

Acerca del mejoramiento del efecto de la estreptomycin mediante las asociaciones medicamentosas

T. Cerviá

Publicado en *Revista Española de Tuberculosis*, 19/8 (543-552), agosto 1950.

El paso gigante que la estreptomycin (E.) representa en el tratamiento de la tuberculosis no ha sido suficiente para resolver ni siquiera parcialmente este problema. En el estado actual de nuestros conocimientos no se puede admitir que la E. agote completamente la infección bacilar, pues voces autorizadas de laboratoristas y clínicos (HAUDUROY, XALABARDER, VACAREZZA, etc.) van afirmando la transitoriedad de sus resultados. Pero, así y todo, las ventajas que ofrece, logrando a veces extraordinarias mejorías, dando lugar a otros tratamientos activos, de otra manera inasequibles, obligan a poner este antibiótico en lugar preferente.

De aquí que se aspire a completar su evidente aunque incompleta acción, asociándola a fármacos que potencien su efecto o eviten sus inconvenientes. La E. encuentra limitada su acción en tres sentidos: 1.º, por su toxicidad; 2.º, por la resistencia bacilar creada ante ella, y 3.º, por su eficacia deficiente.

Por bien conocida, no debemos insistir aquí en que la toxicidad está condicionada por la pureza del medicamento y las dosis empleadas; así como que la resistencia (fenómeno que no es privativo del bacilo tuberculoso y cuyo oscuro mecanismo de producción, como dice PARODI, está ligado a complejos factores físicos, químicos y biológicos) parece depender, en principal grado, de la prolongación del tratamiento. Desgraciadamente, contra la resistencia no podemos reaccionar, como hacemos con la penicilina, elevando la dosis, porque nos lo veda la limitación de la toxicidad ya mencionada. Los fenómenos tóxicos tienen suficiente resalte para ser de fácil observación casi siempre; la resistencia bacilar, de más difícil comprobación, pero que un asiduo control clínico permite sospechar, es fenómeno perfectamente comprobado y admitido, y

sin tener en cuenta el criterio de FANCONI, que aconseja cuando sea necesario no tenerse en cuenta, no hay más remedio que considerarlo como corresponde.

La eficacia no es suficiente, además de por haber sido empleada en procesos en los cuales no puede actuar (proliferativos, destructivos, etc.), por las dos mismas limitaciones anteriormente expuestas, ya que la toxicidad dificulta llegar a dosis eficientes y la resistencia impide prolongar el tratamiento durante el tiempo suficiente para conseguir el máximo beneficio, obligando, con frecuencia, a suspenderlo antes de tiempo o a proseguirlo inútilmente, sin lograr en ambos casos ninguna ventaja y sí algunos inconvenientes.

Es, por tanto, natural que se haya tratado de asociar la E. con medicamentos capaces de obviar estos inconvenientes de las siguientes maneras: 1.^a, consiguiendo igual eficacia a menos dosis del antibiótico; 2.^a, evitando la aparición de la resistencia y permitiendo la prolongación del tratamiento cuanto tiempo sea deseable, y 3.^a, elevando la eficiencia del antibiótico por sumación o multiplicación de efectos.

No es nuestro objeto aludir aquí a la indispensable asociación de la E. con el régimen fundamental higiénico dietético ni a todo el vasto campo, tan rico en posibilidades, que ofrece conjuntamente con la colapsoterapia. Voluntariamente nos contraemos a tratar de las asociaciones medicamentosas empleadas en el sentido más arriba expresado de aumentar sus beneficios terapéuticos.

OTROS BACTERIOSTATICOS

Naturalmente, los primeros a considerar serían los otros medicamentos de análogas propiedades bacteriostáticas. Eliminando algunos en ensayo, los quimioterápicos a ensayar podríamos agruparlos en tres apartados: el grupo de las sulfonas, el PAS y la tiosemicarbazona. De los antibióticos ensayados, ninguno ha tenido todavía importancia práctica.

Dejando aparte la tiosemicarbazona, sobre la que todavía no tenemos referencia en cuanto a su asociación con la E., y cuyo empleo actualmente ensayamos extensamente, nos ocuparemos brevemente de los otros dos apartados.

En el grupo de las sulfonas aconsejadas figuran el Promin (SMITH y McCLOSKEY, COCCHI, CARPI y otros más, principalmente italianos); la Diasona (SLOTKIN), la Sulfetrona (MADIGAN y colaboradores), Sulfona N-acetato (MOESCHLIN y col.), derivados del monogalacturonil (SMITH y col.), etc. Algunos autores suman a esta

asociación, que tiene el inconveniente de la toxicidad general de este grupo de las sulfonas, vitaminas A o D o ambas, atribuyendo algunos, por ejemplo COCCHI, papel importante a esta compleja asociación.

La asociación de la E. con el PAS ha sido también ensayada, primeramente por MOESCHLIN y luego por LEVADITI y VAIZMAN, PARRAF y col., YOUNG y después por muchos más.

La asociación de alguno de estos fármacos con la E., e incluso de dos de ellos (por ejemplo, KARLSON y col. la asocian con el PAS y el Promin), para unos autores se suman los efectos, para otros se multiplican; otros, en cambio, estiman que sólo debe practicarse la asociación cuando exista justificación, bien sea la necesidad de mantener un efecto reduciendo la dosis de E. o bien actuando contra una resistencia ya definida. Unos prefieren dosis normales de E. y pequeñas de sulfona para prevenir la resistencia (RISTELLI); otros, en cambio, dosis normales de PAS y pequeñas de E. (YOUNG, KARLSON y FELDMAN, BLOCH y col., etc.); algunos no emplean la asociación hasta no presentarse la resistencia (TESSIER); quienes eligen el PAS y repudian por su toxicidad las sulfonas (BOGEN), etc. LEHMAN, refiriendo la experiencia escandinava sobre el asunto, dice que CARSTENSEN y SODERHJELM usan el PAS continuamente y con cortas etapas la E.; como WESTERGREEN habla de las ventajas de ir cambiando estas drogas, y como KISTERSEN, en sus cavitaris avanzados, obtiene en bastantes casos efectos favorables asociando la E. al PAS y a la penicilina. Entre nosotros, GONZÁLEZ MARTÍN preconiza la asociación E. y PAS, este último en inyección endovenosa. En el último *raport* de la American Trudeau Society (marzo, 1950) se aconseja calurosamente también esta asociación, pues permite prolongar los tratamientos sin resistencia hasta noventa a ciento veinte días, en lugar de la hasta hace poco pauta general de unas seis semanas como máximo. Según este *raport*, esta sería la principal indicación del PAS.

No insistimos más en esta asociación por haberlo ya hecho entre nosotros, en fecha reciente, nuestro colega URGOITI; pero queda sentado la ventaja que su empleo reporta, puesto que: 1.º, obvia el inconveniente de la toxicidad, al permitir emplear menos dosis de la E. o discontinuamente; 2.º, aumentar el poder bacteriostático de la E. por sumación por lo menos de sus respectivos efectos, y 3.º, evitar o al menos retardar la aparición de la resistencia, ya que, como dicen SÁENZ y CANETTI, según ley biológica comprobada por MIDDLEBROOK y YEGIANS, la probabilidad de encontrar un gene resistente es de una sobre 10^{12} .

Contra lo dicho anteriormente, estimamos que esta asociación debe establecerse inicialmente, pues una vez presentada la resistencia, queda exclusivamente el poder bacteriostático de la segunda droga solamente, teniendo, además, la impresión de su relativo poco efecto en este sentido.

DISOLVENTES DE LA CEPA CERA DEL BACILO

Con esta pretensión se han empleado los dos siguientes tipos de fármacos.

El aceite de chaulmoogra ha sido preconizado por GERLACH, por FERRARI y otros, utilizándose en la tuberculosis urinaria en combinación con la E., así como localmente en la tuberculosis laríngea, SLOTKIN y col. asocian la E. y el aceite de chaulmoogra con la diasona.

También se han empleado en este mismo sentido los factores litotróficos del tipo de la colina (por vía bucal) y de la metionina (por vía venosa). Así lo ha propuesto GODWARD. ALVAREZ-SALA y NAVARRO recogen en su trabajo esta misma sugerencia.

TARAGLIO propone una asociación compleja de E. con PAS, colina y vitamina K.

HEPARINA

Con objeto de impedir la formación de adherencias fibroplásticas que impidan el acceso de los antibióticos a las lesiones meníngeas, tanto ST. HILL y col. como PARAF y los suyos emplean la heparina, estos últimos como disolventes del PAS.

REACTIVADORES DEL PROCESO

Partiendo del concepto de que la E. es tanto más eficaz cuanto más agudo y, por tanto, exudativo es el proceso, algunos autores han tenido la idea de extender el uso del antibiótico a las formas crónicas de la tuberculosis pulmonar, mediante la reactivación de las mismas.

El fármaco más indicado en este sentido es el yoduro, puesto que hace ya bastantes años JOBLING y PETERSEN observaron que éste neutraliza las propiedades fermentoinhedoras de los ácidos grasos no saturados en el material caseoso, liberando de esta manera los bacilos que reaparecen en los esputos.

Hace poco tiempo, WOODY y AVERY han ensayado en la tuberculosis de los cobayas la combinación del yoduro con la E. con resultados sorprendentemente favorables, ostensiblemente superiores a los conseguidos con la E. sola. CROCINA, que anteriormente y con el mismo propósito había ideado emplear la crisoterapia, más recientemente, junto con KUCIUKIAN, sugiere el empleo en casos seleccionados de yoduro o tuberculina, publicando una nota previa con unos casos, a nuestro juicio, poco convincente.

ACTUACION SOBRE EL TERRENO

Indudablemente, en tuberculosis, como en cualquier otra enfermedad infecciosa, no todo es el agente responsable (el bacilo) ni su acción contra él. El terreno (el sujeto paciente) juega también un papel que debe tenerse siempre presente, puesto que al fin y al cabo su comportamiento es decisivo. Veamos rápidamente algunos de los muchos aspectos que nos ofrece esta cuestión.

Vitaminas.—Las vitaminas A y D, empleadas tan pródigamente y no siempre de manera completamente justificada, gozan a partir de COCCHI de aceptación en su empleo simultáneo con la E. al partir de la idea de la toxicidad de esta última y, por tanto, de bajar dosis, reforzándola con una sulfona y estas dos vitaminas.

Por otra parte, la vitamina D, empleada entre nosotros en los pulmonares, por NOGUERA TOLEDO, entre otros, goza de gran predicamento actualmente, y a partir de CHARPY, en el tratamiento de las tuberculosis cutáneas.

BISOLINO asocia los extractos hepáticos, mejorando la tolerancia.

Antihistamínicos.—Partiendo del indudable matiz alérgico de determinados fenómenos y lesiones tuberculosas, precisamente los más precoces, JUDD y HENDERSON han aplicado los antihistamínicos a la tuberculosis pulmonar, con evidentes aunque transitorias mejorías, especialmente en las formas hiperérgicas exudativas, tanto menores cuanto más productivo sea el proceso. También comprobaron una disminución transitoria de la sensibilidad cutánea a la tuberculina. Estos autores sugieren como adecuada la asociación del poder antialérgico de los antihistamínicos con el bacteriostático de la E.

Tengamos en cuenta, por otra parte, que es conocido desde FELDMAN y HINSHAW el fenómeno de la negativación a la tuberculina del 30 por 100 de los cobayas tratados con la E., fenómeno que, entre otros, han comprobado posteriormente HAUDUROY y Ros-

SET trabajando con B. C. G. PARTEARROYO y col. también han comprobado la atenuación de la alergia con la E.

Posteriormente, MILLNER y HURST comunican no encontrar con los antihistamínicos sino alguna mejoría en ciertos casos, sin modificación radiológica apreciable, proponiendo nuevos estudios. En Las Palmas, en cambio, GAVILANES está ensayándolos en el tratamiento de ciertas formas de la tuberculosis con resultados ciertamente alentadores.

A nuestro conocimiento no han llegado aún los resultados de la asociación de la E. con los antihistamínicos, salvo para combatir los síntomas tóxicos debidos a la misma E. (BIGNALL y CROFTON).

Compuestos de azufre.—El azufre tiene una vieja tradición antituberculosa nunca completamente olvidada. Como XALABARDER (el más destacado defensor actual de la sulfoterapia) hace presente, la crisoterapia no tuvo ningún valor hasta que al oro se le añadió un radical azufrado, y según los cuidadosos estudios de este autor catalán, sólo a este radical debe su discutible acción la crisoterapia, no con la ayuda, sino a pesar del tóxico metal áurico que le acompaña.

En nuestras Patria, en estos últimos tiempos, a este tema de la modificación del terreno como medio antituberculoso, se ha reiterado la atención (CODINA-SUQUÉ, NAVARRO-GUTIÉRREZ, VILAR-SÁNCHEZ, MARZOA, etc.). Las ideas de ORIOL sobre la oxigenación orgánica como factor favorecedor del desarrollo del proceso tuberculoso van bien con el empleo de cuerpos reductores para dificultarla. Un gran grupo de tuberculosos (el tercero de los que hace CODINA-SUQUÉ) que, sin ser terminales, no tienen un tratamiento activo definido, podrían ser tributarios de él.

El clásico tiosulfato ha sido superado por un nuevo preparado, el tritronato sódico, que se presenta disuelto al 2,5 por 100 y estabilizado en un sistema tiosulfato-sulfito al 7 por 100. Su elevado poder reductor, la velocidad de su poder de difusión, el poder floculante sobre los sueros tuberculosos resorcinados, su capacidad excitadora del sistema retículoendotelial y, sobre todo, su gran capacidad antiexudativa y antialérgica (ya de antiguo conocida en todos los tiosulfatos), le hacen especialmente aconsejable en las formas exudativas de la tuberculosis. En este sentido se han publicado entre nosotros varios trabajos a partir de XALABARDER (BLAJOT, CASTELLÓ, CASTRO, PÉREZ, HERVADA, CERVÍÁ y col., etc.).

Después de un tiempo prudencial de experimentación clínica, XALABARDER hace notar que tanto el tritronato como la E. vienen teniendo indicaciones similares: la fase exudativa, a pesar de ac-

tuar el primero sobre el organismo y el segundo por bacterios-tasis.

Posteriormente se ha visto que la E. no tiene exclusivamente toda su acción *in vivo* por sí misma y que, según STEENKEN y PRATT, este antibiótico actúa en conjunción con el organismo, jugando papel importante en los resultados conseguidos el grado de resistencia y defensas orgánicas, pues es más bacteriostático que bactericida (SASANO).

Por otra parte, el mismo XALABARDER viene a probar que el tritionato tiene evidentes propiedades antibióticas superponibles a las de la E., aunque evidente en mucho menor grado, puesto que requiere mayores concentraciones para evidenciar este fenómeno. Esto concuerda con otras adquisiciones recientes (LAWSON, KINGERY, WELD y GUNLHER, etc.) todavía sin aplicación, en las cuales no entraremos.

Partiendo de estas bases, nosotros hemos ensayado el empleo simultáneo de la E. (vía intramuscular) con un tioderivado (generalmente un triotionato sódico por vía intravenosa, otras el tiosulfato sódico intramuscular), encontrando que: 1.º, son perfectamente compatibles, y 2.º, que durante estos tratamientos no se presentó ningún signo de intolerancia a la E., sospechando si esta asociación podría favorecer la tolerancia al antibiótico, al menos en sus efectos alérgicos. No obstante, todavía no hemos podido formarnos un juicio definitivo sobre el posible refuerzo que experimenta en su acción la E. ni sobre otros extremos.

CONCLUSIONES COMENTADAS

De todo lo expuesto se deduce la posibilidad y conveniencia de asociar a la E. algunos medicamentos que pudieran mejorar en uno u otro sentido su acción. En tanto no se disponga de otro antibiótico que supere la acción de la E., es necesario prestar atención a este tipo de asociaciones. Es un capítulo todavía en construcción y hacen falta muchos estudios, observaciones y ensayos para perfilarlo de manera aceptable.

En el estado actual de nuestros conocimientos consideramos aconsejable el siguiente tipo de asociación.

1.º La E.

2.º Otro bacteriostático (de elección el PAS o acaso también la tiosemicarbazona; las sulfonas se podrían emplear preferentemente el promizol, en defecto de los otros mencionados; empleados con

prudencia, ninguno de los por nosotros ensayados ha producido trastornos tóxicos importantes).

3.º Un tioderivado (de elección el tritronato sódico intravenoso).

4.º Vitaminas A y D.

Las dosis más adecuadas para cada uno de estos fármacos no están todavía bien precisadas. Nosotros usamos las dosis *standard* usuales. De E., un gramo diario (medio cada doce horas o, siguiendo normas más recientes, de una sola vez) durante treinta como mínimo, procurando prolongar el tratamiento durante noventa o más días, a menos que los resultados aconsejen suspenderlo antes. El PAS, 12 gramos al día, divididos en cuatro tomas, hasta tomar un kilogramo o mejor un kilogramo y medio. De tritronato sódico, las 10 inyecciones intravenosas diarias; luego, de 10 a 30 alternas, y luego, una cada tres o cuatro días, hasta completar unas 60, 80 ó más inyecciones. La vitamina A, 100.000 unidades intramusculares dos veces en semana, y luego una vez en semana, y de vitamina D. un millón de unidades intramusculares mensualmente, las dos primeras dosis con dos semanas solamente de intervalo. En caso de mielitis o meningitis, el esquema es el mismo, pero doblando la dosis de la E. y usando pequeñas dosis intrarraquídeas los primeros días solamente. Claro que este patrón de tratamiento es costoso y en demasiados enfermos no pasa de una aspiración su aplicación. Precisamente las modificaciones que constantemente nos imponen las circunstancias podrán algún día indicarnos alguna otra pauta más eficaz, pues todo cuanto hemos dicho tiene sólo carácter provisional y sujeto a muchas variaciones.

De todas maneras sentimos la grave responsabilidad de la indicación de la E. y de su manejo, pues se trata de arma poderosa, aunque menos de lo que esperábamos de ella, que generalmente sólo podemos usar con plena eficacia una sola vez en cada enfermo, y debemos emplearla con el propósito de obtener el máximo beneficio en cada caso en provecho del paciente y el mínimo de perjuicio para todos que nos van indicando ya los enfermos en que el antibiótico es inoperante, portadores de cepas resistentes y testigos muchas veces de tratamientos previos sin justificación en su indicación ni en su técnica.

RESUMEN

Con objeto de mejorar los resultados obtenidos con la E. se revisan las asociaciones medicamentosas ensayadas con diferentes propósitos, adoptándose provisionalmente su empleo simultáneo con otros bacteriostáticos (de elección el PAS o acaso el tiosemicarba-

zona) un tioderivado (de preferencia el tritionato sódico). Se insiste en la responsabilidad que entraña la indicación y técnica de la estreptomycinoterapia de la tuberculosis.

Tenerife, abril 1950.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ALVAREZ-SALA y NAVARRO: «Revista Clínica Española», 29, 370, 1948.
AMERICAN TRUDEAU SOCIETY: «American Review of Tuberculosis», 61, 436, 1950.
BIGNALL y CROFTON: «British Medical Journal», 1, 13, 1949.
BISSOLINO: «Minerva Médica», 40, 469, 1949.
BLAJOT: «Medicina Clínica», 5, 217, 1947.
BLOCH, VENNESLAND, EBERT y GOMORI: «American Rev. of Tub.»., 40, 469, 1949.
BOGEN: «Disease of the Chest», 16, 761, 1949.
CARPI, POZZI y SAYA: «Ospedale Maggiore», 36, 263, 1949 (en *Excerpta*).
CASTRO: «Revista Clínica Española», 29, 169, 1948.
CERVILÁ, LUELMO, SÁEZ y CHINEA: «Trab. Disp. y Sanat. Antitub.»., Tenerife, 8, 215, 1948.
CHARPY: «Ann. Dermat. et Syphyl.»., 3, 331, 1943.
COCCHI: «Rivista di Clinica Pediatrica», 45, 378, 1947.
— Idem, 46, 208, 1948.
CODINA SUQUÉ: «Revista Española de Tuberculosis», 17, 173, 1948.
FANCONI y LOEFFLER: «Streptomycin and Tuberkulose», Basilea, 1948.
FELDMAN y HINSHAW: «American Rev. of Tuberc.»., 55, 428, 1947.
FEBRERIH «Policlínico» (sez, prat.), 55, 161, 1948.
GAVILANES: «Sesiones Clín. Hosp. San Martín», Las Palmas, 1950.
GEILACH y van LAKERSEN: «Nederl. Tijdschr. voo Genesk.»., 4, 3.091, 1947 (en *Excerpta*).
GODWARD: «American Review of Tuberculosis», 55, 412, 1947.
GONZÁLEZ GARCÍA: «Rev. Esp. de Tubc.»., 18, 255, 1949.
GONZÁLEZ MARTÍN: «Revista Clínica Española», 33, 133, 1949.
HAU UROY: «Schweiz. Zeitschr. f. Tuberk.»., 5, 334, 1948.
HAUDUROY y ROSSET: «Revue de la Tuberculose», 13, 895, 1949.
HERNÁNDEZ ROMERO y BOSCH: «Medicamenta», 9, 233, 1948.
JOBLING y PETERSEN: «Journal of Experimental Medicine», 19, 383, 1914.
JUDD y HENDERSON: «Annals of Allergy», 7, 306, 1949.
KARLSON, PFUETZ, CARR, FELDMAN y HINSHAW: «Proc. Staff Meet. Mayo Clinic.»., 24, 85, 1949.
KARLSON y FELDMAN: «Proc. Staff Meet. Mayo Clinic.»., 24, 510, 1949.
LEHMAN: «Diseases of the Chest», 16, 684, 1949.
LINCOLN, KIRMSE y DE VITO: «Journal of A. M. A.»., 136, 593, 1948.
LINCOLN y KIRMSE: «Lancet», 1, 767, 1949.
MADIGAN, SWIFT, BROWNLIE y WRIGHT: «Lancet», 2, 897, 1947.
MARZOA: «Revista Española de Tuberculosis», 17, 485, 1949.
MIDDLEBROOK y YEGIAN: «American Rev. of Tuberculosis», 54, 553, 1946.
MILNER y HURST: «Diseases of the Chest», 16, 870, 1949.
MOESCHLIN y SCHREINER: «Schweiz. Med. Wochen.»., 79, 117, 1948.
MOESCHLIN, JACCARD y BOZZABARO: «Helvetica Medica Acta», 15, 535, 1948.
NAVARRO GUTIÉRREZ: «Revista Española de Tuberculosis», 17, 265, 1948.
ORIOI ANGUERA: «Terreno y bacilo en tuberculosis», Barcelona, 1946.
PARAF, DESBORDES y PARAF: «Bull. Mem. Coc. Med. Hôp.»., 65, 57, Paris, 1949.
PARODI: «Revue de la Tuberculose», 13, 889, 1949.

- PARTEARROYO, RODRÍGUEZ, BETHENCOURT y BERNALDO DE QUIRÓS: «Revista Española de Tuberculosis», 18, 145, 1949.
 PÉREZ HERVADA: «Galicia Clínica», 105, 1448.
 PRATT y STEENKEN: «American Rev. of Tuberc.», 59, 674, 1949.
 RISTELLI: «Giornali Clinica Medica», 29, 606, 1948 (en *Excerpta*).
 SÁENZ y CANETTI: «Revue de la Tuberculose», 13, 746, 1949.
 SASANO: «American Review of Tuberculosis», 59, 461, 1940.
 SLOTKIN y SPENGER: «New York State Journal of Medicine», 49, 639, 1948.
 SMITH y McCLOSKEY: «Public Health Rep.», 60, 1.129, 1945.
 SMITH, McCLOSKEY y JACKSON: «American Rev. of Tuberc.», 56, 366, 1947.
 ST. HILL, RILEY y GIFFORD: «Journal of Clin. Path.», 1, 157, 1948.
 STEENKEN y PRATT: «American Review of Tuberculosis», 59, 664, 1949.
 TARAGLIO: «Minerva Medica», 40, 482, 1949.
 TESSIER: «Journal de Medecina de Bordeaux et du Sud-Ouest», 126, 22, 1949 (en *Excerpta*).
 URGOITI: «Revista Española de Tuberculosis», 19, 89, 1950.
 VACCAREZZA: «Revista de la Asoc. Med. Argentina», 30, 471, 1940.
 VILAR SÁNCHEZ: «Revista Española de Tuberculosis», 17, 307, 1948.
 — — Idem, 17, 695, 1948.
 VILLALOBOR y XALABARDER: «Clínica y Laboratorio», 45, 127, 1948.
 WELD y GUNTHER: «Journal of Experimental Medicine», 85, 531, 1947.
 WOODY y AVERY: «Science», 108, 501, 1948.
 XALABARDER: «Publ. Instituto F. Moragas», 4, 163, 1941.
 — «Anales de Medicina», 34, 343, 1947.
 — «Publ. Instituto F. Moragas», 8, 43, 1949.
 — «Medicina Clínica», 13, 328, 1949.