

UNIVERSIDAD NACIONAL DE MEXICO
ESCUELA DE GRADUADOS

T E S I S

PARA EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS
DE

FRANCISCO GUERRA Y FEREZ-CARRAL

B. C. & L. (SANTANDER), P. E. C. (CAMBRIDGE),
M. M. (MADRID), M. Sc. (YALE) Y M. C. (MÉXICO).

LA RESPUESTA DE LA ARTRITIS EXPERIMENTAL
CON DIVERSOS NIVELES DE INTEGRACIÓN
FARMACOLÓGICA.

México, D. F.
1952.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Francisco y Jaime.

Si fata obstant, gaudeamus igitur laborando.

I

INTRODUCCION

Las acciones experimentales y clínicas de la cortisona y la hormona adrenocorticotrópica han contribuído a aclarar ciertos aspectos fundamentales de las enfermedades colágenas y el modo de acción de algunos medicamentos en los síndromes defensivos mesenquimatosos, como la reacción de alarma y el síndrome de adaptación.

Para Enrich (1952), la denominación de enfermedades colágenas difusas procede de los trabajos de Klemperer, Pollack y Baehr (1942), sobre el lupus eritematoso y el escleroderma; síndromes donde se presentan alteraciones colágenas caracterizadas por una degeneración fibrinoide. Los mismos autores incluyen en este grupo, además del lupus eritematoso diseminado y el escleroderma generalizado, la fiebre reumática, la artritis reumatoide, la dermatomiositis, la periarteritis nodosa y la enfermedad del suero. La unidad patológica fundamental de estos padecimientos, cuya lesión patognomónica en las articulaciones, el corazón y el tejido conectivo se inicia con el nódulo granulomatoso típico de Aschoff, había sido percibida con anterioridad bajo un aspecto diferente por Klinge (1933), quien por sus caracteres dedujo se trataba de una reacción alérgica y agrupó sus formas clínicas bajo la denominación de enfermeda-

des alérgicas, patérgicas o hiperérgicas. Con esta visión patológica, el concepto alérgico de los padecimientos colágenos colocaba en segundo término importantes aspectos clínicos y terapéuticos, como la etiología infecciosa, los caracteres histológicos del mesénquima, las reacciones nerviosas, hormonales y enzimáticas que surgen ante el estímulo infeccioso, antigénico o simplemente de alarma, puesto en juego por el organismo, y por otro lado, limitaba en mucho las posibilidades terapéuticas de los padecimientos.

La importancia práctica de un concepto integral de las enfermedades colágenas que considerara todos estos aspectos, comenzó a precisarse cuando se demostró (1946), que el medicamento antirreumático por excelencia, el salicilato de sodio, actuaba precisamente sobre el terreno colágeno modificando las reacciones enzimáticas típicas del mismo, efecto que hoy se asigna como fundamental a la cortisona o indirectamente a su promotora la adrenocorticotropina. Ya entonces Guerra y Robles Gil (1946 y 1947), indicaron como inhibía el salicilato de sodio la difusión de la hialuronidasa en el tejido conectivo, las mayores áreas de difusión de los individuos con reumatismo poliarticular agudo en comparación con los normales, la poca influencia del salicilato en la artritis reumatoide debido a la pobre respuesta hormonal, e inclusive reacciones hiperérgicas a la hialuronidasa en un caso post-reumático de corea. Aunque la interacción entre el salicilato y la hialuronidasa no puede reproducirse *in vitro* debido a la intervención de factores nerviosos y hormonales que se exponen más adelante, la reacción fué confirmada fundamentalmente por varios investigadores y ha venido a ser utilizada como una técnica experimental patrón para el estudio de los demás agentes antirreumáticos, inclusive los metabolitos del ácido salicílico como los gentisatos, y los corticoides; clínicamente la técnica de la hialuronidasa ha sido utilizada por Holborow y Keech (1951), y Mahaux (1952), en la piel de los enfermos con reumatismo poliarticular agudo para observar el efecto del tratamiento con adrenocorticotropina y

cortisona, y por Mahaux y Steienlet (1951), que utilizan la hemoglobina como indicador coloreado para la hialuronidasa, durante el tratamiento de la artritis reumatoide y el lupus eritematosos con iguales agentes terapéuticos.

Las enfermedades colágenas se desarrollan en el tejido mesenquimatoso que está constituido por los fibroblastos, la sustancia fundamental y las fibras conectivas; Meyer (1947), ha demostrado químicamente que el material conectivo está formado por mucopolisacáridos del tipo del ácido hialurónico, el condroitinsulfúrico y sus derivados. Klemperer (1950) ha mantenido que la génesis colágena de los mucopolisacáridos y sus precursores sanguíneos radica en los fibroblastos, aunque el trabajo de Asboe-Hanse (1952), parece demostrar que son segregados por las células cebadas de Ehrlich. En cualquiera de los casos, los estudios experimentales y las observaciones clínicas han puesto de manifiesto la participación del ácido ascórbico en la síntesis de la sustancia colágena; este hecho ha sido relacionado últimamente por Seifter (1952), con la similitud que existe entre la constitución química de la vitamina C y el anillo de cinco átomos de carbono de los corticosteroides; además es manifiesto el agotamiento del ácido ascórbico suprarrenal durante la síntesis de las hormonas corticales. Bywaters, Holborow y Keech (1951) utilizando la difusión dérmica de colorantes después de la acción enzimática de la hialuronidasa, encontraron que en el reumatismo y la artritis reumatoide se alarga el tiempo de la reconstrucción colágena.

Las reacciones bioquímicas mesenquimatosas de mayor importancia fisiopatológica son las degradaciones del ácido hialurónico y del condroitinsulfúrico resultante de la acción de la hialuronidasa. Esta parece ser una mezcla de varias enzimas que en unos casos despolimerizan largas cadenas moleculares, mientras que en otros hidrolizan el ácido aldobiónico. Las hialuronidasas difieren inmunológicamente entre sí según su procedencia; su acción, como ha revisado recientemente Durán-Rey-

nals (1950), se modifica por la existencia de antihialuronidasas, unas específicas como la heparina y otras inespecíficas cuya naturaleza es oscura todavía. En las enfermedades colágenas, se encuentra elevado el inhibidor inespecífico de la hialuronidasa que con la administración de la cortisona y la adrenocorticotropina regresa a la niveles sanguíneos normales. También se han descrito factores hormonales que, bien por acción directa sobre el tejido colágeno o la hialuronidasa, modifican los efectos de ésta; Hayes y Bridgman (1951) encontraron que cuando se aplica localmente progesterona o desoxicorticosterona se acentúa la actividad de la hialuronidasa; por otro lado, diversos investigadores (1950), han señalado que la hormona tirotrópica y las gonadotrópicas de la hipófisis y la testosterona estimulan indirectamente la formación conectiva, mientras que la cortisona y la adrenocorticotropina la inhiben.

Generalmente se acepta la dependencia directa o indirecta del reumatismo poliarticular agudo con el estreptococo hemolítico A, productor de hialuronidasa, entre otros hechos, por la elevación de los valores antiestreptohialuronidasa en el suero de los reumáticos. Además, durante la fiebre reumática se elevan en forma muy significativa tanto los mucopolisacáridos como el inhibidor inespecífico de la hialuronidasa como una manifestación de la agresión al meséquima. Aunque se desconoce todavía la verdadera etiología de la artritis reumatoide, creyéndose en un origen metabólico o motivada por el síndrome de adaptación ante la tensión física o psicológica, sin que se observen en ella títulos altos en la producción de anticuerpos contra los productos segregados por el estreptococo hemolítico A, se encuentra sin embargo, una elevación serológica del inhibidor inespecífico de la hialuronidasa, y algunos estudios del líquido sinovial en esta enfermedad indican que el exceso de ácido hialurónico y su gran despolimerización se debe a una alteración de la síntesis de los mucopolisacáridos. En las experiencias de numerosos investigadores como Hankanson y Luft (1949), Ragan, Crokoest y Boots (1949), Dorfman y Moses

(1950), Good y asociados (1951), Henstell y Freedman (1951), Cole y Holden (1951) y Adams y colaboradores (1951), cuando se tratan con adrenocorticotropina o cortisona el reumatismo poliarticular o la artritis reumatoide, paralelamente con la desaparición de los síntomas clínicos desciende en unos diez a quince días hasta los niveles normales el inhibidor de la hialuronidasa, aunque los polisacáridos sanguíneos solo se normalizan pasados unos tres meses.

Como se deduce de la revisión de Rackemann (1951), sobre el uso de la adrenocorticotropina y la cortisona en el asma y otras manifestaciones alérgicas, ha vuelto a tener actualidad la concepción un tanto olvidada de Klinge (1933). Recientemente se ha insistido sobre la indudable participación alérgica en la patogenia de la fiebre reumática, pues, existe en ella una hipersensibilidad a los alérgenos estreptocócicos, reacción que se amortigua con la administración de la adrenocorticotropina, la cortisona y hasta cierto límite, con el ácido ascórbico. Brown y colaboradores (1951), en sus estudios sobre el mecanismo de la reacción antígeno-anticuerpo en las enfermedades reumáticas llegan a la conclusión de que éstas son el resultado de una reacción hipersensible y sugieren que tanto la cortisona como la adrenocorticotropina actuarían en estos padecimientos por un bloqueo de la reacción. Se han realizado en este sentido numerosos trabajos experimentales que requieren una cuidadosa interpretación; por una parte, Carryer y Code (1950), estudiando el efecto de la cortisona sobre la liberación de histamina en reacciones hemolíticas *in vitro*, vieron que no influía sobre ella, Grabar, Benacerraf y Biozzi (1951), tampoco observaron con la cortisona protección en el choque anafiláctico pasivo del cobaya, y Ungar (1951), encontró que tanto la adrenocorticotropina como la cortisona parecen acelerar la reacción fibrinolisis-antifibrinolisis; de otra parte Grob (1952), señala, que en el hombre, ambas hormonas aumentan la excreción urinaria de histidina y de histamina, Smith (1951) que tienen una acción antihistamínica *in vitro* potenciada por la acetilcolina, Nelson

(1951), que aunque la cortisona no protege al útero de cobaya sensibilizado, sí inhibe la respuesta del músculo liso, Halpern y asociados (1951), como aumenta la cortisona la recuperación del título de anticuerpos después de la inyección sensibilizante de ovoalbúmina en el conejo, y Tillotson (1951), la inhibición del fenómeno de Arthus en el conejo con la cortisona. Son particularmente importantes los trabajos de Rich, Berthrong y Bennett (1950), y los de Bennett y asociados (1951), quienes estudiando los efectos de la cortisona sobre las lesiones cardiovasculares y renales producidas mediante la hipersensibilidad anafiláctica con suero de caballo en conejos, encontraron que esta hormona protege en forma significativa a los animales y evita, al igual que la adrenocorticotropina, la aparición de lesiones cardíacas, glomerulonefritis y periarteritis nodosa; aún más específica para demostrar la acción hormonal en la alergia reumática es la experiencia de Long y Favour (1950), al encontrar como la adrenocorticotropina y la cortisona apagan la reacción de hipersensibilidad al estreptococo hemolítico β y a la tuberculina, estudios todos que como los de Goth, Holman y Copenhagen (1952), señalando como inhibe la cortisona la reacumulación de histamina durante la hipersensibilidad experimental protegiendo a la mitad de los animales frente al choque anafiláctico, vienen a confirmar las ideas de Dougherty (1951), acerca de la relación entre las hormonas de la corteza suprarrenal y los estados alérgicos.

La relación entre el terreno mesenquimatoso y el engarce hormonal de la adenohipófisis y la corteza suprarrenal ha venido a proyectarse desde la alergia y las enfermedades colágenas hasta la participación histamínica en el síndrome de adaptación por constituir el primer eslabón en la reacción de alarma que posteriormente va a producir las alteraciones colágenas. Selye (1951), ha demostrado en el curso de sus estudios que ante una agresión cuyo carácter puede ser variable, como el frío, un traumatismo, el dolor, la tensión física y la psicología, el organismo responde según un esquema inespecífico semejante, primero con

una reacción violenta de alarma, seguida de una fase más lenta y prolongada donde se obtiene la adaptación, para concluir en el agotamiento cuando se pierde la adaptación adquirida. La reacción de alarma se inicia periféricamente en el traumatismo con la secreción de histamina y, como ha demostrado Gordon (1950), al valorar los impulsos nerviosos aferentes que transmiten el estímulo histamínico en los traumatismos hasta que finalmente se producen las respuestas cortico-suprarrenales, cuando se desnerva la extremidad lesionada, disminuye la descarga suprarrenal de ácido ascórbico. El impulso nervioso parece integrarse tanto en la medula suprarrenal que responde con la secreción de adrenalina, como en los centros cerebrales, donde va a engarzarse con estímulos hipotalámicos. Long (1950), ha sostenido que la secreción hipofisaria, y posteriormente la córtico-suprarrenal, depende de la secreción refleja de adrenalina, con poca intervención hipotalámica, como parecían indicarlo las observaciones de Uotila (1939), quien seccionando el tronco hipofisario no obtenía variaciones en la secreción de adrenocorticotropina con el frío, y las de Cheng y asociados (1949), quienes usando la técnica del agotamiento del ácido ascórbico adrenal encontraron que la sección del tallo hipofisario no inhibía la descarga de adrenocorticotropina. Sin embargo, los estudios de Harris (1948), Hume (1949), White (1950), De Groot y Harris (1950), y Hume y Wittenstein (1950), dejan pocas dudas acerca de que, además de una conexión nerviosa intacta entre el área lesionada y el cerebro es necesario un hipotálamo intacto para la secreción hipofisaria de la adrenocorticotropina. Para Ingle (1951), y otros investigadores la secreción hipofisaria está bajo control hipotalámico, sea mediante el estímulo nervioso o el humoral por los vasos portales del tallo hipofisario; Sayers y Sayers (1948), creen que solo existe una hormona hipofisaria, la adrenocorticotropina, la cual estimula la secreción de una mezcla de esteroides corticales, cuya acción reproduce los cambios histológicos y químicos que ocurren en la zona reticular y fascicular de la corteza suprarrenal ante la tensión. Sayers (1950), Long (1950), McDermott y asociados

(1950), y otros investigadores, están de acuerdo en aceptar que la secreción de corticoides por la corteza suprarrenal debido al estímulo hormonal hipofisario tiene dos fases independientes o consecutivas, una autónoma debida a la adrenalina cuya rapidez indica su carácter de reflejo nervioso y otra metabólica regulada por la propia adenohipófisis que interpreta las necesidades tisulares de corticoides según los niveles de éstos en la sangre. Tanto el traumatismo físico como la tensión psíquica van a estimular, por el mecanismo citado, la secreción de los corticoides que son utilizados por los tejidos mesequimatosos.

Teniendo en cuenta la diversidad de factores alérgicos, enzimáticos, nerviosos y hormonales que intervienen en la patología mesenquimatososa, en el presente trabajo se valora cuantitativamente la influencia de varios agentes sobre un síndrome experimental que posee el carácter de reacción de alarma y de lesión artrítica, en donde el organismo utiliza un mecanismo defensivo común a las enfermedades colágenas y el síndrome de adaptación y en donde también existe la participación histamínica, con el fin de obtener una información farmacológica que permita deducir su indicación terapéutica.

II

METODOS

Las técnicas experimentales utilizadas para la determinación de la actividad de los agentes terapéuticos en las enfermedades colágenas han sido agrupadas por O'Neill y colaboradores (1951), según se refieran a: i) La actividad antihialuronidasa medida por la difusión dérmica en el ratón o el conejo, preferida por Opsahl (1949), que constituye una aplicación de la técnica diseñada por Guerra (1946), en forma de bloque latino de 2 x 2 para la demostración de la propia actividad antihialuronidasa del salicilato de sodio en el conejo; ii) La artritis y periartitis plantar formalínica de la rata descrita por Selye (1949), que produce una reacción inmediata intensa y otra residual de evolución más lenta; iii) El agotamiento del ácido ascórbico adrenal como consecuencia de su utilización durante la respuesta a la reacción de alarma o al agente terapéutico, sugerida por Sayers, Sayers y Woodbury (1948); y iv) La inhibición de la reacción anafiláctica a la ovoalbúmina en la rata empleada también por Selye (1949).

Habría que añadir a las técnicas anteriores algunas variaciones como: v) La artritis anafiláctica producida por Ungar, Damgaard y Weinstein (1951), mediante la inyección intraarticular de ovoalbúmina en el cobaya; vi) Las modificaciones in-

ducidas al fenómeno de Arthus en el conejo utilizadas por Seifter y colaboradores (1950), Rich y colaboradores (1950), Tilletson (1951), Humphrey (1951), y Stuart (1951); vii) La capacidad antiflogística frente a la inyección intradérmica de histamina en el ratón adrenalectomizado, sugerida por Schneebeli y Dougherty (1951), la inflamación ocular experimental de Woods y Wood (1951), o la respuesta local a la inyección de aceite de croton en la piel del conejo empleada por Michael Jr. y Whorton (1951); viii) Las variaciones en diversas reacciones antígeno-anticuerpo como la provocada con ovalbúmina y estreptolisina por Salazar Mallén y Balcázar (1946) y con la fibrolisina por Ungar (1951); ix) El ritmo de recuperación de anticuerpos después del choque anafiláctico desencadenado en el conejo con ovalbúmina por Halpern y colaboradores (1951); y x) Las fluctuaciones en los eosinófilos circulantes utilizadas por Dworetzky, Code y Higgins (1950), Rosemberg y Lewis (1950) y otros. Las técnicas para el estudio de la función adrenocortical cuando se utiliza la adrenocorticotropina han sido revisadas por Prunty (1950).

La técnica de inhibición de la hialuronidasa se guía por el efecto mesenquimatoso final sobre la piel de substancias, que, entre otras acciones, limitan la invasión de los gérmenes infecciosos o sus productos e impiden ciertas alteraciones colágenas. La que mide el agotamiento del ácido ascórbico suprarenal determinado con referencia al valor hallado en la glándula suprarenal izqueirda una hora antes de la administración del material cuya actividad se desea conocer y en la derecha, por lo general, una hora despues, proporciona una información fragmentaria, pues sus cifras son la indicación probable de la síntesis de corticoides en la glándula, y por otra parte el período de observación es limitado en tiempo sin que tampoco nos dé una idea exacta del nivel funcional de otros órganos que intervienen en la reacción de alarma. Todos aquellos métodos en los que participan fenómenos alérgicos utilizan manifestaciones histamínicas que son únicamente una de las manifestaciones en la reac-

ción general ante la tensión, pero de tal magnitud, que enmascaran otras respuestas tisulares, hormonales o nerviosas de las enfermedades colágenas. Por el contrario, la artritis experimental de Selye (1949), aun dentro de sus limitaciones, constituye una técnica donde se induce un síndrome con una localización mesenquimatosa que está especialmente afectada en las enfermedades colágenas, en donde se mantienen íntegros y asequibles a la medición y al estudio, la reacción histamínica, el reflejo nervioso y las respuestas hormonales, todos los cuales integran la defensa orgánica en los padecimientos colágenos o sirven de base para su terapéutica.

Por las razones anteriores, y teniendo presentes las críticas que han sido hechas a la técnica por Parkes y Wrigley (1951), y Silva Lafrentz (1951), en su fase residual, en el presente trabajo se ha seguido la técnica de Selye (1949) modificada por Winter (1952). Se utilizaron en total 250 ratas *Mus norvegicus albus*, comunicándose aquí los resultados de 150 animales, ya que en otro lugar Medina y Guerra (1952), presentan los efectos de las hormonas córtico-suprarrenales sobre la supervivencia y la artritis en los animales intactos y adrenalectomizados. La artritis fué producida mediante la inyección profunda en la garra de la pata izquierda posterior de la rata de 0.1 cm³ de una solución de nitrato de plata al 0.5%, en lugar del formol utilizado con anterioridad por Selye (1949). A los pocos minutos de la inyección se inicia una reacción de artritis y periartitis cuyo edema máximo aparece hacia las tres horas, declinando por lo general en el curso de los dos días siguientes hasta casi aproximarse con algunos tratamientos a las cifras normales. Antes de producir la artritis se realizó una medición de los diámetros ántero-posterior y lateral de la articulación tarso-metatarsiana con un calibrador graduado en 0.01 mm.; estas mediciones se repitieron desde las 0 horas, a las 2, las 3, las 24, las 48 y las 72 horas, calculando los resultados de los dos diámetros como si el corte seccional tarso-metatarsiano fuera elipsoidal con arreglo a su fórmula $\frac{1}{2} ab\pi$ o su equivalente $ab\frac{1}{4}\pi$ en donde

$\frac{1}{4} \pi = 0.7854$. Este método de medición directa es mucho más sencillo y económico que el cálculo de los mismos diámetros mediante sombras fotográficas sugerido por Berges, Parker y Wrigley (1951), que según ellos tiene también un error aproximado de $\pm 6\%$, y además evita la confusión con los edemas plantares no articulares que pueden alterar la medida por inmersión en el mercurio contenido en una probeta graduada, sistema utilizado por O'Neill y colaboradores (1951).

Con el fin de facilitar el cálculo de los resultados, los animales se dividieron en lotes de 10 ratas cada uno que recibieron los siguientes tratamientos:

Lote 1, ratas 1 a 10, se utilizó como control recibiendo exclusivamente la inyección productora de la artritis sin ningún tratamiento.

Lote 2, ratas 11 a 20, simultáneamente con la producción de la artritis recibió por vía intramuscular 1.5 mg/100 g de clorhidrato de tenilpiramina.

Lote 3, ratas 21 a 30, dos horas antes de la producción de la artritis recibió por vía intramuscular 1.5 mg/100 g de clorhidrato de tenilpiramina.

Lote 4, ratas 31 a 40, simultáneamente con la producción de la artritis recibió por vía intramuscular en la misma extremidad 20 unidades viscosimétricas/100 g de hialuronidasa en 0.1 cm³ de agua.

Lote 5, ratas 41 a 50, recibió dos horas antes de la producción de la artritis la inyección intramuscular en la misma extremidad de 20 unidades viscosimétricas/100 g de hialuronidasa en 0.1 cm³ de agua.

Lote 6, ratas 51 a 60, se utilizó como control recibiendo únicamente la inyección productora de la artritis sin ningún tratamiento.

Lote 7, ratas 61 a 70, dos horas y media antes de la producción de la artritis, recibió por vía oral 20 mg/100 g de salicilato de sodio en solución al 10%.

Lote 8, ratas 71 a 80, dos horas y media antes de la producción de la artritis, recibió por vía oral 20 mg/100 g de genisato de sodio en solución al 10%.

Lote 9, ratas 81 a 90, dos horas y media antes de la producción de la artritis recibió por vía oral 20 mg/100 g de salicinamida suspendida en una solución gomosa al 5%.

Lote 10, ratas 91 a 100, recibió 24 horas antes de la producción de la artritis la inyección intramuscular de 1 mg/100 g de acetato de cortisona en suspensión acuosa.

Lote 11, ratas 101 a 110, las ratas fueron adrenalectomizadas 6 horas antes de la producción de la artritis y recibieron simultáneamente con ella 1 mg/100 g de acetato de cortisona en suspensión acuosa por vía intramuscular.

Lote 12, ratas 111 a 120, simultáneamente con la producción de la artritis recibió por vía intramuscular 1 U.I./100 g de hormona adrenocorticotrópica en suspensión acuosa.

Lote 13, ratas 121 a 130, una hora antes de la producción de la artritis recibió la inyección intramuscular de 150 mg/100 g de *Saccharomyces cerevisiae* en 0.5 cm³ de agua.

Lote 14, ratas 131 a 140, dos horas antes de la producción de la artritis recibió la inyección intramuscular de 25 mg/100 g de pus aséptico.

Lote 15, ratas 141 a 150, 24 horas antes de la producción de la artritis recibió la inyección intramuscular de 25 mg/100 g de pus aséptico.

Todos los animales recibieron la misma dieta normal durante el tiempo de observación, salvo los adrenalectomizados cuya agua de bebida fué solución de cloruro de sodio al 1%.

III

RESULTADOS Y DISCUSION

Los valores del edema periarticular modificado por los diferentes tratamientos aparece en las tablas adjuntas donde se expresa el porcentaje del edema referido al valor 0 inicial del área articular antes de la producción de la artritis. En general, las cifras del edema en los lotes de control (1 y 6), están de acuerdo con las publicadas originalmente por Selye (1949), Brownlee (1950), Contu y Selye (1950), Gross (1950), Frenk, Wolfe y Paschkis (1950), Parkes y Wrigley (1951), Bergel, Parkes y Wrigley (1951), y Silva Lafrentz (1951). En estos animales intactos la periartritis es más intensa hacia las tres horas después de la inducción, oscilando los valores máximos entre las 2 y las 24 horas.

Cuando se administra la tenilpiramina intramuscularmente al mismo tiempo que se induce la artritis (lote 2), las ratas presentan edemas menores que los controles, y éste efecto es aún más intenso si el antihistamínico se administra algunas horas antes de la producción de la artritis (lote 3). Estos resultados están en concordancia con los publicados por Gross (1950), acerca de la inhibición inflamatoria que producen el clorhidrato de N- β -dietilamino-n-propilfentiazina y la tripelenamina en la artritis formalínica de la rata; además nuestra observación

con la tenilpiramina explicaría los hallazgos de Françon (1950), en la gota, en el sentido de que los antihistamínicos, al igual que la adrenocorticotropina y la cortisona inhiben los síntomas cuando se administran al comienzo del ataque de la artritis gotosa. La explicación más plausible sería que los antihistamínicos, como la tenilpiramina utilizada en estas experiencias, disminuyen el edema artrítico experimental, sobre todo cuando se administran antes de la producción de la artritis, actuando según el mecanismo ya demostrado de bloquear los receptores celulares que en este caso serían las fibras nerviosas sensitivas iniciadoras por la secreción de histamina de la percepción dolorosa y de la reacción de alarma. En este sentido el trabajo de Tepperman y colaboradores (1951), parece confirmar el bloqueo histamínico periférico, pues, cuando se administra histamina intraperitoneal en las ratas baja el ácido ascórbico adrenal desde unos 400 mg/100 g hasta 277 mg/100 g reproduciendo así la histamina exclusivamente la reacción de alarma típica y la respuesta de la corteza suprarrenal ante el estímulo, mientras que con la administración de los antihistamínicos, salvo la difenhidramina, antes de la inyección de histamina, el descenso del ácido ascórbico era menor, indicando que la reacción de alarma se amortiguaba, disminuía la síntesis de corticoides y resultaba menor por el bloqueo local de la histamina, tanto el edema como la artritis.

Los animales tratados con hialuronidasa (lotes 4 y 5), presentan como manifestación notable una rápida desaparición de la reacción periartrítica; ésta, es, sin embargo, más intensa cuando se administra la hialuronidasa simultánea con la inducción de la artritis y el edema es menor cuando la precede. La acción difusora de la hialuronidasa es bien conocida y ha sido motivo de trabajos previos (1946); recientemente Ludány y colaboradores (1951) han observado que la hialuronidasa favorece la fagocitosis aumentándola en un 50 al 65%, mientras que un antihistamínico como la antazolina la inhibe; además Menkin (1951) en sus estudios sobre el aumento de la permeabilidad

capilar durante la inflamación ha venido a aclarar este fenómeno y las influencias hormonales sobre el mismo que más adelante se señalan. Fácilmente se deduce que la acción enzimática de la hialuronidasa sobre el tejido colágeno periarticular ha de resultar en una mayor intensidad de la reacción inflamatoria y posteriormente en la rápida difusión del edema y los exudados debido a la desintegración enzimática de las fibrillas colágenas y a la despolimerización e hidrólisis de la sustancia colágena fundamental del mesénquima en donde se difunden y absorben fácilmente los materiales que se producen durante la reacción periartrítica.

Cuando los animales son tratados con una sola dosis de salicilato de sodio por vía oral (lote 7), a pesar de la fugacidad de los niveles sanguíneos, como resultado de múltiples factores la reacción periartrítica se amortigua. Salazar Mallén y Balcázar (1946), fueron los primeros en señalar que *in vitro*, el salicilato de sodio inhibía la formación de los precipitados específicos frente a la reacción ovalbúmina-antiovalbúmina, y estreptolisina-antiestreptolisina; posteriormente Swyer (1948), revisando los estudios del autor respecto a la acción antihistamínica del salicilato de sodio y su significación en la difusión de la hialuronidasa, aunque no pudo encontrar un efecto *in vitro* sí confirmó que se inhibía la actividad de la hialuronidasa contenida en el veneno de serpiente. Smith y Humphrey (1949), confirmaron que los salicilatos inhiben el aumento de la permeabilidad capilar inducido por la histamina, sin que, sin embargo, niveles de 50 mg/100 cm³ protejan al cobaya contra el choque anafiláctico, aunque sí lo haga la antazolina; respecto a los fenómenos de reactividad tisular local encontraron que el salicilato protegía contra la reacción pasiva de Arthus y el fenómeno de Shwartzman en los cobaya y conejos, mientras que los antihistamínicos no lo hacían. El propio Shwartzman y colaboradores (1950), en estudios comparativos entre la hormona adrenocorticotrópica, la cortisona y el salicilato, utilizando el mismo fenómeno de reacción local en el conejo provocado por cultivos de

meningococos con pantotenato cálcico, encontraron que era el salicilato el que producía la mayor inhibición del fenómeno.

Aparte de este componente periférico en la acción de los salicilatos que explican el amortiguamiento de las reacciones de hipersensibilidad y un efecto antihistamínico, hay que señalar que, a pesar de las observaciones contradictorias de Jaworski y colaboradores (1950), y los de Sherwood Jones (1950), los trabajos de Guerra (1946), y Guerra y Robles Gil (1946), demostraron la inhibición del efecto de difusión de la hialuronidasa en el tejido conectivo de animales intactos y del hombre, tanto sano, como con reumatismo poliarticular agudo; esta acción que fué confirmada por otros investigadores, entre ellos Meyer (1947) y Hechter (1950), no se debe a una acción directa del compuesto sobre la hialuronidasa, de ahí que no se pueda reproducir *in vitro*, salvo a dosis altas, sino que es el resultado de acciones más complejas dependientes por su mecanismo de las acciones antipiréticas que poseen los derivados del ácido salicílico y que además llevan a pensar también en la intervención del tálamo y los analgésicos. Los trabajos de Guerra y Barbour (1943), sobre el mecanismo de la acción antipirética en el mono de los derivados salicílicos demostraron que cuando en estos animales se produce fiebre con la inyección subcutánea de levadura aparece hacia las tres horas y media una meseta febril de algunas horas de duración que desaparece con la administración de antitérmicos como el ácido acetilsalicílico; los fenómenos más importantes durante la acción de estos derivados salicilados lo constituyen la hidremia y el aumento de la perspiración insensible que produce el descenso de la fiebre. Posteriormente Guerra y Brobeck (1944), mediante la producción de lesiones hipotalámicas ántero-laterales en el mono, demostraron que en los animales lesionados aparece una labilidad ante los cambios ambientales de la temperatura, desaparece el sudor y se destruye la integración del mecanismo antipirético para los derivados salicilados; esta observación tiene al presente extraordinario interés, ya que los trabajos de Harris (1948), Hume (1949), Ha-

rris y De Groot (1950), White (1950), De Groot y Harris (1950), y Harris (1951), demuestran que las lesiones electro-líticas de la misma zona hipotalámica inhiben la respuesta adrenocorticotrópica hipofisaria en la reacción de alarma, y que la secreción hipofisaria, y en términos finales la de cortisona, depende de la integridad hipotalámica, integridad que como demostrara Guerra (1944), es necesaria para que los derivados salicilados inicien la dilución plasmática con que inducen la perspiración y la pérdida de calor subsecuente. Estas acciones hipotalámicas demostradas con anterioridad en los salicilatos permiten interpretar algunos trabajos recientes como los de Kelemen y colaboradores (1950), quienes al confirmar los estudios del autor, encuentran que el salicilato a dosis altas inhibe la reacción al formol de Selye, así como el edema y la hipere-mia producidos por la histamina o la hialuronidasa, concluyendo en que su acción se debe a un estímulo del sistema de la cortisona. Cronheim y King (1950), observaron también sobre ratas, que la administración de 30 mg/100 g de salicilato de sodio por la vía subcutánea reduce en un 60% el ácido ascórbico adrenal al cabo de unas dos horas, efecto que no se presenta cuando se utilizan animales hipofisectomizados. Champy y Demay (1951), encontraron que, además de algunas alteraciones sobre el bazo, con la administración de salicilato de sodio aparece hipertrofia suprarrenal, histológicamente semejante a la provocada por la hormona adrenocorticotrópica hipofisaria y que a la vez disminuye en una tercera parte el ácido ascórbico y el colesterol adrenal. Estos trabajos experimentales han encontrado eco en la esfera clínica y así Kelemen, Majoros y Tanos (1950), sostienen que los salicilatos estimulan las defensas orgánicas mediante la liberación de adrenalina y de las hormonas de la corteza suprarrenal, idea sostenida también por Hailman (1952), quien considera que el salicilato actúa en el reumatismo activando la glándula suprarrenal.

Los animales tratados con una sola dosis previa de gentisato (lote 8), muestran una inhibición del edema periartrítico

de carácter semejante, pero más intensa que la del salicilato. Estos resultados parecen confirmar las acciones antirreumáticas de los gentisatos originalmente descritas por Meyer y Ragan (1948), aunque cuantitativamente se había considerado tanto por Cronheim y King (1950), como por Champy y Demay (1951), que sus efectos eran inferiores a los del salicilato, pero con un mecanismo semejante por ser el gentisato un metabolito del ácido salicílico y sus sales. A diferencia de los animales en otros lotes, las ratas que recibieron gentisato sódico 24 horas después de su administración aparecían ligeramente agitadas.

Los resultados del tratamiento con salicinamida (lote 9), fueron pobres y dispares; algunos animales no parecieron recibir ningún beneficio, tal vez debido a la difícil administración de la poción gomosa donde iba suspendida la salicinamida o a la relativa ineficacia de ésta. Los estudios previos sobre la salicinamida son aún reducidos, Litter, Ruiz Moreno y Donin (1951), señalan que la salicinamida se tolera por vía digestiva mejor que los salicilatos, es poco tóxica y a diferencia de aquellos disminuye el tiempo de protrombina; el mismo grupo de investigadores (1949), ha encontrado que se elimina en un 84% por la orina, deprime el sistema nervioso central y el músculo liso, y que posee efectos antirreumáticos, analgésicos y antiipréticos semejantes, aunque inferiores a los salicilatos.

Las ratas intactas que recibieron cortisona (lote 10), con 24 horas de anticipación, presentan en virtud del tiempo de la administración una reacción que ha de interpretarse cuidadosamente, teniendo en cuenta el equilibrio adenohipofisario-adrenocortical que rige las respuestas hormonales en el animal intacto, con el fin de evitar las opiniones erróneas que sobre la técnica o la droga han expuesto otros investigadores. Por una parte, la cortisona posee una acción antihistamínica *in vitro*, según Smith (1951), que se potencia con la acetilcolina; también ha sido señalada esta acción *in vivo* por Dougherty (1951), cuan-

do se aplica localmente a un tejido inflamado debido a que al parecer, satisface tópicamente las necesidades tisulares de corticoides, por Woods y Wood (1951), al bloquear la inflamación y la exudación ocular provocada por la reacción anafiláctica y los irritantes, por Menkin (1951), pues tanto los extractos corticales como la cortisona inhiben el aumento de la permeabilidad capilar inducido por un exudado o leucotaxina, por Dougherty y Schneebeli (1950), al inhibir la cortisona la inflamación alérgica sin que interfiera la unión antígeno-anticuerpo, y por Menkin (1951 y 1952), al estudiar la localización de la cortisona en un área inflamada y ver que reduce la permeabilidad capilar y la migración leucocitaria en la zona del exudado inflamatorio. Seifter y colaboradores (1950), vieron en conejos que la cortisona deprime la reacción de Arthus, acción que fué confirmada por Humphrey (1951), al observar como desde una hora después de la inyección de cortisona disminuyen las reacciones de hipersensibilidad por 24 horas; Goth, Holman y Copenhagen (1952), encontraron que la cortisona inhibe la reacumulación de histamina y protege parcialmente contra el choque anafiláctico, al igual que Nelson, Fox y Freedman (1950), quienes obtuvieron en el ratón protección contra el choque anafiláctico por suero de caballo, aunque en el cobaya, Dowretzky, Code y Higgins (1950), y Landau, Nelson y Gay (1951), no pudieron obtener protección. Hay que señalar además que Ungar y Damgaard (1951), vieron que aumenta la actividad antifibrinolítica y que Halpern y colaboradores (1951), encontraron que aumenta la recuperación del título de anticuerpos.

A esta acción periférica antihistamínica hay que añadir otra aun más importante sobre la hialuronidasa estudiada principalmente por Ophsal (1949), quien fué la primera en observar cómo la inyección endovenosa de extractos de corteza suprarrenal inhibían a la hora la difusión de la tinta china producida por la hialuronidasa; el efecto era muy intenso con la aplicación local, pero cuando la administración era general, para que la inhibición resultara bien visible, al igual que con los salici-

latos, era necesario repetir la administración del extracto cortical. Posteriormente Ophsal (1949), encontró que la inhibición de la hialuronidasa con el compuesto E, cortisona, y mínima con el A, mientras que la testosterona, el estradiol y la preñenolona, carecían de efecto inhibitor sobre la hialuronidasa, propiedad solo presente en los esteroides con oxígeno en el C₁₁. La misma autora (1949), observó que la adrenalectomía aumenta la difusión de la hialuronidasa, ampliando las observaciones en este sentido Ophsal, White, y Durán-Reynals (1950), Winter y Flattaker (1950), y Ophsal (1950), al demostrar que la dispersión intradérmica con o sin hialuronidasa se reduce con los corticoides con oxígeno en C₁₁, y por Ducommun, Timiras y Dordoni (1951), utilizando como indicador la hemoglobina, al igual que Mahaux (1952); Benditt y colaboradores (1950), midieron el aumento de la permeabilidad capilar producida por la administración endovenosa de hialuronidasa que se inhibe con la cortisona, y Fitch y colaboradores (1950), estudiaron la inhibición de la hialuronidasa por la cortisona en la permeabilidad de la membrana sinovial humana. La significación del efecto inhibitor que posee la cortisona sobre la hialuronidasa se amplió con el trabajo de Smith y Ophsal (1951), al observar cómo los extractos de corteza suprarrenal inhiben la infección por bacterias productoras de hialuronidasa, como el estreptococo hemolítico, particularmente en los ratones adrenalectomizados, y que la acción protectora de los extractos de corteza suprarrenal, cuando el germen infectante no es productor de hialuronidasa solo se demuestra en los ratones adrenalectomizados. Tiene gran interés especulativo para explicar las bases bioquímicas de la acción anti-hialuronidasa de la cortisona, el trabajo de Anderson y asociados (1951), quienes confirmando la inhibición de la hialuronidasa por la cortisona pudieron demostrar que la acción quedaba bloqueada por la glutatona y los radicales -SH, sugiriendo por ello que la cortisona inhibe el mecanismo enzimático de la hialuronidasa por el bloqueo de sus radicales sulfihidrílicos. Razonamientos semejantes permiten aceptar que la acción antihialuronidasa de la heparina tenga bases similares, co-

mo se deduce de la constitución química del compuesto anti-coagulante.

Los estudios de Hayes y Baker (1951), sobre el efecto de la administración parenteral de un extracto cortical y los efectos intradérmicos de la hialuronidasa, parecen apuntar además de una acción directa sobre la enzima, hacia una alteración de la substancia colágena producida con el tratamiento preliminar prolongado, efecto ya señalado por Hayes, Reed y Baker (1950), después del tratamiento local con extracto adrenocortical durante cuatro meses, el cual por modificar el tejido conectivo haría más manifiesta la acción de la hialuronidasa. Sin embargo, el efecto de la cortisona sobre el tejido conectivo es más complejo, pues Layton (1951), vió que inhibía la síntesis de los condroitinsulfatos bases químicas del tejido colágeno; también Plotz y asociados (1950) notaron que inhibía la actividad del tejido conectivo, y Asboe-Hanson (1952), que sobrevinía un descenso en el número de células cebadas de Ehrlich y alteraciones en las mismas, las cuales como ya se ha señalado, parecen originar el ácido hialurónico.

Gross (1950), en la artritis formalínica crónica de la rata ha encontrado que la cortisona poseía el efecto inhibitor más poderoso sobre la inflamación residual, hecho que ha sido señalado también por otros investigadores, sin embargo, los animales aquí tratados 24 horas con cortisona antes de la inducción de la artritis presentan durante todo ese período altos niveles circulantes de la hormona que van a deprimir la adenohipófisis, y como consecuencia a producir una atrofia pasajera de la zona fascicular y de la reticular de la corteza suprarrenal, de ahí que los tejidos traumatizados estén imposibilitados de producir un reflejo cortical adecuado y solo puedan utilizar para sus necesidades la cortisona circulante de origen exógeno, lo cual explicaría lo elevado de las primeras cifras de la periartitis en este grupo.

Las ratas intactas que recibieron el tratamiento con la hormona hipofisaria adrenocorticotropa (lote 12), presentan el mayor efecto inhibitor de la artritis, tal como se observa en el cuadro comparativo, y al cabo de las 72 horas recuperan prácticamente las cifras normales. Estos resultados hay que asignarlos fundamentalmente al estímulo que ejerce esta hormona sobre la secreción de corticoides por la corteza suprarrenal, aunque también hay pruebas de la existencia de otros mecanismos que no dependen de la interrelación hormonal adenohipófisis-corteza suprarrenal. Ya Weinstein (1940), estudiando la profilaxis de las enfermedades infecciosas experimentales con preparaciones hormonales, encontró que los extractos hipofisarios y los paratiroideos reducían la difusión de la hialuronidasa en la piel del conejo empleando tinta china como indicador, y Benditt y asociados (1950) encontraron que la adrenocorticotropina inhibe el aumento de la permeabilidad capilar inducido por la hialuronidasa en las ratas. El efecto anterior ha sido confirmado por Carstensen y Linderholm (1952), hasta en las ratas adrenalectomizadas, lo que parece indicar una acción hipofisaria directa sobre el mesénquima aun en ausencia de corteza suprarrenal, de modo semejante a como Ingle (1950), señala que la corteza adrenal retiene algo de su función en ausencia de hormona adrenocorticotropa; los estudios paralelos al presente trabajo de Medina y Guerra (1952), parecen confirmar las ideas anteriores en el sentido de una acción mesenquimatosa directa de la adrenocorticotropina. Sin embargo Ophsal y Long (1951), al identificar la hormona adrenocorticotrópica en el tejido placentario humano, señalan que la inhibición del efecto dispersor de la hialuronidasa, utilizando tinta china como indicador, no se presenta en los animales adrenalectomizados; cuando se utilizan ratones intactos además de la inhibición de la hialuronidasa existe un descenso de los eosinófilos circulantes y del ácido ascórbico suprarrenal. La acción de la coriogonadotropina, la adrenocorticotropina, la cortisona y la hialuronidasa ha sido revisada por Ophsal, Long y Fry (1951), permitiendo comprender los beneficiosos efectos de los extractos placentarios en

la evolución de la artritis reumatoide. Para Mahaux (1952), la inhibición del efecto dispersor de la hialuronidasa por la adrenocorticotropina se acompaña de una síntesis conectiva rica en polisacáridos.

Los animales intactos que fueron tratados con un agente pirógeno (lote 13), la suspensión de levadura de cerveza por vía intramuscular, con anterioridad a la inducción de la artritis ofrecen cifras de intensa inhibición de la periartrosis en las primeras horas, aunque posteriormente se elevan. La hipertermia no es muy intensa cuando se sigue la vía intramuscular, aunque por la endovenosa la reacción febril a las proteínas extrañas es elevada; no obstante, los animales de este grupo después de un período inicial de hipotermia comienzan a presentar a las tres horas una elevación de temperatura, hacia 39-40° C de dos a cuatro horas de duración. El estímulo hipotalámico de los agentes pirógenos ha sido estudiado por Guerra y Barbour (1943), quienes señalaron los movimientos del agua extracelular iniciados por él; Soylemezoglu y Wells (1951) relacionan la respuesta orgánica a los pirógenos con la obtenida mediante la adrenocorticotropina, pues en el perro la inyección endovenosa de pirógenos origina una reacción de alarma con eosinopenia, sin que se modifique este efecto sanguíneo con la eosinopenia. La mediación hipotalámica señalada repetidamente por el autor (1943 y 1944) respecto a los pirógenos y en el curso del presente trabajo en lo que se refiere a la reacción de alarma y la acción de los agentes que al respecto se indican, resulta confirmada por el reciente trabajo de Fluckiger y Verzar (1952), quienes tras de encontrar descenso de la temperatura corporal con la presión atmosférica reducida, observaron un aumento de la producción de calor de carácter compensador que está medido por el hipotálamo y la corteza suprarrenal. Coinciden con los efectos de los pirógenos encontrados en el lote que recibió parenteralmente la levadura las observaciones de Kirkendall, Hodges y January (1950), quienes como la administración de *pyrogen*, preparación pirógena de polisacáridos bac-

terianos, producía una respuesta leucocitaria semejante a la administración de hormona adrenocorticotrópica, aunque Stuart (1951), encontró que el mismo preparado por lo que se refiere a sus efectos sobre la anafilaxis actuaba acelerando el fenómeno de Arthus en el conejo, mientras que la cortisona lo inhibía. Arendshorst y Falls (1950), al estudiar el papel de la corteza suprarrenal en el tratamiento de padecimientos oculares con pirógenos, encontraron que la eosinopenia producida alcanza su máximo hacia las 18 horas después del uso del antígeno tífico H, y que aquellos enfermos que no reaccionan a las proteínas extrañas no presentan eosinopeia. Ultimamente Hubler, Higgins y Herrick (1952), han observado que en las ratas expuestas a un ambiente con hipertermia desaparece la respuesta eosinopénica y linfopénica con la adrenalectomía y la hipofisectomía; en sus observaciones no encuentran que la medula adrenal sea importante para la respuesta sanguínea, y deducen además que la hiperpirexia produce una estimulación hipofisaria y adrenocortical. Sirven para aclarar aún más las relaciones entre la fiebre y la adenohipófisis dos observaciones complementarias, la de Kass y Findland (1950), que encuentran como la utilización de bacilos tíficos muertos en conejos con el fin de obtener fiebre, produce una hipertermia que puede reducirse con la adrenocorticotropina mediante un mecanismo hipotalámico, y la de Racant, Ott y Fischel (1950), que han encontrado también en la cortisona un efecto antipirético en conejos con fiebre vacunal.

Los dos grupos de animales intactos que fueron tratados con pus aséptico por vía intramuscular (lotes 14 y 15), muestran también curvas de edema periartrítico significativamente inferiores a las obtenidas con la adrenocorticotropina. El mecanismo de acción en este caso, es semejante al señalado para los agentes pirógenos, aparte de que los glóbulos de pus poseen leucotaxinas y otros materiales responsables de acciones locales. Fundamentalmente el efecto reside en el estímulo hipotalámico que entrega la respuesta hormonal del eje hipófisis-adrenal, y por

no ser aquí importante el componente nervioso periférico, resultaría de evolución lenta. La acción del pus, extractos leucocitarios y otros materiales que actúan como proteínas extrañas, ha sido utilizada durante cuatro décadas clínicamente de un modo empírico, según ha revisado Cecil (1935), como una terapéutica inespecífica en el tratamiento de algunas enfermedades colágenas, como la artritis reumatoide, ciertos padecimientos dermatológicos y afecciones oculares, síndromes todos en los que actualmente se utiliza la adrenocorticotropina y la cortisona; en realidad con este procedimiento terapéutico inespecífico se obtendría una estimulación hipotalámica y merced a ella la auto-producción hormonal de adrenocorticotropina y cortisona en el organismo enfermo según el mecanismo más fisiológico posible.

IV

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los resultados experimentales obtenidos permiten deducir que la artritis experimental iniciadora de una reacción de alarma puede modificarse mediante el efecto de diversos agentes farmacológicos cuya acción se integra en diferentes niveles. Periféricamente, con la tenilpiramina, que administrada oportunamente, por bloquear la acción antihistamínica suprime el primer eslabón en la reacción de alarma ante el traumatismo. La hialuronidasa debido a la hidrólisis enzimática del tejido colágeno potencia inicialmente la reacción inflamatoria y el edema, pero como consecuencia natural de su acción, permite posteriormente la difusión y absorción de los exudados y reduce rápidamente la periartritis. Tanto el salicilato como el gentisato, y en mucho menos grado la salicinamida, actúan por un doble mecanismo: periféricamente se comportan como antihistamínicos, mientras que por su acción hipotalámica parecen estimular la adenohipófisis y como consecuencia la secreción de corticoides, que tienen un efecto antihialuronidasa, cuando se encuentra íntegro el eje hormonal hipófisis-corteza suprarrenal. La cortisona, en el animal intacto, produce un desequilibrio del propio eje hormonal, inhibiendo sus altos niveles la función hipofisaria, y como resultado la secreción de los corticoides por la corteza suprarrenal, aunque las células traumatizadas rápidamente utili-

zan la cortisona y sus derivados inhibiendo la periartritis; en los animales adrenalectomizados solo se observa la segunda fase de su acción, es decir, la inhibición de la periartritis; la cortisona comparte con los salicilatos la acción antihistamínica y antihialuronidasa sobre el mesénquima, y sus efectos sobre el tejido colágeno son debidos en gran parte a estas acciones. La adrenocorticotropina, en los animales con suprarrenales intactas, produce el grado de inhibición más intenso sobre la artritis, actuando merced a la estimulación de la corteza suprarrenal, aunque se señalan efectos adenohipofisarios directos sobre el mesénquima. Tanto el agente pirógeno como el pus aséptico, actúan en forma semejante a la adrenocorticotropina favoreciendo la secreción de ésta a través del estímulo hipotalámico.

La similitud de efectos sobre la artritis experimental de agentes terapéuticos tan diversos y cuya acción farmacológica va a integrarse a diferentes etapas de la reacción de alarma, permite deducir la indicación o contraindicación medicamentosa durante los padecimientos colágenos, hasta cierto punto, y obliga a meditar sobre la promiscuidad clínica en que se han utilizado algunos de los agentes estudiados con olvido de que entre otros, Thomas, Magabgab y Good (1951), encuentra que agrava la infección experimental por estreptococos en el conejo, o que Selye y colaboradores (1944), habían señalado desde tiempo atrás la posibilidad de producir lesiones colágenas en ratas intactas y adrenalectomizadas con la sobredosificación de corticoides. Por otro lado los trabajos clásicos de Hench y colaboradores (1950), Ingle (1950), y Barnes y asociados (1950), indican claramente que tanto la adrenocorticotropina como la cortisona no curan la enfermedad colágena ni acortan el estado reumático agudo, sino que solo suprimen sus manifestaciones, las cuales reaparecen como en la artritis reumatoide cuando se dejan de administrar; por ello Massell (1950), y otros clínicos mantienen en estos padecimientos un criterio conservador, tanto más fundamentado, por cuanto en las enfermedades colágenas y en el síndrome de adaptación el funcionamiento equilibrado

del eje hormonal adenohipófisi-suprarrenal está regulado por los niveles de sus propias hormonas circulantes, y el aumento de la cortisona, según ha sido demostrado, origina una intensa depresión hipofisaria; este hecho es de la mayor importancia, pues como sucede en la casi totalidad de los casos clínicos se conserva en parte la capacidad funcional de la corteza suprarrenal para los estímulos fisiológicos; por ello Means (1951), al revisar la acción integradora del sistema endocrino, después de mencionar el papel rector del hipotálamo, advierte lo inadecuado de aceptar el uso de la adrenocorticotropina y la cortisona como una terapéutica de sustitución igual que la pancreática o la tiroidea, pues en las enfermedades colágenas o en el síndrome de alarma no es ese el caso, recomendando por ello que se tengan muy presentes las contraindicaciones del uso continuado o una posología elevada de ambos agentes hormonales, cuya acción experimental se ha estudiado en comparación con la de otros compuestos de efectos semejantes.

Finalmente, el papel tan importante del hipotálamo en el síndrome de adaptación y en el mecanismo de acción de los agentes farmacológicos utilizados en la terapéutica de las enfermedades colágenas, y algunos paralelismos en la respuesta orgánica a la acción de los compuestos antitérmicos-analgésicos obligan a pensar en la intervención de otras zonas cerebrales de integración. A este respecto hay evidencia, presentada por Cahen y Granier (1944), de que la morfina, poderoso analgésico, inhibe también intensamente la difusión de la hialuronidasa; este hecho, la mediatización talámica en la sensación dolorosa, y los efectos semejantes de los salicilatos, señalan la posibilidad de encontrar una acción semejante a la cortisona en el grupo de los analgésicos.

Lote No. 1

Control

Area de la sección metatarsiana en mm².

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
1	80	20.53	34.78	38.00	34.76	30.64	31.47
2	106	22.66	36.07	38.14	35.74	31.34	31.58
3	110	23.47	36.15	40.63	35.92	33.09	33.02
4	125	23.98	36.99	41.27	39.91	34.24	33.18
5	125	24.47	40.68	43.46	40.08	34.33	34.06
6	130	25.63	40.85	43.49	41.29	35.68	34.16
7	135	25.67	41.74	43.55	42.89	37.01	34.47
8	140	26.19	41.91	43.67	43.20	38.72	39.63
9	150	27.28	42.01	46.73	44.42	45.17	41.23
10	175	28.08	43.38	48.78	50.13	45.94	45.95
Sx	1276	247.96	394.56	427.72	408.34	366.16	358.75
\bar{x}	128	24.80	39.46	42.77	40.83	36.62	35.87
Edema %		0	59	72	65	48	45

Lote No. 2

Clb. de Tenilpiramina 2 mg/100 g. i. m.

Area de la sección metatarsiana en mm².

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
11	65	18.98	30.60	31.16	26.41	25.89	24.94
12	80	22.85	30.85	37.08	28.04	27.10	25.70
13	85	23.22	33.38	37.16	28.35	27.24	26.04
14	112	23.27	34.32	37.84	31.93	27.31	26.53
15	150	23.44	34.71	39.47	33.94	29.92	28.68
16	125	23.82	36.02	39.93	34.00	30.12	29.64
17	160	25.20	36.68	40.87	34.05	30.90	31.02
18	168	25.23	37.93	42.93	38.07	33.15	32.02
19	175	25.44	40.34	42.93	40.24	33.69	33.48
20	180	26.36	42.66	45.42	41.62	37.93	34.81
Sx	1270	237.81	357.49	394.79	336.65	303.25	292.86
\bar{x}	127	23.78	35.78	39.48	33.67	30.32	29.29
Edema %		0	50	66	42	27	23

Lote No. 3

Clh. de Tenilpiramina 2 mg/100 g. i. m. (bis)

Area de la sección metatarsiana en mm².

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
21	65	17.76	23.87	23.95	25.32	21.35	22.04
22	80	19.11	26.26	26.39	28.53	24.54	24.67
23	85	19.62	28.32	27.47	29.30	27.63	26.45
24	111	20.14	28.50	28.26	30.52	27.83	27.73
25	112	21.06	28.55	29.09	31.07	28.12	28.76
26	125	21.34	29.99	30.48	31.27	30.16	29.07
27	131	21.36	30.50	30.54	31.64	30.27	30.14
28	160	22.03	30.99	30.84	33.53	31.30	30.77
29	168	24.11	33.46	32.62	34.21	31.65	31.14
30	180	24.19	33.68	34.03	34.95	37.93	32.90
Sx	1217	210.76	294.12	293.67	310.34	290.78	283.67
\bar{x}	122	21.07	29.41	29.37	31.03	29.08	28.37
Edema %		0	40	40	47	38	34

Lote No. 4

Hialuronidasa 20 u. v./100 g. i. m.

Area de la sección metatarsiana en mm².

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
31	85	22.57	26.99	36.16	25.58	25.41	26.27
32	90	22.74	34.93	39.33	31.50	28.01	26.40
33	95	23.09	35.98	40.39	31.94	28.06	28.33
34	100	23.40	38.44	40.67	32.57	29.02	28.38
35	110	23.75	38.86	42.32	33.47	29.66	31.00
36	115	24.10	40.72	42.58	33.63	30.16	31.56
37	115	24.15	42.31	44.39	34.92	31.89	31.62
38	125	24.40	43.35	44.48	36.14	32.74	34.41
39	128	24.86	43.80	44.80	38.68	36.62	35.26
40	160	25.41	44.05	46.40	48.38	39.76	38.52
Sx	1123	238.47	389.43	415.52	346.81	311.33	311.75
\bar{x}	112	23.85	38.94	41.55	34.68	31.13	31.18
Edema %		0	63	74	45	30	31

Lote No. 5

Hialuronidasa 20 u. v./100 g. i. m. (bis)

Area de la sección metatarsiana en mm².

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
41	85	21.84	31.55	31.51	33.31	26.49	26.31
42	90	23.69	33.16	31.85	34.91	27.68	26.80
43	95	23.95	33.44	32.73	35.22	28.50	27.06
44	100	23.96	33.57	33.30	35.40	28.59	27.65
45	105	24.11	33.66	34.17	35.75	30.37	28.06
46	110	24.27	34.52	34.52	37.60	30.72	28.84
47	110	24.51	34.51	35.57	39.30	31.20	28.84
48	125	25.35	35.09	36.06	40.59	32.01	29.41
49	128	25.60	35.28	36.28	41.25	34.08	33.35
50	160	25.98	36.57	36.37	41.78	41.78	40.91
Sx	1108	243.26	340.95	342.36	375.17	311.46	297.23
\bar{x}	111	24.33	34.09	34.24	37.52	31.15	29.72
Edema %		0	40	41	54	28	22

Lote No. 6

Control

Area de la sección metatarsiana en mm².

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
51	80	20.22	33.76	35.45	35.51	32.07	30.19
52	106	20.42	36.10	36.05	36.25	32.77	30.41
53	110	22.13	36.30	36.15	38.18	34.25	30.63
54	125	22.68	36.45	37.30	39.58	34.26	32.41
55	125	22.91	37.46	37.40	39.86	34.60	36.53
56	130	22.92	37.65	37.47	40.36	37.18	37.08
57	135	23.01	38.51	39.25	41.67	37.66	37.11
58	140	23.33	38.76	39.43	42.71	42.70	41.56
59	150	24.41	40.31	40.48	44.17	42.99	43.00
60	175	25.72	41.11	40.98	46.53	43.00	44.77
Sx	1276	227.75	376.41	379.96	404.82	371.48	363.69
\bar{x}	128	22.78	37.64	37.80	40.48	37.15	36.37
Edema %		0	65	66	78	63	60

Lote No. 7

Salicilato de sodio 20 mg/100 g. oral.

Area de la sección metatarsiana en mm².

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
61	57	15.19	22.63	21.24	27.33	25.73	24.58
62	62	17.57	29.70	28.97	27.84	30.80	25.68
63	72	18.60	31.49	30.39	30.08	32.23	29.00
64	75	18.77	33.45	32.03	31.92	32.35	30.20
65	75	22.24	33.68	32.33	32.24	32.60	30.68
66	87	22.32	33.68	33.89	33.24	33.15	31.34
67	99	23.26	34.31	36.06	35.40	33.65	31.89
68	100	23.72	36.16	38.92	35.98	34.48	32.61
69	102	24.85	37.16	41.05	36.02	34.74	32.93
70	117	28.16	41.96	41.27	37.27	36.74	33.60
Sx	846	214.68	334.22	336.15	327.32	326.47	302.51
\bar{x}	85	21.47	33.42	33.61	32.73	32.65	30.25
Edema %		0	56	56	52	52	41

Lote No. 8

Gentisato de sodio 20 mg/100 g. oral.

Area de la sección metatarsiana en mm².

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
71	68	15.34	26.69	28.02	32.39	26.42	24.32
72	75	17.69	28.93	30.12	32.67	26.89	26.80
73	75	21.22	20.03	30.82	33.32	27.97	27.74
74	90	22.66	31.30	35.14	33.40	31.41	28.06
75	93	23.19	32.81	35.29	33.52	31.66	29.47
76	97	23.25	34.30	35.47	33.69	32.29	30.23
77	100	24.28	35.36	35.66	34.09	32.61	30.58
78	100	24.96	37.01	36.87	34.87	32.94	31.52
79	103	24.98	39.21	38.16	36.13	34.24	31.93
80	135	26.41	40.53	40.44	38.26	36.57	32.36
Sx	936	223.98	336.17	345.99	342.34	313.00	293.01
\bar{x}	94	22.40	33.62	34.60	34.24	31.30	29.30
Edema %		0	50	54	53	40	31

Lote No. 9

Salicinamida 20 mg/100 g. oral.

Area de la sección metatarsiana en mm².

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
81	60	14.74	21.23	21.56	23.87	22.04	21.53
82	77	14.81	22.15	23.49	25.46	26.27	24.46
83	80	15.29	24.73	23.72	25.91	26.85	25.26
84	80	16.00	25.69	24.03	26.76	28.25	26.38
85	85	16.10	27.01	26.94	27.16	28.91	27.04
86	87	16.68	28.21	27.76	28.39	29.80	27.81
87	90	18.04	29.14	28.89	29.41	30.67	28.14
88	97	20.25	30.09	30.37	29.99	31.07	29.75
89	98	20.70	33.90	33.21	34.09	34.47	32.62
90	135	21.04	37.42	32.82	35.51	34.92	34.16
Sx	889	173.75	279.57	272.79	286.55	293.25	277.15
\bar{x}	89	17.38	27.96	27.28	28.65	29.32	27.72
Edema %		0	61	57	65	69	59

Lote No. 10

Acetato de Cortisona 1.25 mg/100 g. i. m.

Area de la sección metatarsiana en mm².

46

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
91	80	15.31	29.79	25.93	27.04	24.02	22.40
92	95	17.01	29.99	26.57	27.36	25.18	22.41
93	95	18.39	32.14	27.61	27.39	25.89	24.11
94	110	19.48	34.26	28.79	28.08	27.35	24.74
95	112	20.08	34.79	29.66	28.37	28.34	25.14
96	115	20.40	35.26	30.50	28.81	28.46	26.38
97	120	21.77	35.62	31.66	29.56	29.54	27.74
98	122	21.81	36.08	34.08	31.63	30.12	29.35
99	125	21.85	39.98	34.24	33.97	30.40	29.60
100	155	22.13	40.70	36.35	35.34	35.84	33.84
Sx	1129	198.23	348.61	305.39	297.55	285.14	265.71
\bar{x}	113	19.82	34.86	30.54	29.76	28.51	26.57
Edema %		0	76	54	50	44	34

Lote No. 11

Acetato de cortisona 1.25 mg/100 g. i. m. (ratas adrenalectomizadas)

Area de la sección metatarsiana en mm².

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
101	70	17.38	20.59	21.93	31.12	29.48	27.16
102	76	18.04	24.97	25.65	31.74	29.51	30.05
103	83	18.30	25.74	26.39	31.94	31.77	30.09
104	85	19.25	26.69	26.66	32.75	32.34	31.76
105	85	19.72	27.60	29.02	34.61	33.59	32.06
106	99	20.91	31.88	29.97	35.57	33.73	32.07
107	100	20.97	32.58	31.16	35.87	34.31	32.88
108	100	22.33	33.26	31.34	39.37	35.32	33.10
109	139	23.99	36.56	31.85	40.57	37.45	35.98
110	170	27.73	42.73	43.98	45.23	39.70	40.82
Sx	1007	208.70	302.60	297.77	358.77	337.20	325.97
\bar{x}	101	20.87	30.26	29.78	35.88	33.72	32.60
Edema %		0	45	43	72	62	56

Lote No. 12

Hormona corticotropa 1 U. I/100 g. i. m.

Area de la sección metarsiana en mm².

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
111	75	14.83	28.60	23.40	27.19	27.17	24.49
112	85	17.18	28.66	26.58	28.84	28.25	24.71
113	110	19.60	31.61	26.66	29.34	28.27	24.99
114	113	19.91	32.31	28.28	29.55	28.32	25.06
115	117	20.61	32.31	29.06	29.60	28.55	26.17
116	117	20.84	33.37	29.15	30.37	29.09	26.66
117	118	22.11	34.39	29.73	31.35	29.31	26.94
118	125	22.18	34.70	31.42	31.64	29.56	27.99
119	130	22.60	35.01	35.61	32.08	30.94	29.86
120	152	27.17	35.64	33.03	33.39	35.89	30.33
Sx	1142	207.03	326.60	288.92	303.35	295.35	267.20
\bar{x}	114	20.70	32.66	28.89	30.33	29.53	26.72
Edema %		0	58	39	46	43	29

Lote No. 13

Levadura de cerveza 125 mg/100 g. i. m.

Area de la sección metatarsiana en mm².

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
131	50	15.14	22.99	22.63	24.28	23.47	22.74
132	53	15.74	24.42	25.35	25.44	25.49	24.62
133	55	16.83	24.48	25.34	25.59	25.67	25.93
134	60	17.96	24.48	26.13	26.89	27.04	27.61
135	64	17.98	25.77	26.36	28.22	27.31	28.41
136	65	18.21	26.08	26.39	28.36	29.43	28.46
137	67	19.86	26.89	27.39	29.24	30.44	28.84
138	70	20.41	28.26	27.74	29.79	32.22	30.44
139	74	22.83	28.59	30.80	31.62	32.24	30.54
140	79	25.39	29.66	30.85	32.43	32.53	30.67
Sx	637	190.35	261.62	270.18	281.86	285.84	278.26
\bar{x}	64	19.03	26.16	27.02	28.19	28.58	27.83
Edema %		0	37	42	48	50	46

Lote No. 14

Pus aséptico 50 mg/100 i. m.

Area de la sección metatarsiana en mm².

50

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
131	100	22.38	33.62	29.76	31.47	30.35	28.68
132	117	22.93	33.66	34.69	31.95	31.27	30.53
133	127	23.05	34.69	34.94	33.35	31.96	31.12
134	127	23.06	35.85	36.67	34.20	32.04	32.65
135	135	23.07	36.28	36.79	34.98	32.77	33.27
136	138	24.23	37.55	37.44	35.36	35.73	33.37
137	139	25.21	37.66	38.69	35.67	36.28	33.37
138	150	25.31	42.00	39.04	38.12	38.48	36.15
139	189	30.41	44.96	42.68	46.20	44.10	39.15
140	236	30.44	47.03	48.93	52.16	44.17	43.47
Sx	1458	250.09	383.30	379.63	373.46	357.15	341.76
\bar{x}	146	25.01	38.33	37.96	37.35	35.72	34.18
Edema %		0	53	52	49	43	37

Lote No. 15

Pus aséptico 50 mg/100 i. m. (bis)

Area de la sección metatarsiana en mm².

Rata No.	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
141	122	19.20	31.07	31.40	32.16	30.67	31.41
142	150	21.70	32.13	33.48	35.68	32.55	32.57
143	152	21.94	35.38	34.06	35.76	32.76	32.40
144	155	23.07	35.62	34.76	36.50	32.93	33.41
145	162	23.07	36.45	36.94	37.44	34.00	33.51
146	162	23.84	37.48	37.34	37.89	34.10	33.96
147	164	24.35	38.79	39.14	37.94	34.81	34.44
148	172	24.82	39.43	39.33	38.82	35.03	34.93
149	180	25.62	40.06	41.24	41.85	35.34	35.41
150	245	26.79	40.30	42.16	42.97	36.59	35.70
Sx	1664	234.40	366.71	369.85	377.01	338.78	337.54
\bar{x}	166	23.44	36.67	36.99	37.70	38.88	33.75
Edema %		0	56	57	61	45	43

**CUADRO COMPARATIVO
DEL
PORCENTAJE DEL EDEMA EN LAS RATAS.**

	Peso g.	Tiempo 0	2	3	24	48	72 hrs.
1.—Control	128	0	59	72	65	48	45
2.—Tenilpiramina (simultánea)	127	0	50	66	42	27	23
3.—Tenilpiramina (previa)	122	0	40	40	47	38	34
4.—Hialuronidasa (simultánea)	112	0	63	74	45	30	31
5.—Hialuronidasa (previa)	111	0	40	41	54	28	22
6.—Control	128	0	65	66	78	63	60
7.—Salicilato	85	0	56	56	52	52	41
8.—Gentisato	94	0	50	54	53	40	31
9.—Salicinamida	89	0	61	57	65	69	59
10.—Cortisona (previa)	113	0	76	54	50	44	34
11.—Cortisona. (adrenalectomía)	101	0	45	43	72	62	56
12.—Adrenocorti- cotropina.	114	0	58	39	46	43	29
13.—Levadura	64	0	37	42	48	50	46
14.—Pus aséptico (simultáneo)	146	0	53	53	49	43	37
15.—Pus aséptico (previo)	166	0	56	57	61	45	43

V

REFERENCIAS

- ADAMS, F. H., KELLEY, V. C., DWAN, P. F., AND GLICK, D.
Response of the serum hyaluronidase inhibitor and mucoproteins to adrenocorticotropic hormone in rheumatic states; mucolytic enzyme systems XV. *Pediatrics*, 7: 472-482, 1951.
- ANDERSON, G. E., WIESEL, L. L., HILLMAN, R. W., AND STUMPE, W. M.
Sulfhydryl inhibition as a mechanism in the effects of ACTH and cortisone. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 76: 825-827, 1951.
- ARENDSHORST, W. AND FALLS, H. F.
Role of the adrenal cortex in treatment of ocular diseases with pyrogen substances. *Arch. Ophth.*, 44: 635-642, 1950.
- ASBOE-HANSON, G.
The mast cell cortisone action on connective tissue. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 80: 677-679, 1952.
- BARNES, A. R., SMITH, H. L., SLOCUMB, C. H., POLLEY, H. F., AND HENCH, D. S.
Effect of cortisone and corticotropin (ACTH) on the acute phase of rheumatic fever; further observations. *Am. J. Dis. Child.*, 82: 397-425, 1951.
- BENNETT, I. L. JR., BERTHRONG, M. AND RICH, A. R.
A further study of the effect of adrenocorticotropic hormone (ACTH) upon the experimental cardiovascular lesions produced

- by anaphylactic hypersensitivity. Bull. Johns Hopkins Hosp., 88: 197-209, 1951.
- BENDITT, E. P., SCHILLER, S., WONG, H. AND DORFMAN, A.
Influence of ACTH and cortisone upon alteration in capillary permeability induced by hyaluronidase in rats. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 75: 782-784, 1950.
- BERGEL, F., PARKES, M. W., AND WRIGLEY, F.
Experimental arthritis: A method of measuring limb volume in rats. Arch. Internat. Pharmacodyn., 87: 339-350, 1951.
- BROWN, T. MC P., WICHELHAUSEN, R. H., MERCHANT, W. R. AND ROBINSON, L. B.
A study of the antigen-antibody mechanism in rheumatic diseases. Am. J. Med. Sc., 221: 618-625, 1951.
- BROWNLEE, G.
Effect of deoxycortone and ascorbic acid on formaldehyde induced arthritis in normal and adrenalectomised rats. Lancet, 1: 157-159, 1950.
- BYWATERS, E. L. G., HOLBOROW, E. J., AND KEECH, M. K.
Reconstitution of the dermal barrier to dye spread after hyaluronidase injection. Brit. Med. J., 2: 1178-1182, 1951.
- CAHEN, R. L., AND GRANIER, M.
Influence of morphine on tissue permeability and the spreading effect of hyaluronidase. Yale J. Biol. & Med., 16: 257-260, 1944.
- CARRYER, H. M., AND CODE, C. F.
The effect of cortisone upon the release of histamine during *in vitro* hemolytic reactions in rabbit blood. J. Allergy, 21: 310-313, 1950.
- CARSTENSEN, H. AND LINDERHOLM, H.
The effect of ACTH on dermal spread. Acta endocrinologica, 9: 6-28, 1952.
- CECIL, R. L.
Nonspecific protein therapy. J. Am. Med. Ass., 105: 1846-1854, 1935.

CHAMPY, C. ET DEMAY, M.

Mode of endocrine action of salicylates and gentisates. *J. Am. Med. Ass.*, 145: 1365, 1951.

CHENG, C. P., SAYERS, G., GOOMAN, L. S. AND SWINYARD, C. R.

Discharge of adrenocorticotrophic hormone in the absence of neural connections between the pituitary and hypothalamus. *Am. J. Physiol.*, 158: 45-50, 1949.

COLE, J. W. AND HOLDEN, W. D.

Effect of cortisone on serum non specific hyaluronidase inhibitor following surgical trauma. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 77: 363-364, 1951.

CONTU, L. L. ET SELYE, M.

Vérification sur l'arthrite expérimentale de la valeur thérapeutique de l'acétate de désoxycorticostérone (DCA) combiné à l'acide ascorbique. *Rev. canad. de biol.*, 9: 258-264, 1950.

CRONHEIM, G. AND KING JR., J. S.

The ACTH like effect of salicylic acid. *Proc. Am. Soc. Pharmacol & Exper. Therap. Fall Meeting* 115, 1950.

DE GROOT, J. AND HARRIS, G. W.

Hypothalamic control of anterior pituitary gland and blood lymphocytes. *J. Physiol.*, 111: 335-346, 1950.

DOUGHERTY, T. F.

Topical antiphlogistic action of cortisone. *Federation Proc.*, 10: 36-37, 1951.

DOUGHERTY, T. F.

The relation of adrenal cortical hormones to the hypersensitive state. *Trans. 2nd Conference on Adrenal Cortex. Josiah Macy Jr. Fdt. New York*, 88-114, 1951.

DOUGHERTY, T. F. AND SCHNEEBELI, G. L.

Role of cortisone in regulation of inflammation. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 75: 854-859, 1950.

DONIN, L., LITTER, M. Y RUIZ MORENO, A.

Estudios sobre salicilamida. I. Química y Metabolismo. *Arch. argentinos de Reumatología*, 12: 103-119, 1949.

DORFMAN, A. AND MOSES, F. E.

Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on serum hyaluronidase inhibitor in rheumatic fever. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, *73*: 667-669, 1950.

DUCOMMUN, P., TIMIRAS, P. S. AND DORDONI, T.

Action of various hormones on the spread of subcutaneously injected hemoglobin. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, *76*: 559-560, 1951.

DURAN REYNALS, F.

The ground substance of the mesenchyme and hyaluronidase. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, *52*: 946-957, 1950.

DWORETZKY, M., CODE, D. F. AND HIGGINS, G. M.

Effect of cortisone and ACTH on eosinophils and anaphylactic shock in guinea pigs. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, *75*: 181-183, 1950.

EDITORIAL.

Cortisone, allergy and rheumatic fever. *Brit. Med. J.*, *2*: 37-38, 1951.

ENRICH, W. E.

Nature of collagen diseases. *Am. Heart J.*, *43*: 121-156, 1952.

FITCH, D. R., WARTEN, P. J. SEIFTER, J., JALLO, S. AND CORN, O.

The effect of hyaluronidase and various steroid hormones on human synovial membrane permeability and clinical results with artisone. *Ann. Rheumat. Dis.*, *9*: 403-404, 1950.

FRANCON, F.

Pathogénie de la goutte. *Union Méd. du Canada*, *79*: 1173-1176, 1950.

FRENK, S., WOLFE, S. AND PASCHKIS, K. E.

Lack of effect of desoxycorticosterone acetate and ascorbic acid on formaldehyde-induced arthritis in rats. *Endocrinology*, *47*: 386-387, 1950.

GOOD, T. A., GOOD, R. A., KELLEY V. C. AND GLICK, D.

Mucolytic enzyme systems. Factors influencing hyaluronidase in-

hibitor levels in serum, role of adrenal cortex. *Am. J. Physiol.*, *166*: 555-565, 1951.

GORDON, M. L.

An evaluation of afferent nervous impulses in the adrenal cortical response to trauma. *Endocrinology*, *47*: 347-350, 1950.

COEH, A., HOLMAN, J. AND COPENHAVEN, J. H.

Mechanism of action of cortisone in experimental hypersensitivity. *Federation Proc.*, *11*: 349, 1952.

GRABAR, P., BENACERRAF, B. AND BIOZZI, G.

Action de la cortisone et d'un extrait cortico-surrenal sur le choc anaphylactique passif du cobaye. *Ann. Inst. Pasteur*, *81*: 187-192, 1951.

GROB, D.

The renal excretion of histamine and histidine in man, and effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone administration. *Bull. Johns Hopkins. Hosp.*, *90*: 341-367, 1952.

GROSS, F.

Unspezifische Beeinflussung entzündlicher Reaktionen. *Schweiz. med. Wchnsch.*, *80*: 697-701, 1950.

GUERRA, F.

The role of blood dilution in the aspirin antipiresis. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, *82*: 103-109, 1944.

GUERRA, F.

Hyaluronidase inhibition by sodium salicylate in rheumatic fever, *Science*, *103*: 686-687, 1946.

GUERRA, F.

The action of sodium salicylate and sulfadiazine on hyaluronidase, *J. Pharmacol. & Exp. Therap.*, *87*: 193-197, 1946.

GUERRA, F.

La interacción del salicilato de sodio y la sulfadiazina sobre la hialuronidasa en el conejo. *Arch. Inst. Cardiol. México*, *16*: 1-9, 1946.

GUERRA, F. Y ROBLES GIL, J.

La inhibición de la hialuronidasa por el salicilato de sodio en individuos normales. Arch. Inst. Cardiol. México, 16: 293-301, 1946.

GUERRA, F. AND BROBECK, J. R.

The hypothalamic control of aspirin antipyresis in the monkey. J. Pharmacol. Therap., 80: 209-216, 1944.

GUERRA, F. AND BARBOUR, H. G.

The mechanism of aspirin antipyresis in monkeys. J. Pharmacol. & Exper. Therap., 79: 55-61, 1943.

HAILMAN, H. F.

ACTH and cortisone vs. salicylates. J. Endocrinol. & Metabolism, 12: 454-457, 1952.

HAKANSON, E. Y. AND LUFT, R.

Effect of ACTH protein and ACTH peptide on hyaluronidase inhibitor of human serum: preliminary report. Acta endocrinol., 3: 318-322, 1949.

HALPERN, B. N., MAURIE, G., HOLTZER, A. ET BRIOT, M.

Influence de la cortisone sur la recharge en anticorps apres l'injection déchainante chez le lapin sensibilisé a l'ovalbumine. Acta allerg., 4: 207-218, 1951.

HARRIS, G. W.

Neural control of the Pituitary Gland. Physiol. Rev., 28: 139-179, 1948.

HARRIS, G. W.

Neural control of the Pituitary Gland: II. The adenohypophysis: with special reference to the secretion of ACTH. Brit. Med. J. 2: 627-634, 1951.

HARRIS, G. W. AND DE GROOT, J.

Hypothalamic control of the secretion of adrenocorticotrophic hormone. Federation Proc., 9: 57, 1950.

HAYES, M. A. AND BAKER, B. L.

The effect of parenterally administered adrenocortical extract on the intradermal action of hyaluronidase. Endocrinology, 49: 379-383, 1951.

HAYES, M. A. AND BRIDGMAN, R. M.

Dermal spreading of hyaluronidase as influenced by prolonged local treatment with certain steroid hormone. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 77: 597-599, 1951.

HAYES, M. A., REED, T. G., AND BAKER, B. L.

Dermal spreading of hyaluronidase as influenced by prolonged local treatment with adrenal cortical extract. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 75: 361-363, 1950.

HECHTER, O.

Mechanisms of spreading factor action. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 52: 1028-1040, 1950.

HENCH, P. S., KENDALL, E. C., SLOCUMB, C. H., AND POLLEY, H. F.

The effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever, and certain other conditions: a study in clinical physiology. *Arch. Int. Med.*, 85: 545-666, 1950.

HENTSTELL, H. H. AND FREEDMAN, R. I.

Serum anti-hyaluronidase in human leukemia and lymphosarcoma. Effects of cortisone and ACTH. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 76: 239-242, 1951.

HOLBOROW, E. J. AND KEECH, M. K.

Hyaluronidase skin spreading effect. *Brit. Med. J.*, 2: 1173-1178, 1951.

HUBLER, W. L., HIGGINS, G. M. AND HERRICK, J. F.

Certain endocrine influences governing the leukocyte response to fever. *Blood*, 7: 326-336, 1952.

HUME, D. M.

The role of the hypothalamus in the Pituitary-Adrenal Cortical response to Stress. *J. Clin. Investigation*, 28: 790, 1959.

HUME, D. M. AND WITTENSTEIN, C. J.

The relationship of the hypothalamus to pituitary-adrenocortical function. *Proceedings of the first clinical ACTH conference*. The Blakiston Co., Philadelphia 134-147, 1950.

- HUMPHREY, J. H.
Effect of cortisone upon some experimental hypersensitivity reactions. *Brit. J. Exper. Path.*, 32: 274-283, 1951.
- INGLE, D. J.
The biological properties of cortisone. A review. *J. Clin. Endocrinol.*, 10: 1312-1354, 1950.
- INGLE, D. J.
The functional interrelationship of the anterior pituitary and the adrenal cortex., *Ann. Int. Med.*, 35: 652-672, 1951.
- JAWORSKY, A. A., FARLEY, J. E., BARRETT, J. AND JAWORSKY, R. A.
Relation of hyaluronidase to salicylate and rheumatic fever. *J. Pediatrics*, 37: 697-708, 1950.
- KASS, E. H. AND FINDLAND, U.
Effect of ACTH on induced fever. *New-Englad J. Med.*, 243: 693-695, 1950.
- KELEMEN, E., MAJOROS, M. AND TANOS B.
Salicylates in acute osteomyelitis. *Lancet*, 2: 457, 1950.
- KELEMEN, E., MAJOROS, M., IVANYI, J. AND KOVACS, K.
Salicylates, Stress and Cortisone. *Experiencia*, 6: 435-437, 1950.
- KIRKENDALL, W. M., HODGES, R. E. AND JANUARY, L. E.
The ACTH like effect of fever in man. *J. Lab. & Clin. Med.*, 36: 845-846, 1950.
- KLEMPERER, P.
The concept of collagen diseases. *Am. J. Path.*, 26: 505-519, 1950.
- KLEMPERER, P., POLLACK, A. D. AND BAEHR, G.
Diffuse Collagen diseases; acute disseminated lupus erythematosus and diffuse escleroderma. *J. Am. Med. Ass.*, 119: 331-332, 1942.
- KLINGE, F.
Der Rheumatismus; pathologisch-anatomische und experimentall-pathologische Tatrachen und ihre auswertung für das arziliche

Rheumaprobem. *Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat.*, 27: 1-351, 1933.

LANDAU, W. W., NELSON, W. A., AND GAY, L. N.

The effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone on histamine reactions and anaphylactic reactions in guinea pigs. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 88: 395-401, 1951.

LAYTON, L. L.

Effect of cortisone upon chondroitin sulfate synthesis by animal tissues. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 76: 596-598, 1951.

LITTER, M., RUIZ MORENO, A. Y DONIN, L.

Estudios sobre salicilamida. II. *Farmacología, Arch. argentinos de Reumatología*, 12: 120-145, 1949.

LITTER, M., RUIZ MORENO, A. AND DONIN, L.

Salicynamide: Pharmacology fate and clinical use. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 101: 119-224, 1951.

LONG, C. N. H.

Factors regulating the adrenal cortical secretion. *Pituitary Adrenal Function. Am. Ass. Adv. Science, Washington*, 24-30, 1950.

LONG, J. B. AND FAVOUR, C. B.

The ability of ACTH and cortisone to alter delayed type bacterial hypersensitivity. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 87: 186-202, 1950.

LUDANY, G. ORBAN, T. UND VAJDA, J.

Hyaluronidase und die Bakterienphagozytose der leukozyten. *Arch. Internat. Pharmacodyn.*, 88: 496-502, 1951.

MAHAUX, J.

Le test de dispersion hyaluronidase hémoglobine dans la fièvre rhumatismale aigue et dans l'arthrite rhumatoïde traitées ou non par la corticotrophine hypophysaire. *Acta Clin. belgica*, 7: 338-355, 1952.

MAHAUX, J.

Introduction a l'étude de la substance fondamentale du tissu conjonctif et de ses modifications sous l'influence de l'hyaluronidase et des stéroïds cortico-surrénaux. *Acta Clin. belgica*, 7: 323-337, 1952.

MAHAUX, J. ET STEIENLET, R.

Le test de dispersion hyaluronidase. Indicateur coloré au cours du traitement de l'arthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux par la corticotrophine et par la cortisone. *Ann. d'Endocrinologie*, 12: 1104-1110, 1951.

MASSELL, B. F.

Salicylates, hormones and penicillin in the treatment of rheumatic fever. *M. Clin. North America*, 1419-1434, 1950.

MCDERMOTT, W. V., FRY, E. G., BROBECK, J. R. AND LONG, C. N. H.

Mechanism of control of adrenocorticotrophic hormone. *Yale J. Biol. & Med.*, 23: 52-66, 1950.

MEANS, J. H.

The integrative action of the endocrine system. *Ann. Int. Med.*, 34: 1311-1323, 1951.

MEDINA, E., Y GUERRA, F.

La respuesta a la cortisona y la desoxicorticosterona en la artritis experimental de la rata adrenalectomizada (en prensa), 1952.

MENKIN, V.

Further studies on mechanism of increased capillary permeability in inflammation with the aid of cortisone and ACTH. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 77: 592-597, 1951.

MENKIN, V.

Cortisone and mechanism of increased capillary permeability in inflammation. *Federation. Proc.*, 10: 91, 1951.

MENKIN, V.

Localization of cortisone in an inflamed area. *Federation Proc.*, 11: 106, 1952.

MEYER, K.

The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase. *Physiol. Rev.*, 27: 335-359, 1947.

MEYER, K.

Closing discussion of the symposium on collagen. The American Rheumatism Association. *Ann. Rheum. Dis.*, 7: 36-37, 1948.

- MEYER, K. AND RAGAN, C.
Antirheumatic effect of sodium gentisate. *Science*, 108: 281, 1948.
- MICHAEL, M. JR. AND WHORTON, C. M.
Delay of the early inflammatory response by cortisone. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 76: 754-756.
- NELSON, C. T., FOX, C. L. JR. AND FREEMAN, E. B.
Inhibitory effect of cortisone on anaphylaxis in the mouse. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 75: 181-183, 1950.
- NELSON, R. J.
Effect of cortisone upon passive anaphylaxis in the guinea pig. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 77: 589-591, 1951.
- NOBLE, R. L., AND COLLIP, J. B.
The response of normal hypopysectomised and adrenalectomised rats to histamine administration. *Am. J. Physiol.*, 133: 623-633, 1941.
- O'NEILL, G. Q., FORD, R. T., DUZHI, D. N., FADDIS E., PEIFFER, R. L., AND WALLER, W. S.
A critique of laboratory methods for the evaluation of agents for use in collagen diseases. *Federation Proc.*, 10: 328-329, 1951.
- OPSAHL, J. C.
The role of certain steroids in the adrenal-hyaluronidase relationship. *Yale J. Biol. & Med.*, 22: 115-121, 1949.
- OPSAHL, J. C.
The influence of hormones from the adrenal cortex on the dermal spread of India ink with and without hyaluronidase. *Yale J. Biol. & Med.*, 21: 255-262, 1949.
- OPSAHL, J. C.
Dermal spreading of India ink with and without hyaluronidase as influenced by hormones from the adrenal cortex. *Yale J. Biol. & Med.*, 21: 487-498, 1949.
- OPSAHL, J. C.
Hyaluronidase and the adrenal cortical hormones. *Trans. 2nd. Conference, Adrenal Cortex, Josiah Macy Foundation* 115-163, 1950.

OPSAHL, J. C.

The role of certain steroids in the adrenal-hyaluronidase relationship. *Yale J. Biol. & Med.*, 22: 115-121, 1950.

OPSHAL, J. C., LONG, C. N. H., AND FRY, E. G.

Chorionic gonadotrophin, ACTH and the adrenal-hyaluronidase relationship. *Yale J. Biol. & Med.*, 23: 399-406, 1951.

OPSHAL, J. AND LONG, C. N. H.

Identification of ACTH in human placental tissue. *Yale J. Biol. & Med.*, 24: 199-209, 1951.

OPSAHL, J. C., WHITE, A., AND DURAN REYNALS, F.

The effect of adreno-cortical hormone on the dermal spreading of India ink in normal and in adrenalectomized mice. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 52: 1061, 1950.

PARKES, M. W. AND WRIGLEY, F.

The effect of ACTH, Cortisone and DCA with ascorbic acid on "formalin-arthritis". *Brit. Med. J.*, 1: 670-675, 1951.

PLOTZ, C. M., HOWE, E. L., BLÜNT, J. W., MEYER, K. AND RAGAN, C.

Action of cortisone on mesenchymal tissues. *Arch. Dermat. & Syph.*, 61: 919-921, 1950.

PRUNTY, F. T. G.

Techniques for the evaluation of adrenal cortical function by the use of adrenocorticotrophin: a review. *J. Clin. Path.*, 3: 87-105, 1950.

RACKEMANN, F. M.

Allergy-Histamine and ACTH. *Arch. Int. Med.*, 87: 598-621, 1951.

RAGAN, C., CROKOEST, A. W. AND BOOTS, R. H.

Effect of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) on Rheumatoid Arthritis. *Am. J. Med.*, 7: 741-750, 1949.

RECONT, L., OTT, W. H. AND FISCHHELL, E. E.

The antipyretic effect of cortisone on anaphylaxis in the mouse. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 75: 181-183, 1950.

RICH, A. R., BERTHRONG, M., AND BEUNETT, I. L. JR.

The effect of cortisone upon the experimental cardiovascular and renal lesions produced by anaphylactic hypersensitivity. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 87: 549-568, 1950.

ROBLES GIL, J. Y GUERRA, F.

Inhibición por el salicilato de sodio de la difusión cutánea de la hialuronidasa en enfermos reumáticos. *Arch. Inst. Cardiol. México*, 17: 733-746, 1947.

ROSEMBERG, E. AND LEWIS, R. A.

Reduction in eosinophil level of adrenalectomized mice following injection of adrenocorticotropin, 11-dehydro-17hydroxycorticosterone and lipid extracts of human urine. *J. Applied Physiol.*, 3: 164-172, 1950.

RUIZ MORENO, A., LITTER, M. Y DONIN, L.

Estudios sobre salicilamida. Aplicación clínica. *Arch. Argentinos de Reumatología*, 12: 146-153, 1949.

SALAZAR MALLEN, M. Y BALCAZAR, M. R.

Influencia del salicilato de sodio en la reacción antígeno-anticuerpo. *Arch. Inst. Cardiol. México*, 16: 432-439, 1946.

SAYERS, G.

Pituitary regulation of adrenal cortical activity. S. Soskin Ed. *Progress in Clinical Endocrinology*. Grune & Stratton, New York. 122-130, 1950.

SAYERS, G. AND SAYERS, M. A.

The pituitary-adrenal system. *Recent Progress in hormone research*, 2: 81-115, 1948.

SAYERS, G. AND SAYERS, M. A.

Pituitary-adrenal system. *Ann. New York. Acad. Sc.*, 50: 522-539, 1949.

SAYERS, M. A., SAYERS, G. AND WOODBURY, L. A.

The assay of adrenotrophic hormone by the adrenal ascorbic acid-depletion method. *Endocrinology*, 42: 379-393, 1948.

SCHNEEBELI, G. L. AND DOUGHERTY, T. F.

A method for determining antiphlogistic potencies of steroid hormones. *Am. J. Physiol.*, 167: 825, 1951.

SEIFTER, J., BAEDER, D. H. AND BEGANY, A. J.

Influence of hyaluronidase and steroids on permeability of synovial membrane. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 72: 277-282, 1949.

SEIFTER, J., EHRLICH, W. E. BEGANY, A. J. AND WARREN, G. H.

Effects of cortisone, hyaluronidase, desoxycorticosterone and arthritis on experimental serum disease in rabbits. *Proc. Soc. Exper. Biol.* 75: 337-342, 1950.

SELYE, H.

Further studies concerning the participation of the adrenal cortex in the pathogenesis of arthritis. *Brit. Med. J.*, 2: 1129-1135, 1949.

SELYE, H.

Effect of ACTH and cortisone upon an "anaphylactoid reaction". *Canad. Med. Ass. J.*, 61: 553-556, 1949.

SELYE, H.

Le syndrome général d'adaptation et les maladies de l'adaptation. *Union Méd. du Canada*, 80: 535-538, 1951.

SELYE, H., SYLVESTER, O., HALL, C. E. AND LEBLOND, C. P.

Hormonal production of arthritis. *J. Am. Med. Ass.*, 124: 201-207, 1944.

SHERWOOD JONES, E.

Hyaluronidase activity in the skin. Rheumatic disease and salicylate. *Ann. Rheum. Dis.*, 9: 137-148, 1950.

SHWARTZMAN, G., SHNEIERSON, S. S. AND SOFFER, L. J.

Suppression of the phenomenon of local tissue reactivity by ACTH, cortisone and sodium salicylate. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 75: 175-178, 1950.

SILVA LAFRENTZ, C.

"Formalin arthritis". *Brit. Med. J.* 2: 238, 1951.

SMITH, D. J.

In vitro demonstration of an antihistaminic action of cortisone. Federation Proc., 10: 249, 1951.

SMITH, G. H. AND OPSAHL, J. C.

The adrenal-hyaluronidase relationship in infection. Yale J. Biol. & Med., 23: 361-369, 1951.

SMITH, W. AND HUMPHREY, H. J.

The effect of sodium salicylate upon hypersensitivity reactions. Brit. J. Exper. Path., 30: 560-571, 1949.

SOYLEMEZOGLU, B. AND WELLS, J. A.

Comparison of leukocyte response to ACTH and bacterial pyrogen. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 77: 43-47, 1951.

STUART, E. G.

Accelerating effect of Pyromen in contrast to inhibitory effect of cortisone on the Arthus phenomenon in rabbits. Federation Proc. 10: 133, 1951.

SWYER, G. I. M.,

Antihistamine effect of sodium salicylate and its bearing upon the skin-diffusing activity of hyaluronidase. Biochem. J., 42: 28-32, 1948.

TEPPERMAN, J., RAKIETEN, N., BIRNIE, J. H. AND DIERMEIER, H. F.

Effect of antihistamine drugs on the adrenal cortical response to histamine and to stress. J. Pharmacol & Exper. Therap., 101: 144-152, 1951.

THOMAS, L., MOCABGAB, W. J. AND GOOD, R. A.

The effects of cortisone on experimental bacterial infection, and on the tissue damage produced by bacterial toxins. J. Clin. Investigation, 30: 678-679, 1951.

TILLOTSON, F. W.

Action of cortisone or its derivatives on an actively induced Arthus phenomenon in Rabbits. Federation Proc., 10: 373, 1951.

TILLOTSON, F. W.

Effect of cortisone on the Arthus phenomenon as related to the

- time of sensitization: a comparison of histopathologic changes. *Arch. Path.*, 52: 119-127, 1951.
- UNGAR, G.
Mechanism of endocrine control of inflammation. *Am. J. Physiol.*, 167: 833, 1951.
- UNGAR, G. AND DAMGAARD, E.
Studies on the fibrinolysin antifibrinolysin system in serum. I Action of the anterior pituitary, adrenal cortex, and spleen. *J. Exper. Med.* 93: 89-97, 1951.
- UNGAR, G., DAMGAARD, E. AND WEINSTEIN, H. G.
Endocrine control of inflammation; effect of hormones on anaphylactic arthritis. *Am. J. Physiol.*, 166: 340-348, 1951.
- UOTILA, U. U.
On the role of the pituitary stalk in the regulation of the anterior pituitary with special reference to thyrotropic hormone. *Endocrinology*, 25: 605-614, 1939.
- WEINSTEIN, L.
Further studies on the prophylaxis of experimental infections and intoxications with various hormone preparations. *Yale J. Biol. & Med.*, 12: 549-557, 1940.
- WHITE, A.
Role of the Adrenal Cortex in Immunity, *J. Allergy*, 21: 273-281, 1950.
- WINTER, C. A.
Comunicación personal. Merck Institute for Therapeutic Research. Rahway, N. J. 1952.
- WINTER, C. A. AND FLATAKER, L.
Influence of cortisone and related steroids upon spreading effect of hyaluronidase. *Federation Proc.*, 9: 137-138, 1950.
- WOODS, A. C. AND WOOD, R. M.
The action of ACTH and cortisone on experimental ocular inflammation. *Proceeding of the second clinical ACTH conference. The Blakiston Co. Philadelphia 1: 455-459, 1951.*

MATERIAL UTILIZADO

- Cloruro de sodio,
Beick, Félix Co. s. l.
- Salicilato de sodio,
Mallinckrodt Co. lote PVX.
- Gentisato de sodio,
Red Star Chemical Co. s. l.
- Salicinamida,
Red Star. Chemical Co. s. l.
- Levadura de cerveza en polvo,
Pabst Sales Co.
- Acetato de Cortisona,
Cortone Merck & Co. Inc. lote 0101681.
- Hormona adrenocorticotrópica,
Cortrophin N. V. Organon lote 126527.
- Hialuronidasa,
Dispersina L. Andrómaco, S. A. s. l.
- Clorhidrato de tenilpiramina,
Histadyl E. Lilly & Co.
- Nitrato de Plata,
Merck México, lote 1696.
- Pus aséptico de caballo,
Piosol Ifusa, S. A. lote a/52.