad a la temperatura y va ligada a la fracción albuminoidea del suero, en tanto que la antiinvasina de la hialuronidasa estreptocócica es estable a 56° y se encuentra ligada a la fracción de la globulina gamma en el suero. El inhibidor de la hialuronidasa estreptocócica se encuentra aumentado en la sangre de los enfermos con enfermedad reumática, según han demostrado los trabajos de FIOU y WENER y de HARRIS. Su cantidad máxima se encuentra alrededor de las dos o cuatro semanas después del comienzo de la infección estreptocócica, y aunque no se puede demostrar en todos los casos, parece tener una cierta especificidad, ya que HARRIS, HARRIS y DANNENBERG la han encontrado aumentada también en las glomerulonefritis agudas, que tanta relación muestran con el reumatismo, en tanto que no les ha sido posible demostrarla en los sueros de enfermos con artritis reumatoide. Posiblemente las antihialuronidasas representan un nuevo tipo de anticuerpo contra los productos segregados por los estreptococos. Aunque no se conoce exactamente el papel de estas antiinvasinas en el reumatismo, se empiezan ya a tener noticias sobre ciertos factores que pueden influenciarias, y así GARCÍA VALDECASAS y colaboradores han demostrado que el frío produce un aumento del factor difusión verosímilmente al impedir la llegada de antiinvasinas a los tejidos en virtud de la vasoconstricción.

Por parte de otros investigadores se ha pensado que posiblemente durante la infección desencadenante de la enfermedad reumática el ácido hialurónico actúe como hapteno y pueda dar lugar a la producción de anticuerpos frente al mismo, y de esta manera atacar a la sustancia fundamental de su propio tejido conjuntivo. Sin embargo, es indiscutible que, aunque aún no conocemos bien cuál pueda ser el mecanismo de las reacciones del ácido hialurónico, es muy posible que también intervengan otros constituyentes del conjuntivo, como el ácido condroitín sulfúrico, el cual puede también ser hidrolizado por ciertas hialuronidasas.

El factor hormonal en la génesis del reumatismo viene teniendo en cuenta desde los trabajos de SELYE, el cual incluye a estas enfermedades dentro del llamado "síndrome general de adaptación". El principal mérito de SELYE ha sido el poder demostrar la existencia de algo común en una serie de enfermedades al parecer distintas, y que, sin embargo, tendrían al menos de semejante el que representan a enfermedades en las que la reacción del organismo, por medio de su sistema endocrino, tiene una fundamental importancia en su desarrollo. Mediante estímulos apropiados, en las ratas (fundamentalmente con el frío) SELYE ha logrado producir



hipertensión, periarteritis nodosa, hialinización e inflamación de las arteriolas renales, derrames pericárdicos y formación de nódulos fibrosos en el corazón, que semejan a los nódulos típicos de Aschoff. En tales animales se puede demostrar, al mismo tiempo, un aumento de las suprarrenales, y como lesiones similares a las señaladas han podido también ser producidas mediante las hormonas de la corteza, que tienen acción sobre el metabolismo mineral (desoxycorticoesterona), se ha supuesto que las lesiones que aparecen en el síndrome general de adaptación son debidas a un aumento en la producción de los mineralocorticoides. Según esto, la enfermedad reumática sería una enfermedad de disreacción (JIMÉNEZ DÍAZ), que aunque primariamente sea infecciosa, ésta se realiza sólo bajo una reacción especial, en la cual intervienen factores metabólicos.

Aunque indiscutiblemente otros factores podrían también ser discutidos como contribuyentes para explicar la génesis de las enfermedades reumáticas, nos permitiremos tan sólo citar el factor disposición constitucional y el de la carencia de alguna sustancia vitamínica. En cuanto al primero, ya hemos dado antes razones de su existencia y hemos señalado la frecuencia con la cual el reumatismo se presenta en el seno de las familias con manifestaciones alérgicas; por otro lado, en la experiencia de todos está demostrada la existencia de familias de reumáticos. Menos adeptos presenta cada vez la teoría sustentada hace unos años por RINEHART y sus colaboradores según la cual la enfermedad reumática sería una enfermedad por carencia de vitamina C, fundados en que los reumáticos eran sujetos en los que en su sangre la ascorbinemia era baja. En la actualidad nadie piensa ya con las hipótesis de RINEHART y con sus hechos, que nada tenían de específicos, ya que en otras enfermedades infecciosas también la ascorbinemia está muy disminuida.

Como final, diremos que tenemos hoy que aceptar que en la enfermedad reumática no se puede dudar de su carácter infeccioso. Sin embargo, es muy cuestionable todavía cuál pueda ser el germen responsable de la misma. Por lo pronto, nada tenemos a favor de aceptar que sea alguna de las variedades de estreptococos conocidas, y, como piensan la mayoría de los autores, la infección estreptocócica previa sólo sería uno de los mecanismos en virtud de los cuales se iniciaría la enfermedad reumática, ya que está demostrado que otros gérmenes e incluso por otros motivos el reumatismo puede ponerse en marcha, sin que en la actualidad existan razones poderosas para poder aceptar que la enfermedad reumática está producida por un virus.

Tenemos que considerar que en ella lo fundamental, y en tanto no conozcamos exactamente su etiología, es la peculiar manera de responder el organismo, entendiendo por respuesta no sólo la reacción del tejido frente a un agente bacteriano, que en este caso adopta el tipo de la respuesta alérgica, sino también a la serie de mecanismos hormonales que supone la hipótesis de SELYE, ya que indudablemente resulta sorprendente que las lesiones reumáticas hayan podido ser reproducidas en los animales mediante la inyección de una hormona que fabrica el propio organismo. Lo que no cabe duda es que la reacción de alarma del síndrome general de adaptación, es decir, las modificaciones que aparecen en los tejidos tras someter a los animales a reiterados estímulos, debe también comprenderse

dentro del fenómeno de la inmunidad, ya que si se define la inmunidad como la mayor o menor resistencia de un organismo a la agresión por otros organismos, ahora, como señala ROF, nos encontramos de una manera más general con un aumento de las resistencias a acciones que pueden ser bioquímicas, físicas, emocionales y traumáticas.

Hechas estas breves consideraciones etiopatogénicas, se comprenderá que el *tratamiento* del reumatismo poliarticular agudo debe fundarse en los factores etiopatogénicos antes indicados y que sobre ellos debe dirigirse la terapéutica. En esta revisión no haremos sino comentar aquellos nuevos aspectos que en relación con este tratamiento han surgido en los últimos años, ya que en esta misma revista existen, con anterioridad a 1945, dos revisiones sobre el problema, realizadas por LÓPEZ GARCÍA y FARRERAS. A ellas remitimos al lector, ya que nosotros sólo comentaremos los nuevos hechos y la interpretación moderna del mecanismo de acción de algunas de las drogas antirreumáticas.

En relación con la profilaxis del reumatismo continúa siendo válido el empleo de las sulfamidas. Muchos autores han propuesto que la administración de un gramo diario de sulfatiazol a los niños durante largas temporadas no presenta ni da lugar a manifestaciones tóxicas intensas. Lo primordial es que en tales niños se debe vigilar de vez en cuando la fórmula blanca, ante el temor de una posible agranulocitosis. De esta manera, JACKSON ha podido ver que entre los reumáticos el tanto por ciento de recidivas no era superior al 1,5 por 100.

Más útil parece ser el empleo profiláctico de penicilina, que tendría sobre las anteriores la ventaja de su falta de toxicidad. Recientemente, PITT EVANS ha comunicado buenos resultados mediante la administración de penicilina por vía oral. Mediante esta vía es necesario el empleo de cinco veces la dosis de la que se precisa por inyección intramuscular. Aproximadamente, según ha demostrado PITT EVANS, la administración a los niños, cada veinticuatro horas, de 100.000 uu. de penicilina por vía oral, disuelta en suero glucosado, permite obtener niveles en sangre de 0,4 a 0,5 uu. y mantener un nivel bactericida de unas dos a tres horas. Estadísticamente se demuestra que mediante el empleo de esta técnica el número de recidivas en los niños que toman penicilina en relación con los que no la reciben es aproximadamente de 1 : 4, al tiempo que el número de infecciones faríngeas disminuye considerablemente en aquellos que reciben continuamente el antibiótico.

Continúan todavía las discusiones sobre la utilidad del empleo de vacunas para evitar las recidivas; sin embargo cada vez son menos los que comunican buenos resultados por este método, que en España es defendido por GONZÁLEZ SUÁREZ. La vacunación con estreptococos cuenta con el gran inconveniente de que el carácter antigénico de los mismos no es constante y que, aunque se trate de autovacunas, la labilidad de la composición antigénica del germen es de tal grado que la vacuna no puede nunca tener una marcada eficacia. Una crítica de los resultados con el método de las vacunas ha sido realizada hace ya muchos años por parte de MENZER, el cual considera que sus efectos se deberían simplemente a su acción de proteinoterapia inespecífica. Algunos autores, tan severos como el propio HENCH, reconocen que nunca han visto con este método resultados satisfactorios.

En cuanto a si se deben o no extirpar las amígdalas

las a los reumáticos, la situación tampoco está muy clara, aunque la mayoría de los clínicos consideran útil la intervención en todos aquellos casos en los que se demuestre la infección de las mismas. Cuando se realice esta intervención deberá siempre hacerse inyectando simultáneamente penicilina en los días consecutivos, para evitar la no infrecuente complicación de la implantación de una endocarditis lenta bacteriana sobre la endocarditis reumática. Este mismo criterio debe seguirse en general cuando en el reumático haya de extirparse algún foco, ya que, como ha demostrado ELLIOT, basta la simple extracción de un diente para que se produzca una bacteriemia ligera que si en un normal con válvulas sanas carece de la menor importancia, en el reumático puede seguirse de la implantación de la ya citada endocarditis bacteriana subaguda.

El salicilato continúa siendo el mejor medicamento en el tratamiento del reumatismo poliarticular agudo. Ha tenido una gran importancia la comunicación de COBURN, el cual señaló que en los casos en los que se instituye un tratamiento precoz e intensivo con salicilato se consigue impedir la aparición de las manifestaciones cardíacas de la enfermedad reumática. Aunque esta afirmación dista mucho de estar confirmada, creemos que el mérito fundamental de COBURN es el haber demostrado que para que el salicilato pueda ejercer una acción antirreumática se precisa un cierto nivel del mismo en sangre, y que ha sido valorado en la cantidad de 35 mg. por 100 c. c. de suero. Estudios sobre la salicilemia realizados por BRODIE, UNDEFRIED y COBURN han demostrado que para lograr esta concentración en sangre se precisa administrar por lo menos 10 ó 12 g. diarios, acompañados de una cierta cantidad de bicarbonato. Una serie de estudios llevados a cabo en la clínica del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ por ARJONA, ALÉS y SEGOVIA ha permitido confirmar que la absorción del salicilato se realiza rápidamente mediante la vía oral, y que la administración por vía rectal se sigue también de una absorción en ocasiones más rápida que por la vía oral. Por otro lado, después de haber administrado durante unos días salicilato, la salicilemia se mantiene en niveles útiles aun después de haber pasado varias horas, por cuyo motivo su administración durante la noche no sería necesaria cuando el enfermo lleve unos días tomando la droga. La eliminación se realiza fundamentalmente por la orina, y en ocasiones persiste hasta tres días después de haber cesado en la administración de salicilato.

La asociación del salicilato con el bicarbonato, con la cual se pretendía neutralizar la acción irritante del salicilato sobre la mucosa del estómago, así como la acidosis y las manifestaciones de zumbidos de oído, vértigo, etc., ha sufrido también una dura crítica en virtud de una serie de nuevos conocimientos, entre los que conviene que hagamos resaltar los siguientes. En primer lugar, hoy no podemos tener el concepto de que las manifestaciones gástricas producidas por el salicilato sean siempre debidas a una irritación local, sino que en su génesis interviene también un factor central, ya que en virtud de las determinaciones de la salicilemia se sabe que sólo aparecen en aquellos casos en los que el nivel de salicilato en sangre ha sobrepasado la cifra útil antes citada, aunque indiscutiblemente, como han demostrado ARJONA, ALÉS y SEGOVIA, la susceptibilidad individual es muy variable. Además, según las investigaciones de SMULL, WEGRIA y LELAND, la administración de bicarbonato

con el salicilato tiene la propiedad de disminuir el nivel de salicilemia, debido a que con el primero, según pudo demostrar COOMBS, la eliminación de salicilato por la orina se aumenta considerablemente. Así se explicarían los efectos beneficiosos que sobre las manifestaciones de la intoxicación salicilica posee el bicarbonato. Este hecho tiene una trascendental importancia, ya que, salvo en los casos en los que la dosis de salicilato sea muy elevada, no se conseguirá una dosis eficaz en sangre si al mismo tiempo se administra bicarbonato sódico. Por este motivo ARJONA, ALÉS y SEGOVIA pensaron que posiblemente la cantidad de salicilato que se precisaba administrar era mucho menor a la que hasta el presente se venía utilizando, con la condición de que no se asociara al bicarbonato, y así pudieron demostrar que bastaba simplemente administrar 8 g. para que la salicilemia se elevara, en la mayoría de los sujetos, por encima del nivel útil señalado por COBURN de los 35 mg. por 100. Incluso mediante el empleo de sustancias que interfieran la eliminación renal de salicilato se pueden conseguir niveles útiles en sangre con la administración de pequeñas cantidades, y así es como DRY, BUTT y SCHEIFLEY señalaron que con ácido p-aminobenzoico los niveles de salicilemia en sangre se elevan considerablemente aun después de administrar pequeñas cantidades de salicilato. La administración conjunta de benzoato sódico interfiere también la eliminación renal de salicilato, y por este motivo ARJONA y colaboradores han propuesto esta asociación, con la cual se logran niveles de salicilemia administrando sólo cantidades tan pequeñas de salicilato como de 5 g. en veinticuatro horas, y en el comercio se encuentran ya productos que responden a esta asociación (Becabensal, que lleva asociado benzoato, y Hachesanil, con ácido p-aminobenzoico). El sobrepasar estas dosis, pretendiendo elevar más la salicilemia, carece de objeto alguno, ya que mucho más importante es el mantener una dosis eficaz durante el tiempo suficiente para que regresen todas las manifestaciones reumáticas.

De gran importancia es el saber hasta cuándo debemos seguir la administración de salicilato. Aunque no existe un criterio muy seguro, al menos la terapéutica debe ser continuada hasta el momento en que regresen todas las manifestaciones reumáticas. De éstas, las que mayor importancia tienen, bajo este punto de vista, son el aumento de la velocidad de sedimentación, la anemia y las alteraciones del electrocardiograma que suelen ser precisamente las que regresan más tardíamente. Es necesario tener en cuenta que muchas veces la velocidad de sedimentación se encuentra ya normalizada, y pasados unos cuantos días de la medicación salicilica de nuevo se muestra aumentada. En tales casos es preciso continuar con la administración del salicilato, y se encarece que en todo caso de reumatismo la velocidad de sedimentación se repita varias veces después de suspendida toda medicación, para comprobar su estabilidad dentro de las cifras consideradas como normales.

Por lo que respecta a los niños, DUBOW y SALOMÓN han estudiado recientemente la tolerancia y toxicidad del salicilato sódico, demostrando que administrado en dosis de 0,10 aproximadamente por kilo de peso produce ya niveles útiles y no origina manifestaciones tóxicas. En general, los salicilatos son peor tolerados por los niños que se encuentran intensamente afectados. En los niños, aparte de las conocidas manifestaciones tóxicas, la más importante por su



gravedad es la que se acompaña de hipernea, anorexia, apatía. La hiperventilación se supone que es la consecuencia de un trastorno del centro respiratorio, y que, como consecuencia de la misma, se presenta un estado de alcalosis.

La hipoprotrombinemia producida por el salicilato es otra de las manifestaciones tóxicas que en el curso de su aplicación puede presentarse. Las primeras observaciones a este respecto parten de LINK y colaboradores, los cuales demostraron que el producto de degradación del dicumarol era el ácido salicílico. En virtud de esta observación, los mismos autores pudieron demostrar que las ratas mantenidas en una dieta pobre en vitamina K presentaban intensas manifestaciones hemorrágicas al administrarles salicilato, y que al mismo tiempo la cantidad de protrombina se reducía considerablemente. Después de estas observaciones aparecieron las primeras comunicaciones sobre análogas manifestaciones en el hombre, hasta el punto de que MEYER y HOWARD demostraron que la administración de 5,3 g. de ácido acetilsalicílico, desde tres a once días, era suficiente para disminuir la cantidad de protrombina a la mitad de su cifra normal. Sin embargo, y por lo que respecta al hombre, es preciso señalar que las manifestaciones hemorrágicas después de administrar salicilato son extraordinariamente raras, aunque no obstante en tales enfermos se logre demostrar una disminución en la cantidad de protrombina. De los estudios realizados por BUTT en relación con este problema parece deducirse que el peligro de hemorragia es siempre remoto, a menos que en tales enfermos surgiese una enfermedad que requiriese una intervención quirúrgica. La profilaxis de estos accidentes hemorrágicos se evita fácilmente con la administración de vitamina K, y el mérito de SHAPIRO consiste en haber demostrado que la administración conjunta de un miligramo de vitamina K es suficiente para que no aparezca la hipoprotrombinemia que se origina por la administración de un gramo de salicilato.

Distaba todavía mucho de conocerse el mecanismo de acción de los salicilatos. Para muchos (HOMBURGER, SWIFT, etc.) el salicilato inhibe la precipitación del antígeno por el anticuerpo y posiblemente disminuye también la formación de anticuerpos. El hecho es que, según ha demostrado CAMPBELL, la intensidad del choque anafiláctico disminuye considerablemente por los salicilatos.

Estudios más recientes han podido demostrar que posiblemente la acción del salicilato se realiza en virtud de su capacidad de modificar el fenómeno de DURÁN REYNALS, que antes hemos citado. Corresponde el mérito a GUERRA el haber demostrado que cuando a un conejo se le inyecta hialuronidasa en unión de tinta china la difusión de ésta es muy pequeña si previamente el animal había recibido una cierta cantidad de salicilato. Iguales hechos pudo demostrar en la piel de los sujetos normales, y que la tinta china en los reumáticos se difundía muy ampliamente, en tanto no hubieran recibido una cierta dosis de salicilato, en cuyo caso la difusión se realizaba muy escasamente. La acción del salicilato sobre la hialuronidasa ha sido ampliamente confirmada por muchos autores (MEYER y RAGAN), si bien se vió que los salicilatos carecían de acción inhibitoria sobre la hialuronidasa cuando los experimentos se realizaban "in vitro". Esta aparente objeción a los trabajos que hemos citado ha podido ser aclarada desde el momento que se ha

demostrado que lo verdaderamente activo contra la hialuronidasa no es el salicilato, sino un producto derivado del mismo por oxidación y que recibe el nombre de ácido gentísico. Los salicilatos en el organismo se transformarían en ácido gentísico, que sería el verdaderamente activo contra la acción de la hialuronidasa, hasta el punto de que cuando se realizara la prueba "in vitro" valiéndose de este último ácido, la hialuronidasa resulta también inhibida. De todo esto se deduce que, al parecer, los salicilatos precisan transformarse en el organismo en ácido gentísico, y de esta manera ejercer su acción. El ácido gentísico se puede demostrar en la orina de los sujetos que toman un compuesto salicílico, y KAPP y COBURN han demostrado que los reumáticos que responden bien al tratamiento eliminan por su orina una gran cantidad de ácido gentísico y poco salicilato sin transformar.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se ha introducido en terapéutica el empleo de las sales del ácido gentísico, principalmente la sal sódica (Gentatol del comercio), que poseería sobre el salicilato la ventaja de su menor toxicidad.

No parece, sin embargo, que el ácido gentísico sea el único producto resultante del metabolismo de los salicilatos. Así, LOWENTHAL cree que posiblemente el ácido gentísico se transforme, por oxidación, en carboxy-p-benzoquinona, la cual poseería también acción antirreumática.

El empleo de ciertos productos en los que se asociaba el salicilato a una sulfamida tenía el inconveniente de la acción tóxica de ambos productos, que se ha podido vencer por la combinación de un grupo salicílico con otro de sulfopiridina mediante el grupo azo, resultando así una salicilazobencenosulfamidopiridina, que se encuentra en el comercio con el nombre de Reupirin Faes y que presenta, dentro de una mínima toxicidad, las propiedades ya citadas de ambos compuestos. En España, VEGA ha realizado un estudio sobre los efectos de este producto, del cual se muestra decidido partidario.

Como hemos visto hasta aquí, los avances en el tratamiento del reumatismo poliarticular agudo no han sido muy notables en estos últimos años. Lo más interesante es que un producto que antes se empleaba de manera empírica, como el salicilato sódico, hoy se comprende mejor su acción, y puede decirse que la terapéutica de esta enfermedad ha entrado en un terreno más científico. Pero con todo, lo que pudiéramos considerar como verdadera revolución en este campo es el hecho, demostrado por HENCH y colaboradores, de que el reumatismo poliarticular agudo puede influenciarse beneficiosamente por la administración de una hormona que fabrica el propio organismo. En realidad, con esta terapéutica (compuesto E y hormona corticotropa de la hipófisis o ACTH) lo que nosotros conseguimos es cambiar la reacción del organismo, y por tanto no se trata de un tratamiento etiológico, sino que, fundados en los trabajos antes citados de SELYE, según que por los estímulos predomine la eliminación de las hormonas de la corteza suprarrenal con acción sobre el metabolismo del agua o bien sobre el metabolismo del glucógeno (glucocorticoides), tendremos las condiciones necesarias para la puesta en marcha, en el primer caso, de la reacción reumática. De aquí que la administración a los sujetos con reumatismo poliarticular agudo de las hormonas como el compuesto E o la ACTH, que estimula la formación de la primera, vaya seguida de una remisión de su cuadro clínico. Experimentamente, SELYE

ha demostrado que la artritis por la formalina de la rata puede ser agravada cuando simultáneamente se inyecta a estos animales DOCA, como sustancia de acción similar a la de los mineralo-corticoides, y en cambio se puede inhibir tras el empleo de la cortisona o compuesto E. Un estudio detallado sobre la acción de estos compuestos puede encontrarse en los trabajos publicados en esta misma revista por JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores, SEGOVIA e HIGUERAS, así como en las comunicaciones extranjeras de THORN y colaboradores.

Hasta el presente son todavía pocos los enfermos tratados por este método, pero posiblemente en un futuro no lejano se hayan podido obviar las dificultades técnicas de obtención de estos productos. Las dosis empleadas por HENCH para la cortisona son de 200 mg. diarios, que puede reducirse a 100 mg. en los adolescentes. En todos los casos, a las cuarenta y ocho horas de iniciarse el tratamiento se obtuvo una considerable mejoría sobre las manifestaciones dolorosas, en tanto que la velocidad de sedimentación no bajó a cifras normales hasta pasados los diez días. Estos mismos hechos han podido ser observados por THORN empleando el ACTH, el cual ha podido demostrar que los mismos efectos se consiguen administrando dosis más pequeñas, alrededor de 40 mg. por día. Los enfermos que reciben estas dosis de ACTH, en algunas ocasiones muestran desaparición de los soplos, como ha señalado MASSELL y colaboradores. En algunos casos, incluso la mejoría del proceso reumático persistía hasta catorce semanas después de haber abandonado el tratamiento. McEWEN, usando la cortisona y la ACTH durante treinta y dos días seguidos en tres niños con fiebre reumática con participación endocárdica, obtuvo resultados muy similares a los antes señalados. En todos los casos de los referidos más arriba se demostró una disminución de la gamma globulina y del poder antiestreptolisina O del suero de todos los enfermos que presentaron una respuesta satisfactoria al tratamiento. THORN refiere un caso muy demostrativo de un sujeto de treinta años afecto de un fuerte ataque de reumatismo poliarticular, con pancarditis, y que en el término de doce horas después de la administración de ACTH la temperatura era normal y se pudo demostrar una intensa disminución de la sombra cardíaca por reducción de su pericarditis. El tratamiento, por dificultades en la adquisición de la hormona, sólo pudo ser practicado durante setenta y dos horas, y no obstante ello, el enfermo siguió mejorando, y tres días más tarde se encontraba perfectamente. Sin embargo, otros enfermos no respondieron tan beneficiosamente a una dosis tan pequeña.

En la actualidad todos los autores están de acuerdo en que tanto con la cortisona como con la ACTH mejoran rápidamente la fiebre y las artralgias. En general, la respuesta es tanto más

beneficiosa cuanto que la enfermedad se empiece a tratar más rápidamente. Lo que, no obstante, todavía no es seguro es si con esta terapéutica se podrán evitar las complicaciones circulatorias en aquellos casos en los que el tratamiento se inicie muy precozmente.

La acción íntima de estas hormonas, en virtud de lo cual modifican la reacción reumática, es todavía desconocida. Por lo pronto, SEIFTER ha podido demostrar que la cortisona se opone al efecto de la hialuronidasa, pero es muy posible que su acción se deba a cambios más profundos de índole inmunológica, posiblemente a través de modificaciones en el propio tejido conjuntivo o en la producción de anticuerpos.

El empleo de estas hormonas presenta algunos inconvenientes, puesto que se han citado ya casos en los que han aparecido manifestaciones desagradables como consecuencia de algunas de sus acciones hormonales. Por lo pronto, tras la administración de ACTH, se han referido espasmos de la musculatura lisa intestinal y efectos antidiuréticos que serían debidos a impurezas con otras hormonas de la hipófisis. También son frecuentes las manifestaciones psíquicas en forma de euforia, depresión o manía que se observan tanto con la ACTH como con la cortisona. Con la ACTH tampoco es raro observar fenómenos derivados de la retención de sodio con edema generalizado. El hirsutismo, la pigmentación de la piel, la aparición de acné y de cara de luna semejante al Cushing han sido también referidos como manifestaciones secundarias al empleo de estas hormonas, según la experiencia de SPRAGUE. Por fin, en estos últimos meses, HART y REES han comunicado que la tuberculosis del ratón se agrava considerablemente tras la administración de cortisona en grandes dosis. Posiblemente este efecto se debería a las alteraciones que sobre la reacción de defensa del conjuntivo ejerce la cortisona, y aunque hasta el presente no se conoce nada similar en el hombre, el hecho tiene el interés de llamar la atención sobre algo que podría comprometer el empleo masivo de estas sustancias en la clínica.

#### BIBLIOGRAFIA

- ARJONA, E., ALÉS, J. M. y SEGOVIA, J. M.—Rev. Clin. Esp., 28, 92, 1948.  
COBURN, A. F.—Bull. Johns Hopkins Hosp., 73, 435, 1943.  
DUBOW, E. y SALOMÓN, N. H.—Pediat., 1, 495, 1948.  
GUERRA, F.—J. Pharm. Exp. Therap., 87, 3, 1946.  
HART, P. y REES, R. J. W.—Lancet, 259, 391, 1950.  
HENCH, P. S. y colaboradores.—Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 24, 277, 1949.  
JIMÉNEZ DÍAZ, C. y colaboradores.—Rev. Clin. Esp., 38, 261, 1950.  
LINK, K. P. y colaboradores.—J. Biol. Chem., 147, 463, 1943.  
PITT EVANS.—Proc. Roy. Soc. Med., 43, 206, 1950.  
SELYE, H.—Endocrinology, Montreal, 1948.  
THORN y colaboradores.—New Eng. J. Med., 242, 783, 1950.  
WAKSMAN, B. H.—Medicine, 28, 143, 1949.