

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e
Historia de la Ciencia



**LA OBRA REUMATOLÓGICA DE GREGORIO
MARAÑÓN Y SU CONTEXTO EN LA LITERATURA
MÉDICA INTERNACIONAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Manuel Andrés Perea Horno

Bajo la dirección de la doctora:
Elvira Arquiola Llopis

Madrid, 1994

- **ISBN: 978-84-669-1327-0**

**LA OBRA REUMATOLÓGICA DE GREGORIO MARAÑÓN Y SU
CONTEXTO EN LA LITERATURA MÉDICA INTERNACIONAL**



* 5 3 0 9 5 5 0 7 3 2 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

Tesis doctoral

Directora de la Tesis: Catedrática D^a Elvira Arquiola Llopis.

***Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e
Historia de la Ciencia.***

Facultad de Medicina.

Universidad Complutense de Madrid.

Año 1.994.

AGRADECIMIENTO:

Expreso mi gratitud a la profesora Elvira Arquiola Llopis, directora de mi tesis doctoral, tanto por facilitarme la posibilidad de realizarla, como por haberme orientado en los pasos a seguir para llevarla a término.

DEDICATORIA:

A mi madre y a mi novia.

INDICE

<i>La obra reumatológica de Gregorio Marañón y su contexto en la literatura médica internacional</i>	1
<i>Estado de la cuestión</i>	2
<i>Objetivos</i>	24
<i>Material y métodos</i>	27
<i>Análisis del material</i>	34
<i>Capítulo primero: Clasificación de las enfermedades reumáticas</i>	35
<i>I. Criterios nosotáxicos generales</i>	36
<i>II. Nosotaxia de las enfermedades reumáticas</i>	40
<i>III. Nosotaxia de las enfermedades reumáticas en la obra de Marañón</i>	49
<i>IV. Tablas nosotáxicas sobre enfermedades reumáticas</i>	51
<i>IV.1. De otros autores</i>	51
<i>IV.2. Nosotaxias de Marañón</i>	126
<i>y. Resumen de las aportaciones de Marañón a la nosotaxia de las enfermedades reumáticas</i>	134
<i>Notas bibliográficas</i>	136
<i>Capítulo Segundo: Gota</i>	144
<i>I. Evolución histórica de la enfermedad</i>	145
<i>II. La aportación de Marañón al conocimiento de la gota</i>	159
<i>II.1. Definición y sinonimia</i>	159
<i>II.2. Etiopatogenia</i>	161
<i>II.3. Prevalencia</i>	174

II.4. Clasificación	176
II.4.1. Nosotaxias de otros autores	176
II.4.2. Nosotaxia clínica de Marañón	179
II.5. Pruebas diagnósticas complementarias	188
II.5.1. Laboratorio	188
II.5.1.1. Pruebas biológicas	188
II.5.1.2. Valoración de la hiperuricemia	190
II.5.2. Anatomía patológica	192
II.5.3. Radiología	193
II.6. Diagnóstico diferencial	195
II.7. Complicaciones	196
II.8. Tratamiento	198
II.8.1. General	199
II.8.1.1. Alimentación y régimen de vida	199
II.8.1.2. Medicación	200
II.8.2. Fisioterapia	204
II.8.3. Peculiaridades terapéuticas	205
III. Otros reumatismos metabólicos	207
IV. Resumen de las aportaciones de Marañón al conocimiento de la gota	208
Notas bibliográficas	210
Capítulo tercero: Artrosis	236
I. Evolución histórica	237

<i>II. La aportación de Marañón al conocimiento de la artrosis</i>	240
<i>II.1. Sinonimia</i>	240
<i>II.2. Definición</i>	245
<i>II.3. Etiopatogenia</i>	249
<i>II.4. Clasificación</i>	276
<i>II.5. Clínica</i>	279
<i>II.6. Localizaciones anatómicas artrósicas</i>	295
<i>II.6.1. Mano</i>	295
<i>II.6.2. Cadera</i>	298
<i>II.6.3. Rodilla</i>	302
<i>II.6.4. Columna vertebral</i>	304
<i>II.6.5. Generalizada</i>	312
<i>II.6.6. Otros</i>	313
<i>II.7. Pruebas diagnósticas complementarias</i>	314
<i>II.7.1. Radiología y laboratorio</i>	314
<i>II.7.2. Anatomía patológica</i>	317
<i>II.8. Diagnóstico diferencial</i>	325
<i>II.9. Tratamiento</i>	327
<i>II.9.1. General</i>	327
<i>II.9.2. Quirúrgico</i>	343
<i>II.9.2.1. General</i>	343
<i>II.9.2.2. Quirúrgico de cadera</i>	345
<i>II.9.2.3. Quirúrgico de la rodilla</i>	347

II.9.3. Ortopedia y rehabilitación	349
III. Resumen de las aportaciones de Marañón al conocimiento de la artrosis	351
Notas bibliográficas	359
Capítulo cuarto: Reumatismo cardioarticular	390
I. Evolución histórica	391
II. La aportación de Marañón al conocimiento del reumatismo cardioarticular	396
II.1. Sinonimia	396
II.2. Definición	398
II.3. Etiopatogenia	401
II.4. Epidemiología	415
II.5. Clasificación	423
II.6. Clínica	427
II.7. Pruebas diagnósticas complementarias	437
II.7.1. Anatomía patológica	444
II.8. Diagnóstico y diagnóstico diferencial	452
II.9. Evolución, pronóstico y complicaciones	460
II.10. Tratamiento	468
II.10.1. General	468
II.10.2. Terapéutica de las carditis	490
II.10.3. Cirugía	493
III. Resumen de las aportaciones de Marañón al conocimiento del reumatismo cardioarticular	496

<i>Notas bibliográficas</i>	500
Capítulo quinto: Artritis reumatoidea	526
1. <i>Evolución histórica</i>	527
II. <i>La aportación de Marañón al conocimiento de la artritis reumatoidea</i>	528
II.1. <i>El problema de la sinonimia</i>	528
II.2. <i>Definición</i>	533
II.3. <i>Etiopatogenia</i>	535
II.4. <i>Clasificación</i>	544
III.4.1. <i>Nosotaxia general</i>	544
II.4.2. <i>Variantes clínicas</i>	547
II.5. <i>Clínica</i>	555
II.6. <i>Pruebas diagnósticas complementarias</i>	560
II.6.1. <i>Laboratorio</i>	560
II.6.2. <i>Anatomía patológica</i>	564
III.6.3. <i>Radiología</i>	566
II.7. <i>Criterios diagnósticos y diagnóstico diferencial</i>	568
II.8. <i>Evolución y complicaciones</i>	572
II.9. <i>Tratamiento</i>	574
III.9.1. <i>General</i>	574
III.9.2. <i>Quirúrgico</i>	591
II.9.3. <i>Fisioterapia</i>	595

<i>III. Resumen de las aportaciones de Marañón al conocimiento de la artritis reumatoidea</i>	596
<i>Notas bibliográficas</i>	600
<i>Apéndice: Otras aportaciones</i>	628
<i>1. Reumatológicas</i>	629
<i>II. Afecciones endocrinológicas</i>	644
<i>II.1. Acromegalia</i>	644
<i>II.2. Tiroidopatías</i>	650
<i>II.3. Trastornos paratiroideos</i>	654
<i>III.4. Disfunción ovárica</i>	657
<i>III.5. Osteopatías endocrinas</i>	670
<i>III.6. Trastornos endocrino-nutritivos</i>	673
<i>II.7. Hipofisopatías</i>	692
<i>III.8. Opoterapia y hormonomoterapia</i>	695
<i>III. Trastornos metabólicos</i>	695
<i>IV. Infecciones</i>	698
<i>IV.1. Patología focal</i>	698
<i>IV.1.1. Patología dentaria</i>	704
<i>V. Malformaciones congénitas y adquiridas</i>	707
<i>Conclusiones</i>	737
<i>Bibliografía</i>	744
<i>1. Bibliografía consultada de Marañón</i>	745
<i>II. Bibliografía consultada de otros autores</i>	768

***LA OBRA REUMATOLÓGICA DE GREGORIO MARAÑÓN Y SU CONTEXTO EN
LA LITERATURA MÉDICA INTERNACIONAL.***

ESTADO DE LA CUESTIÓN:

*Marañón fue un autor polígrafo y polifacético, miembro numerario de cinco academias españolas, que por lo ingente de su obra ha sido objeto de numerosos estudios de carácter variopinto, se ocupó de campos del saber tan dispares como la medicina, la ética, la literatura y la historia, cultivando lo que se ha dado en llamar psicohistoria y la interpretación patográfica retrospectiva de personajes históricos. En particular, en el mundo de la medicina, fue partidario de estudiar al enfermo en su totalidad, siendo llamado *pantiatra*, por lo que abarcó ramas del conocimiento médico tan diferentes como la endocrinología (climaterio, bocio, hipertiroidismo, paratiroidopatías, acromegalia, enfermedad de Addison, estados de obesidad-delgadez y de lipodistrofias-lipomatosis, síndromes pluriglandulares, opoterapia-hormonoterapia corticosteroidea-estrogénica, intersexualidades, diabetes mellitus, diabetes insípida, cronopatías del crecimiento, etc.), metabolismo (principios inmediatos, homeostasis cálcica de la índole de hipercalcemias, tetanias, osteoporosis-osteomalacia), nutrición (dietética, regímenes terapéuticos), malformaciones congénitas y adquiridas (anomalías en el eje hipófiso-hipotalámico, eunucoidismo, craneopatías, prognatismo), odontología, patología infecciosa (teoría focal, epidemiología, profilaxis, semiología febril, etc.), vertiente psicológica y psicoterapéutica de la enfermedad, y yatrogenia médico-farmacológica; también hizo trabajos sobre el mecanismo patogénico de la emoción, sobre manifestaciones neurovegetativas, y otros, sin olvidar aspectos no meramente clínicos sino de investigación anatomopatológica y de laboratorio, sobre todo en el inicio de su actividad profesional, así como recopilaciones y críticas sobre los progresos tanto en la medicina española como en la mundial.*

Siguiendo a P. Laín Entralgo, y en relación con sus obras médicas, deben destacarse dos que constituyeron un hito en la medicina española contemporánea: La edad crítica. (Estudio biológico y clínico) de 1919 con sus ediciones posteriores, verbigracia Climaterio de la mujer y del hombre. (Estudio sobre la fisiopatología de la involución sexual) de 1937, en la que confluyen las orientaciones etiológicas, fisiopatológicas, clínicas, anatomopatológicas y extramédicas del pensamiento marañoniano, y el Manual de diagnóstico etiológico de 1943; la primera por dar una

concepción holística del paciente en esta etapa crucial de la vida, amén de por sus aportaciones científicas algunas de las cuales aún conservan vigencia, y la segunda por su esfuerzo sistematizador y sintetizador semiológico de enfermedades, síndromes, síntomas y signos.

Marañón fue estudiado desde diversas vertientes, a guisa de ejemplo B. Mostaza escribió para el Instituto de Estudios Políticos en 1948, Los ensayos liberales, del doctor Marañón, donde abordó entre otros el aspecto político de su obra; V. Doreste publicó en Insula, en 1951, "Humanismo y estilo en Gregorio Marañón", mientras que S. García-Vicente escribió Baroja, Marañón, Toledo y otras narraciones en 1958, donde trató fundamentalmente de aspectos éticos de su obra, S. Girón de Segura se encargó de su vertiente literaria en Gregorio Marañón, escritor de 1962, de forma análoga a como hizo G.D. Keller en The significance and impact of Gregorio Marañón, literary criticism. Biographies and historiography, en el año setenta y siete.

Por otro lado, P. Laín Entralgo en el artículo "Gregorio Marañón, premio Juan March de Ciencias", de la revista Ibys de 1957, le conceptuó como *homo humanus*, por su condición de médico, biólogo, historiador y moralista. En este año, E. Ramos Meza escribió un artículo en la revista Sugestiones, dedicado explícitamente al influjo de su figura creadora, con el expresivo título de "Síndrome de Marañón", y en los años sesenta publicó el libro Marañón, gran médico y humanista. No obstante, fue durante el último año de la vida de nuestro autor y sobre todo tras su defunción, cuando proliferaron los estudios sobre los diferentes aspectos de su ingente obra, así como los homenajes; de este modo destacados intelectuales abordaron y glosaron tanto su figura como su obra, caso de J.L. Aranguren que trató sobre aspectos ético-humanistas, Azorín, C.J. Cela, A. Díaz Cañabate, G. Díaz Plaja, S. Espriu, T. Luca de Tena, J. Marías, R. Menéndez Pidal, etc. Su vertiente humanista fue encomiada en el libro de J. Mathieu, Gregorio Marañón ou l'humanisme d'un médecin de 1968, y en el artículo de R. de Garciasol Kamon, "Don Gregorio Marañón", aparecido en Papeles de Son Armadans el mismo año. Con el transcurso de la década de los setenta surgieron semblanzas sobre vivencias y aspectos particulares de la vida de nuestro autor, caso de D. Alonso en Boletín de la Real Academia Española, de A. Cortés Sabariego, de P. Bilbao Aristegui que publicó "Cartas y recuerdos de Gregorio

Marañón", en Letras de Deusto del setenta y ocho, etc.

En 1988, en la Revista de Occidente, Batllori, Pinillos, Rof Carballo y otros autores analizaron algunas de sus aportaciones desde el punto de vista histórico, psicológico, etc., en una publicación que llevó el título genérico de "Recuerdo de Gregorio Marañón".

Su faceta psicológica y psichistórica ha sido objeto de estudio en repetidas ocasiones, de este modo J.J. López Ibor escribió "Le psychologue" en Nouvelles Editions Latines en 1963, A. Ferrándiz Lloret publicó en la Universidad Complutense, el año 1984, una tesis doctoral titulada La Psicología de Gregorio Marañón, y, en esa misma década, hizo diversos trabajos sobre sus aportaciones a las teorías cognitivas de la emoción, en la Revista de Historia de la Psicología, y otro con el nombre de "La perspectiva evolutiva en la obra de Marañón. La edad crítica", en Revista de Occidente, esta vertiente marañoniana fue también objeto de estudio por parte de H. Carpintero y J.L. Pinillos en la susodicha revista; del mismo modo, en el año ochenta y seis, se publicó un interesante trabajo de investigación realizado por M. Romero Taboada titulado La antropología de Gregorio Marañón (1887-1960).

Las semblanzas y recopilaciones de sus aportaciones más destacadas a la medicina contemporánea, fueron tratadas por numerosos autores como M. Solano y Gutiérrez en El doctor Marañón. (Una filosofía de la Biología), obra editada en México en 1932; A. Garrett en "Marañón, doutor português em Medicina", aparecido en los Archivos Portugueses de Medicina de 1946, donde se subrayó la forma humanista integral (clínica, física y psíquica) de comprender al enfermo; por su parte, A. de Soroa y Pineda destacó la producción científica de la por él considerada escuela marañoniana, en "El profesor Marañón y su escuela", trabajo escrito para Yatros en 1957. J. Alvarez-Sierra publicó un artículo en ABC, en junio de 1959, titulado "Las bodas de oro con la Medicina de Gregorio Marañón. La promoción de 1909", donde destacó su carácter autodidacta y su acción catalizadora del **cientifismo experimental** y generadora de la endocrinología española.

Por otra parte, algunas de las concepciones médicas de Marañón fueron objeto de controversia, así, a comienzos de los años treinta, F. Oliver desató lo que gustó en llamar polémica contra Marañón, al publicar varios trabajos en los que

criticaba y rechazaba la validez de las teorías sexuales de nuestro autor.

En cuanto se refiere a la publicación de sus libros de medicina, las revistas médicas de mayor difusión de la época se hicieron eco de su aparición, comentándolos y criticándolos en sus secciones de trabajos analizados, revista de libros, etc.

Durante la vida de Marañón fueron numerosos los homenajes que se le hicieron y que sirvieron de hilo conductor para hacer un análisis crítico de la repercusión de su obra, asimismo también aparecieron trabajos que abarcaron diversos aspectos de su vida y de su producción tanto médica como no médica. En este orden de ideas, cabe destacar varios libros y publicaciones, como el artículo de J. Alvarez Sierra aparecido en La Medicina Ibera en 1921 con el título de "Escuelas de Medicina. El Dr. D. Gregorio Marañón", donde hizo hincapié en sus trabajos sobre patología infecciosa y endocrinológica, así como en la imbricación de la fisiopatología experimental con la patología moderna; gran parte de estas aportaciones dimanaron de homenajes, como los celebrados a finales de los años veinte, caso del Libro Homenaje a Marañón de 1929, y otros que aparecieron diacrónicamente durante el ejercicio de su profesión, verbigracia el realizado por la Academia Médico-Quirúrgica Asturiana en 1930, el trabajo llevado a cabo por sus discípulos en 1935, Veinticinco años de labor. Historia y bibliografía del Profesor G. Marañón y del Instituto de Patología Médica del Hospital de Madrid, el de F.J. Almodóvar y E. Warleta aparecido en 1952 con el título Marañón o una vida fecunda, en el que se reproduce una amplia bibliografía de su producción médica, aunque con ciertos errores y defectos en la confección. Asimismo ha de aludirse al número ingente de publicaciones surgidas con motivo de su óbito en 1960, así la Editorial Prensa Española editó Homenaje a Gregorio Marañón en el que J. Gallego analizó su figura como investigador en "Maestro de Investigaciones", la Universidad Hispalense de Sevilla organizó unas sesiones donde G. Sánchez de la Cuesta disertó sobre el tema "Marañón entra en la historia de la Medicina", destacando el carácter científico de la obra marañoniana; por otra parte, aparecieron numerosos artículos en el número especial de mayo de Gaceta Médica Española, entre los participantes cabe citar a V. Aza con su "Marañón, el primer maestro de la Ginecología actual", J. Garrido-Lestache con "Marañón y las

anomalías congénitas", donde destacó la importancia otorgada por nuestro autor al centro hipotálamo-hipofisario, T. Hernando en "Marañón y los libros" elogiando la creación de la biblioteca del Instituto de Patología Médica, M. Marín-Amat con su "¡Marañón!" encomiando su conexión con la oftalmología y la endocrinología, H. de la Torre con "Su Diagnóstico Etiológico" encareciendo el valor de esta obra, B. Lorenzo Velázquez que abordó la temática marañoniana bajo el epígrafe general de "Glosa y loa de la vida y obra del insigne español Gregorio Marañón. (Homenaje de sus contemporáneos)", tildándolo de ser la mayor autoridad clínico-terapéutica española contemporánea, amén de subrayar su prudencia posológica, mientras que Pedro-Pons reseñó su quehacer universitario. También en el año sesenta, S. Obrador resaltó, en el "Homenaje de médicos y escritores a Gregorio Marañón" promovido por ABC, su actitud generosa y abierta con el paciente, mientras que O. Loudet pronunció una conferencia sobre "Gregorio Marañón: un médico humanista" en la que resaltó su faceta endocrinológica y psicológica. Entre los artículos sobre sus diferentes aspectos creadores, hay que citar algunos del año sesenta como el de C. González Ruano en "Marañón: Duelo en España por la muerte del doctor Marañón", aparecido en Informaciones el 1960; el de T. Hernando en Ibys, "El legado de Marañón a la medicina y los médicos españoles", el de F. López Estrada, "Marañón y las letras", en Anales de la Universidad Hispalense, y el de J. Mañach, "Marañón", en Revista de Occidente. Este mismo año, F. Grande Covián publicó en Índice, "El médico", C. Costa hizo el artículo "La Revista Clínica de Madrid, primera tribuna de Marañón", para el Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Medicina, destacando sus colaboraciones en la Revista Clínica de Madrid, y su presidencia honorífica de la Sociedad Española de Historia de la Medicina; a su vez cabe mencionar a J. Cuatrecasas con "El sentido hipocrático de Marañón" en Cuadernos Americanos, A. Fernández-Cruz con "El propósito constante de Marañón en su obra médica y clínica", en Actas del Instituto Médico-Farmacéutico, la entrevista realizada a J.M. Pardo Urdapilleta "Marañón-el médico-", publicada en Larma, en la que subrayó la importancia de la labor de síntesis hecha por nuestro autor en su Manual de diagnóstico etiológico, el trabajo de G. Somolinos D'Ardois en la mexicana Sinopsis, "Gregorio Marañón, el último médico humanista español", J. Vague con su "Gregorio

Marañón" en Annales d'Endocrinologie, y también Idearium de Marañón de A. Juderías; en el año 1961, el periódico ABC recogió trabajos de Jiménez Díaz, A. de la Peña, Fuente Chaos y Laín Entralgo, J. Bosch Millares publicó su "Homenaje al profesor Marañón", en el Boletín de la Sociedad de Ciencias Médicas de Las Palmas, y J. Laforet "Los síndromes y signos clínicos de Marañón"; en 1962, A. Castillo de Lucas publicó Glosa refraneada de la vida y la obra de Marañón, A. Balcells Gorina escribió "Elogio de Marañón en el segundo aniversario de su fallecimiento", para el Boletín de Patología Médica, subrayando su animadversión ante el especialismo médico, M. Sendrail escribió "Gregorio Marañón et la pensée médicale hispanique", en La Table Ronde, donde le cataloga como médico filósofo, F. Solsona Motrel hizo un estudio de los médicos que más influyeron en su pensamiento, en "Gregorio Marañón. Sus maestros en Medicina", de Clínica y Laboratorio; en el sesenta y tres se publicó un Hommage à Gregorio Marañón, en la parisina Nouvelles Editions Latines, con la participación de autores que colaboraron con él como Ch. Richet, M.B. Lacombe y T. Hernando, libro del que se hizo eco M. Pérez Ferrero en ABC; por otra parte, V. Pozuelo Escudero y col organizaron el Primer Curso Internacional de Endocrinología: Homenaje de trabajo al Profesor Marañón, y asimismo, en el I Congreso Español de Historia de la Medicina, se trató sobre varias facetas de su quehacer médico. A mediados de los años sesenta, Pedro Pons hizo un trabajo para la Diputación Provincial de Barcelona, "La obra médica de Marañón", al igual que J. Trueta con su "Gregorio Marañón"; M. Izquierdo Hernández encomió su labor de escritor e historiador en Marañón. Médico, escritor e historiador, V. Pozuelo Escudero escribió Marañón y su obra en la Medicina; en 1966, A. de la Peña publicó "Los médicos humanistas españoles", en Medicina e Historia, encuadrando en este concepto a nuestro autor, y A. Juderías inició la publicación de las Obras Completas, recopilando textos y notas marañonianos. En el año 1970 aparecieron varias publicaciones, así A. Fernández Cruz escribió "Marañón y la Universidad de España", en un folleto editado por la Prensa Universitaria de Madrid, al igual que R. Vara López con "Marañón, Maestro", y Lorenzo Velázquez que publicó en los Archivos de la Facultad de Medicina, "Homenaje al profesor Marañón en el X aniversario de su muerte", considerando aspectos yatrogénico-farmacológicos de su terapéutica; F. Casares presentó en Mundo

Hispánico, "El homenaje científico a la memoria de Marañón" y P. Laín Entralgo, J. Rof Carballo y J.J. López Ibor publicaron, en Cuadernos Hispanoamericanos, el trabajo Homenaje al doctor Marañón en el que López Ibor se encargó del tema "Marañón, médico humanista", resaltando la noción marañoniana de que en el lado izquierdo del cuerpo aparecen con más frecuencia los rasgos intersexuales femeninos; a mediados de los setenta, J. Torres Gost hizo un estudio sobre la historia reciente del Hospital del Rey, y C. Arango resaltó, en Espuma de ideas, su prudencia terapéutica, mientras que J. Trueta dedicó un artículo a nuestro autor, en Medicina de Madrid, titulado "La homeostasis mineral y el origen del sistema óseo". A comienzos de la década de los ochenta, F. Monasterio hizo hincapié en la visión comprensiva y sintética que de la medicina tuvo Marañón, en "G. Marañón y Posadillo", Homenaje al Médico Español; en la Revista de Occidente, año 1985, se ensalzó su figura en "Medicina y Humanidades, homenaje a Gregorio Marañón". Con motivo del centenario de su nacimiento en 1987, la Real Academia Española y la Real Academia Nacional de Medicina, le dedicaron sendos actos honoríficos de los que dimanaron publicaciones en sus órganos de expresión a cargo respectivamente de Torrente Ballester, J. Marías, P. Laín Entralgo, etc., y de A. Santos Ruiz que destacó su quehacer en pro del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y del Centro de Investigaciones Biológicas, J. Gimena que con el título de "D. Gregorio Marañón en el Hospital", reseñó su labor en el Hospital Provincial y en el Instituto de Patología Médica, A. Schüller, etc.; por su parte, la Real Academia de la Historia también se adhirió a estos actos conmemorativos, así J. Caro Baroja, M. Batllori y otros, disertaron sobre sus trabajos históricos; al año siguiente la Universidad Complutense publicó Marañón, actualidad anticipada, en el que colaboraron autores como A. Balcells Gorina que escribió el capítulo "Repercusión de la obra clínica del profesor Marañón", A. Schüller, J. Botella Llusíá, P. Laín Entralgo, J. Ortiz Vázquez, J. Vague con "Marañón y su lugar en la historia de la Endocrinología", L. Zamorano Sanabra que esbozó ciertas "Ideas de Marañón sobre la ciencia", destacando su antidogmatismo en medicina, etc. El Departamento de Historia de la Medicina de la Universidad Complutense publicó unos trabajos sobre su labor médica en Jano de 1987, bajo el título genérico de "Gregorio Marañón: Cien años después" y "Vigencia de Marañón. Centenario de su nacimiento";

este mismo año también aparecieron artículos en los que se analizaron diferentes características de la obra marañoniana, caso del de G. Varela, "Marañón y el buen comer", en Cuenta y razón, y de F. Vega Díaz con "Gregorio Marañón maestro, y su escuela médica", en Anales de Medicina Interna, asimismo en el número de El Médico, de mayo de 1987, se publicaron los trabajos de F. Monasterio, "Marañón, el médico", de A. Balcells Gorina, "Vigencia del Manual de Diagnóstico Etiológico", de V. Pozuelo Escudero, "Lo que queda de Marañón", etc. En la revista Geriátrika, en el año ochenta y ocho, se le hizo un homenaje en el que participó F.J. Flórez Tascón con "Marañón, el arte y la ciencia médica"; asimismo, a finales de la década de los ochenta se creó la Fundación Marañón, y continuaron proliferando estudios, publicaciones y conferencias sobre su labor médica y extramédica, de este modo F. Vega Díaz ensalzó las virtudes y logros del Marañón médico en "Gregorio Marañón, cúmulo de dones", en Cuadernos Hispanoamericanos, quejándose de que no se le cita como se debiera en tratados de patología clínica que sirven como textos de enseñanza; A. Castillo-Ojugas y S. Castillo Aguilar publicaron bajo el patronio de los laboratorios Pfizer S.A., La Reumatología en el arte, 1987, citando descripciones patobiográfico-históricas realizadas por nuestro autor; F. Salmón y L. García Ballester hicieron para Dynamis, "En el centenario del nacimiento del Dr. Gregorio Marañón Posadillo (1887-1960). Dos escritos entorno a los orígenes de la Casa de Salud Valdecilla"; B. Domínguez Moreno publicó "Marañón y las enfermedades infecciosas", en Madrid Médico de 1989, donde destacó la noción marañoniana de equilibrio microbiológico y su esfuerzo en pro de la creación del Hospital Nacional de Enfermos Infecciosos, tema ya tratado en 1979 por D. Gracia, en la conferencia pronunciada en el Hospital Nacional de Enfermedades Infecciosas (Hospital del Rey) de Madrid, con el título de "Cuatro actitudes del hombre ante la enfermedad infectocontagiosa"; al año siguiente, A. Fernández de Molina, en el seno de la Semana Marañón, organizadas por la fundación homónima, habló en el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid sobre el tema "Marañón, investigador científico", recogiendo un extracto de la misma en Madrid Médico, glosando algunas de sus aportaciones más relevantes, verbigracia el estudio de los mecanismos de la emoción; de manera análoga a como hizo A. Balcells Gorina sobre el Manual de diagnóstico etiológico, apareciendo un resumen de su

disertación en El Médico; otros ponentes en estas jornadas fueron D. Gracia Guillén y F. Savater que disertaron sobre aspectos éticos de su pensamiento, A. Schüller Pérez que habló de "Marañón médico europeo. Su impronta en la Medicina de nuestro tiempo", Segovia de Arana, Vega Díaz, etc.; también en el año noventa, D. García Sabell, dio una conferencia en el salón de actos del BBV, en el Colegio Libre de Eméritos, sobre "El legado que la generación médica de Marañón significó", haciendo hincapié en la biologización y hominización de la medicina española, retomando otros aspectos de la producción científica marañoniana en la citada Semana Marañón, extractada en El Médico; por su parte, F. Ruiz de la Cuesta escribió para esta misma publicación "Gregorio Marañón o la humanización de la Medicina". En 1992, la Fundación Gregorio Marañón organizó en el seno de los cursos de verano de El Escorial una nueva Semana, en la que se le estudió desde variopintas perspectivas referentes a su quehacer histórico (Julián Marías), filosófico, político, psicológico (J.L. Pinillos apuntó que nuestro autor barruntó la génesis de la postmodernidad) y médico-investigador (D. Gracia opinó que con su mentalidad biólogo se convirtió en un precursor de la actual medicina española, y A. Fernández de Molina, en "Marañón y la investigación científica", subrayó su trabajo en favor de la creación del Instituto de Patología Médica y de la promoción del Centro de Investigaciones Biológicas). El mismo Fernández de Molina, dos años antes, en una conferencia dada en el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid sobre el tema "Marañón, investigador científico", había ensalzado sus aportaciones al desarrollo de la teoría neurohumoral de la emoción. Además, en la Semana Marañón celebrada en 1993 sobre el tema Las Hurdes en la Historia de España, F. Escobar destacó su acción divulgadora y catalizadora de estudios sobre el bocio.

En lo que atañe a las biografías, cabe decir que han sido numerosas, por lo que menciono las más destacables por la riqueza en su información bibliográfica, así F.J. Almodóvar y E. Warleta publicaron Marañón o una vida fecunda en 1952, con una extensa exposición de su producción médica, recogiendo comunicaciones y discursos en academias y sociedades científicas, conferencias, sesiones en el Instituto de Patología Médica, ponencias y comunicaciones a congresos, prólogos, etc.; L.S. Granjel publicó en 1960, Gregorio Marañón. Su vida y su obra, donde recopiló parte

de las publicaciones realizadas por nuestro autor, completándolas años después en Bibliografía histórica de la Medicina Española, también el año sesenta J. Alvarez Sierra escribió el libro El Hipócrates de la Medicina Española, en el que recogió además de la bibliografía general marañoniana, sobre todo sus obras doctrinales, la referente a sus trabajos reumatológicos, conferencias en colegios médicos, publicaciones realizadas junto con sus discípulos y colaboradores, etc.; M. Gómez Santos escribió dos libros básicos, Gregorio Marañón cuenta su vida en 1961, y Vida de Gregorio Marañón en 1971, con una importante bibliografía médica de Marañón y de trabajos sobre él; en el año sesenta y dos, se publicó la obra de A. Juderías basada en una selección de textos y notas de G. Marañón, haciéndose hincapié en algunos aspectos de su ingente producción médico-literaria, y V. Pozuelo Escudero escribió Marañón y su obra en la Medicina, en el sesenta y cinco.

Por otra parte, en los libros de historia de la medicina española que recogen el siglo XX se menciona la figura y la labor médica de Marañón, baste recordar la Historia de la medicina española de L.S. Granjel, 1962, y el tomo V de su Historia General de la Medicina Española, dedicado a la medicina contemporánea, en 1986; la Historia Universal de la Medicina, dirigida por P. Laín Entralgo y publicada a lo largo de la década de los setenta, o la Historia de la medicina, del mismo autor en 1978, el propio Laín en La medicina actual destaca la noción marañoniana de patriotismo del tiempo; además, la Enciclopedia Universal Ilustrada Europeo-Americana, en su tomo XXXII, hace una semblanza de nuestro autor y una recopilación de sus obras más significativas, y en el Catálogo de autores españoles e hispanoamericanos se recogen parte de sus publicaciones.

Sus biógrafos coinciden en la influencia que sobre su tarea médica tuvieron: Olóriz, Cajal, Madinaveitia, Alonso Sañudo y San Martín, así como que la generación médica a la que perteneció Marañón, optó por la apertura al exterior y la evolución de la medicina española en el sentido de dar prioridad a la observación directa de la naturaleza, con la consiguiente valoración de los datos biológicos.

Entre el número ingente de autores que abordaron aspectos médicos de la obra de Marañón, destaco, tanto por la profundidad como por la originalidad de sus estudios, a los siguientes: P. Laín Entralgo hizo diversos discursos necrológicos en las

Reales Academias Española y de Medicina, con motivo del óbito de Marañón en 1960, publicados en los órganos de expresión de ambas instituciones, así como en Insula con el elocuente título de "Gregorio Marañón", subrayando su condición de humanista, y en prensa diaria, caso de Ya, donde destacó su condición de haber sido cinco veces académico; también valoró sus contribuciones al conocimiento clínico-fisiopatológico de las osteopatías constitucionales y de los síndromes diencéfalo-hipofisarios. En el año sesenta y dos, publicó en la Revista de Occidente el trabajo "Marañón y el enfermo", en el que reproduce textos de nuestro autor valorando la importancia de conocer el pasado para entender el presente; en 1966 escribió la introducción del primer tomo de las Obras Completas, con el título "Vida, obra y persona de Gregorio Marañón", donde le encuadra en la generación médica española previa a la primera guerra mundial, que caracteriza por la asunción de las orientaciones básicas del pensamiento médico decimonónico (anatomoclínico, fisiopatológico y etiopatológico) en el seno de una concepción de la medicina clínica, haciendo hincapié en la individualidad biológico-psicológica del paciente, circunstancia ya expresada análogamente por Marañón en la conferencia "Veinticinco años de Medicina"; en este trabajo introductorio, Laín echa en falta la existencia de un estudio riguroso-sistemático en el que se exponga la contribución de nuestro autor a la medicina; para tres años después presentar en el boletín de la revista Ibys, su "Gregorio Marañón: Vida, obra y persona", ensalzando la praxis médica biográfica y somato-psíquica marañoniana y calificando de importantes sus estudios sobre el reumatismo. En 1970 apareció su libro Ciencia y vida en el que destacó el antidogmatismo de Marañón; a comienzos de la década de los setenta publicó "Por la integridad del recuerdo de Marañón", en Cuadernos Hispanoamericanos y en el Boletín de Patología Médica, resaltando su aspecto clínico e investigador. En el número extraordinario de Jano de abril de 1991, escribió "El nuevo humanismo médico" subrayando el imperativo antidogmático marañoniano, mientras que en este mismo número, J.M. de Miguel, en "Avances en sociología de la salud", manifestó la conveniencia de leer a Marañón para comprender el desarrollo de la sociología de la salud y de la medicina humanista española; Laín en la Semana Marañón y su tiempo, celebrada en El Escorial en 1992, en la conferencia titulada "Marañón, hombre del siglo XX", señaló las dicotomías que

rigieron su obra y sus actitudes personales adoptadas ante los problemas existenciales, regidas por la eficacia, la moralidad y la búsqueda de la verdad.

A. Castillo de Lucas abordó ampliamente su figura, pudiéndose destacar la Glosa refraneada de la vida y la obra de Marañón de 1962, y dos trabajos publicados en los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, entre los años sesenta y setenta, "Las manos en la persona y en las obras de Marañón" y "Notas médico-madrileñas en la bibliografía marañoniana". J. Alvarez Sierra estudió la figura de Marañón en diversos estudios, verbigracia en "Gregorio Marañón y el Hospital Provincial" de 1960, y recogió las líneas maestras de su trayectoria profesional en el Diccionario de autoridades médicas de 1963; por su parte, J. Botella Llusí en Papeles de Son Armadans de 1961, abordó el tema de "Marañón y la Academia de Medicina", resaltando los aspectos vigentes actualmente de su obra El estado actual de la doctrina de las secreciones internas, en 1964 publicó unos "Comentarios a la obra endocrinológica de Marañón", destacando que pese a la importancia de las aportaciones que hizo en el conocimiento de las endocrinopatías, no se le cita como se merecería; retoma esta cuestión en un artículo que escribió para ABC en 1970, "Marañón y la Endocrinología", en este diario también resaltó aspectos éticos de su quehacer profesional en "Marañón y la Universidad", colaborando ese mismo año en el Homenaje a Marañón dado por la Universidad Complutense, en el que A. Fernández-Cruz conceptuó como cimiento de la endocrinología científica sus aportaciones sobre las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición; al año siguiente, Botella dio una conferencia en el Centro Universitario de Toledo sobre "Personajes del siglo XX", que fue objeto de la publicación de un libro con el título tan elocuente de Gregorio Marañón. El hombre, la vida, la obra, donde concluye que el cuerpo de doctrina marañoniano con vigencia actual está constituido por ciertas nociones sobre las enfermedades tiroideas, la de Addison y la evolución de la sexualidad. En el "Homenaje a Gregorio Marañón en el centenario de su nacimiento", publicado en los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina de 1987, vuelve a hacer hincapié sobre sus nociones de la teoría evolutiva de la sexualidad; para retomar esta cuestión en la conferencia pronunciada en la Semana Marañón, organizada por la Fundación Gregorio Marañón en el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid en 1990;

posteriormente ensalza su labor científico-hospitalaria en la ponencia "Marañón y el Hospital General", dada en El Escorial, y participa en la Semana Marañón de 1993.

J. Rof Carballo trató repetidamente el tema de las ideas médicas de Marañón, sobre todo en el terreno de la medicina psicosomática, entre sus artículos cito el de Ibys de 1960, "El legado de Marañón a la medicina y a los médicos españoles", el de Arriba, del mismo año, "Gregorio Marañón"; el de 1961 "Marañón, el médico", en Papeles de Son Armadans, donde subraya sus estudios sobre artropatías climatéricas, y el de 1988 en la Revista de Occidente, "Gregorio Marañón y la patología psicosomática", en el que considera a nuestro autor como el precursor de esta rama de la patología.

Entre los estudios de investigación sobre aspectos concretos de su obra médica, hay que mencionar las memorias académicas para la obtención del título de Licenciado en Medicina y Cirugía realizadas en el Departamento de Historia de la Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, caso de la presentada en 1984 por M.C. Ruiz de Olano Rojo bajo el título de Los estados intersexuales en la obra de Gregorio Marañón, la presentada al año siguiente por M.E. Castillo Ortega, El conocimiento del bocio y del cretinismo en España, en la época de Marañón, la de J. Pascual Santos, Vejez y Geriatria en la obra de Gregorio Marañón, en 1986, o la tesis doctoral de E. Folqué Gómez sobre El tiroides en la obra de Gregorio Marañón; así como los trabajos publicados en Jano en 1987, verbigracia el de J. Pascual Santos, "Vejez y Geriatria en la obra de Gregorio Marañón", o el de de M.C. Ruiz de Olano Rojo, "La patología sexual en la obra de Marañón", donde se subrayan sus nociones del carácter ambisexual del ser humano y de la teoría de la evolución asincrónica de la sexualidad; amén de otros estudios sobre ética profesional, enfermedad de Addison, etc.

En otro orden de ideas, debo decir que un aspecto fundamental de su quehacer médico fue la participación e impulso en la creación de un tratado de medicina interna meramente español con el fin de remedar los archiconocidos de Charcot, Dieulafoy, Mohr, Stahelin, Ebstein, etc., colaborando durante el primer cuarto de nuestro siglo con T. Hernando y otros en la elaboración del Manual de Medicina Interna, iniciado en 1916; así como su lucha contra las enfermedades

infecciosas, sus campañas en favor del desarrollo sanitario de Las Hurdes, etc.

Marañón actuó como catalizador del desarrollo de diversas especialidades médicas, verbigracia de la endocrinología, reumatología, geriatría, etc., conviene recordar que fue presidente honorífico de la Sociedad Española de Historia de la Medicina, así como miembro de la junta directiva del Ateneo de Madrid y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, que apoyó con el prestigio de su personalidad médica y pública la celebración de congresos, e intervino en la creación y promoción de sociedades médicas científicas como la Sociedad Española de Medicina Interna, la de Geriatría, fundada en 1948 para ocuparse de los problemas del envejecimiento, con el respaldo, entre otros, de médicos de su Servicio de Endocrinología del Hospital Provincial de Madrid. Por otra parte, perteneció al consejo de gobierno de diversas revistas médicas españolas, tales como la Gaceta Médica Española y los Anales de Medicina Interna.

Con respecto a la obra reumatológica de Marañón hay que indicar que tuvo más repercusión en España que en el extranjero, el auténtico hito en su quehacer en esta rama de la medicina lo marcaron sus Once lecciones sobre el reumatismo de 1933, el primer tratado español de enfermedades reumáticas, resultado de un curso dado sobre estos temas; aunque previamente en el tomo segundo del Manual de Medicina Interna, codirigido con T. Hernando, Marañón ya se había encargado del tema del reumatismo articular agudo, y en publicaciones de otra índole, sobre todo endocrinológicas, ya había abarcado temas reumáticos. Su primer libro de reumatología fue completado posteriormente con el realizado en colaboración con miembros del Instituto de Patología Médica, titulado Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, y publicado en 1951, consecuencia también de otro curso monográfico sobre la especialidad dado en su cátedra de Endocrinología, en cuya elaboración colaboraron J.L. Arteta, M. Merchán, A. Duque Sampayo, F. Vega Díaz, J. Gimena, G.R. Lafora, D. Fernández Iruegas, J. Martínez Díaz y F. Gálvez Armengaud, repartándose las lecciones, a excepción de las dedicadas al concepto, historia, importancia social y clasificación de los reumatismos, artritis reumatoide, reumatismo gotoso y reumatismos endocrinos, que se las reservó Marañón. Estos autores junto con otros médicos del Instituto de Patología Médica se ocuparon también de temas

reumatológicos en las publicaciones del boletín de dicha institución. Además, Marañón en su Manual de diagnóstico etiológico dedica un capítulo al sistema locomotor, donde estudia semiológicamente desde las artropatías hasta los dolores articulares, pasando por las atrofas musculares, las crepitaciones y deformidades óseas, etc.; y a su vez, en los prólogos de las primeras ediciones de la susodicha obra, encarece la necesidad de recurrir a una terminología descriptiva, patogénica o etiológica. Las once lecciones, que abrieron el camino para la aparición de posteriores obras sobre esta especialidad, fueron tildadas por J. Collazo, en un artículo aparecido en El Debate de Montevideo de 1937, como el fruto de una síntesis mental-doctrinaria exponente del valor de las ciencias modernas. Entre los trabajos en los que se ocupa parcial o totalmente de temas reumatológicos, a los que se hará referencia en el desarrollo de la tesis, cabe citar sucintamente: las comunicaciones de 1913 en la Academia Médico-Quirúrgica Española sobre los accidentes producidos por el atofán; Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición, donde trata el tema de la gota, artritis, reumatismos crónicos y trastornos de la nutrición ósea; La edad crítica, donde alude a las artropatías climatéricas, gota, disestatismos posturales, recursos opoterápicos, etc., en 1923 estudia las artropatías de origen dentario, dando una conferencia sobre el tema en el Colegio Oficial de Médicos de Málaga; en 1926 publica con Bonilla un artículo sobre las artropatías y lipomatosis simétricas de las rodillas, al año siguiente aporta una ponencia a la Conferencia Internacional de Berna, sobre el estado actual del problema de la gota endémica en España; Estudios de fisiopatología sexual, en el que dedica un capítulo a los "Trastornos del esqueleto relacionados con la insuficiencia genital (principalmente ovárica)"; el año treinta y uno, escribe "Sobre la necesaria resurrección de los balnearios de España", en el folleto del balneario La Isabela, donde alude a la mala utilización de nuestros establecimientos termales y por extensión, podría deducirse, el desaprovechamiento crenoterápico en algunas enfermedades reumáticas; en 1932, participa con Duque y López Morales, en el III Congreso Internacional de Reumatismo celebrado en París, con un estudio sobre la contagiosidad del reumatismo poliarticular, y aporta a las Jornadas Médicas Aragonesas un trabajo titulado "Concepto actual del reumatismo"; en el año treinta y tres hace una comunicación en la Real Academia de Medicina sobre el concepto unicista del

reumatismo crónico; al año siguiente presenta en la Conferencia Científica Internacional del Reumatismo Crónico Progresivo Generalizado, celebrada en Aix-les-Bains, un trabajo sobre el diagnóstico del reumatismo, y por otra parte realiza otro junto con Ibáñez sobre la gota y las secreciones internas, aportando una comunicación, al Congreso Internacional de Reumatismo celebrado en Moscú, basada en sus conocimientos sobre la materia; en 1935 presenta, en el Congreso Médico de Orán, la ponencia titulada "Les facteurs endocrines de la goutte", ocupándose de la patología y del tratamiento de la gota, tema tratado a su vez en una disertación dada en el Hospital de la Cruz Roja de Madrid, titulada "Nuevos puntos de vista sobre la patogenia de la gota", y en el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Melilla; en el treinta y siete participa en el Congreso de Psicoterapia de París con "Le facteur psychothérapique de l'opothérapie"; con Richet, Pergola y Gras se ocupa, en 1938, de los problemas patológicos que suscita el estudio del reumatismo vertebral crónico; en el treinta y nueve, profundiza en el tema gota y climaterio, en la reunión de la Liga Francesa contra el Reumatismo, y en el Journal des Sciences Médicales de Lille publica un trabajo sobre la importancia del foco séptico biliar en la génesis de la poliartritis. Entre los años treinta y cuarenta analiza libros reumatológicos tanto en los Anales de Medicina Interna como en el Boletín del Instituto de Patología Médica y en otras revistas médicas, caso de la obra de A. Fischer, Reumatismo y afecciones análogas, de la que destaca la conveniencia sugerida por el autor de hacer nosotaxias de las enfermedades reumáticas, y el contenido de los capítulos dedicados a la clínica de los reumatismos vertebrales y al diagnóstico diferencial; valora los trabajos americanos sobre reumatología, como se comprueba en la lectura de su crítica de Fiebre reumática. (Enfermedad de Bouillaud) de G. Costa Bertani; elogia la aparición de las Lecciones de Patología Médica de C. Jiménez Díaz, y el libro de Anaya, De la gota. Tratamiento moderno por la terapéutica del estímulo, en el que subraya el interés de este tratamiento en la gota atípica; del análisis de la obra de J. Vilaseca y P. Barceló, Patología de las pequeñas articulaciones intervertebrales, concluye en el interés del estudio radiológico articular intervertebral; y asimismo, cuando prologa en 1951, Nuevas orientaciones en la Patología y Clínica Otorrinolaringológica de M. Jiménez Quesada, refuta la práctica profiláctica de la ablación focal amigdalár. Además, en el

año cincuenta participa en el curso de reumatología dado en la Facultad de Medicina de Barcelona, abordando el tema de los reumatismos endocrinos; para dos años después publicar junto con V. Pozuelo el trabajo "Artropatías y función suprarrenal", en Acta Endocrinológica Ibérica; en el cincuenta y uno hace una disertación en el Cuerpo Municipal de Beneficencia y Sanidad de Valencia, sobre las crisis gotosas y la terapia tiroidea; en 1954, aporta al IV Congreso Internazionale di Terapia, en colaboración con J.L. Arteta, la comunicación "Histofisiología de la córtico-suprarrenal y de la prehipófisis. (Hormona-corticotropa)", subrayando las indicaciones de la ACTH en la terapéutica de las enfermedades del colágeno y de la gota; en noviembre del cincuenta y seis, participa en el III Curso de Enfermedades Reumáticas organizado por el Servicio de la Clínica Médica de la Facultad de Medicina de Barcelona, colaborando con A. Pedro Pons y P. Barceló, e impartiendo la lección titulada "Algunos aspectos del problema de la gota", publicada al año siguiente en la Revista Ibérica de Endocrinología; y también escribe el prólogo al tomo III de los Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, de 1959, dedicado a las afecciones reumáticas.

En el conjunto de su obra reumatológica, Marañón estudia las enfermedades reumáticas y otras afecciones del aparato locomotor (síndromes neuromusculares, hipófiso-neuro-musculares, endocrino-neuromusculares, suprarrenomusculares, manifestaciones y complicaciones locomotoras de afecciones sistémicas, esclerodermia, miositis, miopatías, etc.). Fue un pionero de los estudios reumatológicos españoles, estimulando la investigación al respecto, e impulsando la lucha sanitaria y epidemiológica en general y la reumatológica en particular.

Su labor institucional también tuvo importancia, así, en los años treinta, fue miembro del Comité Español para la Lucha contra las Enfermedades Reumáticas, promoviendo la constitución de la Liga Española contra Cardíacos y Reumáticos, favoreció la creación de una sociedad científica reumatológica cuyo embrión se formó en el seno del Instituto de Patología Médica en 1948, con la participación de las Escuelas de Medicina de Madrid (Jiménez Díaz, Marañón y Bermejillo), Barcelona (Gibert Queraltó) y Valencia (Rodríguez Fornós), siendo presidentes honoríficos de la primera junta, Jiménez Díaz y Marañón, concebida para trabajar en favor de la

independización de la especialidad reumatológica de la Traumatología y la Endocrinología, no teniendo carácter oficial hasta 1956, cuando se creó el Acta de Constitución, figurando Marañón como promotor de la reunión del 14 de marzo de 1956, junto con Pedro-Pons, Jiménez Díaz, Bermejillo, Cirera Voltá, Navarro, Batalla, Barceló y Grinda, encuentro celebrado con objeto de crear la Sociedad Española de Reumatología para el fomento del estudio de los reumatismos y de los problemas médicos relacionados con ellos, posteriormente, el 11 de mayo del mismo año, fue elegido P. Barceló presidente de la S.E.R., y poco después se convocaron las Primeras Jornadas Reumatológicas Españolas. En 1945 se publicó la primera revista dedicada a la Reumatología, Revista Española de Reumatismo y Enfermedades Osteoarticulares, rama desgajada de Medicina Clínica, con la colaboración de Marañón, Pons, Barceló, Vilaseca, etc. También es preciso decir que Marañón pudo desarrollar su concepción integral de la medicina en el Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, de carácter policlínico, en el que aunó la asistencia médico-clínica con la realización de pruebas diagnósticas complementarias y con la investigación, en cuyo seno concibió la creación del Servicio de Locomotor, encargando su organización y dirección a Merchán e Iruegas.

Apenas existen estudios sobre su producción reumatológica, sus obras fueron comentadas y ponderadas en revistas científicas, verbigracia, en el número de J.A.M.A. del 3 de noviembre de 1934, se hizo una reseña de la investigación de Marañón sobre la relación existente entre las secreciones internas de las glándulas sexuales y la gota; en el trabajo de A. Cavet, De quelques affections des tissus mésodermiques. (Rhumatisme chronique, Cellulite, Pyorrhée alvéolo-dentaire) et de leur traitement par le sérum-éparathyroïdien de 1939, se recoge la noción de Parturier consistente en que el reumatismo aparecería preferentemente en el tránsito del estado femenino al masculino, siguiendo las ideas de Marañón sobre los estados intersexuales y la evolución de la sexualidad, es decir en la pubertad del varón y en la menopausia de la mujer; L. del Campo analizó las Diecisiete lecciones sobre el reumatismo con motivo de su primera edición, en Clínica y Laboratorio de 1951. Se recopilaron parte de sus estudios y aportaciones en trabajos biográficos y homenajes fundamentalmente, como el de P. Barceló en las III Jornadas Reumatológicas Españolas celebradas en

Bilbao en mayo de 1960, quien "In Memoriam" destacó la acción promotora de la reumatología española llevada a cabo por Marañón, verbigracia con su participación como miembro del primer Comité Español para la Lucha contra las Enfermedades Reumáticas creado en los años treinta; y los ya citados, Veinticinco años de labor, Marañón o una vida fecunda de F.J. Almodóvar y E. Warleta, Gregorio Marañón. Su vida y su obra de Luis S. Granjel, El Hipócrates de la Medicina Española de J. Alvarez Sierra, "Los síndromes y signos clínicos de Marañón" de J. Laforet, "El legado de Marañón a la Medicina y a los médicos españoles" de T. Hernando, las Obras Completas recopiladas por A. Juderías, "Las manos en la persona y en las obras de Marañón" de A. Castillo de Lucas, Vida de Gregorio Marañón de M. Gómez Santos, "Gregorio Marañón, cúmulo de dones" de F. Vega Díaz; además, E. Romero en el tomo II de Patología general y fisiopatología de 1963, identificó el síndrome reumatoideo, consistente en lumbo-radicalgias climatéricas, con el síndrome doloroso menopáusico descrito por Marañón, J. Borrachero del Campo mencionó, en Reumatología Clínica de 1972, algunas ideas patogénicas marañonianas, y destacó el interés que mostró nuestro autor por clarificar conceptual, terminológica y nosotáxicamente las afecciones reumáticas; Borrachero participó en el III Curso Internacional de Endocrinología Clínica de la Seguridad Social. (Homenaje de trabajo al profesor G. Marañón en el X aniversario de su muerte), con el tema "Artropatías secundarias a enfermedades endocrinas", donde aludió a la noción marañoniana de factores predisponente, determinante y fijador como base del origen del complejo multidimensional reumático; también realizó un trabajo importante sobre este tema al presentar una comunicación en la Real Academia Nacional de Medicina, no publicada, con motivo de la celebración del centenario de su nacimiento, titulada "Concepto de Reumatología en la obra de Marañón y evolución conceptual hasta hoy", en la que resaltó el quehacer de nuestro autor en pro de la unificación de nomenclaturas y de la realización de nosotaxias con criterio pedagógico y práctico, su noción etiopatogénica de las afecciones reumáticas y la importancia sociolaboral que les atribuyó; un extracto de este interesante trabajo apareció en El Médico del 22-28 de mayo de 1987, con el título "Marañón y la Reumatología"; y además en su Sinopsis de reumatología y su entorno. (De la clínica al tratamiento) de 1989, incluyó el síndrome de Marañón;

A. Castillo Ojugas hizo alusiones a manifestaciones clínicas locomotoras en personajes estudiados por Marañón, como puede comprobarse en La reumatología en el arte, obra realizada en colaboración con S. Castillo Aguilar, en "Enanos y bufones" de 1990, y en el trabajo para El Médico titulado: "Una visita médica a la exposición de Velázquez", donde alude al supuesto favorecimiento en la formación del dorso curvo del conde-duque de Olivares por su constitución hiperhipofisaria y su sedentarismo; J. Botella Llusia desde los años sesenta hasta nuestros días ha aludido indirectamente a ciertas aportaciones reumatológicas de Marañón al referirse a sus estudios endocrinológicos y ginecológicos, especialmente sobre el climaterio, como consta en "Comentarios a la obra endocrinológica de Marañón", Gregorio Marañón: El hombre, la vida, la obra, en los homenajes organizados por la Real Academia de Medicina y la Universidad Complutense con motivo del centenario de su nacimiento, y en las jornadas promovidas por la Fundación Gregorio Marañón.

Con respecto a los estudios reumatológicos de autores españoles coetáneos de Marañón, fueron pocos los trabajos de interés existentes hasta los años treinta, y los que hubo cabe tildarlos de parciales ya que ora trataban sobre afecciones concretas, ora se limitaban a exponer nociones decimonónicas obsoletas, con apenas receptividad de los logros llevados a cabo en países punteros en la investigación médica; no obstante, conviene mencionar el libro de J. Cuatrecasas Nuevos puntos de vista sobre reumatismo cardioarticular, de 1933, prologado por Marañón, a C. Jiménez Díaz y sus Lecciones de Patología Médica, tomos III y IV, en las ediciones de 1939 y 1940, en las que abordó las enfermedades reumáticas; en los años cuarenta aparecieron trabajos como La ciática. Su significación clínica, diagnóstico y tratamiento de R. Cirera Voltá, 1941; este mismo año P. Barceló publicó Reumatismos articulares crónicos (no vertebrales), haciendo lo propio en el cuarenta y dos con su Tratamiento de los reumatismos, y en 1945 con Reumatismos vertebrales, el mismo Barceló con J.M. Vilaseca Sabater escribieron el capítulo "Enfermedades del aparato locomotor", en el Tratado de Patología y Clínica Médicas de A. Pedro-Pons y col, de 1951; también en 1944, A. Pedro-Pons y P. Farreras Valentí publicaron La brucelosis humana. (Fiebre de Malta-Enfermedad de Bang), donde se estudió la afectación de la columna vertebral en esta enfermedad. En la década de los cuarenta surgieron ciertos trabajos

gracias a la creación de la Revista Española de Reumatismo y Enfermedades Osteoarticulares, tal fue el caso de monografías sobre la artrosis, la espondiloartritis anquilopoyética, etc.; durante los años cincuenta los estudios sobre temas reumatológicos experimentaron cierto auge, baste recordar que la Sociedad Española de Reumatología alcanzó el carácter de oficialidad, y que en guías y formularios terapéuticos se dedicaron capítulos a las enfermedades reumáticas, caso de J. Rotés Querol en el editado por Daimon en 1957, amén de los propios de los tratados de medicina interna y de reumatología, de las publicaciones monográficas reumatológicas como El hombro doloroso de M. Merchán González, prologado por Marañón, en 1951, y de artículos en revistas médicas no reumatológicas. No obstante, Marañón aún se quejaba, en el prólogo de las Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, del poco desarrollo experimentado por la reumatología española, y de los pocos avances de esta rama de la medicina con respecto a los años treinta, excepción hecha de la aparición de la corticoterapia y del retroceso de la teoría etiopatogénica focal.

OBJETIVOS:

La idea de trabajar sobre este tema me surgió a raíz de la realización del Máster sobre enfermedades médicas del aparato locomotor, bajo la dirección de J. Borrachero del Campo, por una parte debido a mi interés hacia la reumatología y la historia, y por otra por los comentarios de Borrachero sobre la tarea de Marañón como iniciador e impulsor del cultivo y del desarrollo de la reumatología española. Como quiera que comprobé que sobre este aspecto de su obra apenas sí se había investigado, deseé hacer un trabajo crítico tratando de conocer las aportaciones de Marañón y de analizar los aspectos de la patología reumatológica a los que dedicó más tiempo e interés, para de esta forma contribuir modestamente a que ese vacío de estudios sobre la producción científico-médica de Marañón, al que se refirió P. Laín Entralgo, vaya siendo cada vez menor.

Los objetivos fundamentales que me he marcado han sido:

1. Comprobar si Marañón se dedicó al estudio de la patología reumatológica, y en caso de que así fuera, detallar las afecciones sobre las que profundizó en su trabajo, recogiendo sus opiniones y actitudes clínico-terapéuticas, amén de comprobar su supuesta labor en pro de la unificación conceptual, terminológica y nosotáctica.

2. Conocer el concepto que de la reumatología tenía Marañón.

3. Estudiar las teorías etio y fisiopatogénicas que, sobre las enfermedades a las que más dedicación tuvo, estaban en boga durante la producción reumatológica marañoniana, así como constatar el juicio de nuestro autor ante tales ideas, su criterio inicial y los cambios que pudo tener en el devenir de su trayectoria científica.

4. Verificar si Marañón aportó nociones y trabajos importantes a la reumatología española y mundial, y si contribuyó a la creación y desarrollo de esta especialidad en nuestro país, para en caso afirmativo señalar cuáles fueron estos hechos.

He orientado la investigación en un sentido genérico no ciñéndome a la

obra de Marañón, sino tratando de presentar el estado de la reumatología en los países europeos más avanzados y en USA. Por lo tanto, esta tesis pretende estudiar las aportaciones reumatológicas de Marañón a través de su producción impresa (libros, artículos, conferencias, sesiones clínicas, etc.), pero especialmente contextualizándolas con los conocimientos en otros países de reputado nivel científico-médico, asimismo he procurado circunscribirme a la vida productiva reumatológica de Marañón, y por tanto de terminar en 1960.

MATERIAL Y MÉTODOS:

La realización de esta tesis me ha llevado cinco años de trabajo, desde la concepción de la misma hasta su terminación. Puedo comparar este proceso investigador con el de realización de una escultura, en lo referente a la consecución de un producto pretendidamente refinado partiendo de un material en bruto. El desarrollo de la investigación se ha realizado en diferentes fases, la inicial de concepción del trabajo, la siguiente de selección del material y una final de elaboración-redacción de los datos obtenidos, con la extracción de las consiguientes conclusiones. La sistemática ha sido la siguiente: primero recopilé obras médicas, paramédicas y no médicas de Marañón, recogiendo los datos referentes al tema de estudio aparecidos en libros, artículos, conferencias, comunicaciones, etc., revisé todo el contenido tanto de sus obras completas como de las demás publicaciones, tomando la información en fichas y fotocopias para posteriormente procesarlas en el ordenador.

Su praxis médica en el servicio de enfermedades infecciosas del Hospital Provincial de Madrid, en la segunda década de nuestra centuria, hasta la publicación de sus Once lecciones sobre el reumatismo en 1933, y, en colaboración, de las Diecisiete lecciones sobre el reumatismo en 1951, marcan la existencia de dos etapas en su quehacer reumatológico, completadas conceptualmente con las ideas vertidas en su Manual de diagnóstico etiológico, amén de otros trabajos como los artículos del Boletín del Instituto de Patología Médica, constituyendo estas obras el eje central del material de estudio.

Posteriormente consulté la que me pareció que era la más interesante bibliografía nacional y extranjera sobre esta materia, a efectos de contextualizar la obra marañoniana, tratando de dar a la tesis un sentido unitario y global. La selección y el estudio del material lo realicé atendiendo a criterios como el tema, la época, el contenido y el autor; una vez obtenida la información necesaria hube de sintetizarla, contextualizarla, modificarla, corregirla y ampliarla con nuevas aportaciones, después pasé a efectuar la redacción del borrador, y posteriormente escribí el texto final.

Los problemas con los que me he encontrado han sido: hallar el material idóneo, con respecto a Marañón comprobé que muchos de sus trabajos estaban repetidos y dispersos con igual o distinto título en numerosos artículos de revistas, conferencias, comunicaciones, algunas recogidas en las obras completas, pero otras

muchas no; existen trabajos en los que sólo interviene como participante, que no como ponente, caso de sesiones clínicas del Instituto de Patología Médica, asimismo tuve que consultar otras obras de Marañón tanto médicas como no médicas, de temática no reumatológica, e incluso sus prólogos con objeto de obtener citas marginales complementarias. La tarea investigadora alcanzó mayor complejidad al constatar que Marañón también hizo numerosas alusiones tangenciales a la reumatología, estudiando afecciones con expresión en el aparato locomotor, lo que favoreció la atomización de muchos de sus estudios. Fue imposible abarcarlo todo, por ejemplo, hubo una parte del material, especialmente el perteneciente a conferencias y comunicaciones en congresos e instituciones médicas del que no se guardan copias, por no existir en aquella época servicios de documentación bibliográfica; no obstante, la temática marañoniana se repite frecuentemente, de manera que las nociones que constituyen su cuerpo de doctrina están recopiladas en la obra impresa a la que pude acceder.

En relación a la producción reumatológica nacional e internacional, cabe decir que esta rama de la medicina se convirtió en especialidad a medida que fue avanzando nuestro siglo, por lo que proliferaron espectacularmente las publicaciones sobre esta materia, viéndome obligado a hacer una selección de lo más significativo ya que sería inabordable pretender alcanzarlo todo; además no pude localizar parte del material por no poderse acceder a él, caso de los fondos de la biblioteca Marañón del Hospital Gregorio Marañón, la documentación que pudiera estar en poder de la familia, ciertos trabajos presentados en el extranjero, libros que habrían de formar parte de la bibliografía correspondiente a otros autores, como el de T. Lucherini, al no poderlos conseguir a través del servicio de documentación de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, del mismo modo que no logré las conferencias dadas en algunos colegios de medicina, pese a los escritos y llamadas telefónicas que hube de hacer, ni ciertos trabajos solicitados a Argentina a una colaboradora de la Fundación Marañón.

Entre la bibliografía perteneciente a autores extranjeros he recurrido especialmente a obras citadas por Marañón y/o relacionadas con sus líneas de estudio e investigación, tratados de medicina interna decimonónicos y contemporáneos, obras de reumatología importantes en el panorama internacional (verbigracia la de los

británicos K. Stone y W.S.C. Copeman, de los estadounidenses J.L. Hollander y O. Steinbrocker, de los franceses S. de Sèze y A. Ryckewaert, de los alemanes F. Gudzent y A. Fischer, del italiano A. Sangregorio, etc.).

Las fuentes de información bibliográfica consultadas han sido: la biblioteca del Hospital General Gregorio Marañón, donde trabajé fundamentalmente con los boletines del Instituto de Patología Médica, además de las obras completas y algunos de sus libros sobre temas históricos, amén del libro de S. de Sèze y A. Ryckewaert Maladies des os et des articulations, de las Lecciones de Patología Médica de C. Jiménez Díaz, empleado como uno de los referentes españoles, y del Tratado de enfermedades reumáticas de W.S.C. Copeman y col, no pudiendo tener acceso al archivo del hospital, con sus historias clínicas, al estar sin clasificar ni catalogar; la Real Academia Nacional de Medicina con un elevado número de revistas en las que colaboró Marañón, además de prólogos, discursos y una parte importante de sus libros de medicina, entre ellos las once y las diecisiete lecciones sobre el reumatismo; la Biblioteca Nacional que ha sido la entidad donde he podido realizar mayor recopilación de datos; la biblioteca médica del Hospital Clínico de San Carlos, donde consulté artículos de otros autores; la biblioteca general de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, en la que también encontré bibliografía de interés de autores españoles y extranjeros; el Servicio de Documentación de esta misma facultad, a través del préstamo interbibliotecario, donde solicité, con resultado dispar, conferencias de Marañón en congresos internacionales de reumatología, artículos en revistas sobre todo extranjeras y libros como el de Sangregorio sobre el Reumatismo articulare cronico, conseguido, y el de T. Lucherini, Semeiótica del Reumatismo de 1951, no conseguido, análogamente a la Ponencia en la Conferencia Internacional de Berna, "Estado actual del problema de la gota endémica en España", 1927, y a las conferencias en la Universidad de Porto: "El síndrome de debilidad ligamentaria de origen genital", 1945, y "Las distermias no infecciosas", de 1949, etc.; y otros que sí pude obtener como su artículo en Paris Médical de 1930, "Sur le syndrome ostéomusculaire douloureux de l'insuffisance ovarique", la comunicación presentada al III Congreso Internacional del Reumatismo de París en 1932, en colaboración con Duque y López Morales, titulada "Contagiosité du rhumatisme polyarticulaire", el

trabajo presentado en la reunión parisina de la Liga Francesa contra el Reumatismo, "La goutte climatérique", 1939, y sus artículos: "Les atteintes musculaires au cours de l'infection gonococcique chronique", publicado en La Semaine des Hôpitaux de Paris en 1938, y "Le foyer septique biliaire dans la genèse des polyarthrites" en el Journal des Sciences Médicales de Lille en 1939; también he asistido a la biblioteca del departamento de Historia de la Medicina de la Universidad Complutense, donde además de las obras completas y algunos de los libros médicos de Marañón, pude consultar bibliografía de otros autores sobre reumatología, distintas tesis y una tesis sobre diversos aspectos de su producción médica como la geriatría, las tiroidopatías, la sexualidad, etc.; la de la cátedra de Hidrología Médica, donde gracias a Josefina San Martín Bacaicoa pude consultar diversos libros y publicaciones de revistas sobre las indicaciones balneoterápicas en las afecciones reumáticas; la biblioteca de la Facultad de Odontología de esta misma universidad, en la que pude acceder a ciertos artículos relacionados con la patología dentaria focal y la medicina interna; las hemerotecas nacional y municipal, especialmente esta última donde hallé artículos médicos y sobre temas generales, homenajes en honor de su persona, etc.; la Fundación Gregorio Marañón, cuyo asesor científico, A. Fernández de Molina, me facilitó el contacto con la asesora del fondo documental, A. Ferrándiz, quien me brindó todos los medios a su alcance, facilitándome la asistencia a las Semanas Marañón celebradas en dos ocasiones en el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid, y en otra en El Escorial, y proporcionándome fotocopias de artículos recogidos en revistas médicas, además de la posibilidad de contactar con otras fuentes de información, una colaboradora en Argentina y el Centro de Documentación de la Facultad de Medicina de Valencia, aunque con resultado nulo, de forma análoga a como me sucedió con la familia Marañón, concretamente con el nieto G. Marañón y Beltrán de Lis, a quien me dirigí con el objeto de poder acceder a otras vías de información, verbigracia biblioteca de El Cigarral, biblioteca particular de Marañón, etc., comunicándome que todo estaba en manos de la Fundación; la Biblioteca Hispánica de la Agencia Española de Cooperación Internacional, donde pude consultar algunos trabajos publicados en revistas iberoamericanas, amén de diversos libros médicos; centros del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto de Investigaciones Biológicas,

I.S.O.C., Centro de Información y Documentación Científica, I.C.Y.T., Biblioteca General en la que pude consultar publicaciones como la Revista de Occidente, y la biblioteca del Instituto de Neurobiología Santiago Ramón y Cajal que me resultó especialmente útil por disponer de un legado de Marañón con separatas de artículos suyos aparecidos en revistas, así como de los boletines del Instituto de Patología Médica, y libros de su producción médica; escribí al Instituto Carlos III para obtener información sobre la posible existencia de material bibliográfico marañoniano, sin tener respuesta; en la biblioteca del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid pude leer artículos de revistas extranjeras y nacionales, J.A.M.A., Münchener medizinische Wochenschrift, La Presse Médicale, Revista Española de Reumatismo y Enfermedades Osteoarticulares, etc., que me ayudaron a contextualizar la cuestión, y libros de reumatología españoles y foráneos coetáneos de los de Marañón, amén de algunas fuentes y otros textos secundarios, pero no me pudieron proporcionar la conferencia "Espina orgánica y espina humoral", dada en 1930; los restantes colegios consultados (el de Guipúzcoa, a través del cual solicité también información de su Academia de Medicina, Segovia, Toledo, Málaga y Melilla) me contestaron negativamente, refiriendo no poseer separatas ni otro tipo de publicaciones sobre conferencias pronunciadas por Marañón, al no existir en aquella época servicio de documentación, de manera que no pude acceder al contenido de las conferencias: "Sobre la poliartritis de origen dentario", dada en el Colegio Oficial de Médicos de Málaga en marzo de 1923, "Concepto del reumatismo", en el de Toledo en abril de 1933, "Puntos de vista actuales sobre el tratamiento del reumatismo", de septiembre de 1933, en el de Segovia, "Ideas sobre la génesis y tratamiento de la gota", en Melilla, el 19 de abril de 1935, "La Patología Focal", comunicación en la Academia Médico-Quirúrgica de San Sebastián, en abril de 1933, y "Las distermias no infecciosas", leída en San Sebastián el 1 de agosto de 1949; el Ateneo Científico, Literario y Artístico de Madrid, en el que hallé tanto fuentes como bibliografía secundaria, en particular un ejemplar de sus lecciones de endocrinología, mecanografiado por alumnos; la Sociedad Española de Reumatología, a través de su secretaría técnica, me envió una fotocopia de sus Actas de Constitución; A. Castillo Ojugas me respondió con calidez, epistolariamente, a una petición que le hice, mostrándome su interés por el tema y aconsejándome la lectura

de ciertas obras de nuestro autor; finalmente, fue infructuosa la búsqueda en el Hospital de la Cruz Roja, donde pretendí encontrar algunos trabajos de Marañón, conferencias, comunicaciones, etc.

Una vez recopilado y analizado el material disponible, decidí estructurar la tesis en cinco capítulos, el primero dedicado a la nosotaxia, tarea a la que nuestro autor le otorgó gran valor en pro de la unificación de criterios etimológico-conceptuales, atendiendo a postulados de orden y claridad; y los restantes sobre las grandes enfermedades reumatológicas, gota, artrosis, reumatismo cardioarticular y artritis reumatoidea, para elaborar finalmente un apéndice genérico-descriptivo dedicado a hacer una mención-revisión global de otras aportaciones de Marañón relacionadas con el aparato locomotor, a guisa de ejemplo, reumatismos endocrinos, síndromes malformativos congénitos y adquiridos, y otras afecciones con expresión osteomioligamentosa; además de emprender finalmente la ardua tarea de concepción-realización de las partes introductoria, de conclusiones y bibliográfica.

Fruto de toda esta labor es la presente tesis que a continuación paso a analizar.

ANÁLISIS DEL MATERIAL:

***CAPÍTULO PRIMERO: CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES
REUMÁTICAS:***

I. CRITERIOS NOSOTÁXICOS GENERALES:

El estudio de las enfermedades reumáticas ha conllevado históricamente un sinnúmero de dificultades conceptuales, entre las que destaca la elaboración racional de criterios taxonómicos, que en el sentir de Laín Entralgo se basa en la clasificación científica de los modos típicos de enfermar siendo un elemento de la nosognóstica, que a su vez es un eslabón de la antropología patológica, es decir, uno de los aspectos problema que abarca a lo largo de la historia el acto médico.

Antes de analizar diacrónicamente las clasificaciones de afecciones reumáticas más significativas que se han ido sucediendo a lo largo del tiempo, debe hacerse una visión global e integradora de la evolución nosotáxica general de las enfermedades. En este orden de ideas, es necesario formular unas consideraciones sobre la nosología y los sistemas de clasificación de enfermedades en general, éstos han ido modificándose en el devenir del tiempo, sucediéndose distintas mentalidades, en función de los descubrimientos científicos y de las teorías, doctrinas y tradiciones imperantes en cada momento (1). Así, en las culturas arcaicas pervivientes de las antiguas China e India, se hicieron clasificaciones mixtas de las enfermedades, predominando los criterios localicistas y etiológico-clínicos, amén de los energéticos en la medicina china (tabla I); en la etapa presocrática, siglo VI a.C., se inició la medicina técnica, y en la centuria siguiente los filósofos-médicos jónicos desarrollaron el concepto de humor, ampliamente elaborado en el período hipocrático que ensalzó el valor de la observación y designó múltiples modos individuales de enfermar, de los escritos que componen el Corpus Hippocraticum ha perdurado el concepto de enfermedad como dyskrasía o mala mezcla humoral; por otra parte, la escuela de Cnido creó su propia nosotaxia atendiendo a criterios localicistas y arbitrarios; en el siglo III antes de Cristo, Maesitheos llevó a cabo una clasificación sistemática, cerrada y dogmática, atribuyendo una etiología humoral a las afecciones, que agrupaba en géneros, especies y enfermedades individuales.

En el inicio de nuestra era, el enciclopedista romano Celso, hizo una

*clasificación de enfermedades atendiendo a que fueran generalizadas o localizadas, que fue seguida por los dogmáticos de la época; el neumático-ecléctico, Areteo de Capadocia, dividió las afecciones en agudas y crónicas, constituyéndose en un precursor de la semiología en los siglos I y II d.C.; posteriormente se difundió una ordenación a capite ad calces, hasta llegar a la clasificación de Galeno en De differentiis morborum, de cariz deductivo, esencialista y semiológico, que hizo de portadora de la antorcha etiológica pluridimensional hipocrática, y representó un hito en la sistematización en géneros y especies, siguiendo criterios especulativos basados en una jerarquía nosológica que distinguió entre afecciones idiopáticas (*katà idiopátheian*) y secundarias (*katà sympátheian*) (2); el metódico Celio Aureliano, uno de los últimos autores médicos romanos, agrupó las afecciones en agudas y crónicas, y entre éstas hizo la distinción en dos órdenes, isquialgia y psóitis, por un lado, y artritis, gota, por otro.*

Dando un salto cronológico hasta el renacimiento, cabe destacar el criterio de dos autores, Paracelso y A. Paré, el primero recurrió a una nosotaxia basada en el origen pseudorracional que atribuía a las enfermedades (Dios, astros, vicios de la naturaleza, imaginación o encantamiento y materia venenosa exógena o endógena), mientras que el segundo fue más racional. Pero no es hasta el siglo XVII, cuando Sydenham difundió y generalizó la taxonomización de los procesos morbosos mediante su descripción de los síntomas por la observación, apoyándose también en la patocronia, para constituirse en el fundador de la nosografía-nosotaxia con su obra de 1676, Observationes medicae circa morborum acutorum historiam et curationem, lo cual fue un arma de doble filo, ya que comenzaron a proliferar infinidad de clasificaciones y de nuevas descripciones de enfermedades, ignorando su individualidad etiológica, anatomopatológica, etc. Sydenham hizo una ordenación clínica de las especies morbosas, distinguió categóricamente el reumatismo de la gota, relacionando los síndromes clínicos con los hallazgos anatomopatológicos, y taxonomizó al modo de los botánicos con las plantas; esto contrastó con las clasificaciones realizadas por los iatromecánicos y los iatroquímicos, eminentemente esencialistas y enfrentadas al galenismo. Igualmente hay que mencionar otras nosotaxias, realizadas posteriormente, como la química de Baumes y las funcionales, basadas en las llamadas funciones

básicas (3).

En el siglo XVIII, el vitalista Fr.B. de Sauvages recurrió en su obra Nosologia methodica systems morborum classes juxta Sydenham mentem et botanicorum ordinem, 1760, a las clasificaciones *more botánico* agrupando grandes sistemas nosológicos desde un punto de vista semiológico y siguiendo un método histórico-natural; esta actitud subjetiva, pero didáctica y precursora de la búsqueda de mejores bases para la división, fue también adoptada por autores como: Johann Ernest Hebenstreit en su obra de 1754-57, Programmata Ordo morborum causalis...; Linneo en su Genera morborum, de 1763; Rudolf August Vogel en Definitiones generum morborum de 1764; W. Cullen, y Ph. Pinel en su Nosographie Philosophique, de 1798, éstos últimos hicieron sendas clasificaciones de las enfermedades internas, que como las restantes de su época tuvieron una vigencia breve debido a la escasez de conocimientos científicos médicos. Entre los taxonomistas *more botánico* cabe destacar otras actitudes interesantes, tales como la de J.B. Michael Sagar que en 1771 introdujo un punto de vista especializado en Systema morborum symptomaticum, la de David Macbride que en su clasificación de 1772 siguió criterios basados en la topografía de la lesión, la edad y el sexo del enfermo; y la de Antoine Charles Lorry que en su Tractatus de morbis cutaneis de 1777, elaboró una clasificación etiológica de las enfermedades cutáneas. Serre, en su obra Eléments de Pyrétologie, hacia 1785, hizo una nosotaxia de las fiebres, distinguiendo entre otras las continentes inflamatorias y las pútridas complicadas con reumatismo.

Desmarcándose parcialmente de este pensar pero incardinado con ciertas ideas de W. Cullen, tuvo especial relevancia la obra del también vitalista escocés J. Brown que basó su nosotaxia en el binomio conceptual *estenia-astenia*.

A caballo entre los siglos XVIII y XIX, se introdujo en la medicina francesa el método analítico gracias a la labor de autores como P.J.G. Cabanis, con lo que se aportó rigor metodológico y simplificación a las clasificaciones de enfermedades.

En el siglo XIX sobresalieron algunos autores eclécticos alemanes, Raimann, Hufeland, etc., y como reacción ante esta forma de hacer taxonomías surgieron criterios especulativos, basados en métodos esencialistas, ontológicos, que

desdeñaban lo sintomático para dar prioridad a las doctrinas humorales, como fue el caso de Alibert y Broussais; de la *Naturphilosophie* de los románticos alemanes, Ludwig August Struve, Emil Isensee, etc., que mediante conceptos y reglas estructuraban las enfermedades en clases y órdenes. Bajo la influencia de Schönlein, aparecieron en Alemania distintas actitudes, verbigracia: el ontologismo extremo, la nosotaxia sistemática con preocupaciones metodológicas,... Hasta este siglo no comenzaron a desarrollarse y afianzarse las diversas mentalidades anatomoclínicas, fisiopatológicas y etiopatogénicas. En la primera destacaron Schönlein en su etapa juvenil, Pinel, Corvisart, Bretonneau y Laennec con su Traité d'auscultation médiante; Bichat adoptó una postura localicista-solidista basada en un empirismo anatomoclínico que va a ser la base de la racionalización anatomopatológica llevada a cabo por Rokitansky, cuando en 1844 desarrolló su clasificación fundada en la patología general. El concepto de enfermedades constitucionales arraigó en ciertos autores franceses, caso de Bazin que se constituyó en un bastión importante al convertirse, en la segunda mitad de la centuria, en adalid de la doctrina diatésico-humoral; las hipótesis etiológicas de Pasteur impactaron de forma decisiva en la evolución de la nosología; al igual que las ideas fisiopatológicas de Cl. Bernard y de los médicos alemanes, ya atisbadas por el anglosajón John Mason Good que publicó en 1818 su Physiological System of Nosologie, basado en las alteraciones funcionales orgánicas; por otra parte, Erasmus Wilson representó al eclecticismo inglés, etc. Finalmente, y en este orden de ideas, cabe decir que en el período finisecular decimonónico prevaleció la noción de enfermedad apoyada en la existencia del trastorno fisiopatológico (4).

Durante el siglo XX se ha abundado en estas mentalidades, integrándolas con conceptos psicológicos de cariz freudiano o no, sociológicos y antropológicos, hasta llegar a la actitud nosológico-nosotáxica imperante en la actualidad, fundada en balances sistemáticos para diagnosticar afecciones individuales, con la ayuda de diagramas de Venn, del teorema de Bayes y de la informática, y que es fruto de la necesidad de crear nuevos criterios de taxonomización secundarios al advenimiento de la patología funcional postulada por G. von Bergmann, de la lesión bioquímica abogada por Peters y de la patología molecular, entre otros (5).

En nuestros días, el rigor en la nomenclatura es un eslabón fundamental

para el desarrollo de la investigación estadística con finalidad clínica o paraclínica.

II. NOSOTAXIA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS:

Ciñéndonos a las clasificaciones de las afecciones reumáticas realizadas a lo largo de la historia, se pueden establecer ciertos hechos fundamentales, para lo que conviene remontarse a Hipócrates y a la noción de patología humoral primaria, basada en la hipotética existencia de los siete catarrros cerebrales, que le llevó a diferenciar distintos tipos de artritis. Es interesante observar la similitud conceptual-filosófica que hay entre los postulados hipocráticos y los de la medicina tradicional china en lo referente a los factores personales y ambientales que influyen sobre la enfermedad; para esta medicina oriental las afecciones reumáticas se engloban bajo el epígrafe de enfermedad Fong (viento), considerando que es el viento frío del norte el que ataca al aparato locomotor afectando al hígado y a los riñones, y manifestándose a través de los meridianos energéticos hígado-vesícula biliar y riñón-vejiga(6). En otro orden de ideas, Scribonius, en el año 45 antes de Cristo, distinguió el morbus articularis (reumatismo articular agudo) de lo que sería nuestra gota actual e intuyó la realidad conceptual del reumatismo articular crónico, sin llegar a desarrollarla; y Sorano de Efeso, en el siglo II de nuestra era, hizo una clasificación en su obra Sobre enfermedades agudas y crónicas de marcado cariz mixto, atendiendo a la localización y a la clínica (tablas II y III).

Ballonius desarrolló entre los siglos XVI y XVII una concepción sintomática de las afecciones que interesaban al aparato locomotor, y en el XVII, Sydenham deslindó la gota del complejo reumático. El siglo XVIII se caracterizó por la proliferación de los sistemas de clasificación, siendo especialmente consideradas las enfermedades reumáticas articulares, como muestran los trabajos de autores de la talla de H. Boerhaave, W. Cullen, W. Musgrave, G. Cheyne, R. Mead, Van Swieten, F.

Hoffmann, W. Cadogan, etc. F. Sauvages, en su Nosologia Methodica, de 1763, hizo el primer intento serio de clasificación de enfermedades articulares; diferenció la gota, como enfermedad articular, del reumatismo, que sería una afección muscular manifestada en articulaciones, e incluyó en su clasificación de enfermedades cutáneas, los *artuum*, en la clase VII dedicada a los Dolores. Linneo, en 1763, distinguió la existencia de afecciones febriles *phlogistici*, de afecciones *temperati nervini sensationis dolorosi*, *temperati nervini motus quietales*, *motorii*, etc., W. Cullen elaboró en su Synopsis Nosologiae Methodicae de 1769, una taxonomía, mientras que Hunter defendió la existencia del reumatismo crónico secundario a la diátesis gotosa (tabla IV). Rudolf August Vogel, en su nosotaxia de 1764 deslindó diversas clases, destacando los dolores, la *adynamiae*, la *hyperaesthesiae*, la *deformitates*, etc. David Macbride, en 1772, englobó entre las enfermedades tóxicas o locales, en el orden 5º, a las enfermedades de cada órgano del movimiento, y Antoine Charles Lorry, en 1777, independizó las enfermedades cutáneas propias de las articulaciones.

En el siglo XIX destacaron, entre los defensores de la mentalidad etiológica, Fischer, Schearman, J. Brown y Lannelonge, convirtiéndose éste en adalid de la hipótesis bacteriogénica, en 1886, espoleado por los hallazgos de Pasteur; entre los anatomistas sobresalieron L.C. Laroche, S.E. Schönlein y Pitcairn; mientras que entre los anatomoclínicos, lo hizo Bouillaud, y entre los anatomopatológicos, Virchow y Charcot (tablas V y VI). Landré-Beauvais, en 1800, habló del reumatismo crónico identificándolo con la gota, y publicó en 1808 una importante monografía sobre este tema, pasos asimismo seguidos por Haygarth en 1809 y Chomel en 1813; Heberden realizó la misma similitud al describir los nódulos que llevan su nombre; posteriormente, Giannini, Guilbert, Villeneuve, Barty, y otros, distinguieron la gota del reumatismo, así como las modalidades aguda y crónica de éste, acuñando el nuevo concepto de reumatismo gotoso; B.C. Brodie describió las enfermedades articulares, las lesiones locales y las formas histéricas y neurálgicas, como consta en su libro de 1819 Sobre la Patología y la Cirugía de las Enfermedades de las Articulaciones; Mac Léod en 1842, hizo hincapié en la existencia de las formas aguda y crónica. En la primera mitad del siglo XIX, se desarrolló el eclecticismo alemán, destacando Hufeland que individualizó la clase *Rheumatosen*. En la década de los cuarenta surgieron

numerosos estudios sobre la anatomía patológica del reumatismo crónico, tal fue el caso de los alemanes Froriep y Romberg, de los anglosajones Roord, Smith y Redford, y de los franceses Bonnet, Deville y Broca; para posteriormente fijarse la nosología y la anatomía patológica del reumatismo crónico por parte de los británicos Plaisance, Redfern, Füller y Garrod, los alemanes Zeiss, Mayer y Weber, y los franceses Charcot, Cornil y Ranvier. Durante la segunda mitad de la centuria, el francés Bazin, partidario de la doctrina diatésico-humoral, acuñó en su tetralogía el concepto de **artritis**, definiendo también las artrítides, noción en la que englobó exantemas relacionados con el reumatismo, la esclerodermia, etc. En este siglo, se constató que el término **reumatismo** no era etimológico sino etiológico y sintomático (7).

Tras esta revisión histórica voy ahora a ocuparme de esclarecer el contexto en el que se desarrolla la taxonomía reumatológica en la medicina contemporánea. Para abarcar esta cuestión, se pueden destacar algunos de los trabajos llevados a cabo en los países situados en la vanguardia de la medicina contemporánea, fundamentalmente en Estados Unidos, Gran Bretaña, Alemania, Francia y la Unión Soviética; amén de algunos de los realizados en España y Argentina (8).

Inicio el estudio diacrónico de las taxonomías reumatológicas con la obra decimonónica de Dechambre y col, el Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, en la que aparece una clasificación clínico-topográfica de los reumatismos, se delimita el concepto de artrítides según sus cualidades semiológicas y se diferencian, con el mismo criterio, las artralgias y la gota (tabla VII). Este Diccionario recoge que Bichat clasificó las enfermedades según el aumento, la disminución o la alteración de las propiedades vitales, y J. Bouillaud habló de los modos mecánico, físico-químico y vital de las afecciones vitales o nerviosas; Lancereaux desarrolló su noción del herpetismo como causa neuropática del reumatismo articular crónico, sus ideas fueron seguidas por autores como Juhel-Nércoy, Cousin, Wilhmann, D´Hoteel, De Giovanni, etc., hasta llegar a Massalongo quien en 1892 expuso su hipótesis sobre el origen nervioso del reumatismo articular crónico progresivo; Bouchard, Charrin, Chauffard y Marie distinguieron en el reumatismo crónico las formas infectiva y deformante (trofoneurótica); Durand-Fardel hizo tres agrupaciones de las afecciones reumáticas, aguda, crónica (nodosa o gotosa), y de localización variable no articular; Waldmann

distinguió en 1884 entre artritis deformante y reumatismo articular crónico, con sus formas infectiva, local, senil y nodosa; Charcot entre 1883 y 1889 hizo varias nosotaxias; Lancereaux, en el mismo año, diferenció entre reumatismo agudo (artritis) y reumatismo crónico (herpetismo) distinguiendo en éste una forma generalizada y otra parcial; Le Gendre hizo una clasificación clínico-anatomopatológica, y Delmas habló de las tres modalidades de reumatismo crónico, concebidas por Senator: la discrásica, la nerviosa y la local. En 1896 varios autores, entre los que se encontraban Lancereaux y Le Gendre hicieron una agrupación de las afecciones reumáticas de índole clínica; Massalongo, al año siguiente confeccionó una clasificación etiológica de las artritis del reumatismo crónico, y Bäumlér realizó una taxonomía mixta, clínica y anatomopatológica, deslindando el reumatismo agudo del crónico (artritis o poliartritis deformante) (tablas VIII a XII) (9).

El descubrimiento de los rayos Röntgen, en 1895, facilitó la realización de investigaciones clínico-radiológicas por parte de autores norteamericanos, verbigracia Goldthwaite, Painter y Osgood, lo que propició que a partir de 1897 se acuñaran los términos de artritis atrófica para la forma reumatoide y de hipertrófica para la osteoartrítica.

En los albores del siglo XX, nos encontramos con clasificaciones mixtas, etiológicas, clínicas y anatomopatológicas, criterio este último impulsado por los trabajos de Aschoff y Geipel, y de Rössle y Klinge. En 1903 se diferenciaron conceptualmente las nociones de artritis y artrosis, gracias a Strauss, Ausmann y F. Müller; en Boston, Nichols y Richardson llevaron a cabo estudios microscópicos fruto de los cuales fue una publicación de 1909, en la que denominaban a la artritis reumatoide, artritis proliferativa o anquilosante, y a la hipertrófica, artritis degenerativa o no anquilosante. F. Müller en 1911 estableció un criterio patogénico para clasificar las enfermedades de las articulaciones, al llamar a las afecciones articulares inflamatorias, artritis, y a las no inflamatorias, artropatías. Entre las nosotaxias mixtas cabe destacar las de Rubinstein y Dieulafoy, así como las diseñadas para los llamados reumatismos crónicos, por Hoffa y Wolleberg en 1907, y por Pribram; por su parte, Beneke taxonomizó etiológicamente las artropatías crónicas, sus artronosis, His, a comienzos de nuestra centuria, propuso una clasificación

anatomopatológica, A. Sangregorio en su Reumatismo articolare cronico, de 1914, adoptó una nosotaxia mixta de los reumatismos articulares crónicos tomada de la de Pribram y col, Umber deslindó la artritis infecciosa, la periartritis destructiva endocrina y la osteoartropatía deformante, y Munk hizo una clasificación basada en criterios clínicos, anatómicos y roentgenológicos (tablas XIII a XIX).

Pribram, Teissier y Roque, recurrieron a una nosotaxia de las artropatías crónicas basada en la clínica, la anatomía y la etiología, al igual que M. Labbé. Otro ejemplo de hibridez taxonómica lo representaron Teissier y Mayet, así como Martinet que se guió por la etiología y la clínica, de forma similar a como lo hizo Rathery (tablas XX a XXIV).

Pautas similares rigieron las clasificaciones que aparecieron en tratados y manuales de medicina clínica del primer tercio del siglo XX, verbigracia el de Ebstein y Schwalbe, Horsters, Súñer, etc; asimismo Mouriquand y Paul Michel agruparon los reumatismos crónicos con criterios anatomo-patológicos, topográficos y etiológicos.

En el Nouveau Traité de Médecine de G.H. Roger y colaboradores, 1924, se recogieron clasificaciones de reumatismos crónicos, verbigracia una de J. Teissier, que deslindó entre el secundario a infección, el discrásico o tóxico y el deformante o progresivo; una agrupación nosológica, sintomática y etiológica, realizada por M.G. Rathery; así como un índice nosotáxico mixto llevado a cabo por E. Lesné, J. Langle y G. Marinesco (tablas XXV a XXVII).

En España, el catedrático de Hidrología Médica, Rodríguez Pinilla, recurrió a criterios mixtos con predominio clínico y anatomo-topográficos para clasificar los reumatismos en: poliarticular, nudoso, nervioso, gotoso y gota, localizado, etc. (10).

F. Gudzent, seleccionó varias modalidades taxonómicas, vigentes en los países germánicos, atendiendo a la clínica, radiología, etiología y anatomía patológica, constituyéndose en valedor de la teoría hiperérgica de base anatomobiológica (XXVIII); en 1931 apareció una nosotaxia oficial alemana con criterios eclécticos, y también se publicó la de Gravano. En 1929, los británicos Thomson y Gordon se rigieron por la clínica para agrupar las enfermedades reumáticas crónicas. El francés F. Coste, en 1933 reestableció el valor taxonómico fundamental de la distinción entre artritis y

artrosis, revitalizando la noción de Strauss, Ausmann y Müller; puede decirse que su obra, en unión a la de autores como Robin, Peter, Globber, Forestier, Lucherini, Marañón, etc., marcó el inicio de la moderna reumatología, que habría de desarrollarse ulteriormente a expensas de la medicina interna, por figuras tan eminentes como Bauer, Ragan, Copeman, Hench, Kellgren, De Sèze, etc. Este progreso se vio favorecido por la formación de asociaciones para la lucha social contra el reumatismo, cuyo primer embrión se gestó en 1926 en Holanda, gracias a la labor de Van Breeman que fue posteriormente presidente de la Liga Internacional contra el Reumatismo, siendo secundado por los norteamericanos, que bajo la presidencia de R. Pemberton, se reunieron en 1928 en Boston en el primer acto de la Comisión Americana para el Control del Reumatismo, germen del que surgiría dos años más tarde la Asociación Americana para el Reumatismo. Tal fue el boom que experimentaron los estudios sobre las enfermedades reumatológicas que, en 1934, con motivo de la reunión de la Liga Internacional contra el Reumatismo, se constató la existencia de más de sesenta clasificaciones diferentes, motivo por el cual se intentó hacer una agrupación de carácter clínico que aglutinara las ya existentes, en la que aparecieron entidades nosológicas independientes harto discutibles; lo que ocasionó que algunos autores mostraran su discrepancia por el olvido de entidades como el reumatismo visceral, tal fue el caso de Veil en su Der Rheumatismus und die Streptomykotische Symbiose, Pathologie und Therapie, Stuttgart, 1939. Este mismo año, la Asociación Americana para el estudio y control de las enfermedades reumáticas estableció, en su tercera conferencia, la división de las artritis crónicas en dos grupos clínicos, atrófico e hipertrófico.

En 1935 se creó la Asociación Reumática Americana, y el Comité Nacional de Enfermedades Reumáticas Crónicas británico publicó una clasificación de cariz marcadamente etiológico. Entre 1935 y 1939, se elaboraron varias taxonomizaciones alemanas, destacando la que apareció en el libro de A. Fischer, Reumatismo y afecciones análogas, obedeciendo a postulados clínicos, fisiopatológicos, topográficos e interpretaciones anatomopatológicas, la de M. Matthes y H. Curschmann de cariz semiológico, al igual que la clasificación previa de la Sociedad Alemana para la lucha contra el Reumatismo, de 1931, en la que se distinguió entre artropatías

agudas y crónicas, primarias y secundarias, artritis y poliartritis, criterio que fue continuado en la década de los cuarenta por Meyer y otros (tablas XXIX a XXXII). Pese a que cada autor pudo establecer su propia clasificación predominaron las anglosajonas y germanas, influyendo éstas de forma notoria en las francesas. A finales de la década de los treinta también florecieron concepciones anatomopatológicas, fue el caso de Ch. Slocumb con las enfermedades musculares, y de A. Cavet que hizo suya la taxonomización de los reumatismos crónicos de Parturier (11).

En España se adoptó una postura ecléctica, liderada por Marañón al establecer una nosotaxia mixta en 1923 junto con Tapia, actitud ratificada posteriormente en 1933; esta tarea también la realizó, en 1939, C. Jiménez Díaz haciendo especial hincapié en la distinción entre cuadros agudos y crónicos y en la anatomía patológica, amén del origen, la clínica y la localización de los cuadros reumáticos a la usanza marañoniana. García Ayuso retomó, en su tratado de 1942, las clasificaciones híbridas con marcado cariz clínico vigentes en el momento, y aún en su libro de 1959 siguió hablando de reumatismo cardioarticular agudo en la más pura acepción marañoniana, al tiempo que adoptó la terminología anglosajona de artritis reumatoidea, por otra parte, continuó citando las artropatías tabéticas, los reumatismos crónicos anemiantes, y mantuvo la inclusión de la gota entre las afecciones metabólicas (tabla XXXIII y XXXIV) (12).

En los años cuarenta, aparecieron en Estados Unidos distintas tendencias; así en la edición de El Manual Merck de 1940 se siguió la dicotomía entre inflamación y degeneración articular; por otro lado, se publicó en 1942 la clasificación del Comité de la Asociación Reumatológica Americana, adoptada en Cleveland un año antes, que fue más bien un inventario estandarizado de las artropatías, y el libro de O. Steinbrocker y J.G. Kuhns donde se confeccionó una agrupación de las afecciones articulares de matiz híbrido pero haciendo marcado hincapié en la etiología. A esto hay que unir los trabajos aparecidos en J.A.M.A., que constituyeron un compendio de enfermedades reumatológicas, con antecedentes inmediatos en la revisión realizada en 1934 por el American Committee for the Control of Rheumatism, en la obra What is Rheumatism ?, de 1928, etc., y que se continuarían en la revista J.A.M.A. durante los años cincuenta. P.S. Hench y colaboradores abogaron por una taxonomización

eminentemente etiológica; McEwen, del Comité de Nomenclatura de la Asociación Americana del Reumatismo adoptó una clasificación mixta, más totalizadora, E.F. Rosenberg hizo lo propio en el mismo 1949, al igual que T.F. Bach que incidió en el papel de la etiología siguiendo las nosotaxias del Subcomité sobre Artritis del Consejo de Higiene de la Ciudad de Nueva York, del Comité sobre Enfermedades Crónicas y de la Comisión de Clasificación de la Asociación Americana para el Reumatismo. Por otra parte, H. Horsters recogió las líneas maestras clasificatorias mixtas predominantes en el momento, mientras que en Argentina, Costa Bertani hizo un interesante trabajo tabulador. En esta misma línea de pensamiento se encuentra el libro del británico K. Stone quien realzó la vigencia de los criterios fisiopatogénicos y anatomopatológicos (tablas XXXV a XLIII) (13).

La clasificación internacional de enfermedades, traumatismos y causas de muerte, en su sexta revisión de rúbricas acordada en Ginebra en 1948, agrupó las enfermedades de los huesos y órganos del movimiento según criterios etioclínicos, topográficos y anatomopatológicos. En Alemania, algunos autores retomaron la división patogénica conceptual entre artritis y artrosis, definitivamente entronizada por F. von Müller en 1911, tal fue el caso de M. Hochrein y Hueck que defendieron esta postura a lo largo de la década de los cincuenta y confeccionaron una clasificación de base clínico-etiológica; existiendo ciertos nexos semejantes con la del soviético A.I. Nesterov, admitida por el Comité General para el Estudio de la lucha contra el Reumatismo, en la que se dio la denominación de infeccioso para lo inflamatorio y de distrófico para lo degenerativo. También se produjo cierto parangón entre este autor, que en el I Congreso de terapeutas de la Unión Soviética celebrado en 1959, defendió la hipótesis del origen infeccioso de las enfermedades colágenas, y las ideas mantenidas por C. Jiménez Díaz en su trabajo de 1959. Estos criterios habían sido adoptados sólo parcialmente por la OMS en 1954, en su clasificación generalizadora de carácter mixto; mientras que fueron totalmente aceptados por la Comisión Federal suiza para la lucha contra las enfermedades reumáticas. Por otra parte, autores franceses, como S. de Sèze y A. Ryckewaert, se mostraron partidarios de una taxonomía orientada por factores etiopatogénicos y anatomopatológicos para clasificar tanto las enfermedades óseas como las articulares, esta misma actitud fue adoptada en la Unión Soviética por A.I.

Nesterov y Ye.M. Taryeev. Por contrapartida, autores angloparlantes se inclinaron más hacia las agrupaciones que obedecían a criterios plurifactoriales, etiológicos, clínicos y anatomopatológicos, verbigracia la de R.L. Cecil, J.L. Hollander, y W.S.C. Copeman, alcanzando éstos especial preponderancia con la publicación del Comité de la Asociación Americana del Reumatismo de 1953, denominada "Primer on the Rheumatic diseases" (tablas XLIV a LII) (14).

En Argentina surgieron varios autores que refutaron las terminologías vigentes y propusieron simplificar y racionalizar el estado de la cuestión, reaccionando contra los postulados de C. Bertani, así R. Verdú propugnó una taxonomía reumatológica en la que adoptó un pluricismo relativo discordante con las ideas de sus compatriotas A. Gandolfi Herrero (al que tildó de unicista) y S. Tarnopolsky (pluricista), y diferenció tres grupos: el degenerativo, el inflamatorio y los restantes, considerando criterios etiopatogénicos de naturaleza hiperérgica o no; también se mostró contrario a los intentos clasificatorios y se decantó a favor del ordenamiento en índices de las diversas entidades clínicas. Verdú coincidió con la taxonomización mixta, de carácter marcadamente topográfico que B. Aschner indexó en la edición castellana de 1948 de su Tratamiento de la artritis y del reumatismo en la práctica general; por otra parte, Tarnopolsky recurrió a una concepción mixta con predominio anatomoclínico diferenciando entre las mesenquimopatías que tenían naturaleza reumática y las que no (tablas LIII a LV) (15).

A modo de colofón y para completar estos datos, expongo en la tabla LVI, la clasificación integradora que en 1957 fue confeccionada por el Comité de Nomenclatura y Clasificación de la Liga Internacional contra el Reumatismo, en la que ya se recogieron eclécticamente criterios psicológicos, genéticos, etc.

III. NOSOTAXIA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN LA OBRA DE MARAÑÓN:

Con lo expuesto, se puede afirmar la existencia perenne de un binomio clasificación-tradición histórica, con plena vigencia en nuestra centuria, en la que se han seguido seis patrones fundamentales: etiológico, anatomopatológico, sintomático, radiológico, topográfico y mixto. Y, es en este contexto donde conviene encuadrar la labor aclaratoria, limitadora y sistematizadora de las enfermedades reumáticas llevada a cabo por Marañón, quien afirmaba lo siguiente en su primer libro sobre reumatismo:

" a cada enfermedad cada autor le daba un nombre distinto y, por lo común, inconveniente. "

Para nuestro autor, todo intento clasificatorio debía basarse en la etiología, en ocasiones mixta, de los procesos reumáticos, postulando un criterio unitario apoyado en la clínica, en una primera fase, y afirmando que el reumatismo constituía una convención clínica hecha con realidades objetivas pero de fondo heterogéneo. Posteriormente, soslayó parcialmente estos criterios taxonómicos, porque comprobó que ocasionaban la proliferación de subdivisiones sindrómicas artificiosas, y tampoco fue partidario de los anatomopatológicos y radiográficos, que tan sólo representaban un estado evolutivo de la afección; optando por recurrir a un sentido pedagógico y práctico para suprimir la anarquía y la imprecisión predominante, al considerar las nosotaxias como herramientas de investigación científica, útiles para la orientación, la comunicación, el entendimiento y la confección de esquemas estructurales-didácticos. Marañón, hombre de su tiempo, fue elaborando diversas clasificaciones a lo largo de su producción científica, que comenzó a singularizarse en

1911, continuándose con su taxonomización de las enfermedades infecciosas, de 1922, y con la que hizo de las artropatías, junto con Tapia, en 1923, basando sus criterios clasificatorios en la estructura orgánica y funcional del individuo. El año 1933 fue fundamental en su obra, ya que fue cuando publicó su primer libro de reumatología, Once lecciones sobre el reumatismo, aglutinando las tendencias anteriores para diseñar una clasificación mixta atendiendo al origen, la clínica y la localización de los cuadros reumáticos, trabajo que presentó en la *Conférence Scientifique Internationale du Rhumatisme Chronique Progressif Généralisé*, celebrada en Aix-les-Bains en 1934, donde apeló a la conveniencia de la celebración de un Congreso Internacional para acabar con la anarquía terminológica, de acuerdo con las siguientes ideas:

"on pourrait même considérer la totalité des états rhumatismaux comme une maladie unique du tissu mésenchymateux, maladie produite par trois grands groupes d'étiologies: métabolique, infectieuse et traumatique."

En la edición de 1946 de su Manual de Diagnóstico Etiológico insistió en dejar la impronta etiológica sobre una base clínica, topográfica y anatomopatológica. En 1951 publicó su segundo libro de reumatología, Diecisiete lecciones sobre el Reumatismo, en el que reestructuró su clasificación anterior, retomando el término *neohumoralismo*, y resaltando fundamentalmente los aspectos clínicos en un contexto mixto; actitud que influyó en las taxonomías de otros autores españoles, caso de Conde Gargollo, Barceló y Vilaseca Sabater, Poal, Rotés Querol, etc. (Tablas LVII y LVIII; I-a - IV-a), y que sirvió de acicate para el posterior desarrollo de la especialidad en nuestro país, refrendándolo en 1948 en su condición de promotor del embrión de la que en 1956 sería, oficialmente, la *Sociedad Española de Reumatología*, siendo nombrado respectivamente presidente honorífico y socio fundador; así como con lo expuesto en su ponencia en el II Congreso Nacional de Medicina Interna de 1955, en la que además reiteró el papel preponderante que siempre

atribuyó a la etiopatogenia, y con las ideas que vertió en su prólogo al tomo tercero de los Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología en 1959 (16).

IV. TABLAS NOSOTÁXICAS SOBRE ENFERMEDADES REUMÁTICAS:

IV.1. DE OTROS AUTORES:

Tabla I: Clasificación genérica de las enfermedades, según su localización (rogamârga), Âyurveda. (RIVIERE, J.R. (1981): "La medicina en la antigua india", en: LAÍN ENTRALGO, P. y col: Historia Universal de la Medicina, tomo I, 146):

- 1. Enfermedades externas (bâhyaroga) : Piel, tumores, hemorroides, etc.*
- 2. Enfermedades de los órganos internos: Vómitos, diarreas, enfriamientos, fiebres, etc.*
- 3. Enfermedades de los órganos medios: Consunción, hemiplejía, enfermedades del corazón, etc.*
- 4. Otras: Enfermedades infantiles, envenenamientos, posesiones demoníacas.*

Nota: Todas las modalidades serían susceptibles de albergar enfermedades del aparato locomotor.

Tabla II: Afeciones reumáticas distinguidas por Hipócrates. (BARCELÓ, P. (1941): Reumatismos articulares crónicos (no vertebrales), Salvat Editores, S.A., Barcelona, 13-14).

- Artritis simples y purulentas.
- Artritis, enfermedad de jóvenes: Crónica, deformante.
- Artritis curada por extracción dentaria.
- Artritis de distintas localizaciones.

Nota: Intuyó la diferencia entre podagra (gota) y fiebre reumática.

Tabla III: Agrupación de las enfermedades reumáticas hecha por Sorano de Efeso. (COPEMAN, W.S.C. (1964): A short history of the Gout and the Rheumatic Diseases, University of California Press, Berkeley and Los Angeles, 29).

- Enfermedad de las articulaciones: artritis (podagra, gonagra, chiragra, tenontagra).
- Ciática.
- Lumbago.

Nota: Confundió el reumatismo articular agudo y la gota, y distinguió entre gota fría y caliente.

Tabla IV: Nosotaxia reumática de Cullen. (BARCELÓ, P. (1941): Reumatismos articulares crónicos (no vertebrales), Salvat Editores, S.A., Barcelona, 15).

- Grupo de enfermedades secundarias a un mal hábito corporal o caquexias:
- Reumatismo muscular.
- Lumbagos y ciáticas secundarias a inflamaciones de columna vertebral y de cadera.
- Reumatismo articular agudo y crónico.

Nota: También diferenció la existencia de especies idiopáticas. (Podagra; gota, regular e irregular, atónica, remontada y desplazada).

Tabla V: Taxonomización etiopatogénica decimonónica, inspirada en los descubrimientos infecciosos de Pasteur. (BARCELÓ, P. (1941): Reumatismos articulares crónicos (no vertebrales), Salvat Editores, S.A., Barcelona, 18).

- Seudorreumatismos. Reumatoides. Artritis metastásicas.(Origen infeccioso conocido).
- Reumatismo propiamente dicho. (Origen desconocido).

Tabla VI: Clasificación de Virchow de las enfermedades articulares crónicas. (BARCELÓ, P. (1941): Reumatismos articulares crónicos (no vertebrales), Salvat Editores, S.A., Barcelona, 16).

- *Extremos articulares soldados.*
- *Modificación de la forma pero sin cicatrización de la lesión.*

Tabla VII: Taxonomía del Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales. (DECHAMBRE, A. et coll (1877-1884): Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales).

- *Reumatismos:*

- | | |
|------------------------------|----------------------|
| - <i>Articular agudo.</i> | - <i>Secundario</i> |
| - <i>Articular subagudo.</i> | - <i>Artrítides:</i> |
| - <i>Articular crónico.</i> | - <i>Primitivas</i> |
| - <i>Abarticular:</i> | - <i>Secundarias</i> |
| - <i>Externo.</i> | - <i>Tardías</i> |
| - <i>Interno.</i> | - <i>Artralgias</i> |
| - <i>Vago</i> | - <i>Gota</i> |

Tabla VIII: Clasificaciones de Charcot. (BARCELÓ, P. (1941): Reumatismos articulares crónicos (no vertebrales), Salvat Editores, S.A., Barcelona, 17).

- *Morbus coxae senilis.*
- *Reumatismo crónico general (1853).*
- *Nódulos de Heberden.*

(Criterios anatomopatológicos, en CHARCOT, J.M. (1883): Lecciones clínicas sobre las enfermedades de los viejos y las enfermedades crónicas. Imprenta de Enrique Teodoro, Madrid, 128-130).

- *Reumatismo articular crónico:*
 - *Progresivo. (Reumatismo gotoso o nudoso de los autores; gota asténica primitiva de Landré-Beauvais; nudosidades articulares de Haygarth).*
 - *Parcial.*
 - *Reumatismo de Heberden.*

Notas:

- 1. Esta división del reumatismo articular crónico es citada en: SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articolare cronico, 28.**
- 2. En el libro ya mencionado de Charcot, páginas 141-144, se elabora una nosotaxia de las alteraciones articulares de ciertas afecciones independientes del reumatismo, basándose en los caracteres que distinguen la artritis deformante de las demás artropatías crónicas:**

- 1º. Artritis por reposo prolongado.
- 2º. Artritis fungosa o escrofulosa.
- 3º. Artropatías sifilíticas.
- 4º. Artropatías gotosas.

Nota: En 1889 rehizo la clasificación de 1883 agrupando las mismas modalidades nosológicas para el reumatismo articular crónico, denominando también al tipo progresivo, reumatismo crónico nodoso.

Tabla IX: Nosotaxia de P. Le Gendre. (LE GENDRE, P. (1891): "Troubles et maladies de la nutrition", en: CHARCOT et coll: Traité de Médecine, tome I, 248).

- Enfermedades artríticas:

- Litiasis biliar. Gravelle.
- Obesidad.
- Diabetes.
- Gota.

- Enfermedades reumatismales:

- Reumatismo articular agudo. (Poliartritis aguda febril).
- Reumatismo crónico. (Reumatismo parcial, nudosidades de Heberden, reumatismo crónico fibroso y óseo).
- Reumatismo abarticular. (Reumatismo muscular, coriza de repetición, asma, bronquitis sibilante, enfisema agudo, fallos gástricos, eczema, urticaria, migraña, neuralgias diversas).

Tabla X: Modalidades de reumatismo crónico descritas por Senator. (SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articolare cronico, 33).

- a) *Inflamación articular reumática crónica.*
- b) *Artritis deformante, artritis seca, espúrea, nodosa, pauperum, reumatoide, artroxerosis, malum senile articularum, reumatismo nodoso, reumatismo gotoso, gota nodosa.*

Tabla XI: Taxonomía de 1896, Oettinger, Legendre, Lancereaux, Cousin, Virchaux, Daveine, Bannatyme y Wohlmann. (SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articolare cronico, 37).

- 1. *Reumatismo agudo.*
- 2. *Reumatismo crónico.*
- 3. *Gota.*
- 4. *Artritis reumatoide.*
- 5. *Osteoartritis.*

Tabla XII: Artritis del reumatismo crónico, comunicadas por Massalongo en el Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de Nápoles de 1897. (SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articolare cronico, 43 y 204-205).

- 1. *Artropatía infecciosa.*
- 2. *Artropatía discrásica.*
- 3. *Artropatía tóxica.*
- 4. *Artropatía nerviosa.*

Tabla XIII: Modalidades de reumatismo crónico según Rubinstein, 1900.
(SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articolare cronico, 44).

- 1) *Reumatismo articular crónico consecutivo al agudo.*
- 2) *Inflamación crónica anquilosante de la columna vertebral:*
 - a) *Espondilosis rizomélica.*
 - b) *Cifosis heredo-traumática.*
- 3) *Artritis deformante de Virchow y Volkmann.*
- 4) *Poliartritis crónica vellosa hiperplásica (Schüller).*
- 5) *Artritis nodosa de Senator.*
- 6) *Malum senilis coxae.*

Tabla XIV: Nosotaxia de Dieulafoy. (DIEULAFOY, J. (1904): Manual de Patología Interna, 336-423).

- *Reumatismo articular :*
 - *agudo,*
 - *crónico (simple, nudoso, generalizado, parcial y fibroso).*
 - *visceral.*
 - *muscular (abarticular).*
 - *pseudorreumatismo o reumatismo infeccioso.*
- *Gota :*
 - *normal.*
 - *anormal.*

Tabla XV: Clasificación mixta del reumatismo crónico por Hoffa y Wollemberg, 1907.
(SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articolare cronico, 46-47).

A) Enfermedad articular crónica no infectiva:

1. *Artritis crónica traumática.*
2. *Artritis crónica irritativa (hidrartro crónico).*
3. *Artritis crónica constitucional o discrásica:*
 - a) *Artritis urática.*
 - b) *Artritis hemoflíca.*
4. *Artritis deformante:*
 - a) *Espontánea.*
 - b) *Reactiva.*
 - c) *Neuropática.*
5. *Artritis funcional crónica (neuralgia articular, hidrope intermitente).*

B) Enfermedad articular crónica infectiva:

1. *Poliartritis crónica progresiva primitiva o poliartritis crónica destructiva.*
2. *Reumatismo articular crónico secundario.*
3. *Artritis crónica postgonorreica, postescarlatinosa, etc.*
4. *Artritis tuberculosa.*
5. *Artritis sifilítica.*

Clasificación clínica de Hoffa y Wollemberg (Gudzent, F. (1929): Gota y reumatismo, Manuel Marín, Editor, Barcelona, 207).

1. *Reumatismo articular crónico secundario.*
2. *Poliartritis crónica progresiva.*
3. *Mono u oligoartritis deformante (Volkmann).*
4. *Rigidez anquilosante de la columna vertebral,(Pierre Marie, Bechterew, Struempell).*
5. *Nudosidades de Heberden.*

Tabla XVI: Nosotaxia de las artropatías crónicas de Pribram. (SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articulare cronico, 45-46).

1. *Reumatismo crónico primario.*
2. *Reumatismo articular crónico secundario al agudo y al reumatismo fibroso (Jaccoud).*
3. *Osteoartritis deformante poliarticular y monoarticular.*
4. *Osteoartritis vertebral.*
5. *Reumatismo crónico después de determinadas enfermedades infecciosas.*

Tabla XVII: Clasificación de His. (SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articolare cronico, 46).

- *Poliartritis primaria progresiva:*
 - *Exudativa.*
 - *Seca.*
- *Reumatismo crónico secundario (derivado de la forma aguda).*
- *Artritis deformante.*
- *Anquilosis de la columna vertebral.*
- *Nódulos de Heberden.*

Tabla XVIII: Clasificación de los reumatismos crónicos, de Sangregorio (SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articolare cronico, V-VII).

- *Reumatismo articular crónico progresivo primitivo.*
- *Reumatismo articular crónico secundario y reumatismo fibroso de Jaccoud.*
- *Osteoartritis deformante.*
- *Anquilosis de la columna vertebral:*
 - *Espondilosis rizomélica.*
- *Reumatismo crónico infeccioso:*
 - *Reumatismo tuberculoso.*
 - *Reumatismo blenorragico.*
 - *Reumatismo sifilítico.*
- *Reumatismo discrásico o tóxico. Reumatismo gotoso.*
- *Artropatía hemoflica.*

Tabla XIX. Taxonomía de Ueber, Lommel (GUDZENT, F. (1929): Gota y reumatismo, Manuel Marín, Editor, Barcelona, 208).

1. *Artritis exógenas de origen infeccioso.*
2. *Periartritis destructivas de origen endógeno, endocrino. (Prescindiendo de las formas degenerativas de osteoartropatía deformante).*

Tabla XX: Clasificación de Pribram, Teissier y Roque. (SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articulare cronico, 2-4).

- *Artropatías crónicas:*

I. Primer grupo:

- 1) *Reumatismo articular crónico progresivo primitivo (artritis reumatoide de Garrod, gota asténica primitiva de Landré-Beauvais, nudosidad articular de Haygarth, reumatismo nodoso de Trousseau, pseudorreumatismo nodoso de Legendre, reumatismo óseo crónico de Besnier, trofoneurosis infectiva).*
- 2) *Reumatismo articular crónico secundario, consecutivo a reumatismo articular agudo y reumatismo fibroso (Jaccoud).*
- 3) *Osteoartritis deformante.*
- 4) *Anquilosis de la columna vertebral (espondilosis rizomélica...).*

II. Segundo grupo: Reumatismo crónico secundario a una infección:

- 1) Reumatismo tuberculoso.*
- 2) Reumatismo blenorragico.*
- 3) Reumatismo sifilítico.*
- 4) Otros, escarlatina, etc.*

III. Tercer grupo: Reumatismo crónico de origen tóxico o discrásico:

- 1) Reumatismo gotoso.*
- 2) Reumatismo hemoflico.*
- 3) Otros: Nódulo de Heberden, artritis de Bouchard por dilatación del estómago, reumatismo fibroso, osteoperiostitis.*

Tabla XXI: Taxonomía de Teissier y Roque. (Recogida parcialmente en: SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articolare cronico, 30, y en LABBÉ, M. (1927): "Maladies par carence", en: BEZANÇON, F. et coll: Précis de Pathologie Médicale, tome VI, 819-821).

- Reumatismo discrásico:

- 1º Reumatismo crónico simple.*
- 2º Reumatismo crónico osteoalgico.*
- 3º Retracción de la aponeurosis palmar.*
- 4º Nudosidades de Heberden.*
- 5º Artritis de la dilatación del estómago, de la nefritis intersticial, del reumatismo biliar.*

**Tabla XXII: J. Teissier y L. Mayet. (TEISSIER, J. y MAYET, L. (1922):
"Classification des rhumatismes chroniques", Le bulletin médical, n° 18).**

I. Terreno reumático e infección anónima:

- *Reumatismo crónico deformante progresivo.*
- *Artropatía deformante trofoneurótica.*

II. Terreno reumático e infección definida o específica:

- *Reumatismos crónicos infecciosos.*
- *Artropatías crónicas post-infecciosas:*
 - *Tuberculosis.*
 - *Blenorragia.*
 - *Escarlatina.*
 - *Gripe.*
 - *Etc.*

III. Terreno reumático e intoxicación:

- *Reumatismos crónicos por intoxicación o artropatías diatélicas y tóxicas:*
 - *Reumatismo gotoso.*
 - *Reumatismo crónico tiroideo.*

Nota: Este tercer grupo de reumatismos crónicos lo designan bajo el nombre de reumatismo discrásico o tóxico (gotoso, artritis debidas a autointoxicación, etc.).

Tabla XXIII: Teissier y Roque hicieron una clasificación etiológica de los reumatismos crónicos. (LABBÉ, M. (1927): "Maladies par carence", en: BEZANÇON, F. et coll: Précis de Pathologie Médicale, tome VI, 809).

- 1. Reumatismo crónico periarticular progresivo, y reumatismo parcial.*
- 2. Reumatismos crónicos infecciosos.*
- 3. Reumatismos crónicos por intoxicación.*

Tabla XXIV: Clasificación de Martinet (MARTINET, A. (s.a.): Diagnóstico clínico. Exámenes y síntomas, segunda edición francesa traducida al español, Hijos de J. Espasa, Editores, Barcelona, 568-569).

- Artropatías agudas:

- Reumatismo articular agudo.*
- Seudorreumatismos infecciosos o mejor, artritis infecciosas.*
- Artritis gotosa aguda.*

- Artritis crónicas:

- Artritis gotosa crónica.*
- Reumatismo crónico generalizado.*
- Deformante mono u oligoarticular.*

- Artritis trofoneuróticas. Neurotróficas.

- Artritis traumáticas.

Tabla XXV: Clasificación de M.G. RATHERY. (ROGER, G.H.; WIDAL, F. y TEISSIER, P.J. (1924): Nouveau Traité de Médecine, 462-463; y SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articolare cronico, 48-52).

I. Formas sintomatológicas:

a) Reumatismo generalizado: Reumatismo crónico deformante,...

b) Reumatismo parcial:

- Tipo osteoarticular, localizado:

- Artritis seca, osteoartropatía hipertrofiante néumica, etc.

- Tipo fibroso (Jaccoud).

- Tipo muscular:

- Miositis simple (Verhoogen).

- Nodosidad de Froriep.

II. Formas etiológicas:

A) Reumatismos crónicos primarios o esenciales:

I. Formas simples:

a) Infeccioso.

b) Tóxico y autotóxico (reumatismo osteoálgico de Durand, Fardel y Besnier, reumatismo atenuado de Besnier, determinación extraarticular, etc.)

II. Forma mixta o trofoneurótica:

Reumatismo crónico progresivo de Charcot.

B) Reumatismo crónico secundario o asociado:

I. Formas simples:

- a) Traumático.*
- b) Infeccioso: Tuberculoso...*
- c) Origen cardiovascular.*
- d) Intoxicación: plomo, alcohol,...*
- e) Autointoxicación: gota, biliar, ovario, tiroides.*

II. Mixta o trofoneurótica:

Tuberculoso, gonocócico, sifilítico, etc.

Tabla XXVI: Agrupación indexada de E. Lesné et J. Langle. (ROGER, WIDAL y TEISSIER (1924): Nouveau Traité de Médecine).

- Pseudorreumatismos infecciosos y tóxicos:

- Reumatismo blenorragico.*
- Manifestaciones articulares de la escarlatina.*

- Pseudorreumatismo, artritis agudas supuradas.

- Manifestaciones articulares en diversas infecciones:

- Erisipela, infección puerperal, neumonía, disentería, oreillons, variola, varicela, gripe, fiebre tifoidea, meningitis cerebro-espinal, difteria,*

esporotricosis, espiroquetosis íctero-hemorrágica, púrpura, eritema nudoso, eritema polimorfo.

- *Pseudorreumatismos tóxicos:*

- *Venenos exógenos.*
- *Venenos endógenos.*

- *Hidartrosis tuberculosa y reumatismo tuberculoso.*

- *Sífilis articular:*

- *Manifestaciones articulares de la sífilis secundaria.*
- *Manifestaciones articulares de la sífilis terciaria.*
- *Sífilis hereditaria.*

Tabla XXVII: Clasificación de G. Marinesco, para las formas crónicas.
(MARINESCO, G. (1924): "Rhumatisme chronique", ROGER, G.H.; WIDAL, F.;
TEISSIER, P.J. et coll: Nouveau Traité de Médecine).

- *Reumatismo crónico:*

- *Reumatismo crónico deformante:*

- *Forma generalizada.*
- *Reumatismo monoarticular deformante o artritis seca.*

- *Reumatismos crónicos de infección o reumatismo crónico secundario:*

- *Reumatismo crónico secundario de naturaleza reumática (por crisis de reumatismo articular agudo).*

- *Reumatismo fibroso.*

- *Reumatismo blenorragico.*

- *Reumatismo tuberculoso.*

- *Reumatismos crónicos secundarios a infecciones más raras: sifilítico, etc.*

- *Reumatismo crónico vertebral y espondilosis:*

- *Reumatismo vertebral osteofítico.*

- *Cifosis heredo-traumática.*

- *Espondilosis rizomélica.*

- *Sinartrosis.*

- *Reumatismo discrásico o tóxico. Reumatismo gotoso:*

- *Reumatismo crónico simple de Besnier.*

- *Reumatismo crónico osteológico.*

- *Nudosidad de Heberden.*

- *Reumatismo crónico por autointoxicación.*

Tabla XXVIII: Clasificación de los reumatismos. (GUDZENT, F. (1929): Gota y Reumatismo, Manuel Marín, Editor, Barcelona, 11, 13-14, 207):

- *Gota.*
- *Reumatismo muscular:*
 - *Mialgia lumbar o lumbago.*
 - *Mialgia cervical. (Tortícolis. Caput obstipum).*
 - *Mialgias capitis, deltoides...*
- *Reumatismo articular crónico:*
 - *Reumatismo articular crónico secundario.*
 - *Poliartritis crónica primitiva.*
 - *Rigidez anquilosante de la columna vertebral y sus variedades, descritas por Pierre-Marie, Bechterew y Struempel.*
 - *Artritis deformante u osteoartropatía deformante.*
 - *Nódulos de Heberden.*

Clasificación anatómica:

- *Inicio con degeneración cartilaginosa:*
 - *Artritis deformante.*
 - *Espondilosis rizomélica.*
 - *Nódulos de Heberden.*
 - *Formas secas de poliartritis progresiva crónica.*

- Inicio con inflamación sinovial:

- *Reumatismo articular crónico secundario.*
- *Formas exudativas de poliartritis crónica.*

Tabla XXIX: Clasificación de las enfermedades reumáticas. (*Sociedad Alemana para la Lucha contra el Reumatismo, década de los años treinta; reproducida en: BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1972): Reumatología clínica, 33-34).*

I. Artropatías agudas:

- A) Reumatismo articular agudo (poliartritis aguda).*
- B) Reumatoides agudas en el curso de infecciones conocidas (sepsis, escarlatina, tifoidea, gripe, lúes, etc.).*

II. Artropatías crónicas:

- A) Reumatismo articular crónico (poliartritis crónica), en sus formas primaria y secundaria.*
- B) Artritis deformante (artropatía).*
- C) Enfermedades crónicas de la columna vertebral (espondilosis deformante y espondiloartritis anquilopoyética).*
- D) Formas raras (artropatías neurógena, hemoflílica, endocrina, psoriásica, alcaptonúrica, de Perthes, de Köhler, de Schlatter).*

III. Otras enfermedades de los huesos, cápsulas articulares, tendones, vainas tendinosas, bolsas sinoviales, fascias y ligamentos.

IV. Gota úrica genuina (artritis úrica).

V. *Reumatismo muscular con inflamaciones musculares (mialgias y miositis)*.

VI. *Neuralgias:*

A) *Ciática.*

B) *Otras neuralgias.*

Tabla XXX: Nosotaxia de la Liga Internacional contra el Reumatismo, 1934. (PALLARDO, L.F. (1962): "Concepto y clasificación de los reumatismos", en: CASTILLO-OJUGAS, A. y col: Cursillo de Clínica Hidrológica del Reumatismo. (Artrosis), 17-18).

A) *Reumatismo crónico articular:*

a) *Artritis reumática subcrónica (consecutiva a la fiebre reumática)*

b) *Artritis reumatoide (artritis descrita indistintamente como local, crónica, infecciosa, no específica o infecciosa múltiple, de origen desconocido, atrófica). c) Artritis climatérica (endocrina, metabólica, reumatismo hipoglandular, artritis vellosa, gota reumática, gota en la mujer).*

d) *Osteoartritis (artritis hipertrófica, artritis senil, monoartritis).*

e) *Espondilitis (espondilitis rizomélica, espondilitis anquilopoyética).*

B) *No articular:*

Fibrosis, miositis, celulitis, paniculitis.

Tabla XXXI: Clasificación inglesa, Comité Nacional de Enfermedades Reumáticas Crónicas. (PALLARDO. L.F. (1962): "Concepto y clasificación de los reumatismos", en: CASTILLO-OJUGAS, A. y col: Cursillo de Clínica Hidrológica del Reumatismo. (Artrosis), 18).

Grupo I. Fiebre reumática aguda (sinonimia: reumatismo agudo) o subaguda.

Grupo II. Gota aguda.

Grupo III. Artritis crónica:

A) Tipo reumatoideo (atrófico, proliferativo).

a) Etiología conocida.

b) Etiología desconocida.

B) Tipo ostoartrítico (hipertrófico, degenerativo).

a) Etiología conocida

b) Etiología desconocida.

Grupo IV. Afecciones reumáticas no articulares.

*Tabla XXXII: Clasificación propuesta por A. Fischer. (FISCHER, A. (1935):
Reumatismo y afecciones análogas, Editorial Labor, S.A., Barcelona, 48-53).*

1. Artropatías inflamatorias primitivas:

Artritis inflamatorias (infecciosas):

1. Reumatismo específico (reumatismo infeccioso específico):

- Febril agudo.*
- Cardiovascular.*
- Articular crónico: Primario, secundario. Psoriasis.*
- Espondilartritis anquilopoyética.*

2. Reumatoides infecciosos:

- Artritis metastáticas:

- Agudas: Sépticas.*
- Gonocócicas.*
- Otras: Escarlatinosas. Artropatías por enfermedad del suero.*

- Crónicas: Tuberculosis.*
- Sífilis.*

- Formas: -Forma exudativa (serosa o purulenta).*
- Forma adhesiva fibrosa (retracción capsular).*
- Forma vellosa (hipertrofia de las vellosidades).*
- Forma ulcerosa (con destrucción de los cartílagos).*

-Forma deformante (formación de osteofitos marginales).

-Forma anquilosante (anquilosis fibrosa u ósea).

2. Artritis deformantes primitivas o genuinas:

- Artropatías deformantes:

- Degeneración cartilaginosa sin osteofitos marginales (Artrosis corriente).

- Idem con osteofitos marginales.

- Osteofitos marginales sin degeneración cartilaginosa.

3. Afecciones primitivas de las epífisis óseas:

Enfermedades:

- Perthes.

- Köhler, primera y segunda.

- Kienböck.

4. Afecciones articulares debidas a productos metabólicos (gota, ocronosis).

5. Afecciones articulares de la hemofilia.

6. Afecciones articulares neuropáticas.

7. Afecciones articulares tróficas:

- Enfermedad de Raynaud.

- Esclerodermia.

- Osteofitosis: Osteoartropatía hipertrófica de P. Marie.

- Nódulos de Heberden.

8. Afecciones articulares endocrinas:

- *Enfermedad de Beck.*
- *Acromegalia.*
- *Enfermedad de Perthes.*

9. Otros:

- *Enfermedades de los tejidos periarticulares.*
- *Enfermedades de la columna vertebral:*
 - *Variaciones, hendiduras y malformaciones.*
 - *Incurvaciones.*
 - *Lesiones degenerativas.*
- *Enfermedades infecciosas inflamatorias.*
- *Neoplasias.*
- *Enfermedades musculares:*
 - *Inflamatorias:*
 - *Sepsis.*
 - *Reumatismo específico.*
 - *Miositis osificante.*
 - *Mialgias:*
 - *Primitiva (esencial).*
 - *Secundaria.*
- *Neuralgias y neuritis:*
 - *Ciática.*
 - *Neuralgia:*
 - *Crural.*
 - *Intercostal.*
 - *Braquial.*
 - *Occipital.*

Diagnóstico diferencial:

- *Enfermedades óseas.*
- *Enfermedades de los vasos periféricos.*

Tabla XXXIII: Clasificación de los reumatismos articulares de C. Jiménez Díaz.
(JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1940): Lecciones de Patología Médica, tomo IV, 481).

- *Agudos:*

- *Reumatismo poliarticular agudo. (Enfermedad reumática).*
- *Seudorreumatismos infecciosos:*

- *Estreptocócicos.*
- *Estafilocócicos.*
- *Gonocócicos.*
- *Etc.*

- *Crónicos:*

- *Artritis:*

- *Secundariamente crónicos:*

- *Al reumatismo poliarticular agudo.*
- *Estreptocócico.*
- *Gonocócico.*
- *Etc.*

- *Primariamente crónicos:*

- *Infección focal.*
- *Periartritis destruens.*
- *Still-Chauffard.*
- *Reumatoide.*

- *Artrosis:*

- *Trofostáticos.*
- *Metabólicos.*
- *Neuropáticos.*
- *Seniles.*

Tabla XXXIV: Nosotaxia de García Ayuso. (GARCÍA AYUSO, J. (1942): Tratado Completo de Hidrología Médica, Climatología y Legislación balnearia, Instituto Editorial Reus, Centro de Enseñanza y Publicaciones (S.A.), Madrid).

- *Reumatismos agudos.*
- *Reumatismos crónicos.*
- *Reumatismos infecciosos (poliarticulares y focales).*
- *Reumatismos degenerativos.*
- *Reumatismos nerviosos.*
- *Reumatismos musculares.*
- *Reumatismos endocrinos.*
- *Reumatismos metabólicos.*
- *Reumatismos tabéticos.*
- *Otros.*

Tabla XXXV: Comité de la Asociación Reumatológica Americana, 1942. (Tomando como punto de partida el concepto: *Artropatía*). (PALLARDO, L.F. (1962): "Concepto y clasificación de los reumatismos", en: CASTILLO-OJUGAS, A. y col:

A) Clasificación de las artritis:

- a) Artritis debida a la infección.*
- b) Artritis debida a la fiebre reumática.*
- c) Artritis reumatoidea.*
- d) Artritis directamente debida al trauma.*
- e) Artropatía neurogénica.*
- f) Artritis debida a gota.*
- g) Neoformaciones articulares.*
- h) Enfermedad articular degenerativa, múltiples, por causa desconocida, osteoartritis.*
- i) Hidrartrosis intermitente.*
- j) Fibrosis periarticular.*

B) Enfermedades en las cuales artritis, artropatía o artralgia están frecuentemente asociadas. Acromegalia, lupus eritematoso agudo diseminado, quiste de los meniscos de la rodilla, etc.

C) Otros trastornos articulares:

- a) Trastornos de las articulaciones secundarios a esfuerzos posturales anormales.*
- b) Trastornos articulares secundarios a lesiones de hueso.*
- c) Neoplasias primitivas de la articulación.*
- d) Trastornos articulares asociados a cuerpos libres.*
- e) Trastornos articulares secundarios a causas funcionales o psicogenéticas.*

Tabla XXXVI: Clasificación aprobada por el Comité de Nomenclatura de la American Rheumatism Association e incluido en el Standard Nomenclature of Disease, en 1942. (J.A.M.A., volume 119, number 14, 1089-1104).

- *Artritis debida a infección:*

- *De columna debida a tuberculosis.*
- *De rodilla debida a infección gonocócica.*
- *De muñeca debida a infección neumocócica.*
- *De cadera debida a sífilis.*

- *Artritis debida a fiebre reumática.*

- *Artritis, reumatoide:*

- *Artritis, reumatoide, múltiple (artritis proliferativa, artritis atrófica, artritis infecciosa crónica, enfermedad de Still).*
- *Artritis, reumatoide, de columna (Artritis de Marie-Strümpell).*

- *Artritis debida a trauma directo:*

- *De rodilla debida a contusión.*
- *De codo debida a dislocación habitual.*

- *Artropatía neurogénica (Articulación de Charcot):*

- *Artropatía tabética de rodilla.*

- *Artritis debida a gota.*

- *Neoplasias articulares:*
 - *Sinovioma de rodilla.*

- *Enfermedad articular degenerativa, múltiple, de causa desconocida:*
 - *Osteoartritis (artritis hipertrófica, artritis degenerativa, artritis crónica senil)*
 - *Hidrartrrosis intermitente.*
 - *Fibrositis periarticular.*

- *Enfermedades que se asocian frecuentemente con artritis, artropatía o artralgia:*
 - *Acromegalia.*
 - *Lupus eritematoso agudo diseminado.*
 - *Quiste de menisco de rodilla.*
 - *Dermatomiositis.*
 - *Intoxicación por fármacos.*
 - *Eritema exudativo multiforme.*
 - *Eritema nodoso.*
 - *Hemofilia.*
 - *Histeria.*
 - *Ocronosis.*
 - *Osteocondritis disecante.*
 - *Osteocondromatosis.*
 - *Periarteritis nodosa.*
 - *Psoriasis.*
 - *Enfermedad de Raynaud.*

- *Enfermedad de Reiter.*
- *Esclerodermia.*
- *Enfermedad del suero.*
- *Púrpura.*

Tabla XXXVII: Grupos más comunes de artritis según la Cartilla sobre Artritis, publicada por el Comité Americano para el control del reumatismo (American Rheumatism Association), en 1942. (J.A.M.A., 119, 14, 1089; reproducida en LEROY STEINBERG, Ch. (1954): Arthritis and rheumatism, 76).

1. *Casos francamente infecciosos, provocados por un microorganismo específico.*
2. *Casos que son probablemente infecciosos, de etiología no demostrada.*
3. *Formas degenerativas de enfermedades articulares.*
4. *Artritis resultantes de traumatismos en la articulación.*
5. *Artritis gotosas.*

Tabla XXXVIII: O. STEINBROCKER. (STEINBROCKER, O. (1946): "Clasificación de las artritis y afecciones afines", en: STEINBROCKER, O. y KUHNS, J.G.: Las artritis en la práctica moderna, 10).

I. Enfermedades articulares de etiología desconocida.

1. Artritis reumatoidea: Sinónimos

- *Artritis atrófica.*
- *Artritis infecciosa o infectiva.*

- *Artritis deformante.*
- *Artritis proliferativa.*
- *Artritis primaria progresiva.*
- *Artritis focal.*
- *Artritis atrófica de la columna vertebral. (enfermedad de Marie-Strümpell).*
- *Enfermedad de Felty.*
- *Enfermedad de Still.*
- *Artritis psoriásica.*

2. *Osteoartritis:*

- *Artritis hipertrófica.*
- *Artritis degenerativa.*
- *Artritis senil.*
- *Malum (morbus) coxae senilis.*

3. *Artritis mixta.*

4. *Fiebre reumática.*

II. *Enfermedades articulares de etiología conocida.*

1. *Artritis infecciosa específica. Artritis infecciosa:*

- Gonocócica*
- Tuberculosa*
- Supurada, etc.*

2. *Metabólica:*

Gota.

3. *Artritis traumática.*

4. *Artritis de la enfermedad del suero.*

5. *Neoplasias de las articulaciones:*

Quiste, sarcoma.

Xantoma, hemangioma. Sinovioma, carcinoma metastático.

6. *Enfermedades articulares neuropáticas, tabes, siringomielia.*

7. *Artritis hemofílica.*

8. *Osteoartropatía pulmonar.*

9. *Necrosis ósea aséptica.*

III. *Enfermedades reumáticas no articulares (de etiología conocida o no).*

1. *Fibrositis, Miositis, miofascitis, reumatismo muscular, fascitis, tendonitis, fibromiositis, neuromiositis, periartritis, perineuritis.*

2. *Neuritis Neuralgia, neuropatía.*

3. *Bursitis.*

4. *Sinovitis.*

5. *Tenosinovitis.*

6. *Anomalías esqueléticas.*

7. *Defectos posturales. Trastornos estáticos.*

8. *Algias: Mialgia, artralgia, neuralgia, psicalgia, inestabilidad vasomotora, simpaticotonía.*

Tabla XXXIX: Clasificación de la American Rheumatism Association. (HENCH, P.S. et al.: "Rheumatism and arthritis, ninth rheumatism review", Annals of Internal Medicine, 28, 68, 1948; citada por LeROY STEINBERG, Ch. (1954): Arthritis and rheumatism, New York, 77).

A. Artritis infecciosa de etiología probada.

B. Artritis de probable origen infeccioso, etiología no probada:

1. Artritis de la fiebre reumática.

2. Artritis reumatoide (atrófica, infecciosa crónica):

a) Tipo adulto.

b) Tipo juvenil (Enfermedad de Still).

c) Espondilitis anquilosante (Enfermedad de Marie-Strümpell).

d) Artritis psoriásica.

3. Artritis asociada con infecciones varias.

C. Enfermedad articular degenerativa:

1. Osteoartritis (hipertrófica, degenerativa):

a) Generalizada.

b) Localizada:

- 1) Secundaria a traumatismo previo.*
- 2) Secundaria a anormalidad estructural.*
- 3) Secundaria a artritis infecciosa previa.*
- 4) Causa desconocida.*

D. Artritis asociada con disturbios del metabolismo:

- 1. Gota.*
- 2. Otros.*

E. Artritis de origen neuropático:

- 1. Secundaria a tabes dorsal.*
- 2. Secundaria a siringomielia.*

F. Neoplasias articulares; cística, xantoma, hemangioma, tumores de células gigantes, sinovioma.

G. Mecanismo de desarreglo de las articulaciones:

- 1. Artritis traumática.*
- 2. Disturbio articular secundario a tensión postural anormal.*

H. Formas misceláneas:

1. Manifestaciones de enfermedad sistémica:

- a) Artritis de la enfermedad del suero.*
- b) Artritis de la hemofilia.*
- c) Hidrartrosis intermitente.*
- d) Osteoartropatía pulmonar.*
- e) Articulaciones histéricas.*

2. Disturbios articulares locales:

a) Necrosis ósea aséptica:

- 1) Secundaria a contusión, fractura, dislocación o embolismo aéreo.*
- 2) De origen desconocido (osteocondritis juvenil, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, enfermedad de Köhler, enfermedad de Freiberg, enfermedad de Osgood-Schlatter).*

b) Osteocondritis disecante.

c) Osteocondromatosis

Tabla XL: American Rheumatism Association. (Committee of the American Rheumatism Association; "Primer on the Rheumatic Diseases", J.A.M.A., april 16, 139, 1949, 1068-1076, adoptada como oficial por el Comité de Nomenclatura de la American Rheumatism Association and the Standard Nomenclature of Disease).

A) Artritis debida a infecciones:

- Artritis de columna debida a tuberculosis.*
- Artritis de rodilla debida a infección gonocócica.*
- Artritis de muñeca debida a infección neumocócica.*
- Artritis de rodilla debida a sífilis.*

B) Artritis debida a fiebre reumática.

C) Artritis reumatoide:

- Artritis, reumatoide, múltiple (artritis proliferativa, artritis atrófica, artritis crónica infecciosa, enfermedad de Still).*
- Artritis, reumatoide, de columna (artritis de Marie-Strümpell, espondilitis anquilosante, espondilitis de von Bechterew, espondilitis anquilopoyética, espondilitis rizomélica).*

D) Artritis debida a trauma directo:

- Artritis de rodilla debida a contusión.*
- Artritis de codo debida a dislocación habitual.*

E) Artropatía neurógena: (Articulación de Charcot):

- Artropatía tabética de la rodilla.*

F) *Artritis debida a la gota.*

G) *Enfermedad articular degenerativa, múltiple, debida a causa desconocida (osteoartritis, artritis hipertrófica, artritis degenerativa, artritis crónica senil).*

H) *Neoplasias articulares:*

- *Sinovioma de rodilla.*

I) *Hidrartrrosis, intermitente.*

J) *Fibrositis.*

K) *Miositis, bursitis, neuritis, y neuralgia.*

- *Enfermedades frecuentemente acompañadas de artritis, artropatías o artralgiás: acromegalia, lupus eritematoso agudo diseminado, quiste del menisco de la rodilla, dermatomiositis, intoxicaciones por fármacos, eritema exudativo multiforme, eritema nodoso, hemofilia, histeria, ocronosis, osteocondritis disecante, osteocondromatosis, periarteritis nodosa, psoriasis, púrpura, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Reiter, esclerodermia, enfermedad del suero.*

Nota: *Los nombres entre paréntesis son sinónimos.*

Tabla XLI: *Clasificación de las artritis de T.F. Bach. (BACH, T.F. (1949): Artritis y enfermedades afines, Editorial R.A.D.A.R., Madrid).*

I. Artritis infecciosa, de etiología conocida.

II. *Artritis de la fiebre reumática.*

III. *Artritis reumatoide, de probable origen infeccioso. (Sinonimia: proliferativa, anquilosante, artritis atrófica, reumatismo articular):*

A. *Formas asociadas a focos de infección e infecciones inespecíficas.*

B. *Formas adultas, sin demostrar la existencia de un proceso infeccioso:*

1. *Típica.*

2. *Periarticular.*

3. *Psoriásica.*

4. *Síndrome de Felty.*

C. *Forma juvenil: Enfermedad de Still.*

D. *Espondilitis anquilosante: Enfermedad de Marie-Strümpell.*

(Sinónimos: Espondilitis rizomélica, espondilitis deformante).

IV. *Osteoartritis. (Sinonimia: Artritis degenerativa, hipertrófica, no anquilosante):*

A. *Forma generalizada de etiología desconocida.*

B. *Forma localizada: nódulos de Heberden, malum coxae senilis, espondilitis hipertrófica:*

1. *Secundaria a traumatismos de acción directa.*

2. *Secundaria a sobretabajos. A menudo asociada con obesidad.*

3. *Secundaria a defectos estructurales.*

V. *Artritis de origen traumático inmediato.*

VI. *Artritis asociadas a disturbios metabólicos:*

A. *Forma gotosa:*

1. *Aguda.*

2. *Crónica.*

B. Manifestaciones articulares de otros trastornos del metabolismo (ocronosis...).

VII. Artritis de origen neuropático:

A. En la tabes dorsal o articulación de Charcot.

B. En la siringomielia.

C. En las lesiones de los nervios periféricos.

VIII. Artritis de origen neoplásico:

A. Tumores articulares primitivos: Quistes, xantomas, hemangiomas, sinoviomas, sarcomas.

B. Metástasis tumorales en las articulaciones.

IX. Artritis de formas múltiples. (Artritis mixtas).

X. Formas variadas de artritis:

A. Afecciones articulares, que son una manifestación local de una enfermedad sistémica:

1. En la enfermedad del suero.

2. Hidrartrosis intermitente.

3. Osteoartropatía pulmonar.

4. En púrpuras hemorrágicas, tales como la hemofilia o la púrpura reumática.

5. En afecciones del metabolismo, tales como el escorbuto y la pelagra.

6. En la leucemia.

7. En la periarteritis nodosa.

8. *En la histeria, simulando artralgiás.*
9. *En la enfermedad de Reiter.*

B. Afecciones articulares localizadas:

1. *Osteocondritis disecans.*
2. *Osteocondromatosis.*
3. *Necrosis asépticas del hueso:*
 - a) *De etiología conocida.*
 - b) *De etiología desconocida.*

Tabla XLII: Nosotaxia de H. Horsters. (HORSTERS, H. (1941): Manual de diagnóstico clínico, 391).

- *Enfermedades articulares agudas.*
- *Enfermedades articulares crónicas.*
- *Alteraciones articulares degenerativas crónicas.*
- *Afecciones articulares secundarias.*
- *Artritis úrica.*

Tabla XLIII: G. Costa Bertani. (COSTA BERTANI, G. (1947): Reumatismos crónicos y afecciones concomitantes, 22).

Clasificación de los Reumatismos Crónicos:

Artritis:

Por sepsis focal o general (amigdalitis, parodontosis, sinusitis, prostatitis, colecistitis, otitis, bronquiectasis, genital, etc.)

Gonocócica.

Tuberculosa.

Escarlatinosa.

Tifódica.

Melitocócica.

Sifilítica.

Psoriásica, etc.

Artrosis:

Por micro o macrotraumatismo (Profesiones diversas).

Por alteraciones de la bóveda plantar: valgus, valgus aplanada, valgus plano, plano y plano valgus. Varus.

Por alteraciones esqueléticas, adquiridas o congénitas.

Artritis-Artrosis.

Artrosis-Artritis.

Nudosidades de Heberden y Bouchard.

Metabólicos: úrico, cálcico, oxalúrico.

Disendocrínicos. Combinados con artritis o artrosis.

Nerviosos: tabético, siringomiélico, parkinsoniano, etc.

Síndrome de Chauffard-Still.

Tabla XLIV: Afecciones reumáticas mencionadas en la Clasificación Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de muerte (1948):

A. Fiebre reumática, corea y enfermedad cardíaca reumática:

400. Fiebre reumática sin mención de afección cardíaca.

Comprende: reumatismo articular agudo o subagudo; artritis reumática aguda o subaguda; fiebre reumática; meningitis reumática; pleuresía reumática; amigdalitis reumática.

401. Fiebre reumática con afectación cardíaca:

Comprende: cualquier afección del apartado 400, acompañada de afección cardíaca; pericarditis reumáticas; enfermedad cardíaca aguda especificada como reumática.

402. Corea.

Comprende: la corea con afección cardíaca o sin ella; corea de Sydenham. (Se excluye la corea de Huntington).

416. Enfermedad cardíaca reumática crónica.

Comprende, para la finalidad estadística, todas las afecciones mitrales crónicas (410) y las lesiones tricúspides, pero las demás enfermedades cardíacas crónicas se incluyen aquí sólo si se afirma que son de origen reumático (para las otras endocarditis crónicas, no especificadas como reumáticas, véase E). Se excluye la enfermedad cardíaca crónica si se acompaña de una reactivación del proceso reumático (401).

B. Artritis crónica:

722.0. Poliartritis crónica progresiva.

Comprende: artritis atrófica; artritis infecciosa crónica o subaguda; artritis progresiva primaria, poliartritis crónica progresiva; enfermedad de Still.

722.1. Espondiloartritis anquilopoyética.

Comprende: espondiloartritis anquilopoyética; enfermedad de Marie-Strümpel.

722.2. Fibrositis nodular reumatoidea crónica.

723.0. Artrosis.

Comprende: artrosis; artritis degenerativa; artritis hipertrófica; gota reumática; osteoartritis.

723.1. Espondilitis artrósica.

Comprende: espondiloartrosis, todas las formas de espondilitis no comprendidas en 722.1 y 723.2; espondilosis.

723.2. Osteocondrosis de la columna vertebral del adulto.

Comprende: espondilitis crónica; enfermedad de Kümmel.

724. Otras formas especificadas de artritis.

Comprende: artritis traumática; reumatismo articular crónico; artritis infecciosas y neuropáticas de origen desconocido. Se excluyen las artritis gonocócicas, sifilítica, tuberculosa y múltiple.

725. Artritis no especificadas.

Comprende: artritis (no especificadas excepto la localización); artritis múltiples (no definidas), poliartritis (no especificadas).

C. Reumatismo muscular.

726.0. Lumbago.

726.1. Miofibrosis de la región escápulohumeral.

726.2. Tortícolis, no especificado como congénito, psicógeno o traumático.

726.3. *Otros reumatismos musculares, fibrositis y mialgias.*
Comprende: fibrositis; reumatismo muscular; neuritis reumática.

D. Reumatismo no especificado.

727. *Reumatismo no especificado.*
Comprende los reumatismos agudo, crónico o no clasificado de tipo indefinido.

E. Otras afecciones relacionadas frecuentemente con el reumatismo.

051. *Afección amigdalar estreptocócica.*

363. *Ciática.*

366. *Neuritis de origen mal definido (parte de 366).*

421.1. *Endocarditis crónica de la válvula aórtica, no especificada como reumática.*

422.3. *Endocarditis crónica de la válvula pulmonar, no especificada como reumática.*

422.4. *Otras endocarditis crónicas mal definidas (exceptuando las de las válvulas mitral o tricúspide).*

430. *Endocarditis aguda y subaguda.*

Tabla XLV: Clasificación de las enfermedades reumáticas según W. Hueck. (HUECK, W. (1958): "Génesis de las enfermedades reumáticas", 2, en: HOCHREIN, M. y col: Enfermedades reumáticas. Su origen y tratamiento, 5-17).

A. Reumatismo infeccioso (artritis):

I. Reumatismo genuino (agudo, subagudo, crónico secundario).

II. Reumatismo crónico primario (complejos sintomáticos:

espondilartritis anquilopoyética= enfermedad de Bechterew, síndromes de Still, Felty, Reiter, Sjögren, etc.).

III. Reumatismo focal.

IV. Reumatismo específico (gonorrea, lúes, tuberculosis).

V. Reumatoides (tifus, disentería, enfermedad de Bang, escarlatina, gripe, erisipela, difteria, neumonía, leptospirosis, etc.).

B. Reumatismo no infeccioso (artrosis):

I. Reumatismo estático (pies planos, anomalías posturales).

II. Reumatismo metabólico (diabetes, gota, alcaptonuria, psoriasis, lipoidosis, disproteinemia, alimentación deficiente, hepatopatías).

III. Reumatismo endocrino (acromegalia, enfermedad de Cushing, mixedema, climaterio).

IV. Reumatismo neuropático (tabes, siringomielia, lepra).

V. Reumatismo hemorrágico (hemofilia, escorbuto).

VI. Reumatismo vasomotor (enfermedad de Raynaud, acrodermatitis atrófica, infarto de miocardio).

VII. Reumatismo alérgico (hydrops intermitente, enfermedad sérica).

VIII. Reumatismo traumático (articulaciones de los obreros de perforador de aire comprimido, fracturas próximas a las articulaciones).

IX. Reumatismo hereditario constitucional (osteoartritis de Léri).

X. Reumatismo psíquico (histeria, neurosis).

Tabla XLVI: Clasificación de A.I. Nesterov, aceptada por el Comité General para el Estudio de la Lucha contra el Reumatismo. (BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1972): Reumatología clínica, 35-36).

I. Reumatismos infecciosos (poliartritis inflamatoria y artritis):

A) Poliartritis reumática.

B) Afecciones y trastornos comúnmente considerados como infecciosos-inflamatorios:

a) Artropatías de etiología definida en conexión con infecciones conocidas (tuberculosis, gonorrea, sífilis, sepsis, brucelosis, disentería).

b) Artropatías reumatoideas infecciosas inespecíficas.

c) Enfermedad de Still.

d) Espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew).

e) Síndrome de Felty.

II. Artropatías no infecciosas de condición distrófica:

a) Seniles, deformantes, osteoartrosis crónica.

b) Artritis benigna (profesional) se presenta cuando existe un sobreesfuerzo físico y unas condiciones higiénicas insuficientes en el trabajo y en la vida diaria.

c) Hipertiroidismo endocrino, acromegalia, mixedema y tirotoxicosis en climaterio, etc.

d) Enfermedades del metabolismo, tales como gota, ocronosis, enfermedad de Kashin-Bock, escorbuto, hemofilia.

e) Necrosis aséptica subcondral.

III. Artropatías de condición traumática:

a) Heridas articulares cerradas.

- b) Heridas articulares abiertas.*
- c) Microtraumatismos repetidos (lesiones de compresión neumática).*

IV. Artropatías consecutivas a enfermedades, tales como:

- a) Lupus eritematoso.*
- b) Periarteritis nodosa.*
- c) Dermatomiositis, esclerodermia, eritema polimorfo, eritema nodoso, síndrome de Reiter.*
- d) Hemopatías (leucemia entre otras).*
- e) Afecciones pulmonares de especial condición (sarcoidosis, enfermedad de Boeck-Schümann, artropatía hiperostática en presencia de procesos pulmonares.*
- f) Intoxicaciones (por plomo, etcétera).*
- g) Psoriasis.*
- h) Neuropatías.*

V. Formas poco comunes de lesión articular:

- a) Derrames intermitentes.*
- b) Secuelas de empleo de sueros curativos y fármacos.*
- c) Condromatosis de las articulaciones*

Tabla XLVII: Organización Mundial de la Salud, 1954. (BORRACHERO DEL

CAMPO, J. (1972): Reumatología clínica, 38-39).

I. Enfermedades y trastornos del tejido conectivo considerados reumáticos:

A) De localización articular:

1. Inflamatorios:

- a) Fiebre reumática.
- b) Artritis reumatoidea. Formas especiales: Artritis psoriásica (artritis acompañada de psoriasis), enfermedad de Still-Chauffard (artritis reumatoidea juvenil), síndrome de Felty (artritis reumatoidea con hipersplenía), síndrome de Sjögren (poliartritis acompañada de queratoconjuntivitis seca).
- c) Espondilitis anquilosante o espondilitis reumatoidea.
- d) Artritis debida a una infección específica.
- e) Síndrome de Reiter (poliartritis con uretritis y conjuntivitis).
- f) Estados de hipersensibilidad con reacciones mioarticulares frente a fármacos, proteínas, etc.
- g) Reumatismo palindrómico e hidrartrosis intermitente.

2. Degenerativos:

- a) Artropatía degenerativa (osteoartrosis).
- b) Condromatosis.
- c) Lesiones de los discos intervertebrales.

B) Sin localización articular (fibrositis, bursitis, fascitis, miositis, neuritis, tendinitis, peritendinitis, tenosinovitis, tenovaginitis, paniculitis, periartritis).

II. Enfermedades pararreumáticas, colagenosis y otras afecciones productoras de manifestaciones reumáticas:

A). *Enfermedades inflamatorias idiopáticas (colagenosis difusas):*

1. *Lupus erythematoso diseminado.*
2. *Poliarteritis nudosa, arteritis difusa.*
3. *Dermatomiositis.*
4. *Esclerodermia.*

B) *Enfermedades y trastornos acompañados de manifestaciones reumáticas:*

1. *Enfermedades de la piel: eritema nudoso, eritema exudativo, púrpura (varios tipos).*
2. *Enfermedades metabólicas: gota, ocronosis.*
3. *Trastornos endocrinos: acromegalia, mixedema.*
4. *Hemopatías: hemofilia, leucemia.*
5. *Neumopatías: sarcoidosis, osteoartropatía hipertrofiante néumica, síndrome de Caplan-Colinet (artritis reumatoidea con pneumoconiosis).*
6. *Artropatía traumática y síndromes posturales.*
7. *Enfermedades del sistema nervioso: artritis neuropática, articulaciones de Charcot, etc., distrofia refleja.*
8. *Neoplasias: tumores de huesos y articulaciones.*
9. *Trastornos psiquiátricos: reumatismo psicógeno (psicalgia).*

Tabla XLVIII: Clasificación de S. de Sèze y A. Ryckewaert. (BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1972): Reumatología clínica, 36-37, obtenida del libro de SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954): Maladies des os et des articulations, Paris).

A) *Artritis reumáticas:*

1. *Reumatismo articular agudo (fiebre reumática, poliartritis reumática aguda, enfermedad de Bouillaud).*
2. *Reumatismo articular subagudo.*
3. *Poliartritis crónica evolutiva (reumatismo articular crónico progresivo, poliartritis crónica reumática).*
4. *Espondiloartritis anquilosante (espondilosis rizomélica, enfermedad de Pierre Marie-Strümpell-Bechterew, pelviespondilitis reumática osificante).*
5. *Reumatismo psoriásico.*
6. *Reumatismo palindrómico.*
7. *Hidrartros intermitente.*

B) Artritis infecciosas = pseudorreumatismos infecciosos.

C) Artrosis (enfermedad artrósica).

D) Artropatías metabólicas (gota, alcaptonuria).

E) Artropatías nerviosas.

F) Reumatismo yuxtaarticular (reumatismo de las partes blandas):

1. *Periartritis del hombro.*
2. *Tenonitis, tenoperiostitis y tenosinovitis reumáticas.*
3. *Algias llamadas reumáticas: ciática, radiculalgia y cervicobraquialgia.*
4. *Algodistrofias simpáticas (síndrome hombro-mano).*
5. *Enfermedad de Dupuytren.*

Tabla XLIX: Clasificación de R.L. Cecil, basada en la proposición del Comité de Clasificación de la Asociación de Reumatismo de Nueva York. (CECIL, R.L. (1955): Las especialidades en la práctica general, 96-97).

1. Artritis infecciosas de etiología conocida.

2. Artritis probablemente infecciosas:

- Artritis de la fiebre reumática.

- Artritis reumatoidea (artritis atrófica, artritis infecciosa crónica):

- Tipo adulto.

- Tipo juvenil (enfermedad de Still).

- Espondilitis anquilosante (Strümpell-Marie).

- Artritis psoriásica (relación dudosa).

- Artritis asociada a diversas infecciones (parotiditis, etc.).

3. Artritis degenerativa (osteoartritis, artritis hipertrófica):

- Generalizada (de etiología desconocida).

- Localizada:

- Secundaria a traumatismo.

- Secundaria a anomalías anatómicas.

- Secundaria a artritis infecciosa (artritis reumatoidea, etc.).

4. De etiología desconocida:

- Asociada a trastornos del metabolismo:

- Gota.

- Síntomas artríticos de otras enfermedades del metabolismo.

5. *Artritis neuropáticas:*

- *Artropatía de Charcot:*

- *Secundaria a tabes dorsal.*
- *Secundaria a siringomielia.*
- *Secundaria a lesiones de los nervios periféricos.*

6. *Otras artritis:*

- *Artritis de la enfermedad del suero.*
- *Artritis de la hemofilia.*
- *Hidrartrrosis intermitente.*
- *Osteoartropatía pulmonar.*

Tabla L: Clasificación de J.L. Hollander. (HOLLANDER, J.L. (1956): "Introducción al estudio de las artritis y de las enfermedades reumáticas", en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat-Editores S.A., Barcelona, 3).

- *Artritis debida a una infección. (Especificando articulación y germen).*
- *Artritis debida a reumatismo poliarticular agudo.*
- *Artritis reumatoide:*
 - *Artritis reumatoide múltiple.*
 - *Artritis reumatoide de la columna vertebral.*
- *Artritis debida a un traumatismo directo.*
- *Artropatía neurógena. (Articulación de Charcot). (Asociada con tabes dorsal, siringomielia, traumatismos medulares, lesiones nerviosas o lepra).*
- *Artritis debida a la gota.*

- *Neoplasias articulares.*
- *Artropatía degenerativa múltiple de causa desconocida.*
- *Hidrartrrosis intermitente.*
- *Fibrositis periarticular.*
- *Enfermedades en que la artritis, artropatía o artralgia se observan con frecuencia (diagnóstico de la enfermedad e indicación de la manifestación articular como síndrome):*

- *Acromegalia.*
- *Lupus eritematoso diseminado agudo.*
- *Quistes de los meniscos de la rodilla.*
- *Dermatomiositis.*
- *Intoxicaciones medicamentosas.*
- *Eritema multiforme exudativo.*
- *Eritema nudoso.*
- *Hemofilia.*
- *Histerismo.*
- *Ocronosis.*
- *Osteocondritis disecante.*
- *Osteocondromatosis.*
- *Periarteritis nudosa.*
- *Psoriasis.*
- *Osteoartropatía pulmonar.*
- *Enfermedad de Raynaud.*
- *Síndrome de Reiter.*
- *Esclerodermia.*
- *Enfermedad del suero.*
- *Púrpura de diversos tipos.*

- *Otros trastornos articulares:*

I. Trastornos articulares secundarios a anomalías posturales.

II. Trastornos articulares secundarios a lesiones óseas.

III. Trastornos articulares asociados a cuerpos libres.

IV. Trastornos articulares secundarios a causas funcionales o psicógenas (reumatismo psicógeno).

Tabla LI. W.S.C. Copeman. (COPEMAN, W.S.C. (1957): "Introducción a la nomenclatura y clasificación de las enfermedades reumáticas", en: COPEMAN, W.S.C. y col (1957): Tratado de enfermedades reumáticas, 2-3).

- 1. Reumatismo agudo (sinónimo: fiebre reumática) y reumatismo subagudo.*
- 2. Reumatismo no articular (sinónimo: fibrositis, mialgia): Bursitis, paniculitis, neuritis, lumbago, ciática, pleurodinia.*
- 3. Gota, aguda y crónica.*
- 4. Artritis crónica:*

a) Tipo reumatoideo (sinónimo atrófico):

I) Etiología desconocida: Poliartritis crónica progresiva de las mujeres jóvenes. Enfermedad de Still (Infancia).

II) Etiología conocida: Poliartritis infecciosa; gonocócica, disentérica, etc.

Casos de génesis metabólica.

b) Tipo artrósico (sinónimo: *hipertrófico* y *degenerativo*):

I) Etiología desconocida. Variedad senil. (Ejemplo: *Malum coxae senilis*).

II) Etiología conocida: Traumatismos secundarios a deformidad articular congénita o a otras enfermedades articulares, enfermedad del sistema nervioso central, artropatías.

Espondilitis poliartrítica: espondiloartritis anquilopoyética.

Espondilitis artrósica: Espondiloartrosis.

Artritis villosa.

Tabla LII: Clasificación del Comité de la Asociación Americana del Reumatismo.
(*"Standard nomenclature of disease classification"*, J.A.M.A., 152, 325, 1953. Similar a las aparecidas en J.A.M.A. en los años cuarenta: en 1942, "*Primer on Arthritis*", J.A.M.A., vol. 119, n. 14, 1091; ROSENBERG, E.F. (1949): "*Arthritis*", J.A.M.A., vol. 140, n. 9, 760, y en 1949, "*Primer on the rheumatic diseases*", J.A.M.A., vol. 139, n. 16, 1070).

1º Artritis infecciosas: Gérmenes comunes, brucelosis, gonococos, Koch.

2º Artritis de la fiebre reumática.

3º Artritis reumatoide: Múltiple, enfermedad de Still, artritis de columna vertebral, Marie Strumpell, espondilitis de Bechterew, anquilopoyética, rizomélica.

4º Artritis traumática directa.

5º Artritis neurogénica, tabética, Charcot.

6º Artritis gotosa.

7ª Degenerativas múltiples de causa desconocida, osteoartritis, artritis crónica

senil.

8º Neoformaciones articulares. Sinoviomias, etc.

9º Hidrartrosis intermitente.

10º Fibrositis.

11º Miositis, bursitis, neuritis, neuralgias.

12º Formas asociadas. Acromegalia, lupus eritematoso, quiste del menisco, dermatomiositis, eritema multiforme, eritema nudoso, hemofilia, ocronosis, osteocondromatosis, periarteritis nudosa, psoriasis, púrpura, Raynaud, Reiter, esclerodermia, enfermedad del suero.

Tabla LIII: Taxonomía reumatológica de R. Verdú. (VERDÚ, R. (s.a.): La patogenia hiperérgica en Reumatología, 5ª edición, Editorial Tres Fronteras, Argentina).

- Alergia-Hiperergia reumática:

- Gota y enfermedades metabólicas.

- Artrosis y enfermedades catabióticas.

- Colagenopatías reumatoide y pararreumatoide.

Notas:

1. La hiperergia reumática puede ser menor o mayor.

2. La modalidad mayor y las tres subdivisiones de la hiperergia reumática, forman parte del concepto de colagenopatías.

3. El subgrupo de las enfermedades metabólicas y de las colagenopatías pueden terminar en artrosis y enfermedades catabióticas.

Tabla LIV: Nosotaxia de B. Aschner (ASCHNER, B. (1948): Tratamiento de la artritis y del reumatismo en la práctica general, Editorial Médico-Quirúrgica, Buenos Aires, 19-20).

- Osteoartritis y estados afines:

- Artritis del hombro.*
- Artritis de los codos, muñecas y dedos.*
- Artritis de las rodillas.*
- Artritis de la cadera.*
- Artritis de la columna vertebral.*
- Poliartritis.*
- Dolor lumbosacro.*
- Lumbago.*
- Inflamación de las vainas y bolsas tendinosas.*
- Miositis y reumatismo muscular.*
- Espasmos musculares.*

- Reumatismo del sistema nervioso:

- Cerebro y médula espinal.*
- Reumatismo del sistema nervioso periférico:*
 - Neuralgia intercostal.*
 - Herpes zóster.*
 - Ciática.*
 - Neuralgia del nervio trigémino.*
 - Neuralgia occipital.*
 - Otras neuralgias.*
 - Polineuritis.*
 - Parálisis reumáticas.*

- *Reumatismo de los órganos de los sentidos:*

- *Enfermedades oculares.*

- *Enfermedades del oído.*

- *Reumatismo y gota de los órganos internos:*

- *Enfermedades reumáticas del pulmón.*

- *Enfermedades del corazón.*

Tabla LV: Criterio diagnóstico del reumatismo y mesenquimopatías relacionadas, de S. Tarnopolsky. (TARNOPOLSKY, S. (1953): "Proposiciones para una racionalización de la nomenclatura reumatológica", Gaceta Médica Española, año XXVII, núm. 9, 810-813).

A. Mesenquimopatías reumáticas:

1. Enfermedad cardiorreumática (E.C.R.) (Fiebre reumática):

I. Activa. Sin cardiopatía: Posible cardiopatía. Cardiopatía en potencia. Con cardiopatía (especificarla).

II. Inactiva. Sin cardiopatía: Posible cardiopatía. Cardiopatía en potencia. Con cardiopatía (especificarla).

III. Hiperactiva: Todas con cardiopatía.

2. Artritis reumática (A.R.) (Artritis reumatoidea):

I.A.R. propiamente dicha.

II.A.R. Adenoesplenomegálica (Síndrome de Felty).

- III.A.R. Infantil (Enfermedad de Still).*
- IV.A.R. y Psoriasis.*
- V. Artritis reumatoide secundaria a E.C.R.*
- VI.A.R. de la columna vertebral.*

Apéndice:

- I. Hidrartrosis intermitente.*
- II. Reumatismo palindrómico.*

B. Mesenquimopatías relacionadas al reumatismo:

3. Condroartrosis (C.A.) (Artrosis):

I. Etiológicamente definidas:

- C.A. Climatérica.*
- C.A. Consecutiva a trastornos estáticos: Pie plano, Luxación congénita, Fractura mal consolidada, etc.*
- C.A. Microtraumática: Profesional, Deportiva.*
- C.A. Postraumática.*
- C.A. Senil.*
- C.A. Tabética.*
- C.A. Siringomiélica.*

II. Topográficamente definidas:

- C.A. de cada articulación o múltiple (especificarla).*
- C.A. Coxofemoral (coxartria).*
- C.A. Interfalángica distal (nódulos de Heberden).*
- C.A. Interfalángica proximal (nódulos de Bouchard).*
- C.A. Metacarpofalángica.*

C.A. Múltiple.

C.A. del pie.

C.A. de las rodillas.

*C.A. de la columna vertebral: Cervical, Dorsal, Lumbar,
de las artic. apofisarias.*

III. Definidas a la vez Etiológica y Topográficamente:

C.A. de ambas rodillas: Climatérica por Pie Plano.

C.A. Lumbar por Pie Plano.

C.A. Microtraumática del codo por: Profesión, Deporte.

C.A. Del pie por Pie Plano, etc.

4. Artritis específica infecciosa (A.E.I.) (Reumatismo secundario):

Especificar cada enfermedad causal:

A. Colibacilar.

A. Disentérica.

A. Gonocócica.

A. Gripal.

A. Focal.

A. de la Meningitis cerebroespinal.

A. Melitocócica.

A. Sifilítica.

A. Tuberculosa.

*A. Uretrítica no gonocócica (enfermedad de
Reiter).*

Apéndice:

A. del tipo A.E.I.

5. Artritis específicas no infecciosas (A.E. no I.):

A. Hemoflíca.

A. Medicamentosa: Barbitúricos, Antisifilíticos.

A. de la enfermedad del suero.

6. Fibrosis (F .) (Fibrositis):

I. Definidas sólo sintomáticamente. (Designados en forma INSUFICIENTE por ignorancia ETIOLÓGICA):

Adiposalgia (paniculalgia).

Artralgia.

Braquialgia.

Celulalgia.

Cervicalgia.

Ciatalgia.

Dorsalgia.

Gonalgia.

Omalgia.

Lumbalgia.

Mialgia (especificar músculo: Mialgia II).

Tendinalgia.

Neuralgia (consignar las más típicas):

Intercostal.

Interfalángica del pie (Morton), Ciática (del Fémoro-cutáneo, del Trigémino, del Occipital).

Precordialgia, etc.

Agregando en cada caso el nombre de la región, así:

Braquialgia derecha.

Neuralgia intercostal del 7º nervio D.

Celulalgia de la pantorrilla izquierda.

Mialgia del dorsal ancho, etc.

Mesenquimalgia.

II. Definidas anatomopatológicamente:

Fibrosis...

Calcificaciones...

III. Definidas etiológicamente: (No son fibrosis. Ejemplarización de distintas posibilidades de ERROR o DEFICIENCIA DIAGNÓSTICA):

Actitud defectuosa.

Escaleno (Síndrome del).

Escoliosis.

Cifosis.

Condroartrosis y otros cuadros R.

Costilla cervical.

Hernia discal.

Hernia del núcleo pulposo.

Hernia adiposa de las aponeurosis.

Hipertrofia del ligamento amarillo.

Mialgia psicógena (R.Ps.).

Mialgia epidémica.

Mialgia de fatiga: Trabajo-Deporte. Asma.

Mialgia por trastornos estáticos: Escoliosis, Pie plano.

Pie plano.

Psicalgia.

SÍNTESIS ETIOLÓGICA:

I. Estáticas.

II. Infecciosas.

III. Traumáticas.

IV. De esfuerzo.

V. Por anomalías.

VI. Psicógenas.

VII. Meteorológicas, etc. Vientre péndulo (causando lumbalgia), etc.

7. Gota (G.):

Gota Aguda: Monoarticular aguda recidivante, Poliarticular aguda.

Gota crónica: Inicialmente crónica, Consecutiva a la gota aguda a Recidivas, Subintrante, Inveterada.

C. Mesenquimopatías no relacionadas.

Tabla LVI: Comité de Nomenclatura y Clasificación de la Liga Internacional contra el Reumatismo, ILAR, 1957. (EGEA CORTÉS, A. (1987): Estudio epidemiológico de las enfermedades reumáticas en Gran Canaria, tesis, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, Madrid, 27-30).

I. Enfermedades y trastornos del tejido conectivo comúnmente aceptados como reumáticos:

a) Enfermedad reumática.

I. Inflamatorias:

A) Idiopáticas:

a) Enfermedad reumática.

b) Artritis reumatoidea. Formas atípicas: Artritis reumatoidea con psoriasis, artritis reumatoidea juvenil (enfermedad de Still-Chauffard), artritis reumatoidea con espleno-adenomegalia y leucopenia (Síndrome de Felty), poliartritis con queratoconjuntivitis seca (Síndrome de Sjögren), poliartritis con uretritis no específica (síndrome de Reiter).

c) Formas especiales: Espondilitis reumatoidea, hidrartrosis intermitente, reumatismo palindrómico.

d) Infecciosas: Artritis debida a infecciones específicas.

2. Degenerativas:

a) Osteoartrosis o enfermedad articular degenerativa.

b) Osteocondrosis.

c) Lesiones discales intervertebrales.

d) Reumatismo no articular: Fibrositis, mialgias; bursitis; fascitis; neuritis, neuralgias; periartrosis; tendinitis, peritendinitis; tendovaginitis; trastornos de la grasa tisular; paniculitis.

II. Enfermedades y trastornos con cuadros reumáticos:

A) Desórdenes traumáticos y mecánicos:

Síndromes posturales.

Artropatía traumática.

B) Inflammatorias, idiopáticas:

Dermatomiositis.

Periarteritis nodosa.

Esclerodermia.

Lupus eritematoso diseminado.

C) Estados de hipersensibilidad con reacciones músculo-articulares a drogas, sueros y toxinas:

Eritema multiforme.

Eritema nudoso.

Púrpura (varios tipos).

Púrpura reumatoidea.

Enfermedad del suero.

D) Trastornos metabólicos:

Gota.

Alcaptonuria.

E) Trastornos endocrinos:

Acromegalia.

Hiperparatiroidismo.

Mixedema y otros.

Osteoporosis menopáusica, senil y otros.

F) Enfermedad de la sangre:

Hemofilia.

Leucemia.

G) Enfermedades pulmonares:

Osteoartropatía pulmonar hipertrófica.

Sarcoidosis.

H) Enfermedades o desórdenes del sistema nervioso:

Artropatía neurogénica.

Distrofia refleja.

I) Síndromes psiquiátricos y psicógenos.

J) Tumores, neoplasmas:

Neoplasmas de tejidos articulares o periarticulares.

K) Osteocondrodistrofias.

Tabla LVII: Índice nosotáxico de las enfermedades de las articulaciones, de P. Barceló y J.M. Vilaseca Sabater. (BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), en: PEDRO-PONS, A. y colaboradores: Tratado de Patología y Clínica Médicas).

- Enfermedades de las articulaciones:

- Artritis de base alérgica:

- 1. Artritis de la enfermedad del suero.*
- 2. Los supuestos reumatismos proteínicos.*
- 3. Artrosis angioneurótica de Solis-Cohen.*
- 4. Reumatismo palindrómico.*
- 5. Reumatismo alérgico articular y periarticular de Kahlmeter.*
- 6. Hidrartrosis intermitente.*
- 7. Reumatismos medicamentosos.*

- Artropatías de base metabólica:

- Artropatía alcaptonúrica u ocronosis articular.*
- Artritis úrica o gota.*
- Gota oxálica.*

- Reumatoides y artritis secundarias a enfermedades infecciosas con germen conocido o desconocido:

- Artritis escarlatinosas.*
- Artritis gonocócicas.*

- *Seudorreumatismo tuberculoso.*
- *Colitis ulcerosa.*
- *Coqueluche.*
- *Artritis en infecciones por el micrococo catarral.*
- *Linfogranuloma venéreo.*
- *Artritis colibacilares.*

- *Reumatismos crónicos:*

- *Poliartritis crónica progresiva o artritis reumatoide.*
- *Poliartritis crónica de las pequeñas articulaciones vertebrales o espóndiloartritis anquilopoyética.*

- *Artropatía deformante o artrosis:*

1. *Nódulos de Heberden.*
2. *Artropatía deformante de la articulación carpometacarpiana del pulgar.*
3. *Artropatía deformante de la articulación coxofemoral.*
4. *Artropatía deformante de la rodilla o gonartria.*
5. *Espóndiloartrosis deformante.*

- *Enfermedades del disco intervertebral:*

1. *Carencia congénita de disco.*
2. *Bloques vertebrales adquiridos.*
3. *Degeneración aislada discal.*
4. *Calcificaciones discales.*
5. *Hernias discales:*

a) *Por penetración en el interior del cuerpo vertebral.*

b) Por introducción del disco en el conducto vertebral.

- Patología de las articulaciones vertebrales interapofisarias:

- Enfermedades de las articulaciones uncovertebrales.

- Artropatías costovertebrales y costotransversas.

- Artritis interespinosas o enfermedad de Baastrup.

- Anomalías estructurales y posturales de la región lumbosacra:

- Espón diloliste sis y espondilólisis.

- Espina bífida.

- Anomalías de asimilación de la región lumbosacra:

1. Sacralización.

2. Lumbarización.

- Otras anomalías sacras.

- Coccigodinia.

- Síndromes dolorosos regionales:

a) Dolor lumbosacroilíaco:

- Procesos morbosos regionales.

b) Hombro doloroso:

1. Periartritis escápulo humeral.

2. Lesiones tendinosas del hombro:

- Tendinitis y tendosinovitis.

- *Rotura del tendón bicipital.*
- *Subluxación del tendón bicipital.*
- *Roturas del cono músculotendinoso.*

3. *Calcificaciones periescápulo-humerales.*
4. *Apofisitis.*
5. *Artritis escápulo-humerales.*
6. *Artrosis.*
7. *Reumatismo muscular y fibrositis.*
8. *Aspectos neurológicos del dolor de hombro.*

- c) *Costillas cervicales y síndrome de los escalenos.*
- d) *Síndromes similares pero de patogenia diferente, al síndrome de los escalenos.*

- *Enfermedades del pie:*

- a) *Pie plano.*
- b) *Trastorno funcional del arco metatarsiano o transverso.*
- c) *Talón doloroso:*

1. *Espolones calcáneos.*
2. *Periostitis calcánea.*
3. *Bursitis.*
4. *Tenosinovitis del tendón de Aquiles.*

- *Enfermedades ósteoarticulares de origen traumático:*

1. *Traumatismo y afecciones ósteoarticulares de base inflamatoria.*
2. *Reumatismos de base degenerativa (artrosis) y*

traumatismos.

3. *Espondilosis deformante y traumatismo.*

4. *Lumbagos, ciáticas y traumatismo.*

5. *Lesiones vértebroapofisarias y traumatismo.*

6. *Traumatismo, profesión y afecciones ósteoarticulares:*

a) *Enfermedades de los peones.*

b) *Fracturas por sobrecarga.*

c) *Calcificaciones y osificaciones paraarticulares posttraumáticas.*

d) *Osteoartropatías en la enfermedad por cámaras de aire comprimido.*

- *Enfermedades de la piel y alteraciones ósteoarticulares:*

1. *Psoriasis y afecciones reumáticas.*

2. *Neurofibromatosis de Recklinghausen.*

3. *Esclerodermia.*

4. *Lupus eritematoso diseminado.*

Tabla LVIII: Nosotaxia propugnada por J.M. Poal. (POAL, J.M. (1956): "Rasgos fundamentales de las enfermedades reumáticas más frecuentes", Colección Española de Monografías Médicas, volumen 211, Ediciones B Y P, Barcelona, 11-12).

- *Reumatismos o artritis de etiología desconocida:*

- *Artritis reumatoidea. (Poliartritis crónica progresiva. Artritis atrófica):*

- *Artritis reumatoidea típica.*

- *Espondilitis reumatoidea.*

- *Enfermedad de Still.*
- *Reumatismo psoriásico.*
- *Reumatismo focal.*

- *Osteoartritis. (Artritis hipertrófica. Artrosis senil):*
 - *Osteoartritis generalizada.*
 - *Nódulos de Heberden.*
 - *Coxartria.*
 - *Gonartria.*
 - *Osteoartritis vertebral.*
 - *Reumatismo estático.*
 - *Reumatismo menopáusico.*

- *Artritis mixtas.*
- *Fiebre reumática.*
- *Fibrositis. (Reumatismo muscular).*

- *Reumatismos o artritis de etiología conocida:*
 - *Metabólico:*
 - *Reumatismo gotoso.*

 - *Infecioso:*
 - *Artritis gonocócica.*
 - *Artritis fímica.*
 - *Artritis supurativa.*
 - *Artritis neumocócica.*
 - *Artritis meningocócica.*

- *Artritis sifilítica.*
- *Artritis brucelósica.*
- *Artritis tífica.*
- *Otras formas menos comunes.*

- *Traumático:*

- *Artritis traumática.*

- *Constitucional:*

- *Artritis hemoflíica.*

- *Alérgico:*

- *Artritis de la enfermedad del suero.*

- *Neurológico:*

- *Artritis neuropática.*

- *Psíquico:*

- *Reumatismo psicogénico.*

IV.2. NOSOTAXIAS DE MARAÑÓN:

Tabla I-a: Taxonomización de Marañón y Tapia. (MARAÑÓN, G. y TAPIA, M. (1923), Revista Española de Medicina y Cirugía, VI, 65, 630-645) (17).

- Artritis propiamente dichas:

- *Endógenas (humorales):*

Agudas: Artritis gotosa aguda.

Crónicas: Artritis gotosa crónica deformante.

- *Exógenas (infecciosas):*

Agudas: Reumatismo poliarticular agudo.

Artritis postinfecciosas agudas:

*sarampionosa, escarlatínica, tifoidea, septicémica,
gonococia, etc.*

Crónicas: Artritis postinfecciosa, subaguda o crónica:

*Sifilítica, Gonocócica, Tuberculosa, Focal
(estreptocócica).*

- Mixtas: La mayoría de las artritis crónicas de los grupos anteriores son en realidad mixtas, actuando los agentes humorales como predisponentes y los infecciosos como determinantes.

- Artropatías sintomáticas:

- Nerviosas (tabéticas, etc.).
- Hemoflicias.
- Traumáticas.

Tabla II-a: Taxonomía de Marañón en su primer libro de reumatología. (MARAÑÓN, G. (1934): Once lecciones sobre el reumatismo; también expuesta en la Conferencia Científica Internacional del Reumatismo Crónico Progresivo Generalizado, celebrada en Aix-Les-Bains en 1934, y previamente en las Jornadas Médicas Aragonesas, de 1932).

Reumatismos:

Articular:

- *Endógenos (metabólicos):*

Gotoso (úrico).

Oxalúrico.

Ocronótico.

Cálcico.

- *Exógenos (infecciosos):*

- *Por infecciones generales:*

Cardioarticular.

Infecciones agudas:

- *Escarlatinoso.*
- *Sarampionoso.*
- *Melitocócico.*
- *Gripal.*
- *Neumocócico.*
- *Eberthiano, etc.*

Infecciones crónicas:

- *Tuberculoso.*
- *Sifilítico.*
- *Gonocócico.*

- *Por infecciones focales: (generalmente estreptocócicas)*

- *Faríngeas.*
- *Dentarias.*
- *Bronquiales.*
- *Vesiculares.*
- *Intestinales.*
- *Génitourinarias.*
- *Etc.*

- *Sintomáticos de procesos generales o locales:*

- *Neurógenos:*

- *Tabéticos.*
- *Siringomiélicos.*
- *Otras lesiones nerviosas.*

- *Hemoflicos.*
- *Traumáticos y estáticos.*
- *Endocrinos.*
- *Anafilácticos.*
- *De etiología dudosa:*
 - *Osteoartropatías deformantes progresivas.*
 - *Necrosis aséptica juvenil de las articulaciones.*
- *Muscular y músculo-aponeurótico:*
 - *Endógenos (metabólicos).*
 - *Exógenos (infecciosos).*

Tabla III-a: Clasificación marañoniana en su Manual. (MARAÑÓN, G. (1946): Manual de diagnóstico etiológico, tercera edición revisada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid).

Artropatías:

I. Endógenas o metabólicas:

A) Gota:

Clásica, monoarticular, aguda, recidivante.

Poliarticular aguda.

Crónica.

Saturnina.

B) Artropatías oxalémicas.

C) Artropatías alcaptonúricas.

D) Artropatías cistinúricas.

E) Artropatía cálcica.

II. Artropatías exógenas, infecciosas:

A) Poliartritis en el reumatismo cardioarticular agudo.

B) Artropatías en las infecciones agudas:

1. Estreptococia, melitococia, gripe, meningococia, septicemia tuberculosa, etc.

2. Estreptocócicas:

Septicemias, infección local.

3. Escarlatina.

4. Meningococemia.

5. Neumocócicas.

6. Muermo.

C) Artropatías por infecciones crónicas:

1. Tuberculosis:

a) Coxitis tuberculosa.

b) Tumor blanco: Rodilla.

c) Tumor blanco tuberculoso en otras articulaciones.

2. *Artropatía sifilítica.*
3. *Artropatías gonocócicas.*
4. *Artropatías disentéricas.*

D) Artropatías por infecciones locales.

D') Artritis reumatoide (artritis subaguda progresiva, seudorreumatismo infeccioso):

- *Con focos sépticos latentes.*
- *Sin focos sépticos.*
- *Asociada a otras enfermedades:*
 - *Tumores benignos (fibroma).*
 - *Tumores malignos (de pulmón).*

III. Artropatías sintomáticas:

A) Artropatías nerviosas:

1. *Enfermedad de Parkinson.*
2. *Esclerodermia.*
3. *Tabes dorsal.*
4. *Siringomielia.*

B) Artropatías hemorrágicas:

1. *Hemofilia.*
2. *Plaquetopenia constitucional (Glanzmann).*

C) Artropatías traumáticas.

D) Artropatías endocrinas:

- *Climatérica.*

- *No confundir con la bursitis de la bolsa de inserción del músculo sartorio, en el climaterio femenino.*

E) Artropatías por insuficiencia de hierro.

F) Artropatías en las intoxicaciones exógenas.

IV. Artropatías de etiología dudosa:

A) Artropatías deformantes, degenerativas, seniles (artrosis):

1. Artropatía deformante coxal (coxopatía senil).

2. Artropatía deformante humeral (caries seca del hombro: Volkmann).

2´.No confundir con la periartritis escápulohumeral.

3. Artropatías deformantes de la rodilla.

4. Artropatías deformantes de los dedos.

B) Artropatías múltiples infecciosas con poliadenia y esplenomegalia (Still-Chauffard).

B´) Artropatía hepatoesplenomegálica (Castellani).

C) Artropatía psoriásica.

C´) Artropatía en el cáncer del pulmón.

D) Hidrartrosis de la rodilla:

1. Manifestación de las artropatías descritas.

2. Hidrartrosis intermitente:

a) Indigestiones, emociones, trastornos menstruales.

b) Insuficiencia tiroidea.

c) Origen tetánico.

d) Fenómeno alérgico.

3. Infecciones:

- *Paludismo, reumatismo, linfogranulomatosis.*

4. *Flebitis recidivantes femeninas.*

V. *Necrosis óseas asépticas (necrosis epifisarias asépticas):*

A) *Necrosis de la epífisis superior del fémur (Perthes).*

B) *Necrosis de la epífisis del segundo o del tercer metatarsiano (Köhler).*

C) *Necrosis de la epífisis tibial (Schlatter), del hueso semilunar del carpo (Köhler), del calcáneo (Wietzer), etc.*

D) *Necrosis del semilunar (Kienböck).*

Nota: Las afecciones en negrilla figuran en la taxonomización de su Manual de diagnóstico etiológico, de aparición póstuma, perteneciente a la undécima edición, 1961.

Tabla IV-a: Nosotaxia de Marañón en su segundo libro de reumatología. (MARAÑÓN, G. y col (1951): Diecisiete lecciones sobre reumatismo).

I. Reumatismo cardiarticular agudo.

II. Reumatismo secundario a infecciones generales específicas:

a) Agudas: Escarlatina, etc.

b) Crónicas: Sífilis, tuberculosis, gonococia.

III. Artritis reumatoidea.

IV. Artropatías metabólicas y sintomáticas de enfermedades internas:

Gota úrica, cálcica, ocrónica, oxálica.

Artropatías endocrinas.

Artropatías neurógenas (tabes, siringomiélica)

Artropatías hemofílicas.

V. Artropatías deformantes, involutivas.

VI. Reumatismos de las partes blandas (muscular, tendinoso, fibroso), neuritis reumáticas.

VII. Hombro doloroso.

VIII. Reumatismos vertebrales.

V. RESUMEN DE LAS APORTACIONES DE MARAÑÓN A LA NOSOTAXIA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS:

Los criterios de clasificación de las enfermedades reumáticas han variado a lo largo de la historia, en función de las distintas épocas, países, escuelas, autores, etc. Así, en el siglo XIX predominó el pensamiento científico etiopatogénico, fisiopatológico y anatomopatológico, mientras que en el XX se adoptó una actitud integradora entre los conocimientos del pasado y los nuevos horizontes abiertos por el progreso tecnológico.

Varios hitos marcan la evolución contemporánea de las nosotaxias reumatológicas. En 1895 se descubren los rayos röntgen, en 1903 se diferencia conceptualmente la noción de artritis de la de atrosis gracias a Strauss, Ausmann y F. Müller, en la década de los años veinte aparece el boom de la teoría del foco infeccioso en USA, y en los años cuarenta se produce la gran eclosión terapéutica de las hormonas coricosteroideas en este mismo país.

El desarrollo de la Reumatología y, consiguientemente, de las taxonomizaciones de estas enfermedades, se produce en el seno de la medicina interna y se ve favorecido por el auge en el asociacionismo médico nacional e internacional, siendo uno de los primeros precursores Van Breemen en 1926, y recibiendo una pujanza especial en USA, primero, y en otros países, después, al promoverse la creación de la Liga Internacional contra el Reumatismo, con sus posteriores Comités de Nomenclatura y Clasificación. Marañón es pionero en el desarrollo e impulso de la reumatología española, de este modo, figura como socio fundador de la Sociedad Española de Reumatología, y su quehacer abre el camino y es seña de identidad de los primeros reumatólogos españoles y sudamericanos.

Nuestro autor es buen conocedor de la historia y de la evolución de las ideas médicas referentes a las afecciones reumáticas, y reacciona ante el mare-mágnum conceptual imperante en su época, con la petición de la celebración de un congreso internacional para la unificación de las clasificaciones, propuesta que formaliza en el Congreso de Aix-les-Bains en 1934. Su labor nosotáxica se rige por una finalidad de orientación, comunicación, esquematización y diseño de estructuras didácticas, para sistematizar y unificar los criterios variopintos imperantes en la época.

Las clasificaciones que más difusión tienen en la etapa marañoniana son las de procedencia alemana y anglosajona, Marañón conoce los trabajos de autores de diversas nacionalidades, por ejemplo los de Teissier y Roque, Massalongo, Sangregorio, Gudzent, Thannhauser, Fischer, Hench, Cecil, Copeman, etc., así como los de las asociaciones internacionales para la lucha contra el reumatismo. En este contexto, adopta una postura ecléctica creando clasificaciones mixtas, como casi todas las del momento, y confeccionando cuatro taxonomías fundamentales de enfermedades reumáticas: la primera en colaboración con Tapia en 1923, la segunda aparece en su obra emblemática Once lecciones sobre el reumatismo, el primer libro reumatológico de nuestro país, en 1933, la tercera en el Manual de Diagnóstico Etiológico de 1943, y la cuarta en 1951, en su segundo libro de reumatología, Diecisiete lecciones sobre el reumatismo. Las nosotaxias de su primera etapa productiva reumatológica, que abarcaría hasta los años treinta con la publicación de sus once lecciones, están regidas por criterios etiológicos, y las de la segunda por postulados etioclínicos.

NOTAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. LAÍN ENTRALGO, P. (1961): La Historia Clínica. Historia y teoría del relato patográfico, tomo I, segunda edición, Salvat Editores, S.A. Imprenta Hispano-Americana, S.A, Barcelona, 13-14; VILLEY, R.; MANDONNET, Cl. et CAMPBELL, P. (1976): Histoire du diagnostic médical, Masson, Editeurs. Imprimerie de l'Indépendant, Paris, 218; SÁNCHEZ GONZÁLEZ, M.A. (1991): "La clasificación de las enfermedades: funciones actuales y fundamentos históricos", Medicina Clínica, 96, 703-706.

2. LAÍN ENTRALGO, P. (1979): Historia de la medicina, reimpresión de la primera edición, Salvat Editores, S.A. Barcelona, 26 y 32; RIVIERE, J.R. (1981): *La medicina en la antigua india*, en: LAÍN ENTRALGO, P. y col: Historia Universal de la medicina, tomo I, Salvat Editores, S.A., Barcelona, 146; LAÍN ENTRALGO, P. (1982): El diagnóstico médico. Historia y Teoría, Salvat Editores, S.A. Impresión EGS, Barcelona, 27.

3. LÓPEZ PIÑERO, J.M. (1961): "Los sistemas nosológicos del siglo XVIII", Archivos Iberoamericanos de Historia de la Medicina, 13, 65-93.

4. ARQUIOLA, E. (1990): "La aplicación del método analítico al estudio de la enfermedad en Francia en el tránsito del siglo XVIII al XIX", Asclepio, volumen XLII, fascículo 1, 213 y 222; ARQUIOLA, E. (1990): "El concepto de enfermedad en Francia en el tránsito del siglo XVIII al XIX", Jano, volumen XXXVIII, número 905, 92 y 95; LAÍN ENTRALGO, P. (1979), 352-353; LÁZARO OCHAITA, P. (1986): El nacimiento de la Dermatología: Las Clasificaciones "More Botánico", tesis doctoral. Editorial de la Universidad Complutense de Madrid, Madrid, III-IV, VI, 50-51, 62-64, 70-72, 93,

95, 97, 257, 259, 261-262, 267, 288, 291-293, 298, 306-307, 310, 319 y 323-326; GARCÍA GUERRA, D. (1990): "Del eclecticismo francés a la fisiopatología del positivismo", Jano, volumen XXXVIII, número 905, 107.

5. LAÍN ENTRALGO, P. (1982), 129 y 150.

6. BARCELÓ, P. (1941): Reumatismos articulares crónicos (no vertebrales), primera edición, Salvat Editores, S.A. Imprenta Hispano-Americana, S.A. Barcelona-Buenos Aires, 13; ÁLVAREZ SIMÓ, E. (1983): Tratado de Acupuntura, tomo III, 2ª edición actualizada, PAR, Artes Gráficas, S.A., Madrid, 944.

7. CHARCOT, J.M. (1883): Lecciones clínicas sobre las enfermedades de los viejos y las enfermedades crónicas, lecciones XI a XVIII, recogidas y publicadas por B. Ball; versión española del Dr. M. Carreras Sanchis. Imprenta de Enrique Teodoro, Madrid, 126-224; SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articolare cronico, Successori Marelli, Pavia, 10 y 11; BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1972): Reumatología clínica, Editorial Oteo. Impreso: Editorial Gráficas Torroba, Madrid, 28; BORRACHERO del CAMPO, J. (1974): "Concepto, definición y clasificación de las reumopatías", Acta Reumatológica, I, 2, noviembre-diciembre, 57-68.

8. ANÓNIMO (1976): "Definición y concepto actual del reumatismo", Cuadernos de Reumatología, Instituto Poal de Reumatología, Barcelona, I, 1, mayo-junio, 7-10.

9. BESNIER, E. (1877): "Rhumatisme", en: DECHAMBRE, A. et coll: Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, troisième série, tome quatrième, RET-RHU, G. Masson et P. Asselin, Imprimerie de E. Martinet, Paris, 446-455 y 809-810; BAZIN

(s.a.): "Arthritides", en: DECHAMBRE, A. et coll: Dictionnaire encyclopédique des Sciences Médicales, première série, tome sixième, ARB-AST, G. Masson et P. Asselin, Typographie Lahure, Paris, 351-359; LE GENDRE, P. (1891): "Troubles et maladies de la nutrition", en: CHARCOT, BOUCHARD, BRISSAUD et coll: Traité de Médecine, tome I, G. Masson, Editeur, Paris, 248.

10. DIEULAFOY, J. (1904): Manual de Patología Interna, tomo IV, cuarta edición española corregida y aumentada, traducida al castellano de la décimatercera edición francesa. Imprenta y librería de Nicolás Moya, Madrid, 336, 347, 352 y 358; SANGREGORIO, A. (1914), V-VII, 2-3, 28, 30-31, 33, 37, 43-51; LABBÉ, M. (1927): "Maladies par carence", en: BEZANÇON, F. et coll: Précis de Pathologie Médicale, tome VI, deuxième édition revue, Masson et Cie, éditeurs, Paris, 809-810, 819-821; MARTINET, A. (s.a.): Diagnóstico clínico. Exámenes y síntomas, segunda edición francesa, Hijos de J. Espasa, Editores, Barcelona, 568-570; EBSTEIN, W.O.; SCHWALBE, J. y col (s.a.): Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica, tomo III, José Espasa, editor, Barcelona, 947-1072; HORSTERS, H. (1941): Manual de diagnóstico clínico, tercera edición refundida y completada. Ediciones de la Sección Científica Bayer, Artes Gráficas Martí y Marí, Barcelona, 387-394; SUÑER y ORDÓÑEZ, E. (1921): Enfermedades de la infancia. (Doctrina y Clínica), tomo III, segunda edición, Calpe, Talleres Tipográficos Cuesta, Madrid, 285-286, 649-658; MOURIQUAND et PAUL MICHEL (1922): "Rhumatisme chronique", en: SERGENT, E.; RIBADEAU-DUMAS, L.; BABONNEIX, L. et coll: Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée, tome XXIII, A. Maloine & Fils, Editeurs, Paris, 533-617 y 650; MARINESCO, M.G. (1924): "Rhumatisme chronique", en: ROGER, G.H.; WIDAL, F.; TEISSIER, P.J. et coll: Nouveau Traité de Médecine, fascicule XXII, Masson et Cie, Editeurs, Libraires de l'Académie de Médecine, Imp. A. Taffin-Lefort, Paris, 461-463, 542-544; ROGER, G.H.; WIDAL, F.; TEISSIER, P.J. et coll (1924): "Table des matières du fascicule XXII", en: ROGER, G.H.; WIDAL, F.; TEISSIER, P.J. et coll: Nouveau Traité de Médecine, Masson et Cie, Editeurs, Libraires de l'Académie de Médecine, Imp. A. Taffin-Lefort, Paris, 559-560; RODRÍGUEZ

PINILLA, H. (1925): Manual de Hidrología Médica, Editorial Reus (S.A.), Impresor de las Reales Academias de la Historia y de Jurisprudencia y Legislación, Madrid, 228-231; RODRÍGUEZ PINILLA, H. (1927): "El pasado y el presente de la hidrología médica española", en: Guía Oficial de los establecimientos balnearios y aguas medicinales de España, S.A. Editorial y de Publicidad Rudolf Mosse, Madrid, 11-16.

11. GUDZENT, F. (1929): Gota y Reumatismo, traducción directa del alemán por Federico González Deleito, Manuel Marín, Editor, Imprenta La Neotipia, Barcelona, 11, 13, 206-208; HUECK, W. (1958): "Génesis de las enfermedades reumáticas", 2, en: HOCHREIN, M. y col: Enfermedades reumáticas. Su origen y tratamiento, segunda edición completamente reformada, Espasa-Calpe S.A., Talleres tipográficos de la Editorial ESPASA-CALPE, S.A., Madrid, 5-17; THOMSON, F.G. y GORDON, R.G. (1929): Las enfermedades reumáticas crónicas. Diagnóstico y tratamiento, Manuel Marín, Editor, Imprenta Clarasó, Barcelona, 18-127; COSTE, F. (1933): Traitement du rhumatisme chronique des jointures, G. Doin & Cie, Editeurs, Imprimerie du Palais, Paris, 3-6; BORRACHERO, J. (1974): "Antecedentes históricos de la Reumatología", Acta Reumatológica, 1, 1, 1, septiembre-octubre, 11-15; DECKER, J.L. (1989): "Prólogo a la primera edición", en: BEARY III, J.F.; CHRISTIAN, Ch.L. y JOHANSON, N.A.: Manual de reumatología y de trastornos ortopédicos ambulatorios. Diagnóstico y terapéutica, 2ª edición española, SALVAT Editores, S.A., Impresión IHASA, Barcelona, VII; DALVIT, G. (1989): "Lutte internationale contre le rhumatisme", EULAR Bulletin, XVIII, 3, 107-108; IRONS, E.E. (1934): "The New Association and Its Purposes", J.A.M.A., 103, 22, 1732-1734, Third Conference on Rheumatic Diseases, First Annual Meeting, held at Cleveland, June 11, 1934; FISCHER, A. (1935): Reumatismo y afecciones análogas, Editorial Labor, S.A., Talleres Gráficos Ibero-Americanos, S.A., Barcelona, 48-123, 126, 147-149, 164-168, 174, 199-217, 225, 229; MATTHES, M. y CURSCHMANN, H. (1937): Diagnóstico diferencial de las enfermedades internas, traducción de la séptima edición alemana, cuarta edición, Editorial LABOR, S.A. Talleres Gráficos Ibero-Americanos, S.A., Barcelona, 137-142 y 799-818; BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1972), 28;

KOHLRAUSCH, W. (1946): "Masaje y gimnasia médica", en: MEYER, E. y colaboradores: Técnica terapéutica para la Medicina Práctica, Editorial Labor, S.A., Barcelona, 328-333; SLOCUMB, Ch.H. (1937): "Diseases of the locomotor system. Diseases of the muscles", en Cecil: A textbook of Medicine, W.B. Saunders Company West, Philadelphia, 1271; CAVET, A. (1939): De quelques affections des tissus mésodermiques. (Rhumatisme chronique, Cellulite, Pyorrhée alvéolo-dentaire) et de leur traitement par le sérum-éparathyroïdien, Imprimerie Georges Patin, Lille, 19.

12. JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1940): Lecciones de Patología Médica, tomo IV, Editorial Científico-Médica, Madrid-Barcelona, 474-481; GARCÍA AYUSO, J. (1942): Tratado completo de Hidrología Médica, Climatología y Legislación balnearia, Instituto Editorial Reus, Centro de Enseñanza y Publicaciones (S.A.), Madrid, 280-285; GARCÍA AYUSO, J. (1959): La terapéutica hidromineral, Gráficas González, Madrid, 64-68.

13. TALBOTT, J.H. (1989): "Reumatología", 10, en: BERKOW, R. y col: El Manual Merck de diagnóstico y terapéutica, octava edición española, Merck & Co., Inc., Ediciones DOYMA, S.A., Barcelona, 1368-1369; STEINBROCKER, O. (1946): "Clasificación de las artritis y afecciones afines", en: STEINBROCKER, O. y KUHNS, J.G. (1946): Las artritis en la práctica moderna, traducida por el Dr. Pedro Barceló, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona-Buenos Aires, 10; RODNAN, G.P.; McEWEN, C.; WALLACE, S.L. y colaboradores (1977): Compendio de las enfermedades reumáticas, preparado por un Comité de la Sección *The American Rheumatism Association* de la *Arthritis Foundation*, primera edición española traducida de la séptima edición inglesa, impreso por TEMI, S.A., Barcelona-Madrid, contraportada, 9-10, 20; BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1972), 28; BACH, T.F. et al. (1949): Artritis y enfermedades afines, Editorial R.A.D.A.R., Gráficas Nebrija S.A., Madrid, 38-40; HORSTERS, H. (1941), 390-394; COSTA BERTANI, G. (1947): Reumatismos crónicos y afecciones concomitantes, segunda edición, *El Ateneo*, Buenos Aires, 22; STONE, K. (1947): Diseases of the joints and Rheumatism, William

Heinemann Medical Books-Ltd., The Whitefriars Press Ltd., London, 9-10; HOLLANDER, J.L. (1983): "Introducción a la artritis y las enfermedades reumáticas", capítulo I, en McCarty, D.J.: Artritis y enfermedades conexas, tomo I, novena edición, Editorial Médica Panamericana S.A., Buenos Aires, 21-25.

14. HOCHREIN, M (1958): "Clínica del reumatismo infeccioso. Diagnóstico y tratamiento", en HOCHREIN, M. y col: Enfermedades reumáticas. Su origen y tratamiento, segunda edición completamente reformada, Espasa-Calpe, S.A. Talleres tipográficos de la Editorial ESPASA-CALPE, S.A., Madrid, 32; BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1972), 28, 32-40; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954): Maladies des os et des articulations, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 43-45; CECIL, R.L. (1955): Las especialidades en la práctica general, primera edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana S.A., Barcelona, 96-97; HOLLANDER, J.L. (1956): "Introducción al estudio de las artritis y de las enfermedades reumáticas", en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, traducción revisada por P. Barceló, Salvat Editores, S.A., Barcelona, 2-5; COPEMAN, W.S.C. (1957): "Introducción a la nomenclatura y clasificación de las enfermedades reumáticas", en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, Editorial Alhambra, S.A., Madrid, 1-4.

15. VERDÚ, R. (s.a.): La patogenia hiperérgica en Reumatología, 5ª edición, Editorial Tres Fronteras, Argentina, 90-116; VERDÚ, R. (1961): La patogenia hiperérgica en Reumatología, Talleres Gráficos Martínez, Rodríguez y Cía, Bahía Blanca, 6; ASCHNER, B. (1948): Tratamiento de la artritis y del reumatismo en la práctica general, versión castellana: Dr. Felipe Jiménez de Asúa, Editorial Médico-Quirúrgica, Imprenta FERRARI Hermanos, Buenos Aires, 19-20; TARNOPOLSKY, S. (1953): "Proposiciones para una racionalización de la nomenclatura reumatológica", Gaceta Médica Española, XXVII, 9, 810-813.

16. SÁNCHEZ GONZÁLEZ, M.A. (1991): "La clasificación de las enfermedades: funciones actuales y fundamentos históricos", Medicina Clínica, 96, 18, 703-706; BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1987): "Concepto de Reumatología en la obra de Marañón y evolución conceptual hasta hoy", comunicación a la Real Academia de Medicina con motivo de la conmemoración del centenario del nacimiento de Gregorio Marañón, no publicada, 1-16; BORRACHERO del CAMPO, J. (1987): "Marañón y la Reumatología", El Médico, número 233, 22-28 de mayo, 66-71; MARAÑÓN, G. (1934a): Once lecciones sobre el reumatismo, 2ª edición, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 12 y 20; MARAÑÓN, G. y TAPIA, M. (1923): "Sobre las artritis de origen dentario. Su concepto médico, su lugar en la clasificación de las artropatías y su tratamiento", Revista Española de Medicina y Cirugía, VI, 65, 630-645; MARAÑÓN y POSADILLO, G. (1932): "Concepto actual del Reumatismo", Publicaciones de las Jornadas Médicas Aragonesas, Industrias Gráficas Alfredo Uriarte, Zaragoza, 1-32, la clasificación figura en la página 4; MARAÑÓN, G. (1934, b): "Le diagnostic du rhumatisme". Conférence Scientifique Internationale du Rhumatisme Chronique Progressif Généralisé, extrait du volume de Rapports. Imprimeries réunies de Chambéry, Aix-Les-Bains, 313-347; separata numerada, 3-37, la clasificación figura en la página 5; MARAÑÓN, G. (1946): Manual de Diagnóstico Etiológico, tercera edición revisada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 431-441; MARAÑÓN, G. (1951): "Concepto, historia, importancia social y clasificación de los reumatismos", lección primera, en: MARAÑÓN, G. y col (1951): Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Madrid, Espasa-Calpe, S.A., 1-5; CONDE GARGOLLO, E. (1951): Reumatismo (Folleto para médicos), Madrid, 8, 27-58; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951): "Enfermedades del aparato locomotor", en: PEDRO PONS, A. y colaboradores: Tratado de Patología y Clínica Médicas, primera edición, Salvat Editores, S.A., imprenta Hispano-Americana S.A., Barcelona, XIV-XV; POAL, J.M. (1956): "Rasgos fundamentales de las enfermedades reumáticas más frecuentes", en: VARIOS AUTORES: Colección Española de Monografías Médicas, Ediciones B y P, Barcelona, vol. 211, 8-23; VALLE LÓPEZ, M. y ARAMENDI LIZCANO, J. (1958): El laboratorio en el diagnóstico y evolución de los procesos reumáticos. Fundamentos y técnicas inespecíficas, imprenta Samagón, Valladolid, 3-6; GARCÍA LUQUERO, C. (1958): "El reumatismo, proceso morbooso y

causa de invalidez. (Estudio estadístico)", separata de la Revista de Sanidad e Higiene Pública, XXXII, noviembre-diciembre, Gráficas González, Madrid, 28-32; ROTÉS-QUEROL, J. (1960): Tratamiento actual de los reumatismos (para el médico práctico), Editorial JIMS, segunda edición, Barcelona, VII, 4-361; PALLARDO, L.F. (1962): "Concepto y clasificación de los reumatismos", en CASTILLO-OJUGAS A. y col: Cursillo de Clínica Hidrológica del Reumatismo (artrosis), Tipografía Artística, Madrid, 17-24, cursillo impartido del 26 de abril al 11 de mayo de 1962; LAGUNA, C. (1959): "Reumatismos infantiles", en: SAN ROMÁN y ROUYER, J. y col: Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, tomo III, 1957-1958, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto Alfonso Limón Montero, Madrid, 65-80; MARAÑÓN, G. (1959): "Prólogo", en SAN ROMÁN y ROUYER, J. y col: Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, tomo III, 1957-1958, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto Alfonso Limón Montero, Madrid, 13-15; GIMENA J. y MARAÑÓN, G. (1955): Osteopatías y glándulas de secreción interna, ponencia en el II Congreso Nacional de Medicina Interna, Editorial Paz Montalvo, Madrid, junio, 12 y 14.

17. MARAÑÓN, G. y TAPIA, M. (1923), 632, también en MARAÑÓN, G. y BONILLA, E. (1926): "Artropatías y lipomatosis simétricas de las rodillas", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXII, núm. 13, año VII, núm. 251, 27 de marzo, 577-583, y en DUQUE SAMPAYO, A. (1927): "Tratamiento médico de las artritis", Los Progresos de la Clínica, tomo XXXV, núm. 10, año XV, núm. 190, 792-795. Marañón en 1922 elabora una nosotaxia clínica de las enfermedades infecciosas, distinguiendo entre las infecciones de sintomatología preferentemente articular, el reumatismo poliarticular agudo y los reumatismos subagudos de origen focal; este trabajo aparece publicado como: MARAÑÓN, G. (1922): "Una clasificación clínica de las enfermedades infecciosas", Unión Médica, año VIII, tomo II, núm. 231, I-IV.

CAPÍTULO SEGUNDO: GOTA:

I. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA ENFERMEDAD:

En primer lugar, creo conveniente exponer sucinta y cronológicamente las fases e hitos más importantes en la historia de los conocimientos médicos de esta enfermedad identificada desde la antigüedad, haciendo una recopilación de las ideas y trabajos hechos en torno a ella. Inicialmente fue llamada podagra por su localización anatómica, para posteriormente pasar a darle otras denominaciones según la región del cuerpo afectada.

Los egipcios la conocieron, ya que en el papiro de Ebers aparece la primera mención escrita de un remedio terapéutico.

Hierón de Siracusa observó la asociación de la gota, enfermedad articular, con los cálculos vesicales; los asclepiades y ciertos escritores y pensadores griegos, como Aristófanes, Platón, etc., mencionaron la podagra en sus obras.

*Hipócrates, en el siglo V antes de Jesucristo, como defensor de la hipótesis humoral acuñó la teoría de los catarros o fluxiones, atribuyendo la patogenia de la afección a la desviación de la bilis hepática y a la pituita, la primera desencadenaría los cuadros agudos y la segunda produciría las formas crónicas, consideró que tenía un carácter hereditario, realizó una descripción localicista, utilizando genéricamente el término artritis por primera vez y describiendo el síndrome de la podagra; a su vez, aludió certeramente a la influencia sexual en sus Aforismos 28, 29 y 30, la diferenció de la actualmente conocida fiebre reumática, señaló el efecto nocivo de la ingesta excesiva de vino, y la conveniencia de seguir medidas higiénicas, recurrió a medidas terapéuticas sintomáticas y favorecedoras de la evacuación, como expresó en su Tratado de las Afecciones, concedió un papel desencadenante a la llegada de la primavera y del otoño, y a la acción de los traumatismos, pudiéndosele considerar como pionero de la noción que después se conocería como **espina irritativa**, basada en que las noxas asentarían preferentemente en articulaciones previamente alteradas o *locus minoris resistentiae*, y también observó la formación de concreciones pétreas periarticulares durante el curso de la enfermedad, de esta forma se constituyó la primera fase de los conocimientos históricos sobre la afección, de acuerdo con*

*Borrachero del Campo. Su influencia fue tal que siguiendo las sentencias hipocráticas, hubo autores que recomendaron la castración terapéutica. Durante los siglos IV y III antes de Cristo se fundó el neumatismo, en el que destacó Filistión de Locros al valorar la intervención en la génesis de ciertas enfermedades de las transgresiones alimentarias tanto cualitativas como cuantitativas; Séneca correlacionó la enfermedad con la virilización climatérica femenina, Horacio recogió en sus Sátiras, I, 9, su carácter crónico evolutivo; Ovidio dio a conocer ciertas condiciones morbosas del mundo romano que favorecían su aparición, actitud seguida por Luciano en el siglo II, en su Tragopodagra (La tragedia de la Podagra) y en Ocype (El Pie Ligero), baste recordar la pléyade de emperadores, aristócratas y patricios que supuestamente la padecieron. Erasístrato, médico alejandrino, concibió la gota como la consecuencia de una plétora que ocasionaba una inflamación de las articulaciones y proscribió el consumo de carne por los afectados. Ya en nuestra era, en el siglo I, Dioscórides describió el cólchico; el arquitecto Vitruvio asoció el trabajo en minas de plomo con los dolores podálicos; Celso, partidario del metodismo, aconsejó en su De re Medicina que los afectados de gota llevaran una forma de vida moderada y que evitaran los excesos culinarios de la época imperial, aplicó terapias evacuadoras y empleó indistintamente los conceptos de *rhuma*, *podagra*, *chiagra*, *arthritis*, etc.*

*Galeno admitió la intemperancia, los accesos y la predisposición heredada como factores etiológicos, habló de la existencia de la gota familiar e hizo la primera descripción conocida de los tofos; consideró que su patogenia era debida al exceso de uno de los cuatro humores que gotearía sobre una articulación previamente debilitada; concepto que por extensión se aplicaría más tarde al catarro y al reumatismo, configurándose la segunda etapa en la historia de los conocimientos sobre esta enfermedad, siguiendo a Borrachero. No diferenció el reumatismo de la podagra y recomendó las sangrías o purgas, con las que se pretendió lograr el mismo efecto que se le supuso a las crisis agudas salutíferas a las que se les atribuía la capacidad de eliminar la *materia pecante*. Otros autores, en el siglo II después de Cristo, se hicieron eco de estas ideas, así ocurrió con el neumático-ecléctico Areteo de Capadocia que en su obra Sobre las causas de las enfermedades agudas y crónicas. Sobre su tratamiento, habló de la existencia de una diátesis gotosa-hereditaria,*

sugiriendo la posibilidad de la presencia de una sustancia tóxica específica en la sangre de estos pacientes, señaló desde el punto de vista clínico el carácter pasajero de sus fluxiones, realizó una descripción macroscópica de las articulaciones afectadas, desarrolló una teoría térmica gotosa considerando que el enfriamiento era el responsable de la formación tofácea, utilizó en el tratamiento la planta llamada elébore vecina del cólchico, pero confundió conceptualmente la podagra y la artritis; el metódico Sorano de Efeso, en Sobre enfermedades agudas y crónicas, en el capítulo "De la afección articular que las gentes nombran artritis y del dolor de los pies que llaman podagra", confundió ésta con el reumatismo articular agudo, de él data la primera descripción escrita de los síntomas y prodromos y la prescripción de reglas higiénicas de fortalecimiento para estos pacientes; el ecléctico Rufo de Efeso escribió El libro de la gota, atribuyendo a esta afección un carácter defensivo-salutífero que impediría otros males, preconizó la existencia de una gota visceral, metastásica o remontada, según la diferente localización de la sintomatología, que sería secundaria a un enfriamiento intempestivo o a una supresión brusca de un tratamiento interno. Plinio el Viejo autor de Naturalis historia, en el siglo I de nuestra era, consideró que su origen epidemiológico provenía de Grecia; en el siglo III, el emperador Diocleciano libró a los gotosos con deformidades articulares de las cargas públicas; Coelius Aurelianus hizo, en el siglo VI, una distinción precisa entre la artritis gotosa del pie y otros dolores articulares, y citó su carácter hereditario.

Algunos médicos bizantinos, como Jacobo Psicresto, y sobre todo Alejandro de Tralles en su De Arte Medica, retomaron el uso que antaño hicieron los griegos del Hermodactyl (colchicum vareegatum) como purgante, reintroduciéndolo como tratamiento específico de la podagra, A. Tralles pensó que el dolor se debería a un aflujo de sangre que distendería la articulación. En el siglo VII d.C., Pablo de Egina, clarificó las ideas griegas e introdujo la noción de debilidad congénita o trastorno psíquico como desencadenante del ataque agudo, defendió una teoría patogénica humoral basada en indigestiones que producirían un fallo nutritivo y que cursarían con espesamiento de los humores y secundariamente con la génesis de la enfermedad (1).

Durante la Edad Media persistieron los postulados helenísticos

humoralistas, en el siglo IX apareció el vocablo latino *gutta*, y posteriormente, en 1270, Rudulphe reensalzó la etimología y la noción de la palabra *gota*; la fisiopatogenia de esta afección se seguía atribuyendo a un humor mórbido derramado, por lo que se distinguieron modalidades gotosas del tipo de podagra, ciática, paralítica, etc. Prueba de la difusión del empleo del cólchico fue que en el siglo XI Gilbert lo denominó *Cathopeie Alexandrine*.

Los árabes mezclaron conceptos hipocráticos y galénicos, como ocurrió en el caso del Canon de Avicena. Archimataeus, médico de Salerno del siglo XII, hizo hincapié en la gota como enfermedad articular y Praepositus usó el hermodactyl como remedio eficaz; John of Gaddesden en Rosa Anglica, 1280, abogó por la hipótesis etiopatogénica hereditaria y su coetáneo D. Pépagomène defendió la existencia previa de una debilidad de los órganos digestivos, prescribiendo las purgaciones con el hermodactyl; en España, Gutiérrez de Toledo y Alfonso Chirino aludieron a esta afección en sus trabajos crenoterápicos, y también destacaron los estudios *more scolastico* de Arnau de Vilanova, en Régimen de Podagra y Canones de Podagra, donde se valoran los factores que influirían favorable y desfavorablemente en las articulaciones de los pies; por otra parte, Guy de Chauliac escribió en el siglo XIV, La Grande Chirurgie, obra en la que dedicó un capítulo a la gota, recogiendo el saber clásico y dividiendo la enfermedad en las etapas preservativa, curativa y resolutive.

En el Renacimiento, según Marañón, se dio la máxima prevalencia gotosa, aparecieron algunas obras que podríamos encuadrar en el concepto de *folkmedicina*, verbigracia la de 1518, Spiegel der Artzney de L. Fries; se ocuparon de esta afección Luis Mercado y Cardán que criticaron el confusionismo entre podagra y artritis, coincidiendo en esta labor aclaratoria con J. Gordon, Mercado mantuvo que el humor mórbido se detenía en estructuras paraarticulares; Luis Lobera de Avila en El vanquete de nobles cavalleros, de 1530, citó la mejoría clínica de los gotosos en caso de pestilencias, asimismo en su Vergel de Sanidad de 1542, dio reglas higiénicas de vida para prevenir esta afección y en el Libro de las quatro enfermedades cortesanas, de 1544, mencionó la gota y el dolor de junturas como consecuencia de trastornos humorales; Nicolás Monardes en La Historia Medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales, 1565 a 1574, aludió de una forma imprecisa a

una goma para purgar a los gotosos, y a la bonanza de la aplicación tópica de hojas de tabaco en envaramientos de las cervices y pasiones de junturas; del nuevo mundo se trajeron purgantes como la cañafístola, bálsamos como el de Tolú, etc. La monografía más antigua sobre esta enfermedad, fue impresa en 1534 por el alemán Dominicus Burgauer con el título Sobre el hecho de saber si es posible o no curar la gota. Util de conocer por todos los que la sufren, constituyendo una mera correa de transmisión de las ideas postuladas por los autores árabes, Razas, etc.; Paracelso en Das Buch von den tartarischen Krankheiten, de 1539, emitió la primera teoría sobre el origen químico o metabólico de esta enfermedad, rechazó los postulados clásicos humorales y asignó la etiología a la retención del humor tartarus, en relación con la digestión de alimentos impuros, primero, y con la digestión de la sal, después; asignando la causa a una transformación sinovial ácida e irritante, de naturaleza inflamatoria-fermentativa. A partir de entonces proliferaron las concepciones de los iatroquímicos, Jean Dolaens, Hoffmann, etc., y hubo autores que creyeron que la naturaleza de esta afección estaba en la sangre; Andrew Boorde en su Breviary of Health de 1542, citó como factores etiopatogénicos: la corrupción de los humores, la herencia y la debilidad articular, y se mostró contrario al empleo del término artritis de forma general para las afecciones de todas las articulaciones; otros autores como Jean Fernel en su Universa Medicinæ de 1554, y Jean Riolan, concibieron hipotéticas vías de conducción del humor gotoso; Ambrosio Paré en sus Obras, en la parte titulada "De la enfermedad artrítica, vulgarmente llamada gota", 1575, se mostró partidario de la teoría humoral, doctrina catarral, asignándole un papel etiológico a los excesos sexuales y culinarios, así como a los cambios estacionales, no mostrando ninguna innovación en los métodos terapéuticos depuradores empleados hasta entonces, y tampoco deslindó el concepto de gota del de afección reumática, si bien distinguió la gota natural de la sifilítica, consideró que la evolución de las formas hereditaria y tofácea era más rebelde, y refutó la idea de la génesis de una enfermedad hereditaria; su influencia se extendió hasta el siglo siguiente, en el que prevalecieron como ciertas las hipótesis etiológicas de Galeno, como figura en la publicación de 1634 de Las obras más excelentes del maestro Ambrosio Paré.

En esta centuria Rodrigo de Castro publicó Quæ ex quibus, donde

describe las *mutationes morborum* de ciertas enfermedades, entre ellas las de la gota; Daniel Sennert en Tractatus de Arthritide, 1631, asevera que no es una enfermedad mortal, y R. Boyle creyó en la eficacia psicoterapéutica. Guillaume Baillou hizo las primeras diferenciaciones clínicas entre gota y reumatismo como figura en su Liber de Rheumatismo et Pleuritide Dossale, 1642; Benjamin Welles escribió el primer tratado de gota inglés en 1669, titulado A Treatise of the Gout, or Joint Evil; para doce años después aparecer la obra de W. Temple, An Essay on the Cure of the Gout. Pese a todos estos hechos, es con la obra de T. Sydenham cuando se constituyó la **tercera fase en la evolución histórico-conceptual**, aceptando el criterio de Borrachero, al refutar la teoría humoral patológica volviendo a los postulados de la medicina clínica griega; este autor hizo una descripción clásica, diferenció e independizó la gota aguda y crónica de otras enfermedades articulares, fiebre reumática, etc., como figura en Treatise on the Gout, de 1683, mostró las deficiencias terapéuticas de la época, prefirió emplear una nosotaxia basada en la evolución general de los accidentes gotosos, distinguiendo entre gota regular e irregular o remontada, también conocida como desplazada por otros autores clásicos; en "Tractatus de Podagra et Hydrope", tomo segundo de Opera Medica, editado en Ginebra en 1723, atribuyó la génesis de la podagra a una materia pecante, un defecto de coción de todos los humores por la menor resistencia del organismo, considerando que las crisis gotosas serían una vía de eliminación de esta sustancia de tipo salútfero; estudió las complicaciones y tratamientos, entre los que destacó las restricciones dietéticas y la proscripción de los purgantes, en su debe cabe señalar que desestimó el uso del cólchico (*hermodactyl*).

Por otra parte, T. Dover usó el polvo de ipecacuana como diaforético, y A. Limón Montero mencionó la utilidad del empleo de aguas mineromedicinales en su Espejo cristalino de las aguas de España, impreso en 1697. Uno de los hitos más importantes de este siglo, fue la descripción microscópica de cristales en forma de agujas en el interior de los tofos, llevada a cabo por Van Leuwenhoek. Finalmente, debe decirse que para Marañón esta centuria también fue prolífica en gotosos, y que el conocimiento de la gota en el siglo XVII fue tan extenso que hasta literatos como Molière escribieron sobre los *humores pecaminosos*, (2).

Ya en el siglo XVIII, edad de oro de la gota, asistimos a un despegue en

cuanto a autores que se interesaron por el tema. La confusión etiopatogénica entre gota y gonorrea fue el detonante para que Eisenmann acuñara el concepto de *gota blenorragica*; W. Musgrave en *De Arthritide Symptomata* de 1703, habló de la *gota plumbica* y de las exacerbaciones gotosas en la gonorrea, distinguió una forma normal de otra anormal, en función de la clínica, haciendo hincapié en las metástasis gotosas; el iatromatemático G. Cheyne escribió *Observaciones sobre la gota y sobre las aguas de Bath* y un ensayo sobre la naturaleza y el método terapéutico de la gota, hacia 1720, donde describe como Musgrave una gota anómala, adelantándose a otros autores coetáneos en la introducción de medidas coadyuvantes terapéuticas, verbigracia la crenoterapia. S.A. Tissot en *L'onanisme* indicó la existencia de una correlación entre éste y la gota; Stahl acentuó las semejanzas y diferencias entre gota y reumatismo, y D. Pèpagomeno escribió en 1753 *Liber de Podagra*. Por otra parte, Coste supuso la existencia de una alteración química o metabólica relacionada con un hecho externo físico, como expuso en su *Traité Pratique sur la Goutte*, de 1757. En esta centuria, proliferaron los sistemas de clasificación, destacando: el sistemático H. Boerhaave, quien además adoptó el concepto de gota remontada, amén de postular la contagiosidad de la afección, W. Heberden que la cita en su *Commentaries*, F. de Sauvages, pionero en la nosotaxia de las enfermedades articulares con su *Nosologia Methodica* de 1763, que valoró la acción provocadora de los agentes externos estresantes; W. Cadogan que en 1771 escribió *A Dissertation on the Gout and on All Chronic Diseases*, refiriéndose también al papel desempeñado por los excesos dietéticos entre los ingleses y a la racionalidad del tratamiento termal; W. Cullen, animista-vitalista, escribió *Synopsis Nosologiae Methodicae*, 1769, encuadrando la afección entre las especies idiopáticas y distinguiendo confusamente entre gota regular, atónica, retrógrada y desplazada, por otra parte postuló una hipótesis patogénica no humorista, según la cual en su génesis intervendría el sistema nervioso, resultando de una especie de plétora con pérdida de tono en las extremidades, siendo una enfermedad general de los sólidos, doctrina seguida por Brown, Van Swieten, Barthez con su *Traité des maladies gouteuses* de 1802, y Hoffmann. Este último consideraba en 1760 que la enfermedad era debida a un espasmo violento secundario a la circulación en arterias periarticulares de una serosidad salada; el propio Cullen en *The First Lines in the Practice of Physic*, de

1776, constató la división de las afecciones reumáticas en dos grandes grupos, gota y reumatismo; en este orden de ideas, Latham, en 1796, y Hamilton sólo admitieron la existencia de dos clases de gota diferenciadas, la aguda y la crónica; por otra parte, cabe destacar a B. Franklin que escribió su Diálogo con la gota, e introdujo el cólchico en Estados Unidos; al británico Monro que realizó estudios necrópsicos en los que describió infiltraciones articulares y alteraciones viscerales gotosas, y a Morgagni que observó la existencia de una incrustación yesosa articular. Este siglo significó también un progreso en los conocimientos químico-experimentales de la enfermedad, tal fue el caso de Hérissant que en 1758 atribuyó al fosfato de cal la formación de depósitos articulares, de Berthollet que asoció la gota a la existencia de un aumento en la concentración de ácido fosfórico en sangre; y muy especialmente K.W. Scheele por su descubrimiento en 1776 del **ácido lítico** o de **concreción** en la composición de cálculos urinarios, posteriormente llamado ácido úrico, según expuso en Examen chemicum calculi urinarii, lo que constituyó un hito en la historia de los conocimientos de esta sustancia, corroborado ulteriormente por Horbaczewsky al conseguir su obtención; también cabe destacar a W.H. Wollaston que en su artículo "On gouty and urinary concretions", de finales del siglo XVIII, citó la existencia del **ácido lítico** y de un álcali mineral en los tofos (cartílagos, tendones, huesos), la orina y los cálculos de los gotosos; a Tennant y Pearson, y a Fourcroy y Vauquelin, que lo denominaron ácido úrico, demostrando los dos primeros su presencia en las concreciones articulares de los gotosos; a Bergmann por la realización de importantes trabajos experimentales y al inglés Cruikshank quien llevó a cabo estudios químico-metabólicos. En lo que respecta a España, Pedro Gómez de Bedoya aludió a esta afección en su Historia universal de las fuentes minerales de España, entre 1764 y 1765, y Juan de Dios García Ayuda publicó en 1795 su Examen de las aguas medicinales de más nombre que hay en las Andalucías, donde cita las propiedades intrínsecas y terapéuticas de ciertos manantiales; por otra parte, el padre Feijoo, loado por Marañón, se adhirió a la corriente de opinión según la cual el origen de la gota residiría en un **humor acre** existente en la sangre.

Por su parte, G. Morgagni hizo la primera descripción sistemática de la afección; el vienés A. Von Stoerk redescubrió el cólchico en 1763, aunque no lo utilizó

en la gota, adelantándose a la identificación que del mismo hizo J. Want en 1814, como extracto del *cólchico otoñalis*; siendo M.N. Husson, en los años ochenta, el que reintrodujo la terapéutica *cólchica* con su *agua de Husson*, mientras que E. Home preconizó su empleo en otras enfermedades.

En la obra de 1793 *A Treatise upon Gravel and upon Gout*, el británico Murray Forbes confirmó el descubrimiento de Scheele y concibió la teoría de la obstrucción de los vasos por el *ácido de concreción*, como desencadenante de la crisis gotosa, formulando la hipótesis de que la sangre de los gotosos contendría ácido úrico, criterio compartido por su compatriota Holland, y el germano Jahn, entre otros (3).

Ya en el siglo XIX, proliferaron los trabajos de autores ingleses asociando etiológicamente la gota con el plomo, tal fue el caso de C.H. Parry, Barlow, Todd, etc.; en Francia, se realizaron descripciones precisas de esta afección, por parte de Guilbert, Castelnau y Cruveilhier, éste al igual que Rayer fue partidario de la teoría humoral, defendiendo el papel de la uricemia; Bichat en *Anatomie Pathologique*, 1825, habló de gota y reumatismo; el francés A. Portal afirmó que el líquido sinovial era como una gelatina yesosa; el británico Brodie comunicó hallazgos autópsicos articulares y viscerales en los pacientes gotosos, Norman Moore en los años ochenta hizo estudios necrópsicos completos, deduciendo que esta afección nunca se presenta en tejidos sanos, sino en los que han sufrido lesiones degenerativas; Wohler y Liebig demostraron en 1838 la posibilidad de oxidación del ácido úrico en urea y ácido oxálico, y Lehmann en 1852 comprobó que el ácido úrico ocupaba un escalón metabólico superior al de la urea; Ch. Scudamore, padre de la reumatología para los británicos, perteneció a la doctrina que siguió los criterios de Sydenham entrevistados por Galeno, escribió su tesis *De l'Arthritide*, en 1814, y *A Treatise on the Nature and Cure of the Gout with Some Observations on Rheumatism*, en 1816, describiendo tres clases evolutivas: aguda, crónica y remontada o retropulsa, en base a su forma de presentación y/o evolución, defendió la existencia de un carácter hereditario, y de una plétora sanguínea, influyendo en las ideas de Gairdner, Barlow, Murchison y Barclay como puede constatarse en su *On Gout and Rheumatism*, de 1866.

La confusión terminológica era tal que Monneret y Fleury hicieron una delimitación artificial entre las formas aguda, crónica, interna y complicada; Landré-

Beauvais llamó gota asténica primitiva a la enfermedad poliarticular crónica y R. Virchow en 1861 dio el nombre de gota reumática a la *artritis deformante*. A.B. Garrod identificó la sustancia mórbida gotosa con el ácido úrico, constituyéndose en el más importante adalid de la teoría patogénica humoral de la gota, a partir de 1848, con *The Nature and Treatment of Gout and Gouty Arthritis*; ese mismo año ideó la prueba de la murexida, y publicó un trabajo con el título de "*Observations on certain pathological conditions of the blood and urine in gout, rheumatism and Bright's disease*", en el que demostró la presencia del ácido úrico en la sangre y su cifra más elevada en los gotosos, y también describió el test del hilo; ligó epidemiológicamente la gota y la exposición al plomo; en el año cincuenta y ocho prescribió el uso oral de las sales de litio, descubiertas por Arfwedson en 1817, y dio a conocer varias investigaciones sobre la orina del gotoso en "*Researches on Gout*"; al año siguiente diferenció la gota de la artritis reumatoidea, estableciendo sus diez famosas proposiciones en *The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout*, de 1859 data también una comunicación a The British Association, cuya traducción sería "El fenómeno específico, químico y microscópico de la inflamación gotosa", en la que describe el depósito patognomónico de urato de sosa cristalino en cartílagos y ligamentos articulares, atribuyendo la causa del ataque a esta circunstancia, observación corroborada cien años después al demostrarse que primero se depositan los cristales y luego se produce la reacción inflamatoria; deslindó la gota normal con las formas agudas (esténicas) y crónicas (asténicas), las formas irregulares y la gota visceral, y elaboró otro importante pilar de su teoría patogénica en la noción de la impermeabilidad renal, señalando la existencia de lesiones anatómicas en el riñón, postulando la intervención de un factor hereditario y otro mediatizado por los excesos alimenticios. Las ideas de A.B. Garrod produjeron la proliferación de gran número de hipótesis patogenéticas, unas en favor, la mayoría, y otras en contra del papel que desarrollaría el ácido úrico en la producción de la enfermedad, contrarios a la primera fueron Liveing, Bouchard, Ralfe, Gairdner, Parkes, Ord, Laycock, V. Noorden, Klemperer, W. Ebstein como constató en su obra de 1882 *La naturaleza y tratamiento de la gota*, Pfeiffer, Lecorché, Durand-Fardel, Willemin, H. Sénac, etc. Una muestra de la influencia de A.B. Garrod en autores franceses fue la traducción de algunas de

sus obras, verbigracia la de 1867, La goutte et le Rhumatisme gouteux, en la que reiteró sus ideas sobre el valor diagnóstico de la formación de cristales en distintas estructuras corporales, y sobre la historia natural de la gota tendente a acortar la vida de estos pacientes; R.Adams escribió en 1857, A Treatise on Chronic Rheumatic Arthritis on Rheumatic Gout; Dyce Duckworth en Treatise on Gout, 1889, postuló la existencia de una disminución en el aclaramiento renal del ácido úrico, y señaló la aparición de artritis gotosa en post-operatorios; Zalesky, en 1865, creyó haber conseguido experimentalmente la producción de gota en animales; Bouchard en De Patología General, 1889, incluyó la gota entre los reumatismos tóxicos endógenos; Charcot en su tesis sobre la artritis nudosa, 1853, hizo descripciones diferenciadoras entre gota y reumatismo, en Maladies des vieillards. Goutte et rhumatisme, 1890, consideró que los conocimientos sobre esta afección eran deficientes ya que no existía una verdadera teoría fisiológica, a su vez diferenció entre una variedad regular (articular) y otra visceral (larvada o retropulsa), y desde el punto de vista epidemiológico defendió su mayor prevalencia en las zonas templadas y entre los que ingerían bebidas alcohólicas en cantidad elevada; M. Potain afirmó que no había una correlación constante entre la uricemia y el estado gotoso, Trousseau también hizo estudios sobre la gota y se mostró partidario del carácter de crisis salutífera de los ataques agudos; A.E. Garrod, publicó en 1890, A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis. A lo largo del siglo se fueron produciendo los sucesivos descubrimientos de las purinas, gracias a Marcet, Scherer, Kossel y Unger, esto propició que E. Fischer, las sintetizara, circunstancia constatada en Untersuchungen in der Puringruppe de 1907, y que junto con J.J. Berzelius pudiera asociarlas con el ácido úrico, lo que conllevó la ulterior síntesis de este ácido y el descubrimiento del origen endógeno amén del exógeno de los nucleoproteidos, como ya atisbaron F. Miescher en 1871 y posteriormente, Von Knieriem, Schröder y Meyer, al asignarles la categoría de ser el principal constituyente del núcleo celular; en 1909, A.E. Garrod, en Inborn errors of Metabolism desarrolló la hipótesis de que la gota era una enfermedad debida a un trastorno bioquímico secundario a una alteración enzimática, completada en 1931 con su The Inborn Factors in Disease (4).

El devenir decimonónico fue prolífico en la aparición de nuevos

tratamientos y diferentes concepciones patogénicas.

Así, partiendo de la base de que la gota era una enfermedad metabólica, se la agrupó entre las afecciones de la nutrición, junto con la diabetes y la obesidad; fue imbricada con la noción de artrismo de Bazin y Lanceraux, y con las enfermedades por retraso nutritivo o *braditrofias*, postuladas por Beneke y M. Bouchard, en las que representaría un papel especial la disposición constitucional endocrina y neurovegetativa; en este mismo orden de ideas, Murchison elaboró en Croonian Lectures on the functional Disorders of the Liver de 1874, la teoría de que el punto de partida del estado gotoso residía en un desorden hepático; y también hubo quien la relacionó con la aceleración de los procesos nutritivos descritos por Robin. El artrismo quedó incluido en el término genérico de diátesis, enfermedades generales atribuidas a deficiencias de los actos nutritivos y, manifestadas clínicamente por obesidad, diabetes, litiasis, gota (diátesis uricémica), criterio defendido por M. Rendu, pudiéndose deber según las hipótesis predominantes, a disfunciones endocrinas (Pende, Levi), desequilibrios trofoneuróticos (Hayem), hipersensibilidades (Leri, Gallup, Vallery), desviaciones en la nutrición, etc. Por otra parte, el concepto de la existencia de una constitución congénita morbosa para un amplio margen de enfermedades, modalidad reaccional individual heredada o *körperverfassung* alemán, no se refutó totalmente hasta el inicio de la era científica reumatológica y sirvió de apoyo conceptual para desterrar la noción de enfermedad contagiosa, recogida como tal en el Reglamento Prusiano del 8 de agosto de 1835 (5).

En otro orden de hechos, durante toda la centuria progresaron los conocimientos sobre ciertos fármacos, así en 1803 Derosne aisló del opio la llamada *sal de Derosne* o narcotina, en 1805 Sertürner separó el *morphium*; la codeína fue aislada por Pelletier y Robiquet; Geiger en 1833 aisló el principio activo del colchico llamándolo colchicina, que ya había sido intuita como el componente activo de acción específica por Want en 1814, llamándolo *carne del extracto del colchicum autumnale*, y por Pelletier y Caventou en 1820; A.Houdé logró la colchicina pura en 1884. Algunos autores emplearon la electroterapia, tal fue el caso de Adams y Bigelow, y de Legros y Onimus que escribieron Traité d'électrothérapie; en 1887, fue descubierto y sintetizado el cinchopen por Doebnev y Giesecke, conocido después como *atophan*; la

farmacoterapia salicílica y la antitérmico-analgésica de tan amplia difusión en el tratamiento de esta enfermedad, adquirieron un gran desarrollo en la centuria, obteniéndose el ácido salicílico, la salipirina, el salicilato de fenilo, la antipirina, la fenacetina, la acetanilida, el piramidón, etc.; Gerhardt logró la síntesis del ácido acetilsalicílico en 1833, introducido en terapéutica por Dreser en 1899; en 1877, G.Sée observó una acción uricosúrica de los salicilatos, y autores coetáneos como Paton, Fawcett, Marrot, Lécorché, Talamon, Campbell, etc., constataron éste y otros hechos relacionados con la fármacodinamia del medicamento; en 1915, Denis observó que la concentración urinaria de ácido úrico aumentaba en la medida en que la uricemia bajaba. A. Niemann extrajo la cocaína en 1858, siendo empleada como anestésico local ese mismo año por V.K. Anrep, abriendo la vía a la obtención de otros anestésicos como fue el caso de la novocaína por Einhorn, el año 1905 (6).

*En lo que respecta a la clínica, durante el último cuarto del siglo XIX proliferó el concepto de **corazón gotoso**, como muestran los trabajos de J.M. Fothergill, Balfour, J. Ridge, etc., que debieron influir en la obra de E. Libman al concibir una alternancia entre las crisis de angor y las de gota.*

*Entre 1899 y 1901, M. Freudweiler constató que la reacción inflamatoria de la artritis gotosa aguda se producía frente a la deposición tisular de los cristales de biurato de sodio y su ulterior fagocitosis por los leucocitos. Ya en nuestro siglo, T.S.P. Strangeways, en 1905, describió las imágenes radiológicas císticas o en **sacabocados** como propias de los depósitos de uratos óseos; Weintraud, en 1911, empleó el atofán como **uricosúrico** en tratamientos largos. En 1913, O. Folin y W. Denis diseñaron un método colorimétrico para determinar la uricemia, mejorado por Benedict y colaboradores entre 1915 y 1922, para entre 1953 y 1963 desarrollarse la determinación enzimática de la uricuria por E. Praetorius, H. Poulsen y N. Zollner.*

*Con Loeper puede considerarse que se inicia la era científica de esta enfermedad, la **cuarta etapa histórica** de acuerdo con Borrachero, cuando en 1921 deslindó el reumatismo metabólico de las enfermedades precipitantes, arguyendo que existiría una inestabilidad humoral especial debida a la alteración de los mecanismos bioquímicos modificadores de los terrenos tisulares que desencadenaría las reacciones.*

Autores como Le Gendre, en 1921, Garrod hijo, en 1931, y Lichtwitz,

en 1934, hicieron interesantes trabajos sobre la ascendencia masculina de la gota, constatando variaciones de penetrancia y expresividad en la transmisión genética; asimismo Jacobson, Talbott y Coombs, establecieron líneas de investigación asociando la gota y la herencia; Benedict, Fosham, Stetten, etc., profundizaron en los conocimientos fisiopatogénicos. Fueron realizados estudios histopatológicos por parte de Chauffard y Wolf, M.P. Weil, Delarque y Brisnet, Gudzent, Hench, etc., sobresaliendo la técnica concebida para el estudio histológico por Elena de Galanta en 1935, a base de alcohol absoluto y nitrato de plata; De Graciansky demostró que la composición química del tofo no era de urato sódico sino de ácido úrico.

En la década de los cuarenta, Buchanan y Greenberg, identificaron los enzimas y metabolitos que intervienen en la biosíntesis y degradación de las purinas, Barnes y Schoenheimer emplearon en 1943 radioisótopos en las investigaciones del metabolismo de las purinas y de las pirimidinas; en 1949, Benedict acuñó el concepto de que los gotosos tienen elevado el *pool miscible* del ácido úrico y en 1952 demostró la existencia de la *hiperuricogénesis de novo* en estos enfermos; apareciendo después trabajos de Wyngaarden, Buchanan, Seegmiller, etc., demostrativos de la posibilidad de obtener ácido úrico incluso con moléculas no purínicas; aportando también datos experimentales interesantes Wong, Henderson, Snyder, etc. En lo referente a la farmacoterapia no existían pautas estandarizadas de empleo aceptadas globalmente, con respecto a la colchicina se propusieron fórmulas estructurales, se estudió su farmacocinética, su mecanismo de acción, la efectividad de ciertos derivados, etc., prescribiéndose inicialmente por vía oral a la dosis diaria de 1 mgr por tiempo indefinido, Cohen la recetaba a razón de 1,5 mgrs. por día durante una semana mensualmente, Talbott en 1953 la recomendó de forma continua, al igual que Lièvre, mientras que Coste y Durup preconizaron la vía endovenosa en 1944; también proliferaron los trabajos sobre sus efectos yatrogénicos, a guisa de ejemplo, cabe señalar los del alemán H. Güthert, de 1940, referentes a la influencia sobre la mitosis celular.

Durante el siglo XX se hicieron estudios científicos que determinaron la acción hipouricémica y uricosúrica de los salicilatos, destacando el de 1915 de Fine y Chace, y los de Jennings en 1932; así fueron empleados los salicilatos en dosis

elevadas para intentar prevenir las hiperuricemias, aduciendo una supuesta mayor eliminación del ácido úrico por vía renal, hasta que Kersley, Cook y Tovey proscribieron en 1958 el uso de aspirinas en tratamientos con uricosúricos, por comprobar la acción inhibidora de aquéllas sobre éstos, con lo que se acabó con el error histórico de que el salicilato sódico aumentaba la excreción úrica; en lo referente a los uricoeliminadores propiamente dichos, el cincófono (atofán) fue identificado por Doebnev y Giesecke en 1877 y utilizado en 1911 por Weintraud, surgiendo posteriormente trabajos sobre múltiples aspectos de su empleo, métodos de administración y efectos secundarios; en 1948 se empezó a utilizar la carinamida, y a inicios de los cincuenta, apareció el probenecid, cuyo efecto uricosúrico fue estudiado por diversos autores, Gutman y Yü, Talbott, etc.; también se evaluaron otros fármacos uricosúricos como el diodrast, anticoagulantes como la heparina y la zoxazolamina; Gutman y Yü, en 1953, observaron que la fenilbutazona tenía también un efecto uricosúrico lo que llevó a profundizar en el estudio de sus efectos y favoreció la posterior utilización de la sulfínpirazona; el hito de la sintetización del alopurinol, en 1963, inhibidor de la uricosíntesis, fue precedido por los hallazgos de Zuckerman, Drell y Levin que descubrieron la misma acción inhibidora en la azaserina, y de Seegmiller en 1957, al obtener resultados parecidos con la diazo-oxonorleucina, desechados por sus efectos excesivamente tóxicos, al igual que hicieron Feigelson, Davidson y Robins con una pirazolopirimidina (7).

II. LA APORTACIÓN DE MARAÑÓN AL CONOCIMIENTO DE LA GOTA:

II.1. DEFINICIÓN Y SINONIMIA:

Gregorio Marañón, en sus Once lecciones sobre el reumatismo, define la gota en los siguientes términos:

"La gota es una enfermedad reumática, producida por el depósito en las articulaciones y en el hueso y demás tejidos periarticulares del urato sódico, con inflamación consecutiva, y en las fases avanzadas con

estados necróticos del tejido osteoarticular."

Opina que es el único reumatismo que aparece en plena salud, súbitamente, remitiendo en sólo horas, y permitiendo el retorno a la normalidad. En su primer libro de reumatología, 1934, considera que debe ser incluida entre los reumatismos inflamatorios y no entre los degenerativos; mientras que en la edición de 1946 de su Manual de diagnóstico etiológico, prefiere la denominación de artropatía, considerando que la gota es la principal artropatía endógena o metabólica, prototipo de la enfermedad humoral, noción ya vislumbrada por Petit en los inicios decimonónicos. Por otra parte, en sus once lecciones expone un vocabulario terminológico gotoso con la finalidad de clarificar y unificar la nomenclatura de la enfermedad, tabla I (8).

DENOMINACIONES HISTÓRICAS	DENOMINACIONES DE MARAÑÓN
<i>Artritis crónica</i>	<i>Artritis infecciosas crónicas, gota crónica, artropatía crónica deformante</i>
<i>Artritis tóxica</i>	<i>Artropatía de origen metabólico</i>
<i>Artritis úrica</i>	<i>Reumatismo gotoso y otras artropatías crónicas confundidas con la gotosa</i>
<i>Artritis úrica seca (Schmann)</i>	<i>Idem</i>
<i>Calcinosis universal</i>	<i>Gota cálcica</i>
<i>Gota asténica primitiva</i>	<i>Artropatía gotosa crónica</i>
<i>Gota crónica</i>	<i>Idem</i>
<i>Gota cálcica</i>	<i>Gota cálcica</i>
<i>Reumatismo discrásico</i>	<i>Reumatismo gotoso</i>
<i>Reumatismo gotoso</i>	<i>Gota crónica</i>

Tabla I: MARAÑÓN, G. (1934): "Vocabulario de la terminología reumática", en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo.

II.2. ETIOPATOGENIA:

*Las opiniones de nuestro autor sobre esta cuestión se presentan debidamente contextualizadas, ya que efectúa una revisión de las principales interpretaciones etiopatogénicas sobre esta enfermedad. Haciendo una sucinta recopilación de las hipótesis que tuvieron predicamento en el presente siglo, objeto de la consideración de Marañón, y soslayando ideas tan añejas como la de Cullen que atribuía la etiología patogénica de la enfermedad a un estado de plétora y pérdida de tono de las extremidades, cabe destacar las concepciones que admiten una disposición constitucional hereditaria, o diátesis de Bazin, verbigracia la **braditrófica** de Bouchard, que siguiendo a la escuela de París asemejaba el término **diátesis** con el de predisposición basado en un retardo global en ciertas funciones orgánicas, consistentes en un enlentecimiento de la nutrición o discrasia ácida, la **retardationem** de Benecke, en la línea de las enfermedades artríticas y nutritivas de las que habla Le Gendre, y de las enfermedades de nutrición celular revalidadas por Brugsch y Schittenhelm para el metabolismo de las purinas, al referirse a la insuficiencia de la uricólisis. El concepto de diátesis tuvo arraigo a lo largo de la presente centuria, imbricándose con el de **artrismo** y **discrasia**, tal y como figura en las obras de Lichtwitz, Enríquez de Salamanca, Falta, Aschner, etc.; e influyó en nociones genetistas que se fueron desarrollando posteriormente. Marañón entrevió la naturaleza íntima endocrina de la gota al designarla como discrasia, según los clásicos, o diátesis uricémica, al decir moderno. La hipótesis tisular, defendida por Umber, entre 1909 y 1921, y por Gudzent, estaba fundada en la creencia de la existencia de mesodermopatías o debilidades constitucionales mesenquimatosas; la **uratohistechia** de Gudzent, concepto acuñado en 1929, se sustentaba en una simpatía química entre el ácido úrico y los tejidos cartilagosos, con un aumento de la retención úrica tisular secundaria a un trastorno en la distribución y fijación de este ácido, noción similar a las de Loghem, Lichtwitz, y Thannhauser que defendía la existencia de la absorción del ácido úrico por coloides*

hidrófilos e hidrófobos de carga positiva, muy abundantes en los tejidos cartilagosos y tendinosos, arguyendo la influencia de factores constitucionales y neurológicos y refutando la argumentación de una alteración enzimática en el metabolismo de las purinas, esta noción fue recogida por autores españoles como Jiménez Díaz que desarrolló su concepto thesaurismótico úrico, Roda Pérez y Orbaneja, así como por Borrachero, Martínez Linares y Bermejillo junior, en 1960. Otras hipótesis que sopesó nuestro autor fueron las basadas en la supuesta existencia de isómeros sanguíneos del ácido úrico defendida por Gudzent, Ebstein, Tollens, Minkowski, y C. von Noorden que abogó en 1914 por la distinción de una forma lactámica y otra lactínica, Schmoll que estableció una asociación entre el ácido úrico y el tímico, Jiménez Díaz quien postuló que había un trastorno en la estabilidad del ácido úrico plasmático que estaría regulado por un supuesto factor X; la fermentativa imbricada con las ideas de hipoacidez de Joulie y de combustión directa de Liebig, admitida hasta la mitad del siglo; la alérgica de Gudzent, por hipersensibilidad del organismo al ácido úrico, asentida por Llewellyn, Widal, Lichtwitz, Coste y Grigaut, Rondoni, Chini, y en España, por Jiménez Díaz al concebir una anafilaxia diatésica proteinémica (9).

Junto a éstas aparecieron otras concepciones como la de la alteración renal, mantenida por Garrod, His, etc., y posteriormente por Thannhauser y Ebstein, basada en un retardo en la eliminación por un trastorno funcional secundario a una retracción del riñón o esclerosis, por una disfunción en la regulación neurovegetativa constitucional diatésica, o por intoxicaciones o autointoxicaciones crónicas ya señaladas por Landouzy (saturnismo, enolismo, veneno desconocido, etc.); Lécorché se convirtió en un adalid de la idea del aumento en la producción del ácido úrico; Gudzent abogó por la disminución en la eliminación del ácido y el incremento del pool miscible del urato monosódico; Chauffard defendió la hipótesis de la existencia de un mecanismo mixto consistente en el aumento en la formación del ácido úrico y la disminución de su destrucción; Lichtwitz abogó por una alteración en la capacidad de concentración renal con la consiguiente disminución en la protección coloidal cartilaginosa. Wilder habló de una potencialidad gotosa humana; Minkowski propugnó la noción de urato-inestabilidad consistente en que las deposiciones de uratos se realizarían en los tejidos con déficit de vascularización, hipótesis imbricada con la de Ebstein y Labbé, para

quien la precipitación úrica se debería a un equilibrio coloidal plasmático inestable del ácido úrico, con disminución de su solubilización. En este marasmo conceptual, Marañón al igual que Gudzent, se muestra partidario del enlentecimiento circulatorio en el cartílago como mecanismo patogénico más plausible, criterio también compartido por Jiménez Díaz (10).

Con el transcurrir de los años, algunas teorías que estaban pendientes de confirmación científica fueron ratificadas, destacando la antigua idea de Garrod sobre la deposición urática, respaldada por Gudzent en 1909, Albutt y col en 1920, Loeper al acuñar el término de enfermedades de precipitación en 1921, Benedict en 1931, y por fin verificada experimentalmente por D.J. McCarty y Seegmiller con la comprobación de que la inyección de cristales de urato sódico en una articulación ocasionaba la reinflamación de la misma, posteriormente, en 1961, D.J. McCarty identificó los cristales de monourato sódico monohidratado con microscopía con luz polarizada.

La procedencia del ácido úrico fue exhaustivamente estudiada, Emil Fischer ya lo había relacionado con el metabolismo de las purinas, al igual que Kossel y Weintraud; Burian y Schur señalaron su origen exógeno, a partir de las nucleínas, y endógeno, por autodestrucción derivada de la incorrecta transformación de las albúminas en las glándulas secretoras digestivas, corroborando la hipótesis de Kestner, de 1903, Stendel y Falkenstein. En este orden de hechos, apareció el esquema de Annberg-Jones de formación del ácido úrico, a partir de procesos transformativos sobre los ácidos nucleicos, apoyado en la idea de Gudzent de la no existencia de un fermento uricolítico humano; la naturaleza de los ácidos nucleicos fue investigada por la escuela norteamericana de Levene, y por Tannhauser; también se determinó el ciclo metabólico por Talbott, Jacobson y Oberg, en 1935.

Con todos estos estudios, se pudo establecer que la razón princeps en la patogenia gotosa es el gran aumento del monourato sódico sanguíneo que se asocia a una elevación del pool miscible de ácido úrico y de la purinosíntesis de novo, lo que ocasiona en esta enfermedad una hiperprecipitabilidad úrica regida por la ley de acción de masas y acompañada de un cortejo sintomático neurovegetativo (11).

Marañón en sus primeros trabajos, señala la vaguedad de los

conocimientos patogénicos sobre la gota y el reumatismo crónico. Enmarca la patogenia gotosa en un esquema general, integrado por factores determinantes, predisponentes y fijadores; recogiendo eclécticamente y con espíritu taxonómico las distintas teorías e hipótesis que estaban en boga entre 1920 e inicio de la década de los treinta, y adhiriéndose a algunas de ellas, sin realizar críticas abiertas, al modo de Leschke. Así, baraja la importancia desempeñada desde los factores culinarios, digestivos y constitucionales hasta los endocrinometabólicos, pasando por el renal, anafiláctico e infeccioso de los autores norteamericanos, y las espinas irritativas traumáticas, abogando por una hipótesis mixta como causa más frecuente de gota (12).

Dicho esto, se puede situar con rigor científico la concepción etiológica y patogénica que tenía Marañón de la gota en 1951, cuando distinguía tres factores, con cierta similitud con las causas individuales, del medio y excitantes citadas por J.M. Charcot, a saber: a) la alteración causal, partiendo de la base de un origen desconocido da importancia al papel jugado por la predisposición individual, los trastornos del metabolismo del ácido úrico, los factores renales, la hipótesis de precipitación del ácido úrico y la hormonal, basada en la acción de la ACTH, cortisona, foliculina, en los postulados de Selye, etc., así como en la teoría de la alergo-hipersensibilidad. Esta concepción marañoniana no se corresponde con la de otros autores que la identifican con factores asociativos, verbigracia con fármacos, fisioterapia, stress, sexo, etc.; b) Causas predisponentes-desencadenantes: tales como los excesos dietéticos y alcohólicos, las infecciones entre las que representan un papel importante los focos sépticos, la pielitis, las bronquiectasias y las pulmonías (Loffler y Koller), y las situaciones que pueden desencadenar una hiperergasia mediada por proteínas y/o toxinas bacterianas, aceptadas por Guyot, Thomson y Gordon, Gilsanz, etc. Desde un principio, dentro del esquema general que aplica a la artropatogenia de las enfermedades reumáticas, en general, y de la gota en particular, da especial relevancia a los factores fijadores, sobre todo a los traumáticos, infecciosos, circulatorios y tóxicos; entre los primeros alude a la deformidad del pie plano y a la presencia de sesamoideos que detentan un importante papel como espina de fijación traumática, verbigracia en el dedo gordo, y que favorecen el asiento de inflamaciones por disminución de la resistencia articular y por actuar como espina orgánica de

naturaleza osteoporótica o de otra índole, constituyendo una situación proclive a la asociación de noxas, por lo que concede un carácter mixto a la etiopatogenia gotosa. Estas causas son equiparables a los factores que H. Cohen llamó excitantes o provocadores y a algunos de los que denominó predisponentes, entre los que incluyó además de la dieta y del trabajo, la herencia, el sexo y la edad, y también guardan semejanza con los factores predisponentes descritos por Steinbrocker, y los precipitantes de Bach; c) factores determinantes; entre los que destacan los accidentes sexuales y ciertas enfermedades como la acromegalia, el síndrome de Cushing coexistente con hiperuricemia y la reacción hipotiroidea gotosa defensiva. Por otra parte, Marañón afirma que la gota no aparece en enfermos con atrofia hipofisaria, enfermedad de Simmond o enfermedad de Addison; d) alteraciones patológicas de los sistemas defensivos, representada por los postulados de Selye y su síndrome general de adaptación (13).

Los trastornos específicos del metabolismo primario, al decir de Brugsch, siguen siendo objeto de su máxima atención durante su segunda fase productiva, manteniendo la idea de la génesis mixta (con / sin foco séptico) de gran número de afecciones gotosas, en la cual el factor endógeno-metabólico-humoral realiza un papel básico fundamentalmente en mujeres climatéricas con inestabilidad hipotalámico vascular. En los estudios realizados con Richet, a principios de los años cuarenta, reintroduce un nuevo concepto en su concepción etiológica, influido por hipótesis foráneas en vigor que retomaban ideas añejas, consistente en la aseveración de la no existencia de trastornos metabólicos proteicos como génesis de la enfermedad, y sí en la alteración constitucional de la disminución en la eliminación del ácido úrico por el riñón, lo que conllevaría a la hiperuricemia según mantuvieron Garrod, Thannhauser, Gudzent, etc.; pero posteriormente revisó y rectificó el concepto, atribuyendo a un factor ignoto la alteración del metabolismo úrico, e interrelacionándolo con la función de las glándulas de secreción interna (14).

Considera fundamental en la génesis gotosa el aumento de ácido úrico, por vía exógena (alimentación incorrecta) y/o endógena (trastorno del metabolismo purínico con/sin aumento del umbral renal por predisposición hereditaria). Se decanta por la existencia de una constitución gotosa, neuroartrítica, tanto morfológica como

*funcional y estudia las perturbaciones del ácido úrico no sólo en la gota, sino en los otros estados reumáticos retomando la noción ya clásica de **artritis**, según la cual se atribuía al reumatismo una causa por disfunción humoral, que se suponía ligada a una alteración del ácido úrico, concepto polémico, aceptado por unos autores, verbigracia por Tilt, Pardo, Enríquez de Salamanca, etc., y rechazado por otros, apostillando en sus diecisiete lecciones lo siguiente:*

"Sin embargo, estas ideas nuevas tienden a suponer que las alteraciones del ácido úrico que encontramos en los enfermos reumáticos, e incluso en la gota, puedan ser un fenómeno secundario a la alteración reumática..."

*La delimitación entre la gota y otras afecciones reumáticas es una tarea que ha llevado tiempo de análisis a Marañón, tan partidario de la sistematización conceptual que permitiera deslindar las distintas entidades nosológicas, y especialmente el término genérico **reumatismo crónico**. Partiendo de la premisa de que esta noción constituye un cajón de sastre, que el progreso en los conocimientos se encargará de clarificar, admite la posible coexistencia entre ella y la gota, pudiendo actuar ésta, en calidad de discrasia, como un factor determinante en la génesis mixta del reumatismo crónico y en posible asociación con otros factores, como los infecciosos, los deformantes, etc. (15).*

Para Marañón la predisposición sería hereditaria y familiar, incorporándose a la corriente de pensamiento científico vigente en el siglo XX, en la que destacaron los estudios sobre los antecedentes y la transmisibilidad familiar de la hiperuricemia llevados a cabo por autores como A.P. Luff en 1907, F. Gudzent y los ulteriores de J.H. Talbott, H. Cohen, etc. En su primera fase productiva, sostuvo la importancia de los factores hereditarios en la génesis gotosa, coincidiendo con el criterio de Falta que estableció en 1913 una genealogía patológica familiar en la que se incluía la gota entre las enfermedades de la nutrición y de las glándulas de secreción interna; Marañón fue defensor del concepto de la existencia de una fragilidad hereditaria en todo el sistema endocrino, síndrome pluriglandular reaccional, y admitió

que la línea paterna era la que regía la diátesis uricémica gotosa, pudiendo aparecer en este árbol genealógico diversos trastornos humorales, lo que le llevó a englobar la noción de constitución gotosa (asténica, intersexual, pícnica, etc.) entre los factores predisponentes de la afección pudiendo mediatizar la insuficiencia en la increción humoral glandular con/sin la presencia de esclerosis general involutiva. En su segunda etapa, las menciones al admitido factor hereditario se hacen menos frecuentes y generalmente las solapa con la transmisibilidad de las enfermedades de la nutrición.

Infiere la posibilidad de que este factor causal sea el mismo para la gota y para otros reumatismos, tal y como se deduce de esta afirmación mantenida en su segundo libro de reumatología:

"Parece, pues, que lo que se hereda es una debilidad de los tejidos articulares, que en unos individuos puede manifestarse por la gota, en otros por artritis reumatoidea, etc."

En este orden de ideas, llega a afirmar en las once lecciones:

"la gota es en gran parte la causa de la glotonería, y no su consecuencia."

Nuestro autor apoya y contrapone estos nuevos conceptos a las antiguas hipótesis de una noxa venenosa que, gota a gota, se destilaría en las articulaciones. Analiza los pros y los contras de la existencia de una perturbación urática, señalando entre los primeros: la frecuencia de hiperuricemia en esta enfermedad, la existencia de descargas uricosúricas tras accesos de gota, la presencia de infiltrados de biurato-monosódico articular y renal en la formación de cálculos uráticos y de tofos. Entre los segundos, indica la posibilidad de que exista hiperuricemia sin gota, la ausencia ocasional de dolor, aún habiendo articulaciones con precipitados uráticos, la existencia de infiltrados articulares no dolorosos, distintos de los uratos y la no actuación de la colchicina sobre el ácido úrico.

Por otra parte, retoma parcialmente la hipótesis de Kestner, de 1903, y sugiere la posibilidad de que la gota pueda ser secundaria al desequilibrio coloidoclásico producido por la incorrecta transformación de las albúminas en el tracto digestivo. Entre las causas endógenas o primordiales de hiperuricemia, apunta a probables alteraciones neuroendocrinas y ratifica la importancia del factor endógeno renal, con la existencia de un umbral alto para el ácido úrico, de naturaleza constitucional, sin que sea necesaria la presencia de lesión histológica, concepto de dudosa aceptación en opinión de A. Fischer, subrayando en las once lecciones que:

"para nosotros el factor constitucional - renal y no renal - aparece en todos - y no en algunos - los casos de gota."

En lo referente a la hipótesis de la precipitación del ácido úrico, no menciona el posible factor X de Jiménez Díaz que regularía la reversibilidad y estabilidad de los depósitos de uratos (16).

En otro orden de ideas, la interrelación de los estados constitucionales, diatésicos y artríticos, con la patología endocrina, constituye una de las tareas cognoscitivas que más interesaron a nuestro autor; así analiza la influencia sobre el metabolismo de las purinas de enfermedades que pueden cursar con hiperuricemia, como la acromegalia, los estados de obesidad hipofisarios, el síndrome de Cushing, la enfermedad de Addison, etc., observando que pueden existir asociaciones entre gota y acromegalia o síndrome de Cushing, pero no con la enfermedad de Addison ni con la de Simmonds, cuestión que será objeto de repetidas consideraciones a lo largo de su obra; piensa que el reumatismo crónico gotoso tiene un origen humoral y atribuye un papel destacado a la acción de las glándulas de secreción interna sobre el intercambio de las purinas, al igual que hicieron Falta, Nowaczinsky, Farreras, Coste, etc. Los aspectos endocrinometabólicos sobresalen sobremanera en su producción científica, para él la función tiroidea fue objeto de especial atención haciéndose eco de los estudios a veces contradictorios de autores decimonónicos y contemporáneos; el eclecticismo que observamos en casi toda su obra médica se manifiesta también en la

postura que adopta al respecto, ya en 1916 considera que la influencia tiroidea podía aparecer en ocasiones pero no siempre, aliniándose con Richter y situándose más cerca de la opinión de Levi-Rothschild que señala la relación de una inestabilidad de la función tiroidea en la génesis de la gota; Marañón da preponderancia a la hipofunción o insuficiencia en la secreción de esta glándula en su posible papel etiopatogénico, coincidiendo con los postulados enunciados por Parhon, Goldstein, Bouchard y Watson, y parcialmente con Gigou, con Magnus-Levy que en 1906 asociaba la disminución de la eliminación del ácido úrico con el mixedema, y también con los valedores del reumatismo hipotiroideo Villiaurey y L. Levy; descartando el efecto noxógeno del hipertiroidismo propugnado entre otros por Stern.

El neohumoralismo que caracteriza la obra de Marañón le lleva a emparejar los estados glandulares hipotiroideos con el constitucional pícnico, y a encuadrar los síndromes tirogenitales, citados por Phronimos, dentro de las enfermedades relacionadas con el temperamento, verbigracia la gota. Posteriormente, en su segundo libro de reumatología, fue modificando su antiguo criterio de que el hipotiroidismo era noxógeno, favorecedor de la persistencia de focos locales, y de que debían tratarse con opoterapia tiroidea el descenso de las oxidaciones basales de la insuficiencia tiroidea gotosa; para atribuirle un carácter protector en consonancia con la idea de enfermedades respetables, siendo fuertemente influenciado por Selye, cuando compara la insuficiencia del parénquima tiroideo con el síndrome general de adaptación.

Siguiendo con estas relaciones hormonales, llega a afirmar en su primer libro reumatológico que existen:

"características neuroendocrinas, ligadas a la morfología y al temperamento constitucionales del paciente, y que se resumen en el biotipo llamado pícnico." (17)

Para Marañón, esta afección forma parte del grupo de las enfermedades de la nutrición, describe el binomio gota-obesidad, parafraseando a Erasmo, y el

trinomio gota-diabetes-obesidad. Correlaciona la obesidad androide y la adiposidad pletórica de la mujer climatérica, de predisposición genética, con la aparición de alteraciones metabólicas, fundamentalmente hiperuricémicas, criterio en el que existen reminiscencias de la concepción pletórica de Cullen, y que coincide con el postulado por Kisch en 1915 y con el mantenido en artículos de prestigiosas revistas médicas norteamericanas durante los años treinta; va más lejos, al considerar a la raza céltica y al humorismo sajón como máximos exponentes del carácter gotoso, en contraposición con el castellano; mantiene la opinión de que la gota típica es poco frecuente en España y en los demás países mediterráneos, al contrario de la forma atípica, subaguda y poliarticular, de la que constata que hay mayor prevalencia, entre las mujeres menopáusicas españolas, en comparación con la típica, resaltando la importancia clínica del síndrome doloroso climatérico, al constatar la existencia de un nexo de unión entre una disminución de la actividad ovárica y la aparición de la artropatía gotosa. Nuestro autor, que da la mayor relevancia a la vertiente sexual, analiza con profundidad la acción de las hormonas genitales sobre el metabolismo del ácido úrico y secundariamente sobre la uricemia, apoyándose en la clínica y el laboratorio, ensalzando los clásicos aforismos hipocráticos sobre la acción de la increción testicular en la génesis gotosa y corroborándolos con su experiencia clínica. De este modo, afirma que cuando la enfermedad aparece en la mujer lo suele hacer de forma atípica, arguyendo en sus diecisiete lecciones:

"Conviene insistir sobre la casi exclusividad de la gota en el sexo masculino, sobre su aparición tan sólo después de la pubertad, sobre la influencia que en su explosión tienen los excesos sexuales, sobre su ausencia en el hombre hipogenital y sobre su aparición en la mujer después del climaterio o de la castración, cuando la influencia foliculínica cesa y surge una reacción viriloide. Demuestra esto que la actividad ovárica tiene una acción preventiva sobre la gota que, terapéuticamente, puede aprovecharse."

De lo que deduce una acción contrapuesta entre la hormona testicular gotógena, la testosterona, y la foliculínica antigotosa, explicándose la presencia de esta

enfermedad en ciertos accidentes sexuales, fisiológicos o no, criterio compartido posteriormente por otros autores españoles, como Martínez Díaz, Romero y Borrachero del Campo. Marañón es defensor de la existencia de una gota verdadera climatérica, no aceptando el término de pseudogota de Pineles. Resalta la importancia de un esquema endocrino que desempeñaría el papel de alteraciones causales y/o factores determinantes, caracterizado por hipopituitarismo, hiperpituitarismo, hipercorticalismo e hipervirilismo, diciendo en las diecisiete lecciones:

"Hemos visto que el ACTH y la Cortisona determinan una movilización del ácido úrico (hiperuricemia e hiperuricuria) en todas las enfermedades reumáticas y, desde luego, en la gota. Se supone que la sustancia cortical directamente responsable de esta acción hiperuricémica sería el 11-oxiesteroide (11-OS)."

Estos epifenómenos úricos también los describió con Gimena en el caso de la foliculina, comprobando que la hormona genital masculina no actúa sobre la movilización y eliminación del ácido úrico; limitándose a señalar durante su segunda etapa productiva las hipótesis vigentes, verbigracia la defendida por Wolfson, Soskin, Stabilini, etc., consistente en que el testículo y la corteza suprarrenal producen andrógenos anormales que no se transforman en 17- cetosteroides, ya que habría un desequilibrio suprarrenal con producción de andrógeno gotoso anormal, formado a expensas de los 17-cetoesteroides y 11-oxiesteroides que estarían disminuidos en la concentración urinaria del varón gotoso, apuntándose una dificultad en su eliminación renal, con lo que en el reumatismo gotoso ovárico estarían descendidos los 17-cetoesteroides y elevadas la calcemia y la uricemia, razón por la cual Parlier propugnó en 1951 el término de enfermedad de los esteroides; la de que sólo existe un defecto renal en la eliminación del ácido úrico; o también la que recogía la hipótesis de Wolfson y Cohn, respaldada por Hellmann y complementaria de la de Talbott que atribuía el desencadenamiento de la crisis gotosa a la disminución de la secreción hormonal en el córtex suprarrenal, y la noción de Gutman que asignaba una acción benéfica a la ACTH sobre el stress metabólico del organismo, según la cual el sistema

hipófiso-córtico-suprarrenal interviene en la génesis gotosa, como se deduce del efecto terapéutico positivo logrado al tratar la gota aguda con ACTH y cortisona. Marañón gran estudioso de las acciones hormonales, plasma sus conocimientos sobre la influencia de éstas en el metabolismo del ácido úrico, siguiendo trabajos previos de autores como Trousseau, especialmente durante su segunda etapa reumatológica; crea asociaciones y dicotomías, así, al binomio hipófisis-suprarrenal le atribuye una acción virilizante que actuaría sobre el cuerpo lúteo, contrario al hipofisario-tiroideo que lo haría sobre los folículos, también contrapone un sistema testicular a otro ovárico, dando consistencia científica al empirismo grecorromano de Hipócrates, Séneca, etc., que ya correlacionaron la gota con la sexualidad y especialmente con la masculinidad; ensambla el biotipo pícnico krestmeriano y la producción de artritis aguda testosterónica, ya estudiadas por Guy laroche, Villiaumey, etc. (18).

*Por otra parte, admite la existencia de otro factor causal, siguiendo las ideas de Widal, Gudzent, etc., mediatizado por un estado de inestabilidad alérgico-anafiláctica que entraría a formar parte de ese cajón de sastre llamado **artrismo**, afirmando en Once lecciones sobre el reumatismo:*

*"Realmente, el dato más expresivo en tal sentido es la citada sensibilidad con que en algunos gotosos aparecen los ataques inmediatamente después de la ingestión de determinados alimentos."
(19)*

En sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo considera que esta hipersensibilidad es secundaria a la bancarrota del sistema de defensas genéricas del organismo, siguiendo las ideas de Selye y Wolfson; cita, entre las causas predisponentes, los excesos dietéticos incorporándose a una línea de pensamiento diacrónica en la que destacaron autores como Le Gendre, Maurel, Pascault, Mouriquand G., Blanc-Perducet, Leschke, Enríquez de Salamanca, etc., y retoma lo ya aseverado en sus once lecciones:

"Más importante, sin duda, que la calidad de los alimentos es su cantidad y su buena digestión."

Marañón considera que hay un temperamento gotoso propio del biotipo pícnico, que se manifiesta por la tendencia a los excesos sensoriales, verbigracia, la glotonería, y constata también la mayor prevalencia de gota entre los obesos; con el aumento súbito de peso se produce una mayor predisposición a la aparición de crisis gotosas, creyendo que es mayor la tendencia a padecerla en la obesidad pletórica, tan característica de la mujer española climatérica, cuyo arquetipo morfológico es la diosa Cibele (20).

Refuta la idea antigua de que la gota era consecuencia directa del abuso de alimentos cárneos ricos en nucleína, subrayando, no obstante, la existencia de ciertos hallazgos contradictorios, del orden de la mayor prevalencia de la enfermedad entre los grandes comedores y bebedores, a sazón entre sus clientes privados y la muy reducida tasa de afectación existente entre ciertos pueblos sudamericanos que se alimentan fundamentalmente de carne. Se desmarca de los partidarios de las dietas pobres en purinas, y aconseja frugalidad, sobriedad y regularidad en el comer y beber, sobre todo en lo referente al alcohol, que considera especialmente nocivo por sus componentes y por la patología de base del bebedor, especialmente la nefroesclerosis, llegando incluso a clasificar el grado de perniciosidad enólica, de modo que la cerveza sería más nefasta que el vino, y éste que el aguardiente; nuestro autor concede importancia a los factores educativos que determinan el tipo de vida, coincidiendo con las ideas de Labbé, Taillens y Leven (21).

En su primer libro de reumatología, destaca la existencia de dos factores fijadores, predisponentes-desencadenantes, los traumáticos y los infecciosos articulares, en lo referente a los primeros, dice:

"individuos obesos y no raramente afectos de pie relajado o pie plano, a cuya categoría pertenecen la mayoría de los gotosos."

Con lo cual, se justificaría parcialmente la gran frecuencia de los accesos de podagra. Habla de la génesis del pie plano doloroso, verbigracia en la gota, que se ocasionaría primero por una alteración esquelética (pie plano) y en segundo lugar, por una inflamación; considerando que un estado pregotoso añadido a pequeños traumatismos prolongados, puede producir artropatías típicas; fruto de estas observaciones es la descripción del síndrome que lleva su nombre, y que consiste en la asociación de escoliosis, pie plano, alteraciones medulares e insuficiencia ovárica (22).

Respecto a las infecciones, tuvo dos épocas conceptuales diferentes, en la primera fue un abierto defensor de la teoría focal, sin perder la prudencia terapéutica, y posteriormente fue crítico con la misma, al entender que existía una hipervaloración del factor infeccioso por parte de los norteamericanos; en cualquier caso, defendió la idea de que podía presentarse infección primaria o secundariamente, con la inflamación aséptica articular (23).

II.3. PREVALENCIA:

Nuestro autor manifiesta, durante la primera fase de su obra reumatológica que se extiende hasta la aparición de las primeras ediciones de sus Once lecciones sobre el reumatismo, la opinión de que la incidencia gotosa ha ido disminuyendo con el paso del tiempo, exceptuando las formas atípicas crónicas que cursan con un aumento estadísticamente significativo, siguiendo el criterio de Ceists y Tilt según el cual experimentarían un incremento en mujeres añosas, y asigna una frecuencia de gotosos inferior en nuestro país a la existente entre los anglosajones. En épocas anteriores, verbigracia en el Renacimiento, supone que debió de haber una alta prevalencia inherente a la familiaridad con que los testimonios escritos aluden al mal de piedra. Durante su segunda época reumatológica, posterior a la aparición de su primer libro monográfico sobre las enfermedades del aparato locomotor, comienza a diagnosticarse mejor la enfermedad, en parte debido a los progresos que se hicieron

en el terreno de la endocrinología, con lo que el número de casos se eleva, contrastando con lo que se venía manteniendo durante el siglo XIX; así lo constatan las estadísticas de autores norteamericanos según los cuales la frecuencia real es mayor en relación al número de diagnósticos realizados, este fue el caso de los trabajos llevados a cabo en la clínica Mayo, de Hench en 1935, Herrick y Tyson en 1936 y Owen y Pratt en 1946; no obstante, su prevalencia en relación a la de la patología general y a otras enfermedades reumáticas sigue siendo baja y experimenta una inversión la proporción típica/atípica que tradicionalmente se había considerado favorable a la primera. La forma atípica, en sus distintas clases, poliarticular aguda, poliálgica, primaria crónica y sobre todo la menopáusica femenina, está en franco aumento porcentual, tanto en incidencia como en prevalencia, según sostiene Marañón, criterio secundado por otros autores españoles, como Izar, Barceló, etc.; para nuestro autor la modalidad clásica, monoarticular, aguda, disminuye en la proporción de 12/1.

La influencia de los factores peristáticos en la génesis gotosa la contrasta con el aumento de la prevalencia observada entre los pacientes de clases acomodadas que mayoritariamente constituyen su clientela particular, concepto tradicionalmente admitido por la generalidad de los estudiosos de esta enfermedad; no obstante, al no conocerse íntegramente la afección en su conjunto, hay autores que mantienen opiniones divergentes, como la de los que afirman que no se conoce con exactitud su auténtica repercusión, no pudiendo cuantificarla, o la liderada por el francés Coste al aseverar que son las formas típicas las que realmente están en aumento, refutando en gran medida el concepto y la alta prevalencia que Marañón atribuía a la variedad atípica, etc.

En este orden de ideas, opina que existe un retroceso en la gota clásica, afirmando en su segundo libro de reumatología:

"Con relación a los años del Renacimiento, se come hoy con más racional moderación y, en calidad, más razonablemente; son mucho menos numerosos los focos sépticos y las infecciones generales, así como las intoxicaciones; y basta esto para que quede explicada la disminución de esta enfermedad."

Marañón, al igual que otros médicos españoles, por ejemplo, Jiménez Díaz, no cuantifica estadísticamente la incidencia ni la prevalencia gotosa en el territorio nacional, por no disponer de medios para ello, limitándose a su casuística privada y a la pública del Instituto de Patología Médica, pudiendo constatar que estos parámetros son significativamente inferiores a los existentes entre los pueblos sajones, generalizando su opinión a siglos pasados y refutando las ideas difundidas por autores foráneos; a título orientativo, H. Cohen recoge datos de Hench, 1935, y Kinell y Haden, 1940, cifrando la prevalencia en el Reino Unido entre un 2% y un 5% del total de las afecciones reumáticas. El primer estudio epidemiológico importante sobre la prevalencia gotosa en la población española fue realizado en 1953 por P. Barceló y L. Sans Solá, y en él constataron que la gota constituía el 3,5% del total de las enfermedades reumáticas (24).

II.4. CLASIFICACIÓN:

II.4.1. NOSOTAXIAS DE OTROS AUTORES:

A lo largo de la historia han sido numerosas las clasificaciones que sobre la gota se han realizado, las más importantes y significativas ya se han citado. Durante finales del siglo XIX y todo el XX, han destacado varios criterios e ideas, por ejemplo, el concepto desarrollado por Virchow, Goldscheider, Leschke, etc., al identificar una gota atípica subintrante, que se presenta sin ataque previo y que puede afectar tanto a partes blandas como a varias articulaciones a la vez; hubo partidarios de mantener la división de Cullen en gota regular e irregular, tal fue el caso de Minkowsky, Magnus-Levy, Umber, Strauss y Lichtwitz. La gota saturnina, por intoxicación plúmbica, tomó entidad clínica, al sentir de Musgrave, siendo citada por Marañón en alguna clasificación; también fue muy difundida la noción de gota remontada,

consistente en una supuesta infiltración intraorgánica procedente de una noxa del exterior; J.M. Charcot diferenció entre una gota aguda, bien parcial o bien generalizada primitiva (con paroxismos sucesivos de Trousseau), blanda o asténica, una gota crónica (atónica, asténica, etc., de otros autores) que se hace subintrante en su evolución, existiendo una modalidad fija primitiva, y por último una gota visceral funcional, anterior a las manifestaciones articulares (larvada), posterior (retropulsa o remontada) que si es espontánea se denomina retropulsa por sí misma, o anatómica, con lesiones permanentes; Le Gendre simplificó su nosotaxia, recurrió a criterios etiológicos y clínico-evolutivos, distinguiendo las modalidades aguda, crónica y saturnina. Con el desarrollo de la anatomía patológica, aparecieron clasificaciones que distinguían entre una gota con alteración articular primitiva y otra con la presencia de un riñón gotoso primario; Thannhauser discernió entre gota primaria o constitucional y secundaria a afectación renal con retardo en la eliminación por esta vía; Ebstein defendió la existencia de un riñón gotoso primitivo independiente, del mismo modo que Lichtwitz, Steinitz, Brugsch, etc. (25).

Surgieron conceptos como el de artropatía urática tardía y el de diátesis úrica, asociados a trastorno renal e hipertensión arterial. Con posterioridad, Brugsch y Schittenhelm hicieron una asociación que relacionaba la gota con alteraciones metabólicas, retardo global en el metabolismo de las purinas, trastornos renales y leucemia.

Haciendo un estudio diacrónico de algunas nosotaxias de este siglo, encontramos que C. von Noorden distinguía entre la modalidad renal (atrófica, saturnina) y la sanguínea, amén de las formas clínicas aguda, crónica y atípica; Mouriquand et Blanc-Perduet clasificaron la gota según su evolución en fija (de temperamento o de accesos francos) y evolutiva (enfermedad gotosa); según su topografía invasiva en gota con paroxismos sucesivos (Trousseau) y poliarticular aguda; deslindando también las variedades: articular crónica o definitiva; reumatismo gotoso concebido por J. Teissier, Roque, etc., (reumatismo crónico simple sin deformaciones, reumatismo crónico deformante de las articulaciones, reumatismo gotoso vertebral, nudosidades de Heberden); gota abarticular aguda o paroxística (metastática, remontada o retrocedida, y alternante o no con la gota articular), y

saturnina. En España, Nóvoa Santos distinguía entre gota pura, renal, atípica y experimental en los animales (aloínica, guanínica, etc.), y Rodríguez Pinilla encuadraba la gota y la diátesis úrica entre las afecciones crónicas por anomalía de asimilación de los principios inmediatos, distinguiendo entre una forma normal y otra larvada; el francés M. Labbé deslindaba las variedades aguda, crónica, visceral y complicada (remontada o metastásica); E.Leschke hacía tres divisiones, la típica recidivante, la atípica sin ataque, siguiendo a Virchow y Goldscheider, y la secundaria; Gudzent diferenciaba la existencia de tipos que cursaban con accesos agudos, bien mono o poliarticulares, sin accesos agudos, con evolución anormal, con/sin presencia de prodromos, y con tofos; K. Stone hacía una nosotaxia simple, aguda (mono o poliarticular) crónica (poliarticular) y aceptaba la división de Cullen en regular e irregular; H. Cohen distinguía una artritis gotosa aguda, poliarticular, febril, asentada en los llamados *locus minoris resistentiae*, y otra crónica, a la vez que admitía las antiguas nociones de larvada, irregular y metastásica, y tofos; De Sèze discernía entre una variedad idiopática, una secundaria, y una asociada, verbigracia al síndrome trimetabólico hipertrigliceridemia, con hiperuricemia e hiperglucemia; C. Jiménez Díaz admitía los conceptos de Garrod, de gota regular o esténica, caracterizada por el acceso agudo, y gota asténica, de evolución tórpida, crónica, y rechazaba la posible existencia de una relación con la hipofunción de las glándulas sexuales, en la cual creía Marañón; J. García Ayuso discernía en 1942 entre una forma genuina y otra atípica o crónica primitiva. Los reumatólogos catalanes, P. Barceló y J.M. Vilaseca Sabater hicieron una nosotaxia distinguiendo entre artritis aguda gotosa y gota crónica, subdividiendo la primera en base a criterios clínicos: artritis aguda, accesos sobre lesiones tofosas previas, ataques tórpidos, ataques gotosos atípicos (forma hidrartrósica, seudoflemonosa, flebítica, seudotuberculosa, poliarticular u oligoarticular), y curso variable; en 1959 apareció una clasificación de Weiss y Segaloff deslindando entre gota primaria, clásica o hereditaria y secundaria o usualmente asociada con disturbios del sistema hematopoyético (26).

II.4.2. NOSOTAXIA CLÍNICA DE MARAÑÓN:

*El estudio clínico de las enfermedades constituye su máximo afán, muy mediatizado por sus querencias endocrinológicas. Puede decirse que crea una opera magna, en la que describe, diferencia y define características semiológicas de las entidades nosológicas, llegando incluso a descubrir síndromes nuevos. La taxonomización de las diversas modalidades gotosas es una de sus tareas orientada con una finalidad clarificadora y esquemática, estudia semiológicamente las distintas formas de presentación y evolución de las modalidades clínicas, así como el número de articulaciones afectadas, la constitución, el sexo, el momento de la vida sexual en que aparece, etc., abarcando las demás artropatías endógenas o metabólicas; en 1937 expone el pensamiento de que el término reumatismo crónico responde a noxas fundamentalmente infecciosas y/o metabólicas, entre las que introduce a la gota. No se le escapan las asociaciones con otros trastornos metabólicos, como las modificaciones bioquímicas hiperglucémicas con/sin diabetes e hipercolesterolemias que con el transcurso del tiempo se denominarían **trisíndrome metabólico**; también conexiona la composición de los depósitos tofáceos, fundamentalmente ácido úrico y lipoides, con las alteraciones metabólicas lipídicas y proteicas. Marañón clasifica la gota de forma mixta, con criterios clínico-etiológicos, distinguiendo globalmente entre una variedad clásica, aguda, monoarticular y recidivante; otra poliarticular aguda; la artropatía gotosa crónica y la gota saturnina, tablas (II, III, IV, V, VI, VII) (27).*

TABLA II: Clasificación de 1923, con Tapia. (MARAÑÓN, G. y TAPIA, M. (1923): "Sobre las artritis de origen dentario. Su concepto médico, su lugar en la clasificación de las artropatías y su tratamiento", Revista Española de Medicina y Cirugía, año VI, número 65, 632 y 635).

- Artropatías:

- Artritis propiamente dichas:

- Endógenas (humorales):

- Aguda: Artritis gotosa aguda.

- Crónica: Artritis gotosa crónica deformante.

TABLA III: Clasificación de 1934. (MARAÑÓN, G. (1934): Once lecciones sobre el reumatismo, segunda edición revisada y aumentada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 46-51).

- Reumatismos:

- Endógenos (metabólicos) e inflamatorios: Gotoso (úrico):

- Gota clásica, monoarticular aguda, recidivante.

- Gota poliarticular aguda.

- Gota crónica atípica.

- Musculares y músculo-aponeuróticos:

- Endógenos (metabólicos).

TABLA IV: Clasificación de 1935. (MARAÑÓN, G. (1935): "Factores patogénicos de la gota", en: MARAÑÓN, G.: Apuntes de Endocrinología, curso 1934-35, 37).

- Gota:

- Ataque típico agudo: Frecuente inicio con accidentes gástricos o digestivos.

- Acceso gotoso poliarticular agudo.

- Formas crónicas: Tofos.

TABLA V: Clasificación de 1939. (MARAÑÓN, G. (1939): Manual de las enfermedades endocrinas y del metabolismo, librería Hachette S.A., Buenos Aires, 302).

- *Ataque monoarticular agudo típico.*
- *Gota poliarticular aguda.*
- *Gota crónica articular.*
- *Localizaciones o complicaciones viscerales de la gota.*

TABLA VI: Clasificación de 1946. (MARAÑÓN, G. (1946): Manual de diagnóstico etiológico, tercera edición revisada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 431-433 y 519).

- *Artropatías:*
 - *Endógenas o metabólicas:*
 - *Gota:*
 - *Clásica, monoarticular aguda, recidivante.*
 - *Poliarticular aguda.*
 - *Crónica.*
 - *Saturnina.*

TABLA VII: Clasificación de 1951. (MARAÑÓN, G. (1951): Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 5, 168, 172 y 174; también hace una nosotaxia similar, el mismo año, en los Apuntes de las lecciones de la cátedra de Endocrinología, 113).

- *Artropatías metabólicas y sintomáticas de enfermedades internas:*
 - *Gota úrica:*
 - *Clásica, accesional, aguda, monoarticular.*

- Poliarticular aguda, febril.
- Formas crónicas:
 - Primitiva:
 - Gota de las mujeres climatéricas o castradas.
 - Secundaria.

En síntesis, nuestro autor describe las variedades de gota de este modo:

1. *Gota clásica, monoarticular, aguda, recidivante. Puede presentarse con/sin prodromos, fiebre de baja intensidad, hiperuricemia, con una clínica típica, similar a la descrita por Sydenham en el siglo XVII; y con respuesta terapéutica, inicialmente al cólchico y más tarde al atofán. La denomina **artritis accasional** ya que se caracteriza por la recuperación de su capacidad funcional una vez superado el ataque, tal y como destacaron Gudzent y Hench; Marañón opina que el carácter recidivante de esta forma de gota, ha de tener una relación etiológica con la hormona gonadal masculina, y más concretamente con los excesos sexuales (28). La crisis de podagra constituye el ejemplo más notorio y representativo de esta modalidad, hasta el extremo de decir en una sesión clínica celebrada en el Instituto de Patología Médica, en 1933:*

"los sesamoideos son puntos de fijación, muchas veces de lesiones gotosas o infecciosas; precisa, por tanto, diferenciar bien estas anormalidades de la vulgar lesión llamada juanete." (29)

2. *Gota poliarticular aguda, caracterizada por su atipicidad según Goldscheider, Virchow, etc., cursa sin podagra ni tofos, y generalmente con hiperuricemia; puede tener curvas febriles en su evolución, y afecta sobre todo a los adultos, dando a veces complicaciones miocárdicas, etc., de donde dimana la necesidad de hacer un diagnóstico diferencial con el reumatismo cardioarticular y la poliartritis infecciosa, encajando en la concepción de diátesis artrítico-gotosa familiar; fruto de esta labor es la tabla VIII, que pertenece a su libro Once lecciones sobre el reumatismo.*

	<i>Gota poliarticular aguda</i>	<i>Reumatismo cardioarticular</i>	<i>Poliartritis infecciosa</i>
<i>Constitución</i>	<i>Pícnica</i>	<i>Asténica</i>	<i>Asténica</i>
<i>Edad</i>	<i>Madura</i>	<i>Juvenil</i>	<i>Indiferente</i>
<i>Sexo</i>	<i>Masculino</i>	<i>Indiferente</i>	<i>Principalmente femenino</i>
<i>Contagiosidad</i>	<i>Negativa</i>	<i>Positiva</i>	<i>Negativa</i>
<i>Pródromos</i>	<i>Digestivos</i>	<i>Faríngeos</i>	<i>Faríngeos o de otros focos locales</i>
<i>Fiebre</i>	<i>Moderada</i>	<i>Alta</i>	<i>Variable</i>
<i>Lesiones cardíacas</i>	<i>Negativas</i>	<i>Positivas (carditis)</i>	<i>Rara vez positiva (endocarditis)</i>
<i>Sintomas cutáneos</i>	<i>Tofos (frecuentes)</i>	<i>Nudosidades subcutáneas (raras)</i>	<i>Nudosidades subcutáneas (raras)</i>
<i>Uricemia</i>	<i>Elevada</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>
<i>Respuesta terapéutica</i>	<i>Al cólchico</i>	<i>Al salicilato</i>	<i>A la infección causal</i>

TABLA VIII: Diagnóstico diferencial de la gota poliarticular aguda. (MARAÑÓN, G.(1934): Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 48).

En la etiopatogenia de esta variedad clínica, puede producirse una colaboración infecciosa, originándose una poliartritis de etiología mixta, endógena-metabólica y exógena-infecciosa, es decir, pueden intervenir factores inflamatorios (endocrinos e infecciosos) y mecánicos (traumáticos, etc.), a través de espinas de fijación traumáticas (dedo gordo del pie,...) y orgánicas (osteoporosis,...); al igual que sucede en la modalidad atípica climatérica femenina, etc. (30).

3. Artropatía gotosa crónica, bien secundaria a accesos repetidos de gota aguda clásica o, bien primaria, de presentación atípica, sin previo ataque. Plantea el

diagnóstico diferencial con el reumatismo crónico infeccioso y la osteoartropatía deformante, en base a factores como tofos, hiperuricemia, capacidad funcional, estado general, albuminuria, dolores erráticos no articulares, psiquismo, crujidos, radiología y respuesta al atofán. Puede resumirse su concepción en la siguiente cita, extraída de su Manual de diagnóstico etiológico de 1946, y en la tabla IX perteneciente a su primer libro de reumatología:

"Afecta la forma de las artropatías crónicas deformantes habituales, de las que se diferencia por la existencia anterior de ataques gotosos, agudos típicos (pueden, sin embargo, faltar); por la existencia de tofos (pueden faltar también); por la capacidad funcional bastante bien conservada a despecho de la gran deformación, por a mayor intensidad de los dolores, por la importancia de los crujidos articulares, por la presencia, en la radiografía, de quistes subarticulares; por el buen efecto del atofán. "

	<i>Gota Crónica</i>	<i>Reumatismo Crónico</i>
<i>Tofos</i>	<i>Positivos</i>	<i>Negativos</i>
<i>Sexo</i>	<i>Masculino</i>	<i>Indiferente</i>
<i>Capacidad funcional</i>	<i>Conservada</i>	<i>Disminuída</i>
<i>Dolores</i>	<i>Muy intensos</i>	<i>Menos intensos</i>
<i>Estado psíquico</i>	<i>Bueno, eufórico</i>	<i>Deprimido</i>
<i>Crujidos</i>	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Menos frecuentes</i>
<i>Radiografía</i>	<i>Quistes Subarticulares</i>	<i>Lesión del cartílago, exóstosis, etc.</i>
<i>Acción del atofán</i>	<i>Positiva</i>	<i>Negativa</i>

TABLA IX: Pauta de diferenciación de la gota crónica del reumatismo crónico. (MARAÑÓN, G. (1934): Once lecciones sobre el reumatismo).

Marañón no sólo encuentra una relación patogénica-cronológica entre gota e hiperuricemia, mediatizada por las secreciones hormonales gonadales; sino que en su segunda fase productiva atribuye a esta afección el concepto de enfermedad modificable, tanto en el sentido patocrónico individual como en su contexto histórico-social, considerando que la noción de gota es diferente a principios y a mediados de la presente centuria (31).

Durante toda su obra, nuestro médico da gran importancia al concepto de gota involutiva atípica, acaecida en la mujer hipoovárica-climatérica con hiperuricemia tardía, sintomatología metabólica gotosa, generalmente asociada a decalcificación e hiperparatiroidismo; pudiendo presentarse también en el hombre con similar prevalencia, generalmente bajo la forma de síndrome doloroso interrelacionado con hiperuricemia, hipercalcemia y osteoporosis. Esta entidad le representa un gran reto por lo que le dedica atención preferente en obras tan significativas como Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición, Climaterio de la mujer y del hombre, La edad crítica, Estudios de fisiopatología sexual, Ginecología endocrina, amén de sus dos libros de reumatología; y también en artículos como "Secreción interna del ovario y gota", "Intervención de las secreciones internas de las glándulas sexuales en la génesis de la gota", "Esclerosis general involutiva y constitución asténica", "La gota climatérica", "Estado actual del problema del climaterio", "Los reumatismos endocrinos", "Algunos aspectos del problema de la gota", etc. (32).

En la mujer menopáusica constata hiperuricemias moderadas de al menos 3,5 mgrs. % centímetros cúbicos, similares a las que observa en el síndrome de Cushing, y que considera que son secundarias a la incapacidad en la eliminación renal de ácido úrico, por nefroesclerosis, comprobando asimismo la frecuente existencia de hipercalcemia (33).

Piensa que la gota hipoovárica climatérica predomina en mujeres de constitución pícnica e intersexual, virilizante, en las que pueden aparecer manifestaciones reumáticas atípicas, crónicas, afectando tanto al aparato locomotor como al sistema neurológico, y que en situaciones contra natura, como en la menopausia quirúrgica, también puede desencadenarse este cortejo sintomático. Rechaza el concepto de pseudogota, defendido por Pineles, Wien y K. Woch en 1908,

sustituyéndole por el de gota verdadera involutiva, con localización preferente en pies planos y rodillas. Para él, la insuficiencia ovárica influye en la estática del esqueleto, y se localiza junto con los agentes reumatógenos preferentemente en articulaciones deformadas, que actúan como espinas de fijación, frecuentemente asociadas a infección focal; así, describe un síndrome esquelético compuesto por escoliosis, pie plano y artropatías. Atribuye la gran frecuencia en la localización podágrica a la tendencia que tienen ciertas articulaciones para ser asiento de distintas noxas, traumáticas, infecciosas, vasculares, etc. Su neohipocratismo humoralista le lleva a comparar la clínica de ciertas enfermedades endocrinas con las transformaciones viriloides que aparecen en la mujer menopaúsica, así, destaca varias alteraciones íntimamente relacionadas con la gota involutiva femenina, verbigracia, los reumatismos musculares o celulíticos que pueden cursar con nudosidades musculoaponeuróticas, y que de asentar en la nuca conllevan la presencia de cefaleas climatéricas, similares a las cefalalgias induradas de Edinger; las espondilitis, raquialgógenas que en caso de localizarse en el cuello ocasionan chasquidos cervicales, con presencia frecuente de tofos, y con una semiología estudiada por Rust y Goldscheider, éstas entidades se traducen radiológicamente por fusiones vertebrales totales sin producirse osteofitosis ni reblandecimiento óseo, y si lo hacen en la columna lumbar pueden ocasionar lumbagos neurológicos secundarios, sintomáticos, distintos de la lumbalgia verdadera muscular o de la neurógena, del tipo de la ciática, que también pueden darse en este contexto menopaúsico, tal y como constata en publicaciones de su segunda época, también señala la posibilidad de afectación de otras articulaciones centrípetas como codos y tobillos, y hasta del propio hueso frontal. Otra entidad es la lipomatosis de rodillas estudiada por Neuwirth y Weiss, y característica de constituciones femeninas obesas al decir de Kisch y Tilt, que cursan con palidez de piel y con un sistema muscular débil, adoleciendo de padecer trastornos digestivos, varicosidades, etc.; pudiéndose asociar a una artropatía simétrica genicular; a menudo este síndrome está en relación interdependiente con los pies planos involutivos secundarios a la laxitud ligamentosa por déficit en la increción gonadal femenina y/o al sobrepeso, tal y como se esforzó en corroborar Marañón especialmente en su segunda época reumatológica, al desechar las denominaciones de pseudogota de Pineles y de reumatismo climatérico,

y sustituir la primera por la de gota verdadera, y el segundo por el de reumatismo endocrino ovárico. En su segunda etapa productiva, hace más hincapié en síndromes como el de los disturbios vásculo-neurovegetativos, entre los que destaca los síndromes parestésico-cenestésicos, su *mano hipogenital* y la *nictalgia parestésica*, incluídos dentro del concepto más amplio de *acrocianosis*; también hace estudios semiológicos para equiparar el síndrome *álgico climatérico* con otras entidades, como sucede con el *Cushing*, en lo que coincide con *Raab*, al resaltar ciertos signos clínicos (*adiposidad, plétora, hipertensión arterial*) y bioquímicos, llegando a atribuir la transformación viriloide a una hipotética hipertrofia de la corteza suprarrenal en constituciones acondroplásico-pícnicas. Para *Marañón* hay una asociación etiológica entre gota, reumatismo crónico y climaterio, atribuyendo la patogenia de la artropatía climatérica a factores mecánicos e inflamatorios (*exógenos-infecciosos y endógenos-hiperuricémicos, etc.*), y sintiéndose atraído por el concepto que denomina *patogenia mixta artropática*, resultado de la adicción de varios de estos factores coadyuvantes; que se traduce en asociaciones como: *gota involutiva e infecciones (focos sépticos, procesos crónicos más o menos latentes, linfangitis en miembros inferiores, etc.)*; *neuralgias climatéricas secundarias a trastornos metabólicos latentes, acroparestesias dolorosas nocturnas; lipomatosis de rodillas, asociadas a gonartrosis, pie plano, obesidad, hiperuricemia, trastornos pluriglandulares, etc.* (34).

A diferencia de *Gudzent*, comparte la opinión con los que asignan a los tofos de la oreja un valor patognomónico; recurre a su agudo poder de observación para describirlos como un *saco de piñones*, *elástico, blando y granujiente*, aconsejando realizar un diagnóstico diferencial con las formaciones de la gota cálcica y oxálica; actitud semiológica seguida por otros estudiosos para diferenciar distintas localizaciones de otras entidades nosológicas como los *nódulos de Heberden y de Bouchard, el osteocondroma múltiple, etc.* Por otra parte, no concede valor específico a los *crujidos articulares*, al igual que *Gudzent*, ni al signo de *Rust* de la *espondilitis cervical*, pero sí recomienda que se tenga presente el posible diagnóstico de gota en caso de duda (35).

4. Gota saturnina, por intoxicación plúmbica, caracterizada por su clínica y

evolución especialmente negativas al afectar de forma precoz, tórpida y rápida, un número mayor de articulaciones, y con producción de lesiones viscerales. Esta entidad ya era conocida de antaño, basta recordar las observaciones de W. Musgrave en el siglo XVIII, y las posteriores de Murray, G. Baker, Duckworth Barlow en 1822, C. Parry, en 1825, Todd en 1835, Garrod en 1854, Charcot en 1863, Richardiere y Hernando, Gallard en su Goutte saturnine, tesis de 1893, etc. Entre las hipótesis fisiopatogénicas destacaron las de Bouchard, Jaccoud y Rendu que admitieron que el saturnismo podía engendrar la gota bien directamente o a través de la creación de un estado discrásico previo, la de Lécorché para el que el trastorno uricémico era secundario al aumento de actividad celular funcional del organismo por mediación del plomo; la de Garrod que postuló un mecanismo patogénico debido a la impermeabilidad renal por nefritis intersticial precoz, con la consiguiente disminución de la excreción de ácido úrico, idea básicamente aceptada por Minkowski, en 1903; la de Lancereaux que propuso un fallo primordial en la inervación nutritiva, secundario a la acción de este mineral sobre el sistema nervioso; hasta llegar a interpretaciones como las basadas en un aumento del catabolismo proteico o una acción del plomo sobre la eritropoyesis en la médula ósea. En lo que respecta a Marañón, se limita a citarla pero sin entrar en consideraciones ulteriores (36).

II.5. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARIAS:

II.5.1. LABORATORIO:

II.5.1.1. PRUEBAS BIOLÓGICAS:

Desde el siglo XIX se sabía que la gota podía cursar con / sin hiperuricemia, y que podía haber hiperuricemia sin gota, como citó Magnus-Levy en 1899. En este sentido, Marañón es conocedor de las dificultades que en ocasiones

puede acarrear el diagnóstico de la enfermedad gotosa, verbigracia en su forma crónica atípica, por lo que aconseja recurrir, aunque sin auténtica convicción, a la práctica de tests biológicos, de provocación, o pruebas metabólicas nitrogenadas para la evaluación de la función renal basados en la constatación de una menor eliminación de ácido úrico por vía renal, aún siendo sabedor de que estas técnicas tienen un alto grado de incertidumbre e inespecificidad; se basan en la realización de dietas apurínicas con/sin sobrecargas posteriores de purinas, y la cuantificación final de la uricuria, parámetros característicos en las curvas exógenas y endógenas de la uricemia de los gotosos.

Hubo un elevado número de autores que se decantaron a favor de estas pruebas, pero también surgieron detractores que consideraron que no estaba demostrada su utilidad en la ayuda diagnóstica, tal fue el caso P.S. Hench, W. Bauer, P. Barceló y J.M. Vilaseca, T.E. Weiss y A. Segaloff.

Nuestro autor adopta una actitud ecléctica entre ambas posturas, y de entre todas las variedades existentes, la de Bloch, Schittenhelm, Brugsch, Schliep, etc., destaca la de Umber, que ya había estudiado el comportamiento en la eliminación del ácido úrico, distinguiendo las fases de depresión anacrítica, postcrítica y el período de eliminación propiamente dicho; así como la de su colaborador Escudero y la de Gudzent, no mencionando la de Carlos Jiménez Díaz, que alcanzó cierta reputación, y consistía en la obtención de hiperuricemia tras una sobrecarga púrica postdieta apurínica influenciada por el método de C. von Noorden para evaluar la tolerancia (37).

En la primera etapa sobre sus estudios gotosos concede atención a la experimentación de laboratorio, recoge experiencias foráneas y realiza algunas propias, fundamentalmente con la foliculina, cuyos resultados comunica tanto en España como en el extranjero; convirtiéndose el laboratorio en un apoyo de su quehacer clínico, donde realiza la praxis experimental de sus hipótesis patogénicas hormonogenitales, ratificando sus ideas clínicas. En este orden de ideas, admite la influencia de la secreción tiroidea sobre el metabolismo nitrogenado, gracias a las pruebas metabólicas diagnósticas propugnadas por Rudinger y Slosse; y también constata que las mujeres sometidas durante una semana a una dieta láctea e inyectadas con 500 unidades de

foliculina por vía intravenosa, presentan un desplazamiento del ácido úrico tisular hacia la sangre y una elevación significativa de la uricurua; acción que podía lograrse en proporción inferior con la hormona del cuerpo amarillo y nula con la hormona genital masculina (38).

II.5.1.2. VALORACIÓN DE LA HIPERURICEMIA:

Para Marañón la hiperuricemia no es expresión de un momento esencial de la patogenia de la gota, y enlaza con la idea de Thomson y Gordon de que el ataque no tiene una relación directa con este parámetro, ya que todos los gotosos no son hiperuricémicos; comprueba en sus estadísticas que esta circunstancia se da en el 80% de los enfermos, siendo más frecuente detectarla antes del ataque, y menos tras él, encontrando esta alteración bioquímica en diversas entidades morbosas: enfermedades renales (nefritis, nefroesclerosis), anemia perniciosa, leucemia mielocítica, hiperbasofilismo hipofisario, hiperfunción corticosuprarrenal, acromegalia, mixedema, obesidad pletórica roja, virilización, infecciones, tumores, etc. (39).

Pero, ¿ cuáles son los valores normales de la concentración de ácido úrico en sangre, y por qué métodos se determina ? Estas dos cuestiones han tenido variadas interpretaciones a lo largo de la centuria, así ha habido dos métodos fundamentales de evaluación, el de Folin y el de Benedict, a los que se puede añadir la técnica de diálisis de Gudzent. Folin diseñó su método colorimétrico en 1913, y el de Benedict se empleó con profusión a partir de 1931. En lo que se refiere a la valoración de las cifras obtenidas, hubo un amplio abanico de valores referentes a la cuantificación del rango de normalidad y anormalidad, por ejemplo, C. von Noorden, en 1914 consideraba que las uricemias podían encontrarse entre 3 y 7 mgrs/100 cc; durante los años veinte se propusieron diversos valores, por una parte Chauffard, Brodie y Grigaut, con la técnica de este último, hallaban una uricemia entre 4 y 5 cgrs/litro de suero, los autores norteamericanos, siguiendo el método de Folin y Denis, encontraban de 2 a 3 cgrs. por mil gramos, G. Mouriquand y Blanc-Perducet admitían

entre 2 y 5 mgrs/litro, mientras que para Haycraft-Denigés la uricuria de 24 horas era de 0,6 gramos; Leschke consideraba hiperuricémicos los valores superiores a 4,5 mgrs %, según el método de Folin; S.J. Thannhauser, en 1932 daba como valores gotosos los comprendidos entre 5 y 10 mgrs %; H. Horsters, en 1941, situaba el rango entre 6 y 8 mgrs %; K. Stone opinaba que el varón con más de 4 mgrs % centímetros cúbicos y la hembra con más de 3,5, siguiendo el método de Benedict, debían ser calificados como hiperuricémicos; O. Steinbrocker, en 1946, cifraba la uricemia entre 4 y 9 mgrs/100 cc; H. Cohen puso el valor mínimo de la elevación por encima de los 6 mgrs. %, siguiendo la misma técnica; De Sèze cifró el límite de la normalidad en el varón en 70 mgrs/litro y en 60 en la mujer, según la técnica de la folin uricasa para determinar el urato monosódico libre, y habló de hiperuricemia cuando se superan los 80 mgrs./litro, método de Benedict; J. Chabás en 1957 consideraba como elevados los valores superiores a 6 mgrs. % cc; T.E. Weiss y A. Segaloff, 1959, tomaron como valores de referencia de la normalidad en el hombre, los iguales o inferiores a los 6 mgrs %, y en la mujer los que tenían un punto menos, según los criterios de Brochner y Mortensen. En España, siguiendo las mismas técnicas, se consideraron como normales los valores de uricemia inferiores a la mayoría de los admitidos en el extranjero, Marañón tuvo un criterio propio que influyó sobre analistas y médicos coetáneos, que no obstante modificó a medida que aumentaba su casuística, durante su segunda época productiva reumatológica; en una primera instancia cifró el dintel hiperuricémico sospechoso de gota a partir de 3,5 mgrs, en las clases bajas sociales españolas, y el seguro a partir de 4 ó 4,5 mgrs., afirmando en sus once lecciones:

"consideramos como hiperuricémicos patológicos los pacientes en los que se encuentran cifras superiores a 4 miligramos por 100."

Por otra parte, Jiménez Díaz dio como rango de normalidad de 3 a 5 mgrs %, y J.M. Pardo, Conde Gargollo y Van Baumberghem, en 1936, consideraban patológicos los valores superiores a los 4 mgrs % . Posteriormente, Marañón introduce modificaciones más acordes con las que se establecían en otros países europeos y en

norteamérica, así al analizar la semiología de la uricemia en 1946, conviene en considerar como valores normales entre 0,3 y 0,5 grs por mil de ácido úrico en plasma ó suero, sospechosos los iguales ó mayores a 0,4, si hay clínica sugestiva de gota, y patológicos los de al menos 0,6, influyendo y coincidiendo con los valores que después admitieron J. Rotés Querol, J. Martínez Díaz, E. Romero, etc.

La asociación de los trastornos uricémicos con los de otros parámetros bioquímicos no se escapó a su consideración, a guisa de ejemplo, constató la relación con la hipercalcemia tan frecuente en la gota climatérica femenina (40).

II.5.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Tres fueron los aspectos especialmente considerados por los estudiosos del tema: las afectaciones viscerales, las precipitaciones úricas tisulares y los tofos. La repercusión sistémica de la gota fue objeto de consideraciones pormenorizadas en el último cuarto del siglo pasado, se acuñó el concepto de riñón granuloso por parte de los ingleses y se objetivaron modificaciones anatómicas digestivas, cardiovasculares, etc. De esta época data también la observación de las infiltraciones de naturaleza urática o no en los tejidos, así Le Gendre atribuyó la formación de incrustaciones calcáreas a una hipoactividad de las estructuras en que se producían, estos procesos adquirieron carta de naturaleza cuando Loeper en 1921 concibió el término genérico de enfermedades precipitantes, lo que contribuyó a la fijación de conceptos como el de la infiltración cartilaginosa de los uratos (41).

Se describió la aparición de fenómenos degenerativos, vasculares, necróticos, y también la afectación de estructuras articulares por la existencia de una uricofilia específica tisular, destacando en el primer aspecto Ebstein, Munk, N. Moore, etc., y en el segundo, Brogsitter, Pommer, Gudzent, Loghem, Lichtwitz, y ya en las postrimerías de la vida de Marañón, en 1960, Borrachero, Martínez Linares y Bermejillo, Jr.; conceptos que dieron lugar a la comprobación de la existencia de

precipitación de cristales de urato monosódico monohidratado en el líquido sinovial, por parte de McCarty en 1961.

El estudio de los tofos tuvo precursores importantes en Charcot, que les asignó una composición a base de urato de sosa; Munk, que los consideró secundarios a un proceso de necrosis tisular, y J.J. Van Loghem y H. Trenkner que lograron su formación experimental. En lo referente estrictamente a la obra marañoniana puede decirse que no presta atención especial a la anatomía patológica, no haciendo énfasis en los aspectos histopatológicos, sobre todo durante su segunda época, en la cual se limita prácticamente a recoger las aportaciones vertidas en la literatura internacional concernientes a los depósitos de biurato monosódico en distintas estructuras cartilaginosas, vasculares, etc. (42).

II.5.3. RADIOLOGÍA:

Marañón otorga gran valor a la radiografía osteoarticular, teniendo un criterio diferente al de autores como Williamson, V. Gilsanz, J. Martínez Díaz, Ch.J. Smith, etc., que la consideran tardía e inespecífica, da especial importancia a las lesiones del hueso bubble shaped o imágenes quísticas óseas de los procesos crónicos, como se constata en esta cita de sus diecisiete lecciones:

"Sin embargo, la radiografía gotosa suele ser bastante típica, por el mayor tamaño de los quistes, que no aparecen rodeados de un reborde óseo más denso, que comunican (no siempre) con la cavidad articular y que exhiben un contorno muy preciso, como si se tratase de un agujero hecho con un sacabocados." (43)

Las descripciones iniciales de estas alteraciones datan de Huber en 1896, y de Potain y Serbanesco en 1897, al referirse a la formación de manchas blancas con

halo negro en los extremos y diáfisis de los metacarpianos y falanges, influyendo en los estudios radiológicos de autores del siglo XX, verbigracia en K.F. Elenevsky; en T.S.P. Strangeways al enfatizar en 1905 la aparición de imágenes esponjosas, vesiculosas y quísticas en el hueso yuxtaarticular; en Desternes al reseñar la triada consistente en imagen quística rodeada de osteoporosis y respeto del espacio articular; estas formaciones óseas se consideran secundarias a la afectación tofácea y pueden remedar imágenes en sacabocados semejantes a las muescas articulares con aristas de los metacarpianos, metatarsianos y falanges de las manos y los pies, citadas por Alban Köhler en su Grenzen des Normalen und die Anfänge des Pathologischen im Röntgenbilde, de 1920, llegando a aglutinarse como si de un estallido se tratara; en E.D. McCarty y C.W. McClure por realizar estudios sobre las manifestaciones radiológicas progresivas; en Munk al describir la formación de tofos sinoviales y óseos, en 1924; en G.D. Taylor y colaboradores; en A. Fischer al destacar la formación de grandes aclaramientos diafisarios, de proliferaciones marginales, aumento de partes blandas y disminución de las hendiduras articulares; en Steinbrocker al otorgar un valor patognomónico a las areolas marginales de más de 5 milímetros de diámetro, extremo no compartido por Marañón; en J. Martínez Díaz por atribuir gran valor a las imágenes en sacabocados en las formas crónicas, y en E.F. Rosenberg y Arens al asignar un valor diagnóstico precoz a la aparición de osteoporosis medial en el primer dedo del pie (44).

Pese al valor que atribuye nuestro autor a la radiología, la atención que le dedica en una primera etapa es escasa, refuta el criterio de que las líneas articulares están limpias, considera que la osteoporosis articular actúa como una espina orgánica de fijación, y establece una secuencia radiológica espondilítica consistente en el aumento de tejidos blandos periarticulares, la descalcificación, la fusión interósea de cariz inflamatorio y la consiguiente formación de tofos (45).

Hace diagnósticos diferenciales entre entidades como la artritis infecciosa crónica y la gota no avanzada; las artropatías crónicas, verbigracia la artritis reumatoidea, y la gota avanzada; y con una amplia variedad de afecciones reumatológicas o no, tales como artritis postinfecciosa, síndrome de Besnier-Boeck-Schaumann, mieloma múltiple, lepra, hipertiroidismo, lipoidosis, acromegalia, síndrome

de Cushing, granuloma eosinófilo óseo, afecciones que cursan con hidrartrosis metatarsofalángicas, etc. (46). En especial, durante su segunda etapa productiva, realiza un estudio semiológico y valora en sus citas la presencia de signos radiológicos ya descritos por Brogsitter, Köhler, Thannhauser, Potain y Serbanesco, etc., consistentes en osteoporosis epifisaria, osteoartritis senil, espesamiento de los tejidos blandos prearticulares en la línea de las lesiones primitivas periarticulares, haciendo hincapié en las formaciones vacuolares quísticas epifisarias con / sin comunicación con la cavidad articular, tofos calcificados, osteofitosis, sinartrosis y destrucción articular.

II.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Una de las entidades clínicas con las que más se ha hecho hincapié en la diferenciación ha sido la artritis reumatoide, denominada históricamente como reumatismo articular crónico, artropatía deformante, gota reumática, gota asténica primitiva, etc.; destacando en este quehacer Charcot, R.W. Lovett, Nichols, Sangregorio, A. Fischer, O. Steinbrocker,...

Hubo algunos autores que dieron más importancia a ciertas particularidades distintivas: Charcot subrayó la distinción con los nódulos de Heberden, S.J. Thannhauser deslindó de la enfermedad gotosa la formación de cálculos uráticos y la presencia de uricuria, separándola también de la artropatía menopáusica, M. Matthes y H. Curschmann diferenciaron la gota del reumatismo articular agudo, de otras afecciones crónicas articulares, de artritis infecciosas, blenorragicas, etc., y de la gota cálcica, A. Fischer reseñó la distinción con los hallux de los pies, J.L. Rodríguez Miñón ensalzó la conveniencia de realizar cutirreacciones alimentarias para conocer los posibles factores alérgicos...(47).

En general, los clínicos recurren a un criterio evaluativo integral para hacer los diagnósticos de las diversas entidades patológicas, y Marañón, como

paradigma de ellos, considera desde el inicio de su producción reumatológica todos los aspectos que componen la historia clínica, desde la anamnesis sobre los antecedentes familiares y personales (destacando las enfermedades hereditarias, nutritivas, de las glándulas de secreción interna, los trastornos renales, los hábitos constitucionales y los dietéticos), hasta el interrogatorio de la enfermedad actual, así como la exploración clínica, prestando especial atención a los estados pletórico-adiposo-virilizantes, y a las pruebas complementarias, tanto de laboratorio (uricemia, prueba de la foliculina, etc.), como radiológicas osteoarticulares, así como al diagnóstico ex juvantibus farmacológico con atofán, cólchico, etc. Esta actitud sistemática y esquematizadora es una constante en toda su producción científica, apoyándose en el trípode básico sexo-hiperuricemia-tofo (48).

Durante su segunda etapa reumatológica, la diferenciación con otras afecciones no ocupa un lugar preeminente en sus publicaciones, dando preferencia a la taxonomización de las formas clínicas, ya iniciadas en la etapa anterior, y de otros tipos de artropatías endógenas o metabólicas, verbigracia la oxalémica, alcaptonúrica, cistinúrica y cálcica. Las entidades patológicas con las que subraya rasgos diferenciales son básicamente las susceptibles de tener algún nexo patogénico y/o clínico común con la gota, sobresaliendo las reumatológicas (reumatismo cardiovascular degenerativo, reumatismo cardioarticular, artrosis, artritis reumatoide, espondilitis, etc.), y las endocrinológicas, y entre ellas enfermedades como la de Addison y la de Cushing, la acromegalia a la que le dedicó varios estudios en unión con Martínez Díaz, el mixedema, la obesidad pletórica roja, disfunciones en la secreción gonadal femenina, etc.; además de ciertas enfermedades nefrológicas; infecciosas, incluyendo en ellas las dermatológicas como la erisipela y los abscesos; afecciones del sistema nervioso central, etc. (49).

II.7. COMPLICACIONES:

En el siglo XIX se consideraba acertada la concepción de gota visceral,

cajón de sastre en el que se introducía una gran variedad de afecciones clínicas que se suponían secundarias a la gota, de este modo aparecieron los conceptos de modalidad retropulsa o remontada al estómago, afecciones hepáticas, degeneraciones grasosas del tejido muscular cardiovascular, alteraciones del sistema nervioso, tales como cefalalgias; trastornos respiratorios del tipo de las afonías, asma, etc.; alteraciones nefrológicas, verbigracia, nefritis albuminosa, gota vesical, y manifestaciones abarticulares, oculares, etc., figurando como destacados mentores Ball, Budd, Scudamore, Stokes, Garrod, Gairdner, Trousseau, Todd, Morgagni, Charcot, Le Gendre, etc., y quedando reminiscencias en nuestra centuria, en la obra de autores como B. Aschner (50).

A lo largo del siglo XX, se ha descrito un amplio abanico de complicaciones, resaltando la importancia de las litiasis renales, afinidad ya observada por Erasmo, Sydenham, Murray, Morgagni, etc., llegando a preconizarse el análisis de toda la orina producida durante varios días; Leschke asoció su presentación con ciertos casos de obesidad, hepatomegalia, inflamaciones cutáneas y mucosas, urticarias por vagolabilidad, trastornos bioquímicos grasos y proteicos, etc.; Gudzent hizo hincapié en las alteraciones circulatorias cerebrales, la relacionó con el eczema familiar, sugirió una posible coexistencia con la contractura de Dupuytren, y, por otra parte, fue uno de los primeros en negar la existencia de un riñón gotoso como entidad independiente.

En España, Jiménez Díaz reseñó la aparición de degeneraciones viscerales secundarias a diátesis proteinémica, caquexia, infección de ulceraciones e imbricación con enfermedades intercurrentes; L. Dolcet destacó las complicaciones oftalmológicas, etc. Marañón como buen conocedor de la historia de la literatura médica, de las publicaciones de su tiempo y de la clínica de esta enfermedad, refleja en su obra todos los conocimientos que considera de interés, así testimonia que la evolución natural de la gota no controlada tiene un mal pronóstico, por las deformaciones e invalideces locomotoras, verbigracia por la precoz cojera reumática, y por las complicaciones sistémicas más ominosas, entre las que destaca las cardiocirculatorias (especialmente las miocarditis que aparecen según su experiencia en pacientes con al menos 15 años de evolución, siendo en la década de los años

treinta cuando más notificaciones hizo al respecto; trastornos coronarios, valvulitis, arteriosclerosis, tromboflebitis cuya primera descripción fue realizada por J. Paget en 1866,...); las renales, nefritis intersticial o *gouty kidney* (citada ya por Castelnau en 1843, y por Todd, Garrod, etc.), glomérulonefritis, pielonefritis, nefroesclerosis, hipertensión arterial, estado *cardiorrenal urémico*, etc.; las digestivo-hepáticas, las infecciones del tipo de pulmonías, septicemias..., incluyendo éstas dos últimas en lo que denominó etiología mixta de algunas artropatías (51).

Nuestro autor admite que no existen tratamientos curativos, pero sí paliativos que bien aplicados permiten longevidad y buena calidad de vida, en contraposición al concepto pesimista acuñado por Sennert en el siglo XVII al referirse a esta enfermedad como *opprobium medicorum*, y al carácter ominoso evolutivo con acortamiento de la vida, en los casos de presentación precoz (52).

II.8. TRATAMIENTO:

A lo largo de toda su obra se objetivan las líneas maestras del proceder terapéutico sistemático marañoniano, caracterizadas: por su concepción humanista de la enfermedad, teniendo un tic *neoclásico* que brilla en lo concerniente a higiene, dieta, fisioterapia y psicoterapia; por su ingente labor endocrinológica que le lleva a la aplicación de distintas modalidades opoterápicas, y por su conocimiento de las novedades terapéuticas internacionales que matiza, pondera e incluso en ocasiones modifica antes de introducirlas en su arsenal terapéutico, verbigracia en lo referente a la ortopedia, al papel de los focos sépticos, etc. Como denominador común de la terapéutica marañoniana debe decirse que prevalecen los tratamientos sintomáticos, al no existir certidumbre absoluta sobre la etiología gotosa, y que refuta la asociación decimonónica entre ataque gotoso agudo y *crisis salutífera* postulada por autores como Bouchard, Garrod, Charcot, etc.

II.8.1. GENERAL:

II.8.1.1. ALIMENTACIÓN Y RÉGIMEN DE VIDA:

Su eclecticismo y su concepto neohipocrático de la medicina se ven plasmados en este capítulo, recomienda un régimen sobrio, moderado, frugal y regular, para no sobrecargar ni el aparato digestivo ni el riñón. Se muestra partidario de que la austeridad para con Ceres y Baco aumente con la edad, proscribiendo en especial el vino adulterado y mostrando una actitud próxima al apotegma de Petrarca: "Si quieres vivir al abrigo de la gota, es necesario ser pobre o vivir pobremente", adoptando una marcada oposición a la glotonería, según el criterio de los eximios L. Vives y Feijóo. No prohíbe rutinariamente los alimentos ricos en purinas como postula en algunos de los trabajos que realiza con Richet, adhiriéndose a la corriente de pensamiento de autores como Gudzent, Coste, etc., que opinan que éstas influyen poco en las afecciones reumáticas, pero establece un punto de equilibrio con la postura antitética dominante, al recomendar precaución en el consumo de sustancias ricas nitrogenadas, especialmente las cárneas, sin rechazar el consumo del cerdo, contrariamente a lo que algunas modas dietéticas dictaron con el devenir del tiempo; y discrepando de autores como Labbé y Leschke, que recomendaban la supresión de purinas y hasta sugerían el consumo de carne cocida, ya que creían que de esta forma los cuerpos purínicos pasaban al agua de coción desechándose; en este sentido restrictivo también se significa Jiménez Díaz, partidario de la disminución de la ingesta de las purinas contenidas en la carne, pescado, legumbres y harina, De Sèze que aconseja el régimen lactovegetariano y de principios inmediatos, y K. Stone que se decanta en favor de ingerir comidas simples y pobres en grasas. Estas opiniones, sin duda influyen sobre Marañón cuando en su segunda etapa productiva, aboga por la bonanza del consumo de vegetales. Por su formación marcadamente neohipocrática, procura respetar las preferencias dietéticas del enfermo y la tolerancia de cada paciente individualmente, por lo que recomienda la supresión de los alimentos que no se

digieran bien o puedan desencadenar cuadros de hipersensibilidad, recordando a Vidal; considera esencial el adelgazamiento en casos de obesidad, ya que encuentra una estrecha relación entre la enfermedad gotosa y la abundante ingestión de perniles y pasteles. Para él, el modus vivendi, al igual que la dieta, es un pilar básico de la terapéutica, recomendando recurrir a una disciplina perpetua pero adaptable a cada individuo, en la que destaca la moderación en el apetito sexual y en la actividad física; aconseja la realización de ejercicio moderado siguiendo las ideas de Sydenham, Garrod, etc., y coincide con los criterios de Kisch, Ebstein y Schwalbe, al proscribir el sedentarismo o vida de reposo que otrora prescribieron autores clásicos como Cullen, Fuller, etc., convirtiéndose en defensor de la bonanza del deporte no competitivo, a guisa de ejemplo, el golf y la marcha, criterio con vigencia plena actual (53).

II.8.1.2. MEDICACIÓN:

A este respecto dice en Diecisiete lecciones sobre el reumatismo:

"La medicación fundamental durante el ataque, y, como preventivo, durante los estados interaccesionales, es el Cólchico y las diversas medicaciones derivadas de este fármaco."

Olvida su neohipocratismo al no suscribir la asociación conceptual entre ataque agudo gotoso y crisis salutífera útil, revitalizada en el siglo XIX, y por tanto respetable, como mantuvieron tradicionalmente Sydenham, Cullen, Trousseau, Garrod, Bouchard, Charcot, etc.; para pasar a un tratamiento activo desde el primer momento, pudiendo decirse que recurre a una vertiente terapéutico-convencional clásica, tal y como demuestra su praxis médica representada por los fármacos de uso genéricamente

admitidos, la colchicina, el atofán, los salicilatos, principalmente, y en segundo lugar, por otros analgésicos y el yodo. En lo referente al cólchico, ya era conocido desde la antigüedad clásica, colchicum vareegatum, y se reintrodujo en la terapéutica antigotosa a inicios del siglo XIX, como cólchico de otoño, su efecto farmacodinámico era una incógnita si bien se sabía que no dependía de un aumento de la excreción úrica, tal y como sostuvo Gairdner en 1854; en el siglo XX se convirtió en fármaco de uso común tanto por vía oral como endovenosa, ésta propugnada por Coste y Durup en 1944, siendo prescrito en la inmensa mayoría de tratados de medicina interna y de obras reumatológicas contemporáneas; debido a su estrecho margen tóxico-terapéutico, V. Pozuelo lo recomendó en el tratamiento del estreñimiento climatérico, aprovechando su acción sobre el tracto digestivo; no obstante también tuvo detractores como W. Ebstein y J. Schwalbe (54).

En su segunda época, amén del cólchico y de la conveniencia de extremar los cuidados para evitar sus efectos secundarios, Marañón prescribe atofán y sus derivados, entre los accesos, controlando su posible efecto negativo sobre el hígado, tal y como aconsejaron Mogena, Jiménez Díaz, Salas Roig, y otros estudiosos del tema; para en una etapa posterior relegar su utilización, en contra de actitudes como la de F. Bergadá. Encuentra seductora la hipótesis de Selye sobre la supuesta modificación de la reacción reumática, basada en la teoría del síndrome general de adaptación, mediante la cual se aliviaría la gota por la acción estimulante de la colchicina sobre los parénquimas hipófiso-corticales; por otra parte, su vertiente farmacológica más destacada es la opoterapéutica, adquiriendo su máxima relevancia en el tratamiento antigotoso, y a la que recurre basándose en su experiencia endocrinológica; durante la segunda fase productiva, hace hincapié en una pretendida acción de los tratamientos hormonales sobre las espinas de fijación humorales y sigue utilizando hormonas hipofisarias (ACTH, hipofisina), suprarrenales (cortisona), tiroideas (extracto tiroideo) y gonadales femeninas (ovárica, foliculina, luteína y ginhormona). Los corticosteroides hipofisarios y suprarrenales constituyen un boom en la terapéutica a raíz de los descubrimientos, síntesis y experimentación realizados in vitro e in vivo, lo que lógicamente impactó sobre el Marañón clínico y endocrinólogo, siendo en los años cincuenta cuando más observaciones hizo sobre el

ACTH y la cortisona, pieza que le faltaba del puzzle que formaban los síndromes pluriglandulares; desde un principio la consideró positiva, pero no una panacea, tanto en la reumatología en general, como en las diversas variedades de gota, hasta el extremo de predecir la disminución de su utilización pasados los momentos de euforia.

Se posicionó en la misma línea de opinión de autores norteamericanos como Margolis, Caplan y Wolfson quien recomendaba la conveniencia de reemplazar el déficit basal existente en estas situaciones (55).

Desde un principio se muestra partidario del empleo de estrógenos naturales o sintéticos, siendo un paladín de la foliculina, la droga estrella, con la que hizo sus estudios más importantes, vistos de una forma integral, abarcando la clínica, el laboratorio y la terapéutica. Constata la acción movilizadora del ácido úrico con el estudio de un grupo de pacientes a los que somete a una dieta láctea durante una semana, para posteriormente inyectarles intravenosamente 500 unidades de foliculina, y comprobar que las cifras de uricemia y uricuria aumentan en las 24 horas iniciales siguientes a la inyección, acción corroborada por Candela Pastor con respecto a la creatinuria en animales de laboratorio y resaltada por Pardo, Conde Gargollo y Van Baumberghen. En este orden de ideas, pone en duda la utilidad de la hormona luteínica, puesto que sospecha que su posible efecto beneficioso se debe a la existencia de foliculina en el mismo extracto, cuyo grado de pureza existente en los preparados era difícil de establecer con los medios de que disponía en su primera época; y sugiere la posible acción benéfica sobre la discrasia ovárica de la ginhormona. Hasta el final de su obra, persiste en la defensa del efecto benéfico foliculínico, tanto en hombres como en mujeres, especialmente en el climaterio femenino, reumatismo ovárico, en la modalidad de gota crónica atípica, siendo elocuente la siguiente cita de su segundo libro reumatológico:

"No sin satisfacción consignamos ahora el hallazgo de esta acción antigotosa de una hormona, hallazgo que hicimos nosotros, con GIMENA e IBAÑEZ hace ya muchos años, y que hoy puede considerarse como un aspecto más de la acción antirreumática de ciertas hormonas, y quizá de otros muchos fármacos no hormonales. Durante el tiempo transcurrido desde nuestra primera publicación

hemos tratado sistemáticamente con la Foliculina muchos casos de gota, típicos y atípicos, con resultado invariablemente satisfactorio. Recordemos también que el mecanismo de acción de la Foliculina es exactamente el mismo que el de la Cortisona y el ACTH, puesto que disminuye la velocidad de sedimentación y aumenta la uricemia y la uricuria."

Algunos destacados representantes de la reumatología catalana consideraron de interés terapéutico su empleo, como coadyuvante, aunque opinaron que científicamente no se había refrendado su acción (56).

Marañón aboga por la opoterapia tiroidea, en 1915 se muestra abierto defensor de la adicción al tratamiento de la gota ordinaria de una cura con esta hormona, al creer que el hipotiroidismo favorecería la aparición de crisis gotosas, por lo que se habría de evitar esta contingencia; en 1928, la prescribe previamente en gotosos rebeldes al cólchico y al atofán por la hipotética constatación de una acción mordiente, favorecedora de la eficacia y tolerancia de estas drogas antigotosas, así como de los salicilatos; y aún en 1934, señala su actuación sobre un supuesto factor hipoglandular.

En una fase ulterior de su producción literaria, desarrolla un espíritu crítico con respecto a los salicilatos, no subrayando especialmente las ventajas de su utilización y recomendando no usarlos profusamente e incluso proscribiéndolos en ciertas circunstancias, verbigracia en la poliartritis mixta gotosa e infecciosa del adulto. Asimismo, modifica paulatinamente su opinión sobre la opoterapia tiroidea, pasa de recomendar el empleo de la tiroidina en la poliartritis de etiología mixta, a no citarla en su segundo libro de reumatología, hasta llegar a una actitud antitética en los años cincuenta, cuando sostiene que la insuficiencia tiroidea es una adaptación defensiva contra la gota, y que si en estos síndromes adaptativos se hace opoterapia con esta hormona, puede producirse una crisis gotosa típica, considerando el hipotiroidismo como una enfermedad respetable, que conviene no modificar, y atribuyendo a la insuficiencia tiroidea un carácter similar al síndrome de adaptación (57).

Otra de las constantes de su terapéutica es el empleo de fármacos

reguladores de las funciones orgánicas alteradas, digestivas, neurológicas, cardiocirculatorias, renales, etc., recurriendo tanto a los medicamentos hipotensores como a los normalizadores digestivos, sedantes, etc. Las funciones digestivas fueron objeto de gran atención en la literatura médica mundial sobre todo hasta los inicios del siglo XX, encareciendo nuestro autor, durante su segunda etapa productiva, el cuidado de los estados disclorhídricos, de las disfunciones renales y también psicológicas, sobre todo en el climaterio, utilizando la belladona, el luminal, etc. (58).

Como hombre de su época, conoce la teoría del foco infeccioso desde su fulgurante inicio en norteamérica, la acepta a medias, es decir, no recurre a la supresión sistemática de cuantos focos pueda detectar, sino que adopta una precaución terapéutica, extirpando sólo aquéllos que claramente intervienen en la etiopatogenia; y en su obra ulterior se hace cada vez más conservador, menos intervencionista, adelantándose al retroceso mundial de esta teoría (59).

Recurre a una técnica que tuvo cierto raigambre, y que me atrevería a denominar como folkmédica, consistente en la inyección local de veneno de abejas en las zonas álgicas, con finalidad analgésica, asociándola a baños de barro, verbigracia en los casos de rodillas artropáticas y lipomatósicas, especialmente en mujeres climatéricas, entidad también descrita por Neuwirth y Weiss (60).

II.8.2. FISIOTERAPIA:

Nuestro autor no se destaca por sus prescripciones crenoterápicas coincidiendo con el criterio añejo de Heberden y reactualizado por A. Ebstein y Schwalbe, no obstante concede a la balneación un papel coadyuvante dentro de la terapéutica sintomática, en la línea de pensamiento de Gudzent, Weil y Guillaumin, fundamentalmente de las complicaciones, considera que su acción está potenciada por el efecto psicoyatrogénico de la técnica, propugna las vías de administración tópica e interna, ésta última para combatir la obesidad, favorecer la diuresis y controlar las

alteraciones digestivas, pero sin hacer hincapié en las curas hidropónicas diuréticas, al igual que Leschke, Thannhauser y Jiménez Díaz, y estando en cierta contraposición con los partidarios del empleo de alcalinos. Es un abierto defensor de la psicoterapia, básicamente de apoyo, pero también de la surgida especialmente en la relación médico-enfermo (61). Con respecto a la ortopedia, recurre a medidas correctoras de los disestatismos y otros déficits mecánicos a los que tanta importancia etiopatogénica concede, en la primera fase de su obra, y no así en la segunda en la que se centra más en otras cuestiones clínico-terapéuticas; deriva pacientes a los cirujanos, cuando la situación del enfermo lo requiere, no conviene olvidar que la cirugía fue propugnada desde antaño en casos especiales, verbigracia, tofos fistulizados, dolorosos, etc., destacando en este aspecto precursor: Guilbert, Coulson y Bryant en el siglo XIX (62).

A lo largo de toda su obra manifiesta una actitud preventiva en los tres niveles, primario, secundario o terapéutico y terciario o rehabilitador; de esta forma preconiza el ensamblaje de actividades como el ejercicio moderado, masaje, hidroterapia y/o crenoterapia tópica y general, radioterapia, etc.; y cree en la potenciación de estas alternativas con el denominado efecto Carpenter, aspecto éste al que siempre concede gran atención, sin duda por su interés primigenio por la psicología y la psiquiatría.

II.8.3. PECULIARIDADES TERAPÉUTICAS:

A modo de colofón del estudio de la vertiente terapéutica marañoniana, es conveniente reseñar la existencia en su obra de ciertas sistematizaciones y de ausencias o silencios para con algunos remedios propugnados por otros autores. En lo referente al primer punto, concibe y desarrolla diferentes esquemas terapéuticos para cuadros gotosos específicos; como norma general recomienda alternar, por este orden, una semana de tratamiento sintomático, con diez días de descanso y otros diez de

aplicación de cólchico y atofán; en la gota involutiva masculina aconseja el uso tanto de testosterona en dosis no elevadas, actitud compartida por autores de la importancia de Hollander, como de tiroidina, 10 cgrs. ó 1 mgr. de tiroxina, coincidiendo con los criterios de Leschke para los obesos, amén de la sobriedad dietética, la moderación en el ejercicio físico y la psicoterapia; para él la gota involutiva femenina, sería subsidiaria de tratamiento con atofán y opoterapia ovárica; preconizando en la gota y el reumatismo crónico, la utilización de foliculina en ambos sexos, así como de tiroidina y atofán, la eliminación de los focos sépticos, con la necesaria adicción del cólchico, el empleo de baños locales o generales de barro, y la administración por inyección local del veneno de abejas, amén de otras medidas (dietéticas, etc.), remedando parcialmente la actitud terapéutica de los humoralistas tradicionales pero sin llegar a los extremos de autores contemporáneos como B. Aschner cuyos tratamientos se basaban fundamentalmente en métodos derivativos, alterativos y eliminatorios, de claro cariz antidiscrásico; en la poliartritis mixta, con gota atípica, recurre al empleo de foliculina, entre otras medidas. Para el lumbago de génesis gotosa, tanto sintomático por neuralgias secundarias a lesiones de la columna vertebral, o por reumatismo muscular o neuralgia lumbar primaria, prescribe cólchico y atofán; en los casos de cefalalgia reumática gotógena, simultanea la opoterapia ovárica, ovarina e hipofisina, con la recomendación de aplicar masaje local, calor en la región afecta, baños de barro, etc. Nuestro autor no se muestra partidario de la provocación de accesos gotosos mediante la dieta, como defendía Jiménez Díaz en la gota asténica, o mediante la inyección de ácido úrico según Umber y Retzlaff, coincidiendo con otros autores españoles coetáneos; no cita el empleo de la piretoterapia en las fases no agudas, tan del gusto de Leschke y Aschner; ni recurre a tratamientos antialérgicos a base de inyecciones de epinefrina local o de inmunizaciones polínicas, propugnados por los seguidores de la hipótesis etiopatogénica de hipersensibilidad, todo lo más recomienda proscribir aquellas sustancias alimenticias que se sepa por experiencia que afecten al paciente; tampoco cita el uso de la griseofulvina, defendido por De Sèze, ni de las sustancias radiactivas, crenoterápicas o no, del gusto de Gudzent, verbigracia del radiofán al que Jiménez Díaz atribuía efectos terapéuticos, adopta una actitud que remeda las de M. Labbé y Thannhauser,

y se posiciona en contra de autores españoles y extranjeros, por ejemplo de A. del Cañizo, C. von Noorden, H. Rodríguez Pinilla, A. Fischer, T. Alcober Coloma, A. Ventura Cervera, A. González Cruz, etc.

Marañón no incide en las ventajas del uso de disolventes del ácido úrico, potasa, sosa, etc., ya propugnados en el siglo XIX por Garrod, Galtier Boissière en su tesis De la Goutte, etc.; tampoco hace especial hincapié en el empleo de analgésicos-barbitúricos en las fases agudas, por ejemplo de la codeína, el salicilato de quinina, la tintura de opio, la morfina o los barbituratos; y por fin, omite el uso de inyecciones subcutáneas de anestésicos locales con adrenalina y la utilización de remedios como ioduros sódico y potásico, tónicos, etc. (63).

III. OTROS REUMATISMOS METABÓLICOS:

*Considera que son poco frecuentes, y realiza una clasificación equiparable parcialmente a la de Leschke, distinguiendo el oxalémico, o reumatismo crónico que afecta sobre todo a los jóvenes y que puede cursar en forma de accesos agudos o subagudos secundarios a la ingestión de sustancias ricas en ácido oxálico, valorando en su cuadro sindrómico la aparición de dispepsias, litiasis urinarias, hipotensión arterial, astenia, jaquecas, etc., y admitiendo un valor de referencia diagnóstica superior a 8 mgrs % de oxalemia; el alcaptonúrico, debido a una insuficiencia constitucional fermentativa para oxidar el ácido homogentisínico, productor de una osteoartrosis ocrónica de predominio en las grandes articulaciones; el cálcico, caracterizado por una apetencia tisular por este mineral sin existir necesariamente hipercalcemia, pudiéndose producir bien la *calcinosis universalis* descrita por Versé como una enfermedad constitucional con anomalía del metabolismo de este mineral, bien las metástasis calcáreas citadas por Virchow, o bien la gota cálcica secundaria al depósito articular de fosfato cálcico, con formación de nódulos duros; y finalmente, el reumatismo cistinúrico, al que no concedió gran interés (64).*

IV. RESUMEN DE LAS APORTACIONES DE MARAÑÓN AL CONOCIMIENTO DE LA GOTA:

Sobre la gota existe una profusa bibliografía histórica, debido a que es una de las enfermedades más conocidas desde la antigüedad, razón por la cual han proliferado hipótesis y teorías sobre todos los aspectos que abarcan su estudio integral. Marañón, hombre de su tiempo, versado y amante de las ciencias humanísticas, a la vez que estudioso de la Historia, refleja en su obra los hitos fundamentales acaecidos en el devenir de los conocimientos de esta enfermedad, intentando así entender el proceso histórico y contextualizar sus propias aportaciones.

Plasma sus estudios sobre la gota de forma prolífica y dispersa, a través de sus libros de reumatología, endocrinología y medicina interna, así como en su Manual de diagnóstico etiológico, y en artículos, conferencias, discursos, comunicaciones, etc. Influye sobre los médicos españoles coetáneos por su actitud clarificadora, esquematizadora y estimuladora del desarrollo de los conocimientos sobre la gota, en particular, y la reumatología, en general.

En los trabajos de Marañón se constata la pobreza estadística nacional, que él trata de paliar extrapolando datos de su consulta privada y pública. Encuentra una disminución de la prevalencia gotosa en su variedad típica, si bien halla un aumento en la forma atípica, propia de la mujer climatérica mediterránea.

Influído por el desarrollo de la patología constitucional (Bauer, Falta, Pende, etc.), correlaciona la enfermedad gotosa con el biotipo kretschmeriano pícnico, y con el humorismo celta, contraponiéndola al carácter castellano.

Adopta una actitud ecléctica en lo referente a las hipótesis etiofisiopatogénicas, admitiendo la existencia de una fisiopatología humoral imbricada en la noción de Gudzent de mesodermopatía y en los postulados de Selye.

*Considera que hay una ley hereditaria y familiar que se traduciría en el concepto antiguo y ambiguo de **artritismo**, llegando a afirmar que la gota es el origen de la glotonería y no su consecuencia, y además describe la existencia de una **poliartritis mixta**, de origen exógeno y endógeno, en la que incluye a este proceso*

morboso.

Como clínico, no dedica consideraciones especiales al estudio de la anatomía patológica de esta enfermedad, no obstante, resalta la importancia diagnóstica del tofo y de algunos métodos complementarios como la radiología, minusvalorando la de las pruebas funcionales dietéticas; asimismo fija el rango de normalidad de los valores uricémicos para la población española, influyendo con su padrinazgo en los criterios seguidos por la clase médica nacional.

*Concibe el que se ha dado en denominar **síndrome de Maraño**n, compuesto por escoliosis, pie plano, debilidad ligamentosa, trastornos médulo-espinales e insuficiencia ovárica, en el que puede presentarse la mano hipogenital y/o hiperuricemia, deslindándolo del síndrome esquelético que abarcaría sólo las alteraciones locomotoras, del síndrome doloroso climatérico observado en la mujer con gota atípica, y de un síndrome varonil que cursaría con hiperuricemia, hipercalcemia y osteoporosis.*

*Revaloriza el neohipocratismo terapéutico, respetando la idiosincrasia y los gustos del enfermo, sin recurrir a dietas apurónicas, ensalzando la acción empática de la psicoterapia, y mostrándose pragmático y prudente en las prescripciones farmacológicas. En este orden de ideas, es abierto partidario de la opoterapia en general; en lo referente a la modalidad tiroidea, encuentra beneficioso su uso, en una primera etapa conceptual, para posteriormente pasar a considerar el papel del hipotiroidismo asociado a la gota como el de **enfermedad respetable**; aboga por el empleo de hormonas sexuales, empleando en cada sexo las específicamente suyas y generalizando el uso de la foliculina, a la que atribuye un efecto movilizador sobre el ácido úrico similar al que tendría la ACTH y la cortisona, y una acción hipocalcemiante.*

Finalmente, confiere un valor coadyuvante a la eliminación de los focos sépticos, sin caer en radicalismos intervencionistas.

NOTAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. HIPÓCRATES (1849): Oeuvres Complètes, volumen 8, E. Littré, Paris, 243; COPEMAN, W.S.C. (1964): A short history of the Gout and the Rheumatic Diseases, University of California Press, Berkeley and Los Angeles, 1, 4, 6, 12; MARAÑÓN, G. (1956): Tiberio. Historia de un resentimiento, séptima edición, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 236; MARAÑÓN, G. (1972a): "Climaterio de la mujer y del hombre", en: MARAÑÓN, G.: Obras Completas, tomo VIII, recopilación de textos y notas por Alfredo Juderías, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 216.

2. MARAÑÓN, G. (1982): "Luis Vives. (Un español fuera de España)", en: MARAÑÓN, G.: Obras Completas, tomo VII, recopilación de textos y notas por Alfredo Juderías, segunda edición, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 257; MARAÑÓN, G. (1979a): "Luis Vives: Su patria y su universo", en: MARAÑÓN, G.: Españoles fuera de España. Séptima edición, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 86; MONARDES, N. (1989): La Historia Medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales (1565-1574), introducción: José María López Piñero, Ministerio de Sanidad y Consumo, imprime: Neografis, S.L., Madrid, 60; LÓPEZ PIÑERO, J.M. (1991): El vanquete de nobles cavalleros (1530), de Luis Lobera de Avila y la higiene individual del siglo XVI, Ministerio de Sanidad y Consumo, imprime: Artes Gráficas Soler, S.A., Valencia, 16-17 y 23; LÓPEZ PIÑERO, J.M. (1992): "Los primeros estudios científicos: Nicolás Monardes y Francisco Hernández", en: LÓPEZ PIÑERO, J.M.^a; FRESQUET FEBRER, J.L.; LÓPEZ TERRADA, M.L. y PARDO TOMÁS, J.: Medicinas, drogas y alimentos vegetales del nuevo mundo. Textos e imágenes españolas que los introdujeron en Europa, Ministerio de Sanidad y Consumo, imprime: Neografis, S.L., Madrid, 153, 170 y 173; MARAÑÓN, G. (1988): El Conde-Duque de Olivares, décimo-séptima edición, Espasa Calpe S.A., Madrid, 220.

3. MCGREW, R.E. and MCGREW, M.P. (1985): Encyclopedia of Medical History, The MacMillan Press Ltd., London, 117; COPEMAN, W.S.C. (1964), 3; MARAÑÓN, G. (1968): "Gota y humor del maestro. (El centenario de Vives)", en: MARAÑÓN, G.: Obras Completas, tomo IV, recopilación de textos y notas por Alfredo Juderías, Espasa Calpe, S.A., Madrid, 629-636, trabajo publicado en La Nación, Buenos Aires, el 26 de mayo de 1940.

4. GARROD, A.B. (1855): "Illustrations of certain points in the history of gout", Lancet, London, I, 37-40; MIESCHER, F. (1896): "Physiologisch-chemische Untersuchungen über die Lachsmilch", Arch.Exp.Path.u.Pharmakol., 37, 100-155.

5. COPEMAN, W.S.C. (1964), 19; RENDU, H. (1884): "Goutte", en: DECHAMBRE, A. (1884): Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, quatrième série, F-K, tome dixième, GOU-GRO, P. Asselin et Cie, G. Masson, Paris, 167-173; GUDZENT, F. (1929): Gota y reumatismo, Manuel Marín, Editor, Imprenta La Neotipia, Barcelona, 131-134; LESCHKE, E. (1932): Enfermedades del metabolismo, Editorial España, Madrid, 170-171; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939): Lecciones de Patología Médica, Editorial Científico-Médica, Madrid-Barcelona, 284-286.

6. WANT, J. (1814): "The use of colchicum autumnale in rheumatism. Case of the paroxysm of gout removed by the tincture of colchicine", Med.Physiol.J., 32, 312-314; HARTUNG, E.F. (1954): "History of the use of colchicum and related medicaments in gout", Annals of the Rheumatic Diseases, 13, 190-199; COPEMAN, W.S.C. (1964), 115; PATON, N. (1886): "Report on the relationship of the formation of urea and uric acid in the secretion of bile", British Medical Journal, 1, 377-383; FAWCETT, J. (1895): "On the urinary excretion in gout and the effect of treatment with colchicum and salicylate of soda", Guy's Hospital Reports, 52, 115-146; PESET, J.L. (1987): "El fármaco en la Ilustración y el Romanticismo", en: VARIOS AUTORES: Historia del

medicamento, cuarta edición en lengua castellana, Ediciones Doyma, S.A., Barcelona, 191; LAÍN ENTRALGO, P. (1987): "El fármaco en el siglo XIX", en: VARIOS AUTORES: Historia del medicamento, cuarta edición en lengua castellana, Ediciones Doyma, S.A., Barcelona, 208 y 211.

7. FOLIN, O. and DENIS, W. (1912): "A new (colorimetric) method for the determination of uric acid in blood", The Journal of Biological Chemistry, 13, 469-475; BENEDICT, S.R. and BEHRE, J.A. (1931): "Analysis of whole blood. Determination and distribution of uric acid", The Journal of Biological Chemistry, 92, 161-169; FOLIN, O. (1934): "The preparation of sodium tungstate free from molybdate, together with a simplified process for the preparation of a correct uric acid reagent", The Journal of Biological Chemistry, 106, 311-314; BROCHNER-MORTENSEN, K. (1937): "Uric acid in blood and urine", Acta Medica Scandinavica, Supp. 84, 13-269; BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1988): "Artrorinovitis microcristalinas", Anales de la Real Academia de Medicina, tomo CV, cuaderno cuarto, 461-481; COHEN, A. (1936): "Gout", The American Journal of the Medical Sciences, 192, 488-493; LIÈVRE, J.A. (1954): "Traitement de la goutte", Rev.Prat., 4, 119-128; VON WINDAUS, A. (1924): "Untersuchungen über die Konstitution des Colchicine", Annalen, 439, 59-75; DEWAR, M.J.S. (1945): "Structure of colchicine", Nature, 155, 141-142; BRUES, A.M. (1942): "The fate of colchicine in the body", The Journal of Clinical Investigation, 21, 646-647; BISHOP, C.; GARNER, W. and TALBOTT, J.H. (1951): "Pool size, turnover rate, and rapidity of equilibration of injected isotopic uric acid in normal and pathological subjects", The Journal of Clinical Investigation, 30, 879-888; TALBOTT, J.H.; BISHOP, C. and GARNER, W. (1950): "A study of labeled uric acid in gouty and non-gouty subjects", Trans.Ass.Amer.Physicians, 63, 201-208; BENEDICT, J.D. et al. (1950): "The effect of salicylates and adrenocorticotrophic hormone upon the miscible pool of uric acid in gout", The Journal of Clinical Investigation, 29, 1104-1111; BAUER, W. and SINGH, M.M. (1957): "Management of Gout", New England Journal of Medicine, 256, 171-176 and 214-219; WALLACE, S.L. (1958): "Studies on the mechanism of colchicine in acute gout; the use of colchicine derivatives",

communication read at the meeting of the American Rheumatism Association, June 1958, San Francisco, California, s/n; FINE, M.S. and CHACE, A.F. (1915): "Influence of salicylates upon uric concentration of blood", The Journal of Biological Chemistry, 21, 371-375; BENEDICT, J.D. et al. (1950): "The effect of salicylates and adrenocorticotrophic hormone upon the miscible pool of uric acid in gout", The Journal of Clinical Investigation, 29, 1104-1111; KERSLEY, G.D.; MANDEL, L. and BENE, E. (1951): "Gout; observations on effects of drugs on plasma uric acid and urinary uric acid", Annals of the Rheumatic Diseases, 10, 353-358; PALMER, W.L. and WOODALL, P.S. (1936): "Cinchophen-is there a safe method of administration?", J.A.M.A., 107, 760-764; BEYER K.H., RUSSO H.F., TILLSON E.K., MILLER A.K., VERWEY W.F., GASS S.R. (1951): "Benemid, p-di-n-propylsulfamyl benzoic acid: its renal affinity and its elimination", American Journal of Physiology, 166, 625-640; TALBOTT J.H., BISHOP C., NORCROSS B.M., LOCKIE L.M. (1951): "The clinical and metabolical effects of benemid in patients with gout", Trans. Ass. Amer. Physicians, 64, 372-377; SIROTA J.H., YU, T.F., and GUTMAN, A.B. (1952): "Effect of benemid on urate clearance and other discrete renal functions in gouty subjects", The Journal of Clinical Investigation, 31, 692-701; KUZELL, W.C. et al. (1953): "Phenylbutazone", A.M.A. Archives of Internal Medicine, 92, 646-661; MASON, R.M. (1954): "Effect of phenylbutazone on uric acid metabolism", British Medical Journal, 1, 788-792; MAURER, E.F. (1955): "Toxic effects of phenylbutazone (butazolidin)", New England Journal of Medicine, 253, 404-410; ANÓNIMO (1976): "La gota a través de la historia", Cuadernos de Reumatología, 1, mayo-junio, 55-58.

8. MARAÑÓN Y POSADILLO, G. (1934a): "Reumatismos metabólicos", lección segunda, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, segunda edición revisada y aumentada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 33; MARAÑÓN, G. (1934b): "Vocabulario de la terminología reumática", en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, segunda edición revisada y aumentada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 269-274; MARAÑÓN, G. (1946): Manual de diagnóstico etiológico, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 431; PETIT (1802): Tratado de las enfermedades de los huesos (en el que se

trata de los aparatos y máquinas más útiles para curarlas), tercera edición, imprenta de la viuda e hijo de Marín, Madrid, 1; MARAÑÓN, G. (1979a), 85.

9. LE GENDRE, P. (1891): "Troubles et maladies de la nutrition", en: CHARCOT et coll: Traité de Médecine, tome I, G. Masson, Editeur, Libraire de l'Académie de Médecine, Paris, 248 y 311; EBSTEIN, W. (s.a.): "Gota, artritis úrica (ó mejor, urática)", en capítulo XII, en: EBSTEIN, W. y SCHWALBE, J.: Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica, tomo V, José Espasa, Editor, Barcelona, 613; MARAÑÓN (1916): Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición, 1ª edición, Librería Gutenberg, Madrid, 370; MARAÑÓN, G. (1930): "Endocrinología. Enfermedades de las glándulas de secreción interna", en: HERNANDO, T., MARAÑÓN, G. y col: Manual de medicina interna, segunda edición, Ruiz Hermanos, editores, Madrid, 11; ENRÍQUEZ de SALAMANCA (1928): "El artritismo", España Médica, año XIX, número 536, 1-3 y número 537, 1-3; FALTA, W. (1930): Tratado de las enfermedades de las glándulas de secreción interna, versión directa de la segunda edición alemana, Editorial Labor S.A., Barcelona, 98-99; BONILLA, E. (1934): "Artritismo y Endocrinología", La Medicina Ibero, año XVIII, número 856, tomo XXVIII, volumen I, 7 de abril, 438-441; ASCHNER, B. (1948): Tratamiento de la artritis y del reumatismo en la práctica general, Editorial Médico-Quirúrgica, Buenos Aires, 112-113, 115 y 167-168; SMITH, C.J. (1956): "Gota", capítulo XLI, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A. Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 752; ROTÉS QUEROL, J. (1957): "Tratamiento de las enfermedades reumáticas del aparato locomotor", en: PEDRO-PONS, A.; SORIANO JIMÉNEZ, M. y col: Guía y formulario de Terapéutica Clínica, Ediciones Daimon, Barcelona, 24; WEISS, T.E. and SEGALOFF, A. (1959): Gouty Arthritis and Gout, Charles C Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, 8; ROMERO, E. (1963): "Fisiopatología del ácido úrico", capítulo 30, en: ROMERO, E.: Patología general y fisiopatología, tomo II, segunda edición, Editorial Paz Montalvo. Gráficas Lafalpoo, Madrid-Valladolid, 283; MARAÑÓN, G. (1940a): Nuevos problemas clínicos de las secreciones internas, Ediciones Afrodisio Aguado, Madrid, 218;

THANNHAUSER, S.J. (1932): Tratado de metabolismo y enfermedades de la nutrición, traducción de la primera edición alemana, por J. Sopeña Boncompte e I. Bofill, Editorial Labor S.A., Barcelona, 203, 206, 209; RODA PÉREZ, E. y ORBANEJA, J.G. (1947): "Contribución al conocimiento clínico y patogénico de la *calcinosis universalis*. Consideraciones sobre un caso", Revista Clínica Española, tomo XXVI, Número 2, 31 de julio, 113-117; BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1972): Reumatología Clínica, Editorial Oteo, Madrid, 709; BERGADÁ, F. (1956): "Procesos metabólicos de afectación óseo-articular", en: VARIOS AUTORES: Colección Española de Monografías Médicas, volumen 211, Ediciones B y P, Barcelona, 24-29; HARKAVY, J. (1949): "Allergy in gout", J.A.M.A., volume 139, number 2, January, 75-80.

10. MARAÑÓN, G. (1934c): "Reumatismos sintomáticos. (Continuación)", lección séptima, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, segunda edición revisada y aumentada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 169-170; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939), 305-313; LABBÉ, M. (1927): "Maladies de la nutrition", en: BEZANÇON, F. et coll: Précis de Pathologie Médicale, tome VI, deuxième édition revue, Masson et Cie, Editeurs, Paris, 754; GUDZENT, F. (1929), 139.

11. GUDZENT, F. (1929), 147-148; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954): Maladies des os et des articulations. Editions Médicales Flammarion, Paris, 997; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939), 286-297.

12. MARAÑÓN Y POSADILLO, G. (1918): "Posición de la Endocrinología en la Medicina General", en: VARIOS AUTORES: Conferencia de Extensión de Cultura Médica, curso 1917-1918, Real Academia Nacional de Medicina, Imprenta del Sucesor de Enrique Teodoro, Madrid, 212; LESCHKE, E. (1932), 169-170; MARAÑÓN, G. (1935a): "Factores patogénicos de la gota", en: MARAÑÓN, G.: Apuntes de Endocrinología, curso 1934-35, s.l., 35, tomados por el alumno Pelayo Segovia

Villarreal, terminados de escribir el 13 de abril de 1935; MARAÑÓN, G. (1937a): "Poliartritis mixta (gota e infección) adulto y diagnóstico diferencial", en: Problemas clínicos de los casos fáciles, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 39; MARAÑÓN, G. (1936a): "Poliartritis mixta (gotosa e infecciosa) del adulto y su diagnóstico diferencial", El Siglo Médico, año ochenta y tres, tomo 97, Núm. 4296, sábado 11 de abril, 362-365.

13. MARAÑÓN, G. (1951a): "Reumatismo gotoso", lección IX, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 177 y 186-188; CHARCOT, J.M. (1883): Lecciones clínicas sobre las enfermedades de los viejos y las enfermedades crónicas, imprenta de Enrique Teodoro, Madrid, 106-113; COHEN, H. (1957): "Gota", capítulo XIV, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, versión española de la 2ª edición original, Editorial Alhambra, S.A., Madrid, 380-384; MARAÑÓN (1937b): Climaterio de la mujer y del hombre, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 99; MARAÑÓN (1931): Estudios de fisiopatología sexual, Manuel Marín, Editor, Barcelona, 221, 239; MARAÑÓN (1932a): "Espina orgánica y espina humoral", Anales de la Academia Médico-Quirúrgica Española, año XIX, tomo XIX, 666-667, el mismo año en la Gaceta Médica Española, año VII, número 73, 35; MARAÑÓN, G. (1932b): "Estado actual del problema del reumatismo", ponencia, en: Libro de las Jornadas Médicas Aragonesas, Zaragoza, extracto 299-P, también el mismo año como "Concepto actual del Reumatismo", ponencia, en: Libro de las Jornadas Médicas Aragonesas, Industrias Gráficas Alfredo Uriarte, Zaragoza; MARAÑÓN (1933a): "Radiculitis por espondilitis mixta, gotosa e infecciosa", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, número 8, año XIV, número 612, 220-222, también el mismo año en La Medicina Ibera, año XVII, número 808, tomo XXVII, volumen I, 6 de mayo, 654; PARDO (1934): "Hiperuricemias involutivas", Gaceta Médica Española, año VIII, número 91, 417, también el mismo año en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVII, número 2, año XV, número 658, 44-45, y asimismo en La Medicina Ibera, año XVIII, número 849, tomo XXVIII, volumen I, 17 de febrero, 205-206, sesión clínica celebrada en el Instituto de Patología Médica del Dr. Marañón,

en el Hospital General de Madrid, el 20 de mayo de 1933; THOMSON, F.G. y GORDON, R.G. (1929): Las enfermedades reumáticas crónicas. Diagnóstico y tratamiento, Manuel Marín, Editor, Imprenta Clarasó, Barcelona, 113; GILSANZ, V. (1959): "Gota", Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, 1957-1958, tomo III, Industrias Gráficas España, S.L., Madrid, 167-179; STEINBROCKER, O. (1946): "Gota", capítulo VIII, en: STEINBROCKER, O. y KUHNS, J.G.: Las artritis en la práctica moderna, traducido por el Dr. Pedro Barceló, primera edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona-Buenos Aires, 156; BACH, T.F. (1949): "Gota", capítulo XVI, en: BACH, T.F. y col: Artritis y enfermedades afines, Editorial R.A.D.A.R., Madrid, 245-247.

14. MARAÑÓN (1935a), 35-36; MARAÑÓN (1937b), 223; MARAÑÓN, G. (1937a), 43; MARAÑÓN (1956): "Estado actual del problema del climaterio", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen XI, número 11, noviembre, 317-323; MARAÑÓN, G. (1957): "Estado actual del problema del climaterio", Gaceta Médica Española, año XXXI, Núm 1, febrero, 49-53; RICHET, Ch. y MARAÑÓN, G. (1942): Alimentación y regímenes alimentarios, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 280; MARAÑÓN, G. (1946), 587; MARAÑÓN (1951b): "Papel defensivo del tiroides sobre el organismo", en: Apuntes de las Lecciones de la Cátedra de Endocrinología, s/l, 185; MARAÑÓN, G. (1951c), 114-115; MARAÑÓN, G. (1957): "Algunos aspectos del problema de la gota", Revista Ibérica de Endocrinología, tomo IV, número 19, 78-86.

15. MARAÑÓN, G. (1940a), 218; LESCHKE, E. (1932), 169-170; COPEMAN, W.S.C. (1964), 3-5; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939), 305-313; GUDZENT, F. (1929), 148-149; CONDE GARGOLLO, E. (1951): Reumatismo. (Folleto para médicos), Gráficas González, Madrid, 56-57; ENRÍQUEZ DE SALAMANCA (1928), 1-3; MARAÑÓN, G. (1951a), 167; MARAÑÓN, G. (1916), 370; MARAÑÓN, G. (1918), 244; MARAÑÓN (1929): "Tratamiento hidromineral de las enfermedades de la nutrición y de las secreciones internas", Revista Clínica de Bilbao, año IV, tomo IV, núm. 7, 343,

conferencia leída en el Paraninfo del Instituto, con motivo del Viaje de Estudios Médicos, el 17 de julio de 1929, también el mismo año en El Siglo Médico, tomo 84, 2ª semana, 175-179 y 202-205; MARAÑÓN, G. (1933b): "Concepto del reumatismo crónico deformante", El Siglo Médico, T. 92, 2ª semana, 473-474, también el mismo año en los Anales de la Academia Nacional de Medicina, Cuaderno cuarto, Tomo LIII, 614-623; MARAÑÓN (1933c): "El problema del reumatismo crónico", La Medicina Ibero, año XVII, número 837, tomo XXVII, volumen II, 23 de noviembre, 714-715, también el mismo año en la Gaceta Médica Española, año VII, número 87, diciembre, 164; MARAÑÓN, G. (1934d): L'Age critique. (Etude pathogénique et clinique), Librairie Félix Alcan, Paris, 203.

16. LUFF, A.P. (1907): Gout, ed.3, Wood, New York, 144; TALBOTT, J.H. (1940): "Serum urate in relatives of gouty patients", The Journal of Clinical Investigation, 19, 645-648; SMYTH C.J., COTTERMAN, C.W. and FREYBERG, R.H. (1948): "The genetics of gout and hyperuricemia; an analysis of 19 families", The Journal of Clinical Investigation, 27, 749-759; STECHER, R.M., HERSH, A.H. and SOLOMON, W.M. (1949): "Heredity of gout and its relationship to familial hyperuricemia", Annals of Internal Medicine, 31, 595-614; WILSON, D., COLLINS, D.H. and MASON, R.M. (1951): "Discussion: gout", Proceedings of the Royal Society of Medicine, 44, 285-292; COPEMAN, W.S.C. (1955): Textbook on Rheumatic Diseases, ed. 2, Livingstone, Edinburgh and London, 405; MARAÑÓN (1913): "La herencia en endocrinología", Revista Clínica de Madrid, V, 363-366; MARAÑÓN, G. (1933a), 221; PARDO (1934), 205; MARAÑÓN, G. (1937 b), 215; MARAÑÓN, G. (1946), 431; MARAÑÓN, G. (1968), 629-636; MARAÑÓN, G. (1936b): "Esclerosis general involutiva y constitución asténica", El Siglo Médico, tomo 97, número 4294, sábado 28 de marzo, 310-314; MARAÑÓN (1937a): "Esclerosis general involutiva y constitución asténica", en: MARAÑÓN, G.: Problemas clínicos de los casos fáciles, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 41 y 43; MARAÑÓN, G. (1951a), 178; GUDZENT, F. (1929), 129-130; MARAÑÓN, G. (1940a), 218; FISCHER, A. (1935): Reumatismo y afecciones análogas, Editorial Labor, S.A., Barcelona, 155; MARAÑÓN, G. (1934a), 35 y 42; JIMÉNEZ DÍAZ, C.

(1939), 304.

17. MARAÑÓN, G. (1933b), 619; MARAÑÓN (1979a), 85; MARAÑÓN, G. (1916), 339; MARAÑÓN, G. (1918), 39; MARAÑÓN, G. (1922): Problemas actuales de la doctrina de las secreciones internas, Ruiz Hermanos, Editores, Madrid, 231; FARRERAS VALENTÍ, P. (1945): "La terapéutica general y especial de las principales enfermedades reumáticas. Reumatismo poliarticular agudo, artritis y artrosis crónicas", Revista Clínica Española, tomo XVI, Número 5, 15 de marzo, 374-383; COSTE, F.; GALMICHE, P. y PIGUET, B. (1951): "Action therapeutique de l'ACTH et de la Cortisone dans la goutte", extrait de la Revue du Rhumatisme, 18 année, n° 4, avril, 1-9; MARAÑÓN, G. (1957), 77-87; MARAÑÓN, G. (1951a), 188; MARAÑÓN, G. (1918), 148; MARAÑÓN, G. (1919): La edad crítica. (Estudio biológico y clínico), Biblioteca selecta de Medicina Contemporánea, Sociedad Española de Publicaciones Médicas. Imp. del sucesor de E. Teodoro, Madrid, 260-261; MARAÑÓN, G. (1922), 199; MARAÑÓN, G. (1929), 338; MARAÑÓN, G. (1940b): "Los trastornos dentarios de origen endocrino", en: Estudios de Endocrinología, segunda edición, Espasa-Calpe S.A., 249; MARAÑÓN, G. (1937c): "Odontología y Endocrinología", conferencia en la Facultad de Odontología de Montevideo, 12 de abril, Montevideo, s/n; MARAÑÓN, G. (1938): "Odontologie et Endocrinologie", The Journal of The American Dental Club, 6th year, Number 4, february, París, 8-21; MARAÑÓN, G. (1939a): Endocrinologie et Odontologie, colección: La Bouche et les Dents, section I, fich. 27 (270), Bruxelles, s/n; MARAÑÓN, G. (1951a), 185; MARAÑÓN (1953a): "Crisis gotosa suscitada por el tratamiento tiroideo", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VIII, número 8, agosto, 145-146, también el mismo año en la Gaceta Médica Española, año XXVII, número 12, diciembre, 925-926; MARAÑÓN (1956): "Los reumatismos endocrinos", Clínica y Laboratorio, tomo LXII, año XLI, número 364, 16; MARAÑÓN, G. (1957), 85-86; MARAÑÓN, G. (1934a), 39.

18. MARAÑÓN (1929a): "Tratamiento hidromineral de las enfermedades de la nutrición

y de las secreciones internas", Revista Clínica de Bilbao, año IV, tomo IV, número 7, 337 y 339; MARAÑÓN, G. (1936c): "Sobre la adiposidad climatérica", Anales de Medicina Interna, V, 9, 842; VAGUE, J. (1988): "Marañón, y su lugar en la historia de la Endocrinología"; en: VARIOS AUTORES: Marañón, actualidad anticipada, EUDEMA, S.A., Madrid, 35; KISCH, E.H. (1915): La vida sexual de la mujer. Considerada desde el punto de vista fisiológico, patológico e higiénico, versión española de la segunda edición alemana, Perlado Páez y Compañía, Editores, Madrid, 549; LOCKIE, L.M. and HUBBARD, R.S. (1934): "The Effect of a High Fat Diet on Four People with Gout", J.A.M.A., volume 103, number 24, dec. 15, 1883-1884; JUDERÍAS, A. (1960): Idearium de Marañón, Editorial Cultura Clásica y Moderna, Madrid, 247; MARAÑÓN, G. (1968), 629-636; MARAÑÓN, G. (1979 b): "El destierro de Garcilaso de la Vega", en: MARAÑÓN, G.: Españoles fuera de España, séptima edición, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 67; MARAÑÓN, G. (1954a): "Características de la patología endocrina en España", Revista Ibérica de Endocrinología (Órgano de las Sociedades Portuguesa y Española de Endocrinología), tomo I, núm. 1, enero-febrero, 41-65, es una conferencia de clausura del IV Congreso Internacional de Higiene y Medicina Mediterráneas, Barcelona, septiembre de 1953; MARAÑÓN, G. (1934e): "Intervención de las secreciones internas de las glándulas sexuales en la génesis de la gota", Gaceta Médica Española, año VIII, número 93, 538, el mismo año en La Medicina Ibera, año XVIII, número 863, tomo XXVIII, vol. 1, 696-697, e igualmente como: "Intervención de la secreción interna sexual en la génesis de la gota", El Siglo Médico, tomo 93, número 4197, 570-571; MARAÑÓN, G. (1934f): "Secreción interna del ovario y gota", Anales de la Academia Nacional de Medicina, Tomo LIV, cuaderno 2º, abril-junio, 303-307; MARAÑÓN e IBÁÑEZ, J. (1934b): "Secreción interna del ovario y gota", Anales de Medicina Interna, III, 12, 1144 y 1146, también el mismo año en los Anales de la Academia Nacional de Medicina, tomo LIV, cuaderno 2º, abril-mayo-junio, 303-307, también la versión francesa como: MARAÑÓN, G. e IBÁÑEZ, J. (1934a): "Les sécrétions internes ovariennes et la goutte"; MARAÑÓN, G. (1946), 431; MARAÑÓN, G. (1951a), 180 y 182; MARAÑÓN, G. (1979a), 88; MARAÑÓN, G. (1918), 95, 97 y 99; MARAÑÓN, G. (1931), 221 y 239; MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1956): "Acromegalia y gota", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen XI, núm 7,

149-150; ROMERO, E. (1963), 278; BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1972), 464; MARAÑÓN, G. (1953b): El crecimiento y sus trastornos, Espasa-Calpe, Madrid, 64; ROSENBERG, E.F. (1941): "Gout and male pseudohermaphroditism; case report", Annals of the Rheumatic Diseases, 2, 273-278; MARAÑÓN (1956), 16 y 18; MARAÑÓN (1935a), 35-36; RICHET y MARAÑÓN (1942), 280; MARAÑÓN (1951c): "Gota. Formas clínicas. Factores etiológicos y patogénicos de la gota. Tratamiento", en: MARAÑÓN, G.: Apuntes de las lecciones de la Cátedra de Endocrinología, sin más datos, 115; MARAÑÓN, G. (1957), 82-83, 86; TALBOTT, J.H. (1943): "Gout", Oxford Loose-Leaf Medicine, 4, 79-130; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951): "Enfermedades del aparato locomotor", en: PEDRO-PONS, A. y col: Tratado de Patología y Clínica Médicas, tomo III, primera edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 934-935; MARAÑÓN, G. (1937a), 41; MARAÑÓN (1937b), 19, 214, 216 y 219; MARAÑÓN, G. (1939b): "La Goutte Climaterique", Revue du Rhumatisme, 3, 534, réunion de la Ligue Française contre le Rhumatisme, 2 mars, 1939, Paris; MARAÑÓN (1956), 16.

19. MARAÑÓN, G. (1934a), 42.

20. MARAÑÓN, G. (1951a), 183; LE GENDRE (1891), 311; MOURIQUAND, G. et BLANC-PERDUCET (1922): "Goutte", en: SERGENT, E. et coll: Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée, tome XXIII, A. Maloine & Fils, Editeurs, Paris, 329-433; LESCHKE, E. (1932), 171; ENRÍQUEZ de SALAMANCA (1928), 536, 1-3; MARAÑÓN, G. (1934a), 36 y 39; KRETSCHMER, E. (1923): "Genio y figura", Revista de Occidente, tomo I, julio-agosto-septiembre, 161-174; MARAÑÓN, G. (1940a), 198, 219; JUDERÍAS, A. (1960), 561.

21. MARAÑÓN, G. (1951a), 184; MARAÑÓN, G. (1979a), 94.

22. MARAÑÓN, G. (1934a), 46; MARAÑÓN, G. (1931), 221; MARAÑÓN y JIMENA (1933d): "Casuística reumática", La Medicina Ibera, año XVII, núm. 840, tomo XXVII, vol. II, 837-838, también el mismo año en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, año XIV, núm. 650, tomo XXXVI, núm 46, 18 de noviembre, 1311-1312; y en 1934 en Gaceta Médica Española, año VIII, nº 88, enero, 210-211; BALCELLS, A. (1988): "Repercusión de la obra clínica del profesor Marañón", en: VARIOS AUTORES: Marañón, actualidad anticipada, EUDEMA, S.A., Madrid, 42; BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1989): Sinopsis de reumatología y su entorno (De la clínica al tratamiento), primera edición, España, 291.

23. MARAÑÓN, G. (1950): Crítica de la Medicina dogmática, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 93; MARAÑÓN, G. (1952a): "Crítica de la Medicina Dogmática", Gaceta Médica, Guayaquil, año VII, nº 1, enero-febrero, 17; MARAÑÓN, G. (1952b): "Critique de la médecine dogmatique", La Presse Médicale, 60 année, 48, 12 juillet, 1053-1055.

24. MARAÑÓN (1919), 258; MARAÑÓN, G. (1935), 35; MARAÑÓN (1939b), 532; MARAÑÓN, G. (1951c), 114; MARAÑÓN, G. (1969): La Medicina y nuestro tiempo, cuarta edición, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 131; MARAÑÓN, G. (1957): "Algunos aspectos del problema de la gota", Revista Ibérica de Endocrinología, tomo IV, número 19, enero-febrero, 77-87; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 934; SMITH, C.J. (1956), 750-753; MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1958): "Dificultades en el diagnóstico de la gota", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen XIII, núm 10, octubre, 280-283, también como MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1959): "Dificultades en el diagnóstico de la gota", Gaceta Médica Española, año XXXIII, núm. 3 (390), marzo, 104-106; MARAÑÓN, G. (1951a), 168; LANGLE (1796): Voyage en Espagne, cinquième édition, Imprimerie de Beauvais, Paris, 218; COHEN, H. (1957), 379; BARCELÓ, P. y SANS SOLÁ, L. (1953): "Consideraciones estadísticas sobre 252 casos de gota", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, año IX,

tomo 5, número 2, 64-71.

25. CHARCOT, J.M. (1883), 34-35, 60-63, 68-70; LE GENDRE (1891), 475-483.

26. NOORDEN, C. von (1914): "Tratamiento de las enfermedades de los cambios nutritivos", capítulo IV, en: KRAUSE, P.; GARRÉ, C. y col: Tratado de terapéutica general y aplicada para médicos y estudiantes, tomo III, Manuel Marín, Editor, Sociedad Anónima La Neotipia, Barcelona, 323, 333, 335-336; MOURIQUAND, G. et BLANC-PERDUCET (1922), 346-369, 404; NÓVOA SANTOS, R. (1927): Manual de Patología General, tomo primero, cuarta edición revisada y puesta al día, Tipografía El Eco de Santiago, Santiago, 446-447; RODRÍGUEZ PINILLA, H. (1927): "El pasado y el presente de la hidrología médica española", en: Guía Oficial de los establecimientos balnearios y aguas medicinales de España, S.A. Editorial, Madrid, 12 y 15; LABBÉ, M. (1927), 755-760; LESCHKE (1932), 171, 173, 174; GUDZENT, F. (1929), 21-32; STONE, K. (1947): Diseases of the joints and rheumatism, William Heinemann Medical Books-Ltd., London, 138-140; COHEN, H. (1957), 368-375; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954), 1016-1017d; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939), 325, 331-332; GARCÍA AYUSO, J. (1942): Tratado Completo de Hidrología Médica, Climatología y Legislación balnearia, Instituto Editorial Reus, Centro de Enseñanza y Publicaciones (S.A.), Madrid, 290; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 937-940; WEISS, T.E. and SEGALOFF, A. (1959), 5.

27. MARAÑÓN, G. y TAPIA, M. (1923): "Sobre las artritis de origen dentario. Su concepto médico, su lugar en la clasificación de las artropatías y su tratamiento", Revista Española de Medicina y Cirugía, año VI, núm. 65, noviembre, 632 y 645; MARAÑÓN, G. (1934a), 46-51; MARAÑÓN, G. (1935a), 37; MARAÑÓN, G. (1939c): "Enfermedades del metabolismo de las albúminas. Gota", capítulo XXV, en: MARAÑÓN, G.: Manual de las enfermedades endocrinas y del metabolismo, librería

Hachette S.A., Buenos Aires, 302; MARAÑÓN, G. (1946), 431-433, 519; MARAÑÓN, G. (1951d): "Concepto, historia, importancia social y clasificación de los reumatismos", en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 5; MARAÑÓN, G. (1951a), 168, 172 y 174; MARAÑÓN, G. (1951c), 113; MARAÑÓN, G. (1939b), 533; MARAÑÓN, G. (1935b): Ginecología endocrina, primera edición, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 101-104; MARAÑÓN, G. (1932c): "Acrocyanose et glandes génitales", *extrait du Congrès français de Médecine, XXIIe session, Paris, 160-173*; MARAÑÓN, G. (1936b), 310-314; MARAÑÓN, G. (1937a), 22; MARAÑÓN, G. (1937b), 214-215, 217 y 222; MARAÑÓN, G. (1956), 321; MARAÑÓN, G. (1956), 18; MARAÑÓN, G. (1957), 82; MARAÑÓN, G. (1969), 131.

28. MARAÑÓN, G. (1951a), 171; GUDZENT, F. (1929), 22-23; MARAÑÓN, G. (1953b), 64; MARAÑÓN, G. (1979a), 88.

29. PARDO (1934), 205-206.

30. LESCHKE, E. (1932), 173; MARAÑÓN, G. (1934a), 48; ANÓNIMO (1925): "Trabajos analizados: F. Turan (1925): "El diagnóstico precoz de la gota atípica y de la diátesis gotosa", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XX, núm. 11, año VI, núm. 223, 498.

31. MARAÑÓN, G. (1946), 432, 519 y 521; MARAÑÓN, G. (1934a), 51; MARAÑÓN, G. (1969), 130.

32. MARAÑÓN, G. (1946), 432; MARAÑÓN (1934d), 200-201; MARAÑÓN, G.

(1935b), 266; MARAÑÓN, G. (1936b), 310-314; MARAÑÓN, G. (1937a), 22; MARAÑÓN, G. (1957), 82.

33. MARAÑÓN, G. (1935b), 276.

34. MARAÑÓN, G. (1933d): "Patogenia del pie doloroso climatérico", Gaceta Médica Española, año VIII, número 87, diciembre, 159, también el mismo año en La Medicina Ibera, tomo XXVII, volumen 2, diciembre, 750-751, y de igual manera en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, año XIV, núm. 648, noviembre, 1255; MARAÑÓN, G. (1931), 222, 264; MARAÑÓN (1972), 94, 97, 220; MARAÑÓN, G. (1933e): "Patología médica del pie plano", Anales de la Academia Nacional de Medicina, año LIII, cuaderno primero, primer trimestre, marzo, 136-145, también el mismo año en Crónica Médica, año XXXVII, número 793, época III, número 64, 249-256, así como resumen de la conferencia escrita en Crónica Médica por V. Peset y Llorca, abril, 1-8, y asimismo en La Medicina Ibera, tomo XXVII, volumen 2, 12 agosto, 238-239; MARAÑÓN, G. y MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1929): "Espondilitis gotosa", La Medicina Ibera, año XIII, número 630, tomo XXV, volumen II, 7 diciembre, 616; MARAÑÓN, G. (1918), 95, 97, 99; MARAÑÓN, G. (1919), 258-259; MARAÑÓN, G. (1931), 221 y 239; MARAÑÓN, G. (1932a), 667; MARAÑÓN, G. (1933a), 221; MARAÑÓN e IBÁÑEZ (1934b), 1144; MARAÑÓN, G. (1937a), 39, 42, 111; MARAÑÓN, G. (1939b), 532-533; MARAÑÓN, G. (1946), 519, 521; MARAÑÓN, G. (1951c), 114; MARAÑÓN (1935b), 102, 104, 276; MARAÑÓN (1936b), 313; MARAÑÓN, G. (1937a), 22; MARAÑÓN, G. (1937b), 214-215, 222; MARAÑÓN, G. (1956), 321; MARAÑÓN (1957), 82; MARAÑÓN, G. (1969), 131; MARAÑÓN, G. (1918), 95, 97, 99; MARAÑÓN, G. (1927): "Prädiabetische Zustände", en: SZONDI, L. et al: Abhandlungen aus den Grenzgebieten der Inneren Sekretion. Heft: 5, Wissenschaftliche Verlagsbuchhandlung, Rudolf Novak & Comp., Budapest, 32; MARAÑÓN, G. (1931), 237, 239-240; MARAÑÓN, G. (1954b): "Nuevas observaciones sobre la nictalgia parestésica", Boletín del Instituto de Patología Médica, vol. IX,

número 12, diciembre, 226-228; MARAÑÓN, G. (1953c): "La acroparestesia dolorosa nocturna", Galicia Clínica, año XXV, núm. 3, marzo, 260-263; MARAÑÓN, G. (1988), 223; MARAÑÓN, G. (1972a), 95; MARAÑÓN, G. (1972b): "Estado actual del problema del climaterio", en: MARAÑÓN, G.: Obras Completas, tomo IV, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 963-970; MARAÑÓN, G. (1929b): "Artritis y lipomatosis unilateral de la rodilla", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, volumen III, 1927-28, Madrid, 178.

35. MARAÑÓN, G. (1956), 317-323; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939), 317-319; STONE, K. (1947), 139 y 141; GUDZENT, F. (1929), 37, 48 y 150; MARAÑÓN, G. (1946), 171; CASTILLO DE LUCAS, A. (1968): "Las manos en la persona y en las obras de Marañón", Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, tomo LXXXV, cuaderno tercero, 347; MARAÑÓN, G. (1927): "Un caso de gota con tofos colosales". Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, curso 1926-27, año II. Imprenta Viuda e Hijos de Jaime Ratés, Madrid, 47-48.

36. GUDZENT, F. (1929), 131; MARAÑÓN, G. (1946), 432; ROMERO, E. (1963), 278.

37. LESCHKE, E. (1932), 169-171; LABBÉ, M. (1927), 669-770; GUDZENT, F. (1929), 114-126, 150; NÓVOA SANTOS (1927), 445; HENCH, P.S. (1939): *Communication to the Sixth Annual Meeting, The American Rheumatism Association, St. Louis, 15 Mayo 1939*, J.A.M.A., 113, 1065; BAUER, W. (1943): "Medical progress: diagnosis of gout", New England Journal of Medicine, 229, 583-590; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER (1951), 94; WEISS y SEGALOFF (1959), 100; COHEN, H. (1957), 414; NOORDEN, C. von (1914), 333.

38. MARAÑÓN, G. (1929c): Manual de las enfermedades del tiroides, Manuel Marín, Editor, Barcelona, 60; MARAÑÓN e IBÁÑEZ (1934b), 1144; MARAÑÓN e IBÁÑEZ (1934a), 631; MARAÑÓN, G. (1934e), 538.

39. THOMSON, F.G. y GORDON, R.G. (1929), 111; MARAÑÓN, G. (1961): Manual de diagnóstico etiológico, undécima edición, corregida y aumentada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 584.

40. LESCHKE, E. (1932), 172; STONE, K. (1947), 142; COHEN, H. (1957), 393; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954), 998 y 1008; MARAÑÓN, G. (1934a), 38; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939), 305; MARAÑÓN, G. (1937a), 22, 41-42; NOORDEN, C. von (1914), 324; CHAUFFARD (1922): "El síndrome humoral de la gota", La Medicina Ibero, año VI, tomo XVI, volumen I, núm. 239, 3 de junio, 544; MOURIQUAND, G. et BLANC-PERDUCET (1922), 405; HAZARD, R. (1925): "Análisis de las orinas", en: SERGENT, E. y col: Técnica clínica médica y semiología elementales, cuarta edición española, Modesto Usón, editor, Barcelona, 596-597; THANNHAUSER, S.J. (1932), 226; HORSTERS, H. (1941): "Alteraciones del metabolismo", en: HORSTERS, H.: Manual de diagnóstico clínico, tercera edición refundida y completada, versión española por el Dr. P. Farreras, Ediciones de la Sección Científica Bayer, Artes Gráficas Martí y Marí, Barcelona, 359; STEINBROCKER, O. (1946), 157; CHABÁS, J. (1957a): "Dishepatía y dismetabolía reumatógenas", Gaceta Médica Española, año XXXI, núm. 4 (367), abril, 143-151; WEISS and SEGALOFF (1959), 76; MARAÑÓN, G. (1933a), 221; MARAÑÓN, G. (1935a), 36-37; PARDO, J.M., CONDE GARGOLLO y VAN BAUMBERGHEN (1936): "Hiperuricemias", Anales de Medicina Interna, tomo V, número 3, marzo, 281-283; MARAÑÓN, G. (1946), 587-588; MARAÑÓN, G. (1939b), 533; MARAÑÓN, G. (1951c), 115; MARAÑÓN, G. (1956), 320; MARAÑÓN, G. (1957), 79; ROTÉS QUEROL, J. (1957), 115; MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1958), 280-283; MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1959), 104-106; ROMERO (1963), 277; MARAÑÓN, G. (1936a), 313.

41. CHARCOT, J.M. (1883), 49-50; LE GENDRE (1891), 485-486; FISCHER, A. (1935), 150.
42. CHARCOT, J.M. (1883), 45; MARAÑÓN, G. (1935a), 36; MARAÑÓN, G. (1957), 78.
43. MARAÑÓN, G. (1933a): "Radiculitis por espondilitis mixta, gotosa e infecciosa", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, núm. 8, año XIV, núm. 612, 220-222; MARAÑÓN, G. y col (1951a), 175.
44. GILSANZ, V. (1959), 172; MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1958), 280-283; MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1959), 104-106; SMITH (1956), 770-771; ELENEVSKIY, K.F.; MUSYCHENKO, P.I. and REZNITSKAYA, E.Ya. (1933): "Calcium Gout", Ortopediya i Traumatologiya, Kharkov, N° 3, 7, 37; GUDZENT, F. (1929), 48-54; STONE, K. (1947), 142; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954), 1002-1005c; MARAÑÓN, G. (1927), 47-48; HUBER, S. von (1896): "Zur Verwertung der Röntgen-strahlen und Gebiete der inneren Medizin", Deutsche medizinische Wochenschrift, 22, 182-184; McCARTY, E.D. (1920): "X-ray studies in gout", Am.J.Roentgenol., 7, 451-459; McCLURE, C.W. (1920): "Gout; a report of 13 cases with tophi and remarks on the symptomatology, metabolism and therapy", M.Clin.North America, 3, 957-998; TAYLOR, G.D. et al (1936): "Roentgenologic observations on various types of chronic arthritis", Archives of Internal Medicine, 57, 979-998; FISCHER, A. (1935), 152; STEINBROCKER, O. y KUHNS, J.G. (1946), 164; ROSENBERG, E.F. and ARENS (1947): "Gout; clinical, pathologic and roentgenographic observations", Radiology, 49, 169-176.

45. MARAÑÓN, G. (1932), 667; MARAÑÓN, G. (1933a), 221-222.

46. MARAÑÓN, G. y col (1951a), 175; MARAÑÓN, G. (1935a), 37; MARAÑÓN, G. (1937a), 43; MARAÑÓN, G. (1939b), 533; MARAÑÓN, G. (1946), 171; MARAÑÓN, G. (1933d), 159.

47. CHARCOT, J.M. (1883), 190; LOVETT, R.W. y NICHOLS, E.H. (1911): "Cirugía de las articulaciones", capítulo XXV, en: KEEN, W.W. y col: Cirugía. Tratado teórico-práctico de patología y clínica quirúrgicas, tomo II, Salvat y Compañía, S. en C., Editores, Barcelona, 312; SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articolare cronico, Successori Marelli, Pavia, 446; FISCHER, A. (1935), 157; THANNHAUSER (1932), 225; MATTHES, M. y CURSCHMANN, H. (1937): Diagnóstico diferencial de las enfermedades internas, cuarta edición, Editorial LABOR, S.A., Talleres Gráficos Ibero-Americanos, S.A., Barcelona, 801-807; RODRÍGUEZ MIÑÓN, J.L. (1945): "Tratamiento de la gota", Revista Clínica Española, tomo XVIII, núm. 6, 420.

48. MARAÑÓN, G. (1913), 363-366; MARAÑÓN, G. (1922), 231; MARAÑÓN, G. (1929a), 337-339; HERNANDO y MARAÑÓN (1930), 11; MARAÑÓN, G. (1934d), 201; MARAÑÓN e IBÁÑEZ (1934b), 1144 y 1146; MARAÑÓN, G. (1934e), 538.

49. MARAÑÓN, G. (1935a), 37; MARAÑÓN, G. (1946), 432-433, 587-588; MARAÑÓN, G. (1957), 79 y 84.

50. CHARCOT, J.M. (1883), 49-50; LE GENDRE (1891), 472-490; ASCHNER, B. (1948), 303, 370, 382-384.

51. MARAÑÓN, G. (1979a), 84 y 88; LESCHKE, E. (1932), 173-176; GUDZENT, F. (1929), 67-70; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954), 1005c-1005f; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939), 333; DOLCET, L. (1956): "Ojo y reumatismo", en: VARIOS AUTORES: Colección Española de Monografías Médicas, vol. 211, ediciones B y P, Barcelona, 43-49; MARAÑÓN, G. (1935a), 37; MARAÑÓN, G. (1937a), 39 y 42; MARAÑÓN, G. (1928): "Las aortitis", Revista Española de Medicina y Cirugía, año XI, número 115, 26-28; MARTINET, A. (s.a.): Diagnóstico clínico. Exámenes y síntomas, segunda edición francesa, Hijos de J. Espasa, Editores, Barcelona, 180, 912, 923-924; SCHNITKER, M.A. and RICHTER, A.B. (1936): "Nephritis in gout", The American Journal of the Medical Sciences, 192, 241-252; TALBOTT (1943), 79-130; DECHAMBRE (1884), 234-238; FISCHER, A. (1935), 159; STEINBROCKER, O. (1946), 170; BACH, T.F. (1949), 261; MARAÑÓN, G. (1988), 227-228, 230; COOMBS, F.S. et al. (1940): "Renal function in patients with gout", The Journal of Clinical Investigation, 19, 525-535; MODERN, F.W.S. and MEISTER, L. (1952): "The kidney of gout, a chemical entity", M.Clin.North America, 36, 941-951; GUTMAN, A.B. and YU, T.F. (1957): "Renal function in gout", American Journal of Medicine, 23, 600-622, KUZELL, W.C. et al. (1955): "Some observations on 520 gouty patients", J.Chronic. Dis., 2, 645-669; TALBOTT, J.H. (1955): "Gout", J.Chronic Dis., 1, 338-345.

52. MARAÑÓN, G. (1933d), 159; GILSANZ, V. (1959), 175; WEISS and SEGALOFF (1959), 75.

53. MARAÑÓN, G. (1979a), 94, 100; JUDERÍAS, A. (1960), 637; GUDZENT, F. (1929), 160-161; LESCHKE, E. (1932), 177 y 179; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939), 335, 337-339; STONE, K. (1947), 146; LABBÉ (1927), 762; MARAÑÓN, G. (1916), 340-341; MARAÑÓN, G. (1932b), 299-P, también el mismo año como: "Concepto actual del reumatismo", publicaciones de las Jornadas Médicas Aragonesas, Industrias Gráficas. Alfredo Uriarte, Zaragoza, 1-32; RICHET y MARAÑÓN (1942), 281;

ANONYME (1949): "Queries and Minor Notes: Irregular gout and diet therapy", J.A.M.A., 140, 15, 1250; SMITH (1956), 776; ROTÉS QUEROL (1957), 25-27; GILSANZ, V. (1959), 167-179; VALLADO, F. del (1959), 449; JUDERÍAS, A. (1960), 568; MARAÑÓN, G. (1988), 222; KISCH (1915), 561; EBSTEIN (s.a.), 597; MARAÑÓN, G. (1931), 241; MARAÑÓN, G. (1934d), 316 y 324.

54. MARAÑÓN, G. (1951a), 188; MARAÑÓN, G. (1916), 341 y 374; MARAÑÓN (1918), 95 y 244; MARAÑÓN (1919), 462; MARAÑÓN, G. (1929d): "La opoterapia tiroidea como medicación mordiente", La Medicina Ibera, año XIII, número 609, volumen II, tomo XXV, 13 de julio, 55-57; HERNANDO y MARAÑÓN (1930), 51; MARAÑÓN (1931), 241; COHEN, H. (1957), 421 y 423; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954), 1018; STONE, K. (1947), 145; GUDZENT, F. (1929), 151-154; CHARCOT (1883), 49-50; NOORDEN, C. von (1914), 335; MOURIQUAND et BLANC-PERDUCET (1922), 420-422; ENRÍQUEZ DE SALAMANCA (1928), 1-3; CLOETTA, M. (1924): "Intoxicaciones por alcaloides y otras substancias vegetales", en MOHR, L. y col: Tratado de Medicina Interna, tomo décimoquinto, Editorial Saturnino Calleja, S.A., Madrid, 209-210; LESCHKE, E. (1932), 182; THANNHAUSER (1932), 257; FISCHER, A. (1935), 159; RODRÍGUEZ MIÑÓN, J.L. (1945), 421; STEINBROCKER, O. (1946), 169; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 944; LeROY STEINBERG, Ch. (1954): Arthritis and Rheumatism. The diseases and their treatment, Springer Publishing Company, Inc. New York, 211-213; MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1956), 149-150; BERGADÁ, F. (1956), 28; SMITH (1956), 775; ROTÉS QUEROL, J. (1957), 25-27; GILSANZ, V. (1959), 167-179; WEISS, T.E. and SEGALOFF, A. (1959), 168-173; POZUELO ESCUDERO, V. (1962): "Algias del climaterio", en: CASTILLO OJUGAS, A. y col: Cursillo de Clínica Hidrológica del Reumatismo (Artrosis), Cátedra de Hidrología Médica y Climatología, Facultad de Medicina, Tipografía Artística, Madrid, 61-69; EBSTEIN, W. (s.a.), 608.

55. ENRÍQUEZ DE SALAMANCA (1928), 537, 1-3; LESCHKE, E. (1932), 182;

FISCHER, A. (1935), 159; MARAÑÓN (1935a), 36 y 38; PARDO, J.M^a.; CONDE GARGOLLO y VAN BAUMBERGHEN (1936), 281-283; MARAÑÓN, G. (1937a), 42 y 45; MARAÑÓN, G. (1937d): "El diagnóstico del lumbago y los estados afines", en: MARAÑÓN, G.: Problemas clínicos de los casos fáciles, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 118; MARAÑÓN, G. (1936d): "El diagnóstico del lumbago y los estados afines", El Siglo Médico, tomo 97, número 4307, 27 de junio, 666-670; MARAÑÓN (1937b), 350; MARAÑÓN (1939b), 533; ROMERO CALATAYUD, A. (1942): "Dos nuevos casos de ictericia por atofán", Revista Clínica Española, tomo IV, número 3, 15 de febrero, 196; FARRERAS VALENTÍ, P. (1945), 382-383; RODRÍGUEZ MIÑÓN, J.L. (1945), 421-422; MARAÑÓN (1946), 432; BACH (1949), 261; MARGOLIS, H.M. and CAPLAN, P.S. (1950): "Treatment of acute gouty arthritis with pituitary adrenocorticotropic hormone (ACTH)", J.A.M.A., volume 142, number 4, January 28, 256-258; MARAÑÓN, G. (1951c), 115; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 945-946; GIMENA, J.; BENÍTEZ DE HUELVA, A. y CABRERA, G. (1951): "Movilización del ácido úrico por los estrógenos", Tip. Sequeira, L.da, Porto, Separata de Acta Endocrinológica Ibérica, 1 (1)-13-21, 3-11; GIMENA, J.; BENÍTEZ DE HUELVA, A. y CABRERA, G. (1949): "Movilización del ácido úrico por los estrógenos. (Trabajo extractado)", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen IV, 12, 236-237; COSTE, GALMICHE y PIGUET (1951), 8; SMITH (1956), 776-777; MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1956), 149-150; BERGADÁ, F. (1956), 28; ROTÉS QUEROL, J. (1957), 25-27; GILSANZ, V. (1959), 167-179; CHABÁS, J. (1957b): "Terapéutica del reuma", Gaceta Médica Española, XXXI, 10, 376-384; WEISS, T.E. and SEGALOFF, A. (1959), 179; ROMERO, E. (1963), 278; MARAÑÓN (1953b), 64; MARAÑÓN (1934e), 538, artículo aparecido también el mismo año en El Siglo Médico, tomo 93, número 4197, 570-571, en La Medicina Ibero, año XVIII, número 863, tomo XXVIII, volumen 1, 696-697; MARAÑÓN, G. y PARDO (1935): "Les facteurs endocrines de la goutte", rapport au Congrès de Médecine d'Oran, 17 avril de 1935, s/n; MARAÑÓN (1935b), 101-104; MARGOLIS and CAPLAN (1950), 256-258; WOLFSON, W.Q. et al. (1950): "ACTH and colchicine in the clinical treatment of acute gouty arthritis; physiological considerations and review of therapeutic results in 51 attacks", J. Michigan M. Soc., 49, 1058-1064 and 1083; MARAÑÓN, G. y ARTETA,

J.L. (1954): "Histofisiología de la córtico-suprarrenal y de la prehipófisis. (Hormona corticotropa)", IV Congreso Internazionale di Terapia, Roma, settembre, 249-286; MARAÑÓN (1957), 77-87.

56. LAFORET, J. (1961): "Los síndromes y signos clínicos de Marañón", Boletín de la Sociedad de Ciencias Médicas de Las Palmas, 4, febrero, 73-78; MARAÑÓN, G. (1951a), 188; MARAÑÓN (1953b), 64; MARAÑÓN, G.; GIMENA, J. y POZUELO, V. (1951): "Nota acerca de la acción inmediata de los estrógenos sobre la calcemia", Boletín del Instituto de Patología Médica, VI, 12, 230; MARAÑÓN (1935b), 102; MARAÑÓN, G. (1916), 422; MARAÑÓN (1918), 95, 97, 244; MARAÑÓN (1919), 462; MARAÑÓN (1931), 241; MARAÑÓN, G. e IBÁÑEZ, J. (1934c): "Goutte et sécrétions internes", communication au Congrès du Rhumatisme de Moscou, avril, s/n; MARAÑÓN (1934d), 110, 113, 200 y 322; MARAÑÓN e IBÁÑEZ (1934a), 631; MARAÑÓN e IBÁÑEZ (1934b), 1145; MARAÑÓN (1934e), 538; MARAÑÓN (1935a), 36; MARAÑÓN (1937a), 43; MARAÑÓN (1937b), 246 y 349; MARAÑÓN (1939b), 537; CANDELA PASTOR, J. (1942): "Función ovárica y procesos metabólicos", Revista Clínica Española, tomo IV, número 1, 15 de enero, 44-48; PARDO, CONDE GARGOLLO y VAN BAUMBERGHEN (1936), 281-283; MARAÑÓN (s.a.), 303-304; MARAÑÓN (1946), 588; MARAÑÓN (1951c), 115; MARAÑÓN, G. (1956), 19; MARAÑÓN (1957), 81; ROTÉS-QUEROL, J. (1960): Tratamiento actual del reumatismo, segunda edición, Jims (El Siglo XX), Barcelona, 200.

57. MARAÑÓN (1937a), 44 y 45; MARAÑÓN, G. (1915): La doctrina de las secreciones internas. Su significación biológica y sus aplicaciones a la clínica, Corona, editor, Madrid, 166; MARAÑÓN, G. (1929e): "La medicación tiroidea, mordiente terapéutico", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, volumen III, 1927-28, Madrid, 223-228, también en 1928 en La Medicina Ibera, año XII, número 559, tomo XXIII, volumen II, 97-98; MARAÑÓN, G. (1954c): "El sentido defensivo de algunas enfermedades tiroideas", Actualidad Médica, XXX, CCCLIV, XL,

299-308; MARAÑÓN (1916), 341 y 421; MARAÑÓN (1918), 244; MARAÑÓN (1919), 260 y 462; MARAÑÓN (1929a), 347; MARAÑÓN (1929c), 163-164; MARAÑÓN (1929d), 56-57; HERNANDO y MARAÑÓN (1930), 51; MARAÑÓN (1931), 241; MARAÑÓN (1935a), 36; MARAÑÓN (1937b), 349; HERNANDO, T. (1960): "El legado de Marañón a la Medicina y a los médicos españoles", *Ibys*, XVIII, 3, mayo-junio, 170.

58. MARAÑÓN (1929a), 337-338; MARAÑÓN (1931), 241; MARAÑÓN (1934d), 324; MARAÑÓN (1935a), 35, 37-38; MARAÑÓN (1937a), 45; MARAÑÓN (1937b), 246.

59. MARAÑÓN (1918), 244; MARAÑÓN y TAPIA (1923), 641; MARAÑÓN (1931), 241; MARAÑÓN (1935a), 38; MARAÑÓN (1937b), 350; MARAÑÓN (1969), 131.

60. MARAÑÓN (1918), 244; MARAÑÓN (1937b), 350.

61. MARAÑÓN (1918), 96-97, 232 y 244; MARAÑÓN (1919), 462; MARAÑÓN, G. (1929a), 337, 343, 349; MARAÑÓN (1931), 241; MARAÑÓN (1934d), 113, 324-325; MARAÑÓN (1937b), 221, 246 y 350; MARAÑÓN (1922), 255; MARAÑÓN (1935b), 286; MARAÑÓN (1935a), 35; MARAÑÓN (1957), 87.

62. KOHLRAUSCH, W. (1946): "Masaje y gimnasia médica", en: MEYER, E. y col: Técnica terapéutica para la medicina práctica, Editorial LABOR, S.A.; Talleres Gráficos de la S.G. de P., S.A., Barcelona, 335 y 336; RAMSAY STRAUB, L. (1955): "Cirugía ortopédica", capítulo II, en: CECIL, R.L. y col: Las especialidades en la práctica general, primera edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 110; RENDU, H. (1884), 238; MARAÑÓN (1918), 96-97, 232; MARAÑÓN (1919), 462; MARAÑÓN (1922), 255; MARAÑÓN, G. (1929a), 337, 343; MARAÑÓN (1931), 241; MARAÑÓN (1934d), 113, 316, 324-325; ELENEVSKIY, K.F.; MUSYCHENKO, P.I. and REZNITSKAYA, E. Ya. (1933): "Calcium Gout", Ortopediya

i Traumatologiya, Kharkov, 3, 7, 37; MARAÑÓN (1935b), 286; MARAÑÓN (1935a), 35; MARAÑÓN (1937b), 221 y 246; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 947; LeROY STEINBERG (1954), 213; MARAÑÓN (1957), 87.

63. MARAÑÓN (1935a), 38; SMITH, C.J. (1956), 776; BROWN, E.M., Jr. and EKLINTON, R. (1951): "WACTH and testosterone in gouty arthritis; preliminary report", Proc. 2nd Clin. ACTH Conf., edited by J.R.Mote, 2, 122, 239; ASCHNER, B. (1948), 292, 301-302 y 383; MARAÑÓN (1972a), 95, 97 y 244; COHEN, H. (1957), 423-425; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 941 y 946; LESCHKE, E. (1932), 180, 182-183; HARKAVY (1949), 75-80; ANÓNIMO (1928): "Información doctrinal: WEIL, M.P. y GUILLAUMIN, Ch.O. (1928): "Mecanismo fisiopatológico de la gota", La Presse Médicale, 21 mars", Revista Española de Medicina y Cirugía, año XI, número 120, 359; THANNHAUSER (1932), 254-255; CHARCOT (1883), 203-213; NOORDEN, C. von (1914), 336-339; SANGREGORIO, A. (1914), 341; FISCHER (1935), 159; GARCÍA AYUSO (1942), 285; BACH (1949), 260-261; GONZÁLEZ CRUZ, A. (1956): Fundamentos científicos actuales de la cura balnearia en los reumatismos. Ediciones B y P. Talleres Gráficos de Relieves Basa y Pagés, S.A., Barcelona, 27; LABBÉ (1927), 762; CAÑIZO y GARCÍA, A. del (1912): Las nuevas ideas sobre patogenia, diagnóstico y tratamiento de la gota, Biblioteca EL RESUMEN, Salamanca, 19; ALCOBER COLOMA, T. y VENTURA CERVERA, A. (1945): "Sobre las aguas termales", Revista Clínica Española, XVII, 6, 428; MARAÑÓN, G. (1937d), 118; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939), 340; GUDZENT, F. (1929), 163-181; STONE, K. (1947), 146-148; LE GENDRE (1891), 496; THOMSON, F.G. y GORDON, R.G. (1929), 125-126; ENRÍQUEZ DE SALAMANCA (1928), 537, 1-3; TALBOTT, J.H. (1943), 79-130; RODRÍGUEZ MIÑÓN, J.L. (1945), 422; STEINBROCKER, O. (1946), 169; ANONYME, (1949), 1250; LEROY STEINBERG, Ch. (1954), 211; SMITH, C.J. (1956), 776; ROTÉS QUEROL, J. (1957), 25-27; WEISS and SEGALOFF (1959), 162.

64. LESCHKE, E. (1932), 185-197.

ABRIR CAPÍTULO TERCERO





ABRIR CAPÍTULO SEGUNDO

CAPÍTULO TERCERO: ARTROSIS:

I. EVOLUCIÓN HISTÓRICA:

*La artrosis es una de las enfermedades más conocidas desde la antigüedad, se ha detectado en restos paleontológicos de animales vertebrados, verbigracia en dinosaurios, y en hallazgos antropológicos, caso de la cadera de un *Pithecanthropus erectus*, cabe recordar que Virchow acuñó el término de *gota de las cavernas*, de restos óseos de hombres de Neanderthal, de momias egipcias y de indios americanos precolombinos, etc.*

*En la noción hipocrática de dolores artríticos (concepto humoral hipocrático) hay que incluir también la noción de artrosis, imbricada con el término moderno de reumatismo articular, y diferente del *rheuma*, flujo, de Hipócrates; así, en Las genuinas obras de Hipócrates, obra traducida por F. Adams en 1886, se deduce que este autor ya la observó en ancianos, asimismo en algunos de sus aforismos puede intuirse su conocimiento clínico de esta entidad morbosa.*

*Es factible establecer tres grandes etapas históricas en el conocimiento de la enfermedad, siguiendo el criterio de J. Gibert Queraltó cabe distinguir: una primera fase en la que existía una confusión conceptual entre gota y reumatismo articular, acuñándose la denominación de *articulorum passio*, la segunda basada en la distinción entre gota y reumatismo, y la tercera que incide en las diferencias entre reumatismo inflamatorio y degenerativo.*

*En la traducción francesa de la obra de Areteo de Capadocia, desarrollada entre los siglos I y II de nuestra era, titulada Tratado de los signos, de las causas y de la cura de las enfermedades agudas o crónicas, aparecen conceptos que sugieren una distinción semiológica implícita entre las entidades conocidas posteriormente como *arthritis reumatoidea* y *artrosis*, con posterioridad Caelius Aurelianus, en el siglo V, deslindó la *arthritis crónica* en dos grupos, calientes y frías.*

*En la edad moderna, Paracelso incluyó la entidad morbosa que actualmente conocemos como artrosis entre las enfermedades *tártaras*, y G. Baillou consideró que el reumatismo articular, en el que distinguió entidades clínicas independientes, se debía a una enfermedad general del organismo y era consecuencia*

de un desequilibrio humoral. El influjo que la incidencia de las enfermedades del aparato locomotor tuvo en el vulgo, puede constatarse en obras literarias como la de W. Shakespeare, verbigracia en el Sueño de una Noche de Verano, donde se alude a creencias folkmédicas y a la influencia de la humedad en casos de reumatismo.

Sydenham, en el siglo XVII, llevando a la práctica su empirismo racionalizado diferenció entre reumatismos agudos y crónicos, y entre éstos y la gota.

Ya en el siglo XVIII, W. Musgrave reconoció el reumatismo crónico como una especie nosológica independiente, y el británico W. Hunter, publicó un trabajo sobre la historia de la estructura y enfermedades del cartílago articular, en 1743, concibiendo la denominación de **artritis seca de la cadera**, sin derrame articular, al describir lo que actualmente denominamos coxartrosis, para posteriormente defender el criterio de que la superficie articular era lisa y uniforme, con lo que intentó deslindar anatomopatológicamente las afecciones que después conoceríamos como artritis y artrosis.

Durante el siglo XIX, la osteoartritis comenzó a reconocerse gracias a un proceso de exclusión, autores como A.B. Garrod, Charcot, Senator, etc., confundieron con la denominación de artritis reumática crónica, la que se conocería como artritis reumatoidea; A.B. Garrod en la edición de 1859 y sucesivas de A Treatise on Gout and Rheumatic Gout, diferenció la artritis crónica de la gota, al describir el tipo reumatoide como una entidad independiente; a comienzos de esta centuria, Haygarth describió diferentes variedades de reumatismo que podrían incluirse en la artrosis, entre ellos la coxartrosis, y Chomel hizo estudios monográficos sobre el reumatismo crónico; durante los años treinta, el francés Lobstein describió signos en la osteopsatirois artrítica que posteriormente se reconocerían como artrósicos, y el irlandés Colles observó el doble proceso de destrucción-formación ósea característico de la enfermedad; en el año cuarenta y tres, A. Weichselbaum hizo una descripción macro-microscópica de la enfermedad, para a mediados de la centuria Broca y Delville diferenciar la gota del reumatismo crónico deformante profundizando en el estudio de las lesiones macroscópicas de éste, de forma análoga a como hizo Lobstein, describiendo la artritis seca. En esta época también proliferaron estudios sobre reumatismos inflamatorios y degenerativos, caso de R. Adams en A Treatise on

rheumatic gout, 1857, que deslindó topográficamente las afecciones mono y poliarticulares, mientras que algunos autores alemanes como Zeis, E. Meyer, O. Weber realizaron estudios anatomopatológicos interesantes, adoptando una actitud similar investigadores franceses como Ranvier, Cornil y Vergely, asimismo de 1866 data la tesis de Bauer De l'arthrite déformante; en el último tercio de siglo, Volkmann la denominó *arthritis deformans*, describiéndola como proceso largo, afebril, con ausencia de supuración y caries, muy deformante y poco destructivo, resaltando la dicotomía destrucción (dislaceración fibrilar, atrofia y usura cartilaginosa) y construcción (proliferación y osificación cartilaginosa), para ya en el período finisecular decimonónico, J.K. Spender denominar osteoarthritis a otras afecciones diferentes; Waldmann, en 1882, diferenció los reumatismos inflamatorios de las artrosis, y Hammer, en 1894, sostuvo la opinión de que la superficie articular era irregular.

Ya en nuestra centuria, Delpuech hizo un interesante estudio histórico sobre los conceptos de reumatismo y gota, en La goutte et le rhumatisme, 1900; A.E. Garrod, en 1907, definió la osteoarthritis como un proceso morbozo independiente, estableciendo la distinción con la poliartritis crónica, describiéndola como una entidad clínica caracterizada por no producir anquilosis, cursar con mínima o nula inflamación y con limitación de la movilidad, así como por producir usura cartilaginosa y proliferación ósea, fijando los norteamericanos Goldthwait, Painter y Osgood, en Diseases of Bones and Joints de 1910, una clara separación entre estas dos enfermedades; también, durante los primeros años del siglo, surgieron interesantes trabajos sobre esta afección, verbigracia el de L.J. Lewellyn, Arthritis deformans de 1909. La importancia socio-económico-sanitaria que alcanzó esta entidad morboza fue tal que R.J. Weissenbach y F. Françon en su libro de 1939, Les Rhumatismes maladies sociales, la consideraron como una enfermedad social.

En otro orden de ideas, los hechos más reseñables en el avance de los conocimientos fisiológicos sobre el cartílago articular, piedra angular de la patogenia artrósica, y sobre la sustancia colágena, pueden sintetizarse en la concepción de la teoría desarrollada por Arrhenius en 1887, basada en la atribución de una completa libertad de movimiento a los electrolitos univalentes de los proteoglicanos del cartílago,

noción que sería refutada posteriormente con estudios más precisos, comprobándose que la distribución de éstos no era uniforme, gracias a los trabajos de Collins en 1944 y de Collins y McElligot en 1960, fecha hasta la que sólo se conocía el enlace disulfido entre las cadenas polipeptídicas de las moléculas proteicas. También conviene destacar: la comprobación de E.C.L. Bywaters y C. Lutwack-Mann, entre 1937 y 1940, de que el cartílago articular produce energía por un sistema glucolítico, utilizando oxígeno en menor cuantía que otros tejidos; la investigación de S.M. Hortwath y J.L. Hollander, en un trabajo publicado en 1949, sobre el aumento de la temperatura intraarticular concluyendo que podría ser debida a la sinovitis y/o a una elevación del flujo microvascular en el seno de la reacción articular; la demostración de H. Bostrom de que es a la célula condrocitaria a la que se debe la síntesis, agregación y sulfatación de la molécula de proteoglicano, y los estudios de Warson y col en 1954 sobre la antigenicidad de la colágena (1).

II. LA APORTACIÓN DE MARAÑÓN AL CONOCIMIENTO DE LA ARTROSIS:

II.1. SINONIMIA:

*Existió y existe una dicotomía semántica entre el término latino artrosis u osteoartrosis, y el anglosajón osteoarthritis, esta distinción proviene de los trabajos de autores británicos del siglo XIX en los que figura la terminación *itis*, caso de R.W. Smith, A. Colles, R. Adams, etc., en la segunda mitad de ese siglo, Spender acuñó la denominación de osteoarthritis para una afección que no guardaba relación con la actual, y ya en la transición conceptual entre la centuria decimonónica y la actual, A.B. Garrod le dio el nombre de osteoarthritis, distinguiéndola de las artritis agudas (fiebre reumática), artritis crónicas (*arthritis reumatoidea inglesa*) y artritis gotosa. Por otra parte, baste recordar que el sufijo *osis* se refiere a degeneración y el *itis* a*

inflamación.

En 1903 se introdujo el término *artrosis* por parte de H. Straus, Assmann y Müller; F. von Müller en el Congreso Internacional de Medicina celebrado en Londres en 1911 insistió en la dicotomía *artritis-artrosis*; a su vez los franceses, F. Coste, J. Forestier y J. Lacapère, defendieron el empleo de la desinencia *osis* en los años treinta.

La artrosis recibió históricamente una gran variedad de denominaciones, valga la relación que expongo como botón de muestra dimanada de la consulta de tratados de medicina interna de autores de los siglos XIX y XX, y de reumatología (Charcot, Dieulafoy, Sangregorio, Bezançon, Jiménez Díaz, Steinbrocker, Copeman, Hollander, De Sèze, etc.), entre éstas cabe reseñar las siguientes: *artritis seca de Hunter*, *arthriti deformans* de Virchow, *artritis deformante*, *artritis degenerativa*, *artritis hipertrófica*, *artritis hipertrófica senil*, *arthriti pauperum*, *artritis senil*, *artritis seca*, *artritis seca crónica*, *artroesclerosis*, *artropatía u osteoartropatía deformante (osteoarthropatia deformans)*, *artropatía deformante crónica*, *arthrosis deformans*, *artropatías degenerativas o hipertróficas de ciertos autores estadounidenses*, *artropatía degenerativa múltiple*, *artropatía crónica degenerativa*, *artropatía involutiva en el sentir de Marañón*, *artropatía senil*, *artritis hipertrófica de Goldthwait*, *artrosinovitis seca*, *condro-osteo-artritis hipertrófica degenerativa*, *artrosis deformante*, *artrosis seca*, *artrosis senil*, *condroartrosis*, *enfermedad articular crónica degenerativa*, *enfermedad articular degenerativa*, *malum coxae senilis*, *morbis coxae senilis*, *osteoartritis de Garrod* y por extensión de los autores anglosajones, *osteoartritis deformante*, *osteoartritis hipertrófica degenerativa*, *osteoartrosis*, *reumatismo articular osteofítico*, *gota reumática*, *reumatismo articular crónico*, *reumatismo articular degenerativo*, *reumatismo crónico deformante*, *reumatismo crónico degenerativo*, *reumatismo crónico hipertrófico*, *reumatismo crónico osteofítico*, *reumatismo crónico parcial de Charcot*, *reumatismo deformante*, *reumatismo deformante progresivo*, *reumatismo degenerativo*, *reumatismo mono u oligoarticular*, *reumatismo osteofítico*.

Marañón la denomina tanto *artrosis* como *osteoartropatía deformante*, y censura en su primer libro de reumatología que no exista una unanimidad de criterios terminológicos, recogiendo las denominaciones más difundidas y dando las suyas

propias, en lo referente a la enfermedad per se y a otras afecciones que pueden producirla, tabla I.

DENOMINACIONES HISTÓRICAS	DENOMINACIONES DE MARAÑÓN
<i>Artritides</i>	<i>Artropatías en general</i>
<i>Artritis degenerativa</i>	<i>Artropatía crónica deformante progresiva</i>
<i>Artritis deformante</i>	<i>Artritis infecciosas crónicas, artropatía deformante progresiva</i>
<i>Artritis hipertrófica (NICHOLS)</i>	<i>Artropatía deformante progresiva</i>
<i>Artritis ovariopriva (MENGE)</i>	<i>Artropatía climatérica</i>
<i>Artritis seca</i>	<i>Artropatía deformante progresiva</i>
<i>Artritis seca endocrina (MUNK)</i>	<i>Artropatía climatérica</i>
<i>Artritis simétrica senil (HEIDENHAIN)</i>	<i>Artropatía climatérica</i>
<i>Artropatía climatérica</i>	<i>Artropatía climatérica</i>
<i>Artropatía deformante</i>	<i>Artritis infecciosas crónicas, artropatía crónica progresiva</i>
<i>Artrosis (MÜLLER)</i>	<i>Artropatías no infecciosas, degenerativas, por oposición a las inflamatorias o artritis</i>
<i>Artrosis deformante</i>	<i>Artropatía crónica progresiva</i>
<i>Artrosis trofoestática (KIENBÖCK)</i>	<i>Artropatía climatérica</i>
<i>Coxartrosis</i>	<i>Artropatía crónica progresiva de la cadera</i>
<i>Coxa senil</i>	<i>Idem</i>
<i>Coxitis senil</i>	<i>Idem</i>
<i>Enfermedad de CHARCOT</i>	<i>Reumatismo crónico progresivo</i>
<i>Enfermedad de LÉRI</i>	<i>Espondilitis lumbar, lumbartria</i>

<i>Enfermedad de PERTHES</i>	<i>Osteocondritis juvenil de la articulación coxofemoral</i>
<i>Espondilitis deformante</i>	<i>Reumatismo vertebral no infeccioso</i>
<i>Lipoartrosis simétrica (WEISSENBACH y FRANÇON)</i>	<i>Artropatía climatérica</i>
<i>Malum senile coxae precox</i>	<i>Artropatía crónica progresiva de la cadera</i>
<i>Malum senile coxae verum</i>	<i>Idem</i>
<i>Monoartritis deformante</i>	<i>Artropatía crónica progresiva</i>
<i>Morbus coxae senilis</i>	<i>Artropatía crónica progresiva coxofemoral</i>
<i>Nudosidades de BOUCHARD</i>	<i>Artritis deformante de las falanges primera y segunda de la manos; frecuentes en los enfermos del aparato digestivo</i>
<i>Nudosidades del carpo de MARIE y LÉRI</i>	<i>Artropatía crónica progresiva</i>
<i>Nudosidades de HEBERDEN</i>	<i>Artropatía crónica progresiva de la falanges segunda y tercera de la mano</i>
<i>Oligoartritis deformante</i>	<i>Artropatía crónica progresiva</i>
<i>Omartritis</i>	<i>Artropatía crónica progresiva del hombro</i>
<i>Osteoartritis deformante</i>	<i>Artropatía crónica progresiva (primitiva o fase final de las artropatías infecciosas)</i>
<i>Osteoartrosis deformante</i>	<i>Artropatía crónica progresiva primitiva</i>
<i>Osteoartrosis ocrónica</i>	<i>Osteoartropatía ocrónica</i>
<i>Osteocondritis deformante juvenil (PERTHES)</i>	<i>Osteocondritis juvenil coxofemoral</i>
<i>Osteocondritis disecante</i>	<i>Secuestro aséptico del hueso articular, origen de osteoartropatía deformante</i>
<i>Poliartritis crónica progresiva</i>	<i>Artropatía deformante progresiva</i>

<i>Poliartritis crónica progresiva de marcha diatésica (ABRAMI)</i>	<i>Artropatía deformante progresiva (senil)</i>
<i>Poliartritis nudosa deformante progresiva pseudogotosa</i>	<i>Artropatía deformante progresiva</i>
<i>Pseudorreumatismo nudoso</i>	<i>Artropatía crónica con nódulos reumáticos; artropatía crónica progresiva</i>
<i>Reumatismo crónico progresivo</i>	<i>Reumatismo crónico deformante</i>
<i>Reumatismo crónico progresivo generalizado</i>	<i>Idem</i>
<i>Reumatismo crónico secundario</i>	<i>Reumatismo crónico consecutivo a poliartritis aguda</i>
<i>Reumatismo crónico senil</i>	<i>Osteoartropatía deformante, senil</i>
<i>Reumatismo monoarticular deformante</i>	<i>Formas monoarticulares de la osteoartropatía progresiva</i>
<i>Reumatismo osteálgico</i>	<i>Artropatía crónica dolorosa</i>
<i>Reumatismo secundario</i>	<i>Reumatismo crónico secundario a las poliartritis</i>
<i>Reumatismo trofoneurótico</i>	<i>Osteoartropatía hipertrofiante progresiva</i>
<i>Reumatismo vertebral osteofítico</i>	<i>Espondilitis</i>
<i>Reumatosiis</i>	<i>Artropatía no infecciosa</i>

Tabla I: MARAÑÓN, G. (1934): "Vocabulario de la terminología reumática", en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, 269-274.

II.2. DEFINICIÓN:

La noción genérica de reumatismo que se tuvo durante el primer tercio de nuestra centuria, respondía a la de enfermedad que se manifestaba generalmente por inflamaciones articulares dolorosas y/o por algias musculares y fibrosas, exacerbadas por el movimiento y la presión, para F. Gudzent se trataba de síndromes morbosos musculares y articulares no bien definidos desde un punto de vista nosológico, ni anatomopatológica ni etiológicamente (2).

M. Bastos publicó un artículo en Los Progresos de la Clínica, el año 1930, titulado: "Sobre la patología de la artritis deformante", en el que la conceptuaba como una afección caracterizada por el desgaste atrófico de las articulaciones acompañado de una proliferación ósea marginal compensadora.

En una comunicación presentada a la Academia Nacional de Medicina en 1933, con el título "Concepto del reumatismo crónico deformante", Marañón se decanta a favor del criterio mantenido por diversos autores alemanes y norteamericanos, amén del de Bastos, referente al unicismo conceptual en el seno de las artropatías crónicas:

"A saber: que esta división entre la artritis y la artrosis es una división teórica, una división que cuando los enfermos se estudian cuidadosamente, y, sobre todo, cuando se hace una historia muy detallada de la evolución de la artropatía, casi nunca corresponde a la realidad."

Añade más adelante:

"El que las lesiones articulares se hagan con anquilosamiento o no, depende de una porción de condiciones ligadas principalmente con estados constitucionales del enfermo, que no tienen valor ninguno para clasificarlos en el grupo de artritis o artrosis."

Para decir posteriormente:

"Yo entiendo el reumatismo crónico de tipo degenerativo sencillamente como la fase final de las artropatías habituales infecciosas."

Y también:

"Este concepto de las lesiones articulares crónicas nos permite reducir todos los procesos reumáticos crónicos a dos grandes grupos, que son exclusivamente: el reumatismo de origen humoral, y principalmente el gotoso, y un segundo grupo más vasto, que está formado por todas las artropatías de origen infeccioso."

Concluyendo en estos términos:

"toda la lucha de los médicos contra el reumatismo debe ser una lucha antiinfecciosa."

Mientras que en la edición de 1946 de su Manual de diagnóstico etiológico afirma:

"todo esto induce a suponer que las artropatías degenerativas, las artrosis, serían una fase final de las artritis, pudiendo, en unos casos, predominar la fase artrítica durante toda la evolución y, en otros, ser esta fase artrítica muy atenuada y predominar la fase final, la artrósica."

En esta misma obra, en un epígrafe dedicado a los reumatismos vertebrales, dice:

"Yo he defendido un criterio unicista, admitiendo que las lesiones son, en cualquier caso, primitivamente inflamatorias -infecciosas o gotosas-, y que la fase degenerativa es posterior a una fase inflamatoria, espondilítica, que ha pasado inadvertida, por lo que parece primitiva la fase degenerativa, espondilósica. El mismo criterio es aplicable a las artropatías de los miembros. Sin embargo, según la intensidad de uno u otro factor, las lesiones serán predominantemente inflamatorias o degenerativas." (3)

Entre los partidarios del criterio unicista cabe mencionar a A. Martinet al referirse al reumatismo crónico como un síndrome clínico trofoneurótico con predominio articular que con independencia de su causa puede llegar a un estadio deformante, y a estudiosos como Klinge, Edstrom, v. Neergaard, etc., contrapuestos a la actitud dicotómica decimonónica de Garrod, y a la de inicios del siglo XX de Strauss, Assmann, Müller, etc. En esta línea de pensamiento, durante la primera mitad de nuestra centuria, Weil y Detre constataron la aparición de artropatías deformantes secundarias a procesos gotosos, de forma análoga hizo Burkhardt con respecto a los infecciosos, Brogsitter habló de la coexistencia de artrosis y artritis, y L. Krehl, en su Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades internas de 1936, mencionó la existencia de artritis mixtas entre los trastornos articulares crónicos; al igual que J. García Ayuso, P. Farreras Valentí y L. Esteban Múgica, en la década de los cuarenta, y P. Barceló y J.M. Vilaseca Sabater, S. de Sèze y A. Ryckewaert, en los años cincuenta, al defender la existencia de artritis mixtas, artrosis consecutivas a artritis infecciosas, y mantener que todas las lesiones cartilaginosas con independencia de su causa podían terminar en artrosis (4).

En sus Once lecciones sobre el reumatismo, Marañón afirma que una de las cuestiones más complejas de la patología osteoarticular es la delimitación del concepto de reumatismos crónicos progresivos u osteoartropatías deformantes, y alude

a la existencia de variedades de reumatismo crónico que se caracterizan por rasgos peculiares, en estos términos:

"por aparecer en edades avanzadas; por no presentar antecedentes infecciosos y por evolucionar sin fiebre ni febrícula; por surgir en relación más o menos directa con traumatismos; por no ofrecer las características de inflamación de las partes blandas, sino porque desde el principio la lesión es netamente ósea y seca; porque al examen radiográfico está, desde el comienzo, afectado el cartílago, en torno de cuya lesión parecen desenvolverse el resto de las lesiones; porque se desarrollan osteofitos compensadores que contribuyen a la deformación dura; porque el dolor no suele ser muy agudo; por no presentar tendencia marcada a la anquilosis, y porque, finalmente, avanzan de un modo progresivo, inexorable, sin que los tratamientos sirvan, en el caso mejor, más que de paliativo".

En sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, J. Gimena opinó que se trataría de un fenómeno normal de envejecimiento articular, que sólo se convertiría en enfermedad cuando diversas concausas exacerbasen la reacción degenerativa, considerando que todas serían secundarias, engarzando su concepción con la noción involutiva mantenida por Marañón en sus estudios sobre geriatría, que fue ensalzada póstumamente por F.J. Flórez Tascón; ya C. Jiménez Díaz había expresado su idea de que la *arthrosis deformans* no era una enfermedad, decantándose por la noción de *rompeolas* de otros procesos morbosos, que sería retomada décadas después por J. Borrachero del Campo, que terminarían en una lesión transformativa cartilaginosa articular caracterizada por su vascularización y osificación. En el Tratado de Patología y Clínica Médicas de A. Pedro-Pons y col, 1951, P. Barceló y J.M. Vilaseca Sabater definieron la artrosis como un proceso condicionado por factores generales constituido por una lesión degenerativa del cartílago diartrodial con reacción ósea subcondral, formación de osteofitos, signos proliferativos que llevarían a deformidades articulares, jugando un papel secundario la sinovial, y caracterizado por la no producción de anquilosis y la localización preferente en articulaciones de carga, columna vertebral y dedos. Por su parte, S. de Sèze y A. Ryckewaert definieron las artrosis, en los años

cincuenta, como artropatías crónicas con lesiones anatómicas que consisten principalmente en alteraciones destructivas de los cartílagos o fibrocartílagos articulares, asociadas a trastornos proliferativos óseos subyacentes, contrastando con las lesiones inflamatorias crónicas inconstantes y secundarias de las sinoviales (5).

II.3. ETIOPATOGENIA:

La teoría infecto-tóxica del origen del reumatismo crónico deformante, tiene raíces históricas en el estudio de las artropatías sifilíticas y tuberculosas, fue mantenida por una pléyade de autores como: Verhoogen en su comunicación, "Les formes cliniques du rhumatisme chronique", presentada en el Congreso de Lieja celebrado en el primer lustro de nuestro siglo, Umber que consideró que estos agentes condrotropos actuarían sobre el tejido mesenquimatoso al existir una predisposición constitucional, T.W. Hastings que hizo estudios sobre el test de fijación del complemento en artríticos crónicos deformantes infecciosos durante la segunda década de la centuria, Teissier y Roque que estudiaron el reumatismo crónico deformante, A. Poncet y R. Leriche en su libro de 1909 Le rhumatisme tuberculeux, Mayet, Billings, Coleman, Crowe que postuló durante la década de los años treinta la intervención focal de un estreptococo, su coetáneo O. Meyer para el que existiría una tromboflebitis generalmente postraumática previa, desencadenante de la afección, Hibbs, Marinesco, etc., y se asoció a la mediación de factores ambientales, entre los que habría que destacar el frío húmedo. Marañón, en sus Once lecciones sobre el reumatismo, aboga por la posible intervención infecciosa, verbigracia la gonocócica; no obstante, esta hipótesis no fue comprobada por E.F. Hartung, J.S. Davis, O. Steinbrocker y M.E. Straub en un trabajo publicado en J.A.M.A. en 1936, con el título "The Blood in Arthritis", y no fue aceptada totalmente por J. Gimena en Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, donde valoraba los posibles antecedentes infecciosos de los pacientes y la existencia de focos sépticos, sugiriendo que éstos podrían jugar un papel sensibilizador

articular para otras noxas, siendo refutada, en la década de los cincuenta, por autores norteamericanos como N.R. Abrams.

En relación con el factor alérgico, considerado por algunos autores como causa de afecciones reumáticas por mediación de una reacción general hiperérgica, no se encontró un papel conocido en la etiopatogenia de la enfermedad, fue estudiado entre otros por Spiro y Pfanner que constataron la existencia de una anomalía constitucional especial caracterizada por una eosinofilia, I. Aschoff en Allergy in Arthritis, a Survey of Chronic Rheumatic Diseases de 1939, Klinge que recurrió a la producción experimental de inflamaciones hiperérgicas concluyendo que para producirse la artrosis se requería el mantenimiento de la movilidad articular, A. Fischer que afirmó en Reumatismo y afecciones análogas de 1935, que tanto los procesos alérgicos como los infecciosos podían producir artritis que al curar serían susceptibles de dejar secundariamente deformidades, Weintraud, Ya. B. Eyger en un artículo sobre la patogenia y la clasificación de los disturbios reumáticos, publicado en Klinicheskaya Meditsina de Moscú en 1934, etc.

La hipótesis de la existencia de una alteración trófica originada en el sistema nervioso central fue mantenida por diversos autores, entre ellos numerosos franceses que creyeron encontrar signos anatomopatológicos significativos, caso de Bouchard que pensó que se producían lesiones tróficas del asta anterior, Brissaud, Lancereaux en su obra Le rhumatisme chronique de 1889, Teissier que ubicó las lesiones en la médula espinal o en las meninges, J.M. Charcot que en 1868 describió la existencia ocasional de interconexión entre enfermedad articular degenerativa y afección neuropática, y en el London Meeting of the International Congress of Medicine de 1881 defendió la existencia de lo que luego se conocería como articulación de Charcot, encontrando un parecido de las deformaciones reumáticas con las aparecidas en la parálisis agitante parkinsoniana, lo que constituyó un eslabón de la teoría trofoneurótica del reumatismo crónico (artritis reumatoide y artrosis actuales), entre las que se incluirían enfermedades neurológicas como la tabes y la siringomielia en las que habría una alteración del arco reflejo; esta actitud sería secundada por autores como D. Goering, Sangregorio que consideró que la osteoartropatía deformante podía constituir una complicación evolutiva del reumatismo sifilítico, Remak que conceptuó

la artritis seca como una artritis mielítica, Massalongo que definió el reumatismo articular crónico como una trofoneurosis secundaria a alteraciones dinámicas o estructurales de las células ganglionares del asta anterior de la médula, A. Léry que creyó en una hipotética lesión piramidal defendiéndola con argumentaciones clínicas de la índole de la positividad del signo de Babinski en estos pacientes, circunstancia no confirmada por E. Fernández Sanz en su trabajo "El signo de Babinski en el reumatismo crónico deformante" aparecido en la Revista Clínica de Madrid en 1911, ni por M.G. Marinesco que opinó que las noxas artropáticas infecciosas ascenderían por el sistema nervioso central creando las lesiones anatómicas medulares; tampoco G. Roussy, J. Boisseau y M. d'Oelsnitz estuvieron en esa línea de pensamiento como se desprende de las ideas vertidas en Traitement des psychonévroses de guerre, de 1919; A. Ferrer Cagigal y B. Perpiña Robert en los años veinte creyeron en la existencia de una hipotética tara nerviosa estriada, así como en el efecto predisponente nocivo de la masturbación que actuaría como desencadenante de un fenómeno trofoneurótico; J. Carles y Massière en un artículo publicado, en La Presse Médicale en febrero de 1929, con el título de "Rhumatisme chronique et états parkinsoniens", retomaron la noción de la asociación del reumatismo crónico con la parálisis agitante, de forma análoga a como hizo Katz; Sicard y Lhermitte comunicaron el hallazgo de lesiones en el núcleo estriado en poliartritis deformantes, Blum en 1930 siguió creyendo en la existencia de un reumatismo trofoneurótico (poliartritis deformante progresiva), y F. Coste y J. Forestier en un artículo de 1935 en la Soc. Méd. Hôp. de Paris, comunicaron la observación de que las nudosidades de Heberden no aparecían en manos hemipléjicas; la postura de nuestro autor, en la década de los años treinta, es refractaria a esta hipótesis, decantándose por la infecciosa, si bien exceptúa el caso de las artropatías tabéticas y siringomiélicas para las que admite la existencia de un traumatismo prolongado, secundario a la anestesia, que actuaría como fijador de otras etiologías reumatógenas, coincidiendo con la intención integradora de Lafora con respecto a las ideas de Charcot propensas a la existencia de lesión en el sistema nervioso central, y de Volkmann y Virchow que daban preeminencia al trastorno en la sensibilidad profunda; Marañón en un artículo publicado junto a A. López Herce, en el Boletín del Instituto de Patología Médica de 1949, afirma que las artropatías siringomiélicas

generalmente tienen un carácter hipertrófico y deformante (6).

El factor etiopatogénico mecánico-funcional fue invocado por Hoffa en 1908 y le sirvió de base teórica para distinguir las formas primarias y las secundarias de la enfermedad, W. Müller observó que el funcionamiento articular podía provocar en un plazo variable de tiempo lesiones cartilaginosas anatómicas, y en este sentido la teoría de mayor aceptación fue la funcional sustentada por Beneke, por su parte G. Pommer en Mikroskopische Befunde bei Arthritis deformans de 1913, conceptuó la afección como un fenómeno mecánico reaccional en el que la regeneración subcondral sería la característica más destacable, esta reacción se debería a un sustrato funcional por pérdida de amortiguación-elasticidad cartilaginosa correspondiente a una alteración estática provocada por la carga anormal de una articulación determinada, Pommer comprobó que la necrosis cartilaginosa articular conllevaba la producción de una artritis deformante, del mismo modo que Axhausen para quien este foco necrótico subcondral o cartilaginoso sería el responsable del resto de los trastornos anatomopatológicos desencadenados inicialmente por agentes traumáticos. También alcanzó gran relevancia la teoría de Preiser-Walkhoff basada en la disarmonía estática por la incongruencia de las superficies articulares secundaria a disestatismos en miembros inferiores (pie plano, genu valgum, etc.), siendo un claro exponente el libro de Preiser de 1911 Statische Gelenkerkrankungen; fruto de esa profusión conceptual fue la imbricación de esta teoría con la basada en la dismorfia de los extremos articulares, propugnada por Calot y avalada por Hackenbrock, obteniendo una amplia aceptación que puede constatarse por su influjo posterior, en la obra de autores como K. Stone; cabe señalar también la existencia de elementos comunes teóricos con la teoría trofostática ya que ambas se fundaban en trastornos de la estática articular, en base a que el trofostatismo del que era partidario Kienböck podía deberse a malformaciones congénitas o adquiridas (coxa vara, disestatismo postural), y cursar con alteraciones neurotróficas o vasculares. En este orden de ideas, la importancia del pie plano fue ensalzada por Marañón y Jiménez Díaz, para éste las artrosis trofostáticas se deberían a fracturas antiguas, disestatismos posturales óseos y a factores neuromusculares.

No faltaron investigadores que otorgaron un papel desencadenante etiopatogénico a la menor presión soportada por ciertos elementos articulares, así

Eichelberg y Miles, en 1952, observaron una disminución del condroitín sulfato cartilaginoso en los miembros inmovilizados por poliomielitis, hecho también comprobado por Akeson y col, en 1958, en perros inmovilizados por enervación, ante lo cual arguyó J. Trueta que la disminución de la presión en estas estructuras articulares sería lo que iniciaría el proceso artrósico, tal y como expuso en sus "Studies on the etiopathology of osteoarthritis of the hip" publicados en Clin. Orthop. en 1963.

También se observó que las malformaciones congénitas habrían de tener una influencia clara en la producción de la artrosis, interviniendo factores no sólo genotípicos sino también fenotípicos, como sería el caso de ciertas displasias de caderas presentadas en partos de nalgas, según constataron R.G. Record y Edwards en 1958.

El envejecimiento fue especialmente valorado como causa de artrosis, sobre todo desde que en los albores de nuestra centuria los conceptos de Gerontología (Metchnikov) y Geriatria (Nascher) prendieron y se desarrollaron en el mundo médico-científico, ya en 1912 Beitzke analizó el binomio edad-reacción mecánica y estudió estadísticamente este hecho, constatando la semejanza entre las lesiones degenerativas patológicas y las fisiológicas, entrelazándose sus ideas con el concepto de enfermedad por utilización-funcionamiento y desgaste defendido por Lorenz; de forma análoga Rimann y Heine observaron la presencia de un aumento en la degeneración cartilaginosa con el transcurso del tiempo, con lo que fue prendiendo entre los autores anglosajones el término de artropatía senescente. C. Jiménez Díaz, apoyándose en la intervención del factor senil, hizo un desdoblamiento etiopatogénico de las artrosis, en las de origen vascular y las debidas a desgaste, otorgando a éstas la mayor importancia al considerar que al final los procesos artrósicos se debían a sobreutilización cartilaginosa; pero por contra, aparecieron trabajos anatómopatológicos que coincidieron en no conceder a la edad un papel relevante, como fue el caso de Heine, quien pese a que a mediados de los años veinte había afirmado que la erosión aumentaba en los añosos, observando casos incluso desde el cese del crecimiento, como comunicó en un artículo en Virchows Archiv für Pathologische Anatomie de 1926, titulado "Über die Arthritis deformans", posteriormente pasó a dejar en segundo plano el factor cronológico; situándose, asimismo, en esta línea de pensamiento autores como Matz, Beitzke, Bauer, la propia Asociación Americana para

el Reumatismo, y P. Barceló que defendió la opinión de que la vejez no era sinónimo de artrosis. Por otra parte, en relación con el envejecimiento del cartílago articular hubo estudios sobre la relación entre senilidad y afección cartilaginosa en los que se concluyó que las afectaciones seniles eran diferentes de las artrósicas, caso de Harrison y col en 1953, Veraguth en 1955, Grasset en 1960, etc. (7).

Durante la producción reumatológica marañoniana, aparecieron trabajos como el de Mc Connaill publicado en 1932, defendiendo el concepto hidrodinámico funcional del líquido sinovial en las superficies articulares; el de H. Holmdahl de 1948 sobre investigaciones morfofisiológicas articulares, el de B.F. Ingelmarck de 1950 sobre el valor y el aporte nutricional del líquido sinovial; y a finales de los años cincuenta los de Mc Cutchen y Lewis al exponer sus ideas sobre la lubricación articular.

Asimismo y con respecto al tema de que la rigidez ósea influiría en el movimiento nutritivo fisiológico del líquido en el cartílago articular, pudiendo condicionar la producción de cambios articulares, hubo criterios a favor y en contra, caso éste último de C.L. Hinkel y D.D. Beiler en 1955 (8).

La influencia traumática, ya apuntada por Charcot, y respaldada por Müller, Pommer, Fischer, etc., fue defendida por: Gocke en 1926, al analizar el grado de compresibilidad del cartílago articular por el método de indentación, observando que al aplicar una carga sobre una zona de éste se producía una indentación instantánea que tendía a ir aumentando; por H. Burckhardt, en la década de los treinta, que comunicó que el grosor del cartílago era directamente proporcional a la presión o peso a soportar, y también por otros estudiosos del tema como Melchior, Meise que siguió casos de mineros que trabajaban con máquinas pesadas y de baja frecuencia de vibración, Rostock que estudió el efecto de las vibraciones y presiones repetidas en el codo, M.H. Dawson, el propio Marañón que, en su primera etapa productiva reumatológica, aboga por esta posibilidad siempre que el traumatismo lesione directamente el cartílago articular y haya una predisposición, observando no obstante que las artropatías postraumáticas podían presentarse a su vez en zonas no afectas por esta circunstancia, tal y como comunica en publicaciones en los Anales del Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid y en sus Once lecciones sobre el reumatismo, coincidiendo con artículos coetáneos de Ferrari y Blencke. En opinión de

nuestro autor la acción traumática actúa como un factor fijador de otras etiologías reumáticas, ratificándose en esta noción al incluir entre los reumatismos sintomáticos, los traumáticos y estáticos, ensalzando su importancia y desmarcándose del criterio escéptico predominante entre los autores centroeuropeos, como se deduce de esta cita en sus once lecciones:

" Un genuvalgum, un pie plano, una escoliosis importante, inveterados, son, ciertamente - la radiografía nos lo enseña bien -, articulaciones sometidas a una lenta traumatización y, por tanto, sensibilizadas para la actuación y la fijación de infecciones, detritus metabólicos (ácido úrico), etc. "

Esta noción de fijación fue mantenida ulteriormente por S. de Sèze y A. Ryckewaert cuando, en Maladies des os et des articulations de 1954, se refirieron a factores de localización preferentemente dismórficos.

Marañón considera especialmente importante el pie plano, y para contrastar sus observaciones bebe en fuentes como la obra de Thomson y Gordon de 1929, Enfermedades reumáticas crónicas, además como exponente del interés por el tema, algunos de sus colaboradores, Pardo, Gómez Acebo y Conde Gargollo, realizaron en los años treinta un estudio estadístico sobre la frecuencia de esta alteración anatómica concluyendo que casi la mitad de los adultos tenían una huella podálica anormal. Nuestro autor, que constata una disociación anatomoclínica, prefiere hablar de deformaciones estáticas dolorosas del pie para no concentrar en la modalidad plana toda la acción noxógena, y así lo expone en una conferencia titulada "Patología médica del pie plano" dada en el Instituto Médico Valenciano en marzo de 1933, para él el pie plano adquirido puede deberse a factores patogénicos mecánicos (exceso de peso, sobreesfuerzos o malposiciones podálicas), tróficos (endocrinos y nerviosos) e inflamatorios (infecciosos y metabólicos), susceptibles de actuar en combinación, subraya la importancia del binomio trastornos endocrinos-alteraciones esqueléticas estáticas, en Estudios de Fisiopatología Sexual de 1931, haciendo especial hincapié en

la insuficiencia genital masculina y sobre todo femenina, y destaca entre los síntomas a distancia del pie plano las alteraciones esqueléticas de la columna vertebral (escoliosis lumbar) y de las articulaciones de carga (genuvalgum, coxa vara), así como el dolor y las parestesias tanto en los miembros inferiores como en el tronco, en sintonía con Fischer y Krieg que incluso correlacionan esta deformación con la meralgia parestésica, en este orden de ideas, afirma en su primer libro de reumatología:

***"Esta es la conclusión a que queríamos llegar por todos los caminos: las alteraciones estáticas del esqueleto tal vez puedan, por sí mismas, cuando lesionan el cartílago articular, ser punto de partida de estados irritativos articulares y, por tanto, de artropatías. Pero aun en este caso hay que contar con la predisposición reumática del individuo. Y, en la mayoría de los casos, la malformación estática representa tan sólo un traumatismo solapado y persistente, que actúa, al igual que los demás traumatismos, como agente fijador de las demás etiologías reumatógenas."*(9)**

En el año 1937 Weber y Freudenthal defendieron el concepto de enfermedades por sobrecarga, susceptibles de manifestaciones osteoarticulares, mientras que sus contemporáneos Bauer y Bennett hicieron estudios, en animales, sobre la capacidad regenerativa del cartílago concluyendo que la denominación más adecuada para los trastornos que encontraron sería la de artropatía degenerativa y que ésta era secundaria al desgaste senil y traumático; esta denominación tuvo éxito hasta el extremo de que fue aceptada por la American Rheumatism Association, durante esa época también fue estudiado el binomio lesión cartilaginosa-edad por Parker, Keefer, Myers e Irwin, y por Bowie y col que objetivaron, a comienzos de los años cuarenta, la disminución de la capacidad respiratoria hística en estos procesos.

Por otra parte, Hunter y col en 1945 observaron la baja incidencia de esta enfermedad en profesiones con actividades físicas más ligeras; G. Bennett, H. Waine y W. Bauer publicaron en 1942 Changes in the knee joint at various ages with particular reference to the nature and development of degenerative joint disease, obra

en la que afirmaban que las alteraciones degenerativas iban apareciendo con el transcurso del tiempo, presentándose las más precoces en las partes de máxima presión articular, coincidiendo básicamente con lo expuesto en el de Heine "Über die Arthritis deformans" de 1926, así como con las ideas de Leriche sobre la génesis de la **artritis traumática precoz** por un traumatismo intenso, o con las observaciones realizadas por Batzner y Foni en ciertos tipos de deportistas, por Zollinger en amputados, etc., y con los estudios de R. Ekholm en 1956; también se consiguió obtener artrosis experimentalmente mediante la producción articular de luxaciones y subluxaciones, casos notificados por E. Polacco en 1928, y G. Bennett y W. Bauer en 1937, siendo tal el predicamento que alcanzaron estas nociones que en el año cincuenta y tres, Ogston y Stainer publicaron en The Journal of Physiology, un artículo relacionando la laxitud ligamentosa con la artrosis en animales de experimentación, y Lawrence, dos años después, comunicó la aparición con más frecuencia de osteofitosis y degeneración discal en los mineros que en los trabajadores sedentarios, de forma análoga a lo encontrado por Schlomka, Schroter y Ocherma. La acción noxógena de las compresiones prolongadas también fue valorada por autores como A. Trias en 1951, de forma análoga a las abrasiones por cuerpos extraños, citadas entre los años cuarenta y cincuenta por O. Hultén y N. Gellerstedt, D. Martini, G.C. Lloyd-Roberts, etc.; lo cual estuvo en desacuerdo con la noción mantenida por M.H.M. Harrison y col en 1953, en el artículo: "Osteoarthritis of the hip: A study of the nature and evolution of the disease", en J. Bone Joint Surg., consistente en que las lesiones artrósicas aparecían primero en zonas sin presión debido al desuso, y que el osteofito constituía una prolongación de la superficie osteocartilaginosa rica en vasos y recubierta por cartílago fibroso; el investigador coetáneo, N.R. Abrams, concedió importancia etiopatogénica a la irritación crónica articular y a los factores microtraumáticos, que a su vez habían sido invocados por Weil, Freund, Moulonguet, etc., admitiendo la posibilidad etiológica traumática si se daban ciertos condicionantes (constitución, edad, otros factores reumatógenos) y pensando implícitamente que los traumatismos harían patente una alteración clínica latente (10).

En cuanto a la obesidad se refiere, fue aceptada en general como factor contribuyente etiopatogénico; dada la importancia de la cuestión, en la década de los

cincuenta aparecieron trabajos, como los de L.M. Morrison, C. Berlin y E. Wolfson, que abordaron el tema de las fuerzas intrínsecas soportadas por articulaciones de carga, rodilla, cadera, tanto en reposo como en marcha; J.H. Kellgren y J.S. Lawrence, en 1958, constataron la existencia de un aumento en la frecuencia de presentación de la enfermedad en las articulaciones de carga de pacientes obesos, amén de afirmar que había una interrelación artrosis-traumatismo crónico laboral; esta misma acción noxógena fue mantenida por F. Bermejillo en la siguiente década. No obstante a lo largo de la centuria hubo autores que no la refrendaron como ocurrió con E. Polacco en 1928, al sostener que esta condición no favorecía la aparición de coxartrosis, y R.M. Stecher, en el año cincuenta y cinco, al afirmar que no contribuía a la formación de nódulos de Heberden. En opinión de A. Schüller Pérez, Marañón a lo largo de su obra consideró que diversas modalidades de obesidad (pletórica, pálida, hipotiroidea, síndrome A.B.D.) podían facilitar la aparición de la artrosis. (11).

La herencia tuvo su base conceptual en la teoría constitucional, siendo invocada empírica e históricamente por numerosos autores, verbigracia por Massalongo que en 1901 aseveró que la afección se daba preferentemente en pacientes robustos, sanguíneos y con canicie precoz, hecho también observado por Marañón, por Payr que elaboró un programa para el estudio de la artropatía constitucional, por J. Kovacs, E.F. Hartung y V. Hanscom, Herman y Weitz en los años treinta, y Kreuter que no descartó los factores predisponentes diatésico artríticos. Por su parte, Marañón como consecuencia del estudio de la patología constitucional desde una vertiente clínica análoga a la de Falta, Pende, Lucien, Zondek, etc., analiza la artropatía climatérica hallando una mayor prevalencia en mujeres pícnicas. El factor hereditario fue argüido por Hatman, y W. Bauer y G. Bennett que defendieron la existencia de una herencia cartilaginosa de pobre calidad en 1936, así como por R.M. Stecher quien entre 1940 y 1955, puso como paradigma a los nódulos de Heberden al postular la intervención de un factor autosómico penetrante femenino y otro recesivo masculino; en 1958 B. La Du y col consideraron que la artrosis podía aparecer en ocasiones como complicación de una enfermedad genéticamente determinada, caso de la alcaptonuria con déficit metabólico de tirosina, y Hangarter defendió la existencia genérica en los artrósicos de una herencia a la predisposición reumática (12).

El papel de las glándulas endocrinas en el origen de las enfermedades reumáticas fue sugerido por Gull y Ord en los años setenta del siglo pasado, y por Pierre-Marie en 1889, manteniendo aún vigencia después del óbito de Marañón. Por una parte cabe mencionar la concepción de reumatismo tireoprivo de Kocher, desarrollada a comienzos de nuestra centuria; por otra, se constató el aumento de la incidencia artrósica en las edades avanzadas coincidiendo con la disminución de la increción hormonal gonadal, de manera que Charcot valoró la influencia ovárica y clorósica en Lecciones clínicas sobre las enfermedades de los viejos y las enfermedades crónicas de 1883, Dalché en 1903 la correlacionó con la menopausia, M.G. Marinesco, en el año veinticuatro, admitió la existencia de un reumatismo crónico de origen discrínico debido a trastornos en las glándulas de secreción interna (ovario, tiroides), que podía manifestarse en la menopausia, y Gillet, en el año veintinueve, halló un nexo de unión entre artrosis y castración, comprobándose también un efecto protector estrogénico sobre el cartilago articular. En este contexto conceptual, B. Pemberton constató que las artritis menopáusicas podían ser la consecuencia de un trastorno preexistente agravado en el climaterio, y que por lo común los dolores eran debidos a síntomas vasoespásticos de insuficiencia ovárica y no a una sintomatología propia articular, las artralgias menopáusicas también fueron objeto de análisis por parte de F.E. Hall en 1938. En cuanto a Marañón se refiere, mantiene, en un trabajo publicado en 1911 en la Revista Clínica de Madrid que versa sobre el trinomio sintomatología neurovegetativa-clínica-endocrinología, que el metabolismo del calcio y del fósforo están mediatizados por las glándulas de secreción interna, de manera que el ovario y el páncreas actuarían retardándolo, mientras que las suprarrenales, el tiroides y la hipófisis lo precipitarían, adelantándose a los trabajos de Dalsace y Guillaumin en la década siguiente, verbigracia al de la influencia de la castración ovárica en el metabolismo fosfocálcico, donde concluyeron que la mujer castrada tendía a la hipocalcemia; en 1918 afirma nuestro autor que existen conocimientos vagos sobre la influencia de los factores humorales en la patogenia de los reumatismos crónicos, siguiendo un hilo conductor que ya apuntó en Contribución al estudio de los síndromes pluriglandulares de 1912, en el que manifiesta que casi todos los enfermos de órganos de secreción interna son pluriglandulares, y aduce que en estos pacientes debería de

existir una mayor fragilidad del sistema endocrino apuntando a la posible intervención del estado tímico-linfático, situándose en una línea de pensamiento análoga a la sostenida ese mismo año por Claude y Gougerot en Gazette des Hôpitaux, referente a estos síndromes pluriglandulares, y que ratificó en "Constitución, diátesis y glándulas de secreción interna", en el año dieciséis, al afirmar que los estados artríticos estaban estrechamente relacionados con los estados humorales patológicos dependientes de los trastornos endocrinos; en el prólogo al libro de S. Cavengt, Endocrinología infantil, 1921, Marañón asevera que las características de la impronta hormonal desencadenantes de la madurez sexual pueden conllevar alteraciones esqueléticas secundarias pudiendo haber una mediación encefalítica; en la vertiente escéptica cabe citar a His, Müller, Strauss, Gudzent, e incluso a O. Steinbrocker quien, en los años cuarenta, afirmó que no se había comprobado una influencia de los disturbios endocrinos en la osteoartritis primaria. También se estudió la repercusión de un exceso de la molécula base de las hormonas genitales sobre el colesterol libre y su ulterior repercusión circulatoria perturbando la nutrición cartilaginosa y de las estructuras periarticulares, y asimismo Laroche y Hochfeld comunicaron la observación de casos secundarios al suministro de dosis altas de testosterona (13).

Bonilla creyó en el origen mixto de los reumatismos crónicos, asignando una de las posibles causas al estado hipometabólico del paciente, con lo que enlazó con el concepto de Bouchard de enfermedades por retraso de la nutrición y con la noción marañoniana de los estados hipometabólicos, defendida en obras como el Manual de las enfermedades del tiroides de 1929. La postura de Marañón con respecto a las artropatías climatéricas queda plasmada en el siguiente párrafo de sus Once lecciones sobre el reumatismo:

"hay una artropatía crónica que por presentarse exclusivamente en la mujer y en la época de la menopausia, induce vehementemente a considerarla, bien como de origen ovárico, como piensan algunos, bien, por lo menos, como creemos nosotros, íntimamente relacionada con los factores cronológicos y patogénicos del climaterio, aun cuando no sean una consecuencia directa de este último." (14)

Esta opinión es similar a la que habían mantenido R.L. Cecil y B.H. Archer en 1925, en el artículo "Arthritis of the Menopause" publicado en J.A.M.A., donde describieron la artritis menopáusica sin lipomatosis, y manifestaron que la artralgia podía aparecer simultáneamente con la menopausia, asignándole una dependencia directa con el funcionamiento ovárico; para Marañón la hipotética génesis ovárica no es sustentable ya que las pacientes no experimentan mejorías notorias con la opoterapia gonadal, atribuyendo un importante papel a la sugestión como indica en Problemas actuales de la doctrina de las secreciones internas de 1922, estando en este aspecto en una línea de pensamiento análoga a la de Van der Elst; por su parte, Bonilla expresó la convicción de que la patogenia estaba mediada por falta de increción ovárica amén de otros factores (trastornos tiroideos, obesidad, varicosidades, pies planos, etc.).

Marañón, en Manual de las enfermedades endocrinas y del metabolismo de 1939, incluye también la lipomatosis supraclavicular como susceptible de coincidir con artropatías próximas anatómicamente, tal y como postularon con posterioridad F.C. Hall, W.K. Ishmael, Hollander, etc. (15).

A mediados del siglo XIX, Dercum observó la existencia femenina de lipomatosis dolorosas que podían cursar con dolor genicular, en la que sería conocida durante gran parte de nuestra centuria como enfermedad de Dercum, por su parte M. Labbé, en La obesidad y su tratamiento de 1924, sugirió la posibilidad de que el dolor de esta adiposidad fuera debido a neuritis alcohólicas o a artropatías, mientras que Waldorp atribuyó la génesis álgica a una lesión del tálamo óptico, estando en desacuerdo Marañón al mantener que la grasa por sí misma puede ser la que duela, debido a pequeñas inflamaciones difusas del tejido adiposo, y no aceptando como entidad nosológica independiente el síndrome de Dercum, pese a admitir cierta semejanza de este síndrome con las artropatías geniculares climatéricas, como hace en La edad crítica en 1925, para concluir, en un artículo publicado en colaboración con E. Bonilla en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades en 1926, en estos términos:

"del grupo de las artropatías crónicas, indebidamente diagnosticadas de "reumatismo crónico", debe aislarse un grupo de casos de artropatía

doble de las rodillas de origen traumático, debidas al aumento rápido de peso, quizá con la colaboración, en segundo término, de estados humorales ligados con la edad crítica."(16)

Marañón que conoce la descripción de Umber de la periartritis crónica destructiva, hipoovárica, aparecida en Deutsche medizinische Wochenschrift en 1926, y su noción evolutiva de que ocasionaría secundariamente osteoartritis deformante, opina que ésta responde más al concepto de poliartritis crónica generalmente infecciosa, al igual que la artritis seca endocrina estudiada por Munk en Deutsche medizinische Wochenschrift de 1919, y la artropatía climatérica de las manos abordada por Papp, en Wiener klinik Wochenschrift en 1931; por su parte, nuestro autor concede la categoría de individualidad clínica a la artropatía simétrica de las rodillas de las mujeres climatéricas, que describe junto con E. Bonilla, analizando sus mecanismos etiopatogénicos (Tabla II).

FACTORES MECÁNICOS:

Aumento de pesoObesidad.
Cansancio de la articulaciónProfesiones que obligan a estar en pie.
Mala estática esqueléticaPie plano. Debilitación del tono neuromuscular.

FACTOR ENDOCRINO:

Insuficiencia ovárica y demás trastornos endocrinos del climaterio:

Tendencia a la osteoporosis
Tendencia a la obesidad

Tendencia a la gota

Tendencia a la persistencia de focos infecciosos

FACTORES REUMATÓGENOS HABITUALES:

Metabólicos

Infecciosos

Tabla II: MARAÑÓN, G. (1934): "Reumatismos sintomáticos. (Continuación)", lección séptima, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 172.

Nuestro autor en los albores de su producción reumatológica alude a la patogenia de la obesidad basándose en causas exógenas entre las que destaca el cebamiento y el sedentarismo, endógenas como las de tipo genital por supresión de la increción glandular en la menopausia, y mixtas, sugiriendo que serían probablemente éstas las que más intervendrían en la entidad morbosa mencionada; en los obesos describe la tendencia a padecer neuralgias, a la especial distribución de la grasa, ajamonamiento, de frecuente inicio premenopáusico como observó Kisch, y a la presentación a menudo de pie plano tal y como señaló Ebstein. Marañón reincide sobre el tema en varios trabajos realizados en la década de los treinta, en uno sobre la hormona cortical y su papel biológico-terapéutico en el que destaca los síntomas modificables con la hormona cortical y con la medular así como la existencia de una conexión funcional entre ambas (tóxico-metabólica, etc.), y en una comunicación presentada en el Congreso de Royat en 1936, al considerar que la modalidad de adiposidad climatérica pletórica, roja, viriloide es análoga a la del síndrome de Cushing, asignándole a la hiperfunción suprarrenal una preponderancia patogénica sobre la hipofisaria. En este contexto, Gram, en el año treinta, habló de una tríada

postclimática constituida por adiposidad dolorosa, artritis de la rodilla e hipertensión arterial.

La obesidad es especialmente valorada por Marañón por someter a las articulaciones de carga a sobrecargas importantes, para él no existe una relación directa entre afección reumática y endocrinopatía, pero sostiene que las alteraciones endocrinas pueden influir con/sin otros factores en la génesis artrósica; según la interpretación mantenida posteriormente por Borrachero de la etiopatogenia reumática concebida por Marañón, el sistema endocrino colaboraría con el trípode de factores (predisponente, determinante y fijador) que determinan la génesis multifactorial de la enfermedad reumática, aportando una impronta trófica al terreno sobre el que recaería esta afección, Borrachero coincidió con Marañón en que si bien las endocrinopatías pueden facilitar el desarrollo de artropatías, no se debe relacionar en un sentido causa-efecto la intervención de aquéllas sobre éstas (17).

La observación de un aumento en la prevalencia de adiposidad dolorosa, a partir de la menopausia o tras la castración, fue constatada por Sicard, Roussy y Berkowitsch concluyendo que era debida a la insuficiencia ovárica (autores que sintonizaron, en otro orden de ideas, con Renon y Delille al otorgar a la enfermedad de Dercum una etiología mixta fundamentalmente por insuficiencia ovárico-tiroidea), susceptible de tratamiento con opoterapia asociada; añadiendo Marañón la hipotética intervención plurifactorial hipófiso-tiroidea, nerviosa, trófica y psíquica. Nuestro autor afirma que la evolución de esta afección articular es como la de otras artropatías crónicas con tendencia progresiva, y el mecanismo patogénico lo cifra en tres factores: mecánicos (aumento de peso, cansancio articular y disestatismos) similares a los que ocasionan el pie plano estático según autores como Nasse, endocrinos (insuficiencia ovárica, trastornos hipófisotiroideos), ya estudiados en su libro La edad crítica de 1919, y reumatógenos habituales (metabólicos, infecciosos), resumiendo la cuestión, en su primer libro de reumatología, de esta forma:

"Por tanto, la insuficiencia ovárica, más los trastornos tiroideos, suprarrenales, etc., que la acompañan, dan lugar, por el mecanismo explicado en la lección pasada, a la debilitación del tono

neurovegetativo que mantiene la armonía funcional del esqueleto. Se producen perturbaciones metabólicas del calcio y quizá tróficas, cuyo resultado es la osteoporosis. Por otra parte, la crisis endocrina predispone a la obesidad, y por tanto a la colaboración de los factores mecánicos. Además, el climaterio femenino se acompaña con frecuencia, como dijimos en la lección segunda, de fenómenos gotosos. Y, finalmente, a favor de la alteración climatérica se desarrollan en el organismo focos sépticos persistentes."

En estos años, afirma que las climatéricas obesas toleran mal la tiroidina, y que la diyodotiroxina es eficaz en los disturbios climatéricos aunque no exista sintomatología compatible con hipertiroidismo; para en su segunda etapa reumatológica, admitir una colaboración patogénica humoral-focal infecciosa, considerando que más que un síndrome hipoovárico podría tratarse de una enfermedad de adaptación, y en un trabajo publicado en 1956, en el Boletín del Instituto de Patología Médica, afirma:

"En su génesis, múltiple como la de todas las artropatías, interviene un factor degenerativo, ligado a la crisis hormonal involutiva, cuya manifestación más neta es la osteoporosis antes mencionada. Pueden colaborar factores infecciosos (los focos sépticos son muy frecuentes en esta edad). Hay también, en ocasiones, hiperuricemia, que responde bien al tratamiento antigotoso. Y, en fin, es importante el factor mecánico (aumento de peso, esfuerzos posturales)."

En el último año de su producción científica, Marañón alude a la existencia de un estado de adiposidad en niñas amenorreicas hiperdosificadas con foliculina diferenciando esta entidad del síndrome adiposogenital (18).

*Con respecto a las hormonas tiroideas, ya fue observada una correlación entre hipertiroidismo y afecciones reumáticas, más específicamente artritis reumatoidea (atrófica), por autores como J.K. Spender en Early Symptoms and Early Treatment of Osteoarthritis de 1889, y A.E. Garrod a comienzos del siglo XX; H. de Rothschild y L. Lévi acuñaron el término de *inestabilidad tiroidea*, afortunado en opinión de Marañón, y desarrollaron la noción de reumatismo tiroideo, en un trabajo sobre la*

relación entre la fisiopatología del cuerpo tiroideo y el reumatismo crónico articular en 1911, arguyendo que la insuficiencia tiroidea constitucional actuaría como factor predisponente en el desarrollo del reumatismo articular, siendo posteriormente empleado el concepto por una amplia pléyade de autores, como: Levy, Snoeck, Vincent para el que las lesiones tiroideas crónicas ocasionaban distrofias articulares cronificantes, Sergent, Lancereaux, Paulesco, W. Falta que afirmó que la abolición o disminución en la increción tiroidea juvenil conllevaba un crecimiento defectuoso con esclerosis, tosquedad y mala conformación ósea, así como que el cretinismo endémico podía producir deformaciones esqueléticas verbigracia aplanamientos de la cabeza femoral, lo que obviamente sería susceptible de inducir la producción de artrosis, Dautrebande en Physiopathologie de la Thyroïde de 1931, Duncan para el que el hipotiroidismo podría ocasionar artropatías degenerativas, que Marañón, en el Manual de Medicina interna de 1930 atribuye a la existencia de un foco latente, identificándola con la poliartritis infecciosa; a su vez, E. Bonilla encontró beneficiosa la opoterapia tiroidea en casos de hipometabolismo, y N. Pende opinó que la insuficiencia tiroidea predispondría a padecer el reumatismo crónico distrófico. Además, la asociación mixedema-artrosis fue observada por Kocher, Swaim y otros, generalmente acompañada de sobrepeso u obesidad y alteraciones tróficas, constatada por la posibilidad de aparición de esta enfermedad en malformaciones epifisarias tiroideas, y por la acción protectora cartilaginosa de la tiroxina ante los efectos nocivos de la GH en animales; con lo cual pudo argüirse que en el síndrome plurietiológico artrósico jugaría un papel la homeostasis glandular sobre la viabilidad del cartílago, yendo más lejos Staunnig al abogar por una hipotética intervención favorecedora del trastorno dispersivo de los coloides del cartílago que modificarían su elasticidad. Marañón observa una alta prevalencia de artropatías reumáticas en cretinos en Las Hurdes y la mejoría lograda en ocasiones con la opoterapia tiroidea, pero desde el inicio de su obra reumatológica, y durante toda ella, se niega a admitir que la causa de la afectación locomotora sea el hipo o el hipertiroidismo, e incluso en sus diecisiete lecciones defiende la posibilidad de que el hipotiroidismo deba ser una enfermedad respetable. En los años veinte se citó la existencia de dolores reumatoideos (mialgias-neuralgias) de origen hipotiroideo, así como los de procedencia hipertiroidea reproducibles experimentalmente con la

administración de hormonas, tiroidina o tiroxina según Falta, Newburgh y Nobel; W.S. Duncan en un artículo publicado en 1932 en J.A.M.A. señaló que el hipertiroidismo podía producir poliartritis atrófica, mientras que el hipotiroidismo podía conllevar manifestaciones articulares degenerativas, de manera que la hipofunción tiroidea retrasaría el metabolismo del cartilago favoreciendo su hipoplasia y facilitando un estado degenerativo acrecentado por la obesidad hipofuncional; por otra parte, P. Farreras Valentí, en la década de los cuarenta, aún valoraba la intervención en la etiopatogenia artrósica de los trastornos endocrinos hipogonadales o hipotiroideos (19). En contraposición a estas opiniones, ciertos autores norteamericanos adoptaron una postura caracterizada por un prudente escepticismo, caso de F.G. Thomson y R.G. Gordon en la obra de 1926 Chronic Rheumatic Diseases, y R. Pemberton en Arthritis and Rheumatoid Conditions: Their Nature and Treatment de 1929; para de nuevo, y ya a mediados de nuestra centuria, aparecer trabajos como el de Dziewiatkowski, comprobando en animales hipotiroideos que la tiroxina restauraba la síntesis deprimida de polisacáridos, tal y como publicó en su artículo de 1951, "Effect of thyroxine and thiouracil on S53 deposition in articular cartilage" aparecido en The Journal of Biological Chemistry. Por otro lado, Strecker sugirió, en los años treinta, la existencia de una posible etiología derivada de trastornos tímicos, y Nathan creyó obtener resultados positivos con opoterapia tímica en ciertos casos de reumatismo deformante; Gaisbock pensó que esto también podría lograrse con la adrenalina; en 1945 H. Waïne, G. Bennett y W. Bauer publicaron sus estudios sobre un aumento de la incidencia de artrosis en pacientes con diabetes mellitus; los rusos Opiel y Ssamarin estudiaron el trinomio hiperparatiroidismo-hipercalcemia-reumatismo crónico (artritis reumatoidea), generalizándose la consideración de la posibilidad terapéutica ablativa paratiroidea, circunstancia también estudiada por Simon, Leriche, Lièvre en su L'Osteose parathyroïdienne et les osteopathies chroniques, Mouriquand y otros; contrastando esta actitud con los buenos resultados obtenidos por Weissenbach y col, Max Levy, etc., mediante la opoterapia paratiroidea. Ante la discrepancia de criterios, nuestro autor, una vez más, se muestra cauto e invoca la posible intervención psicógena en los resultados obtenidos, actitud ratificada con el devenir del tiempo al comprobarse la ineficacia de esta creencia.

Para Marañón no existe una relación causal entre afección articular y alteraciones endocrinas, como manifiesta en su obra Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición en 1914, considera que éstas pueden comportarse como factores predisponentes tal y como expone en sus Estudios de Fisiopatología Sexual en 1931, coincidiendo con la opinión de Charvat expresada en la obra de Cmunt, Chronicky Rheumatismus de 1934; la gota puede comportarse como un factor etiológico, según expone en Once lecciones sobre el reumatismo, verbigracia en la columna cervical, pudiendo ocasionar radiculitis cérvicobraquiales; valora el papel de la función ovárica al describir el síndrome doloroso del climaterio, pero no acepta la existencia de la artropatía endocrina pura, asociando la mayor prevalencia de ciertas localizaciones articulares, como la de rodillas, con un síndrome endocrino-humoral en la mujer menopáusica y obesa, y a su vez constata que tanto la gota como el reumatismo crónico deformante se inician o exacerban sintomáticamente durante la menopausia. Pende comunicó, en la década de los treinta, la posibilidad de la aparición de reumatismo crónico menopáusico en casos de hipoovarismo o disovarismo, para posteriormente, y entre nosotros, R. Cirera Voltá conceder a la increción ovárica una importancia secundaria en este papel. A finales de los años treinta surgieron algunos estudios sobre la artrosis y la mujer menopáusica retomando una línea clásica de pensamiento que databa de tiempos hipocráticos, atribuyéndose esta mayor coexistencia a un aumento en la producción de somatotropina hipofisaria secundaria a la hipofunción gonadal con lo que se estimularía la acción ósea facilitadora de la degeneración del cartílago; la asociación entre la hormona del crecimiento hipofisaria y la producción de las deformidades reumáticas ya fue supuesta por Massalongo, Schiavetti, etc., y la correlación acromegalia-reumopatías fue apuntada por G. Bennett desde los años treinta, circunstancia también estudiada por el matrimonio Silberberg, mediante la inyección de extractos antehipofisarios o previa castración en animales, concluyendo que las nudosidades de Heberden mejorarían con foliculinoterapia, puesto que para ellos los estrógenos ejercerían una acción protectora sobre los cartílagos articulares; chocando con concepciones como la de Bach que consideró que ni el sexo ni la menopausia influían en la prevalencia de esta enfermedad. En este contexto Marañón y Raguz, en Anales del Instituto de Patología Médica del Hospital General

de Madrid, se ocupan de analizar, durante su primera etapa reumatológica, las deformaciones radiológicas falángicas distales aparecidas en esta enfermedad comprobando la similitud con las propias del reumatismo deformante senil, no obstante nuestro autor subraya que para él estos factores hormonales sólo actúan como predisponentes, coincidiendo con la noción sustentada por Gantenberg, Mantenfled, Thannhauser y otros. Con respecto a la acromegalia, cabe destacar la publicación en 1942 de la obra de G. Bennett, H. Waine y W. Bauer, Changes in the knee joint at various ages with particular reference to the nature and development of degenerative joint disease, así como los trabajos posteriores de H. Kellgren y col, que describieron la aparición en acromegálicos de crecimientos óseos masivos, engrosamientos sinoviales y derrames recidivantes, estableciendo la diferenciación anatomopatológica con la artrosis; con lo que se aclaró el equívoco, mantenido por H. Erdheim en 1931, consistente en que ambas afecciones eran similares en sus manifestaciones articulares; S. de Sèze, por su parte, mantuvo que pese a la semejanza entre ambos procesos no eran iguales y en Maladies des os et des articulations afirmó que no existía una glándula responsable de la génesis artrósica. S. Ellis en 1953, y Slamon y col en 1957, constataron que la administración de la hormona del crecimiento producía un aumento de la síntesis del condroitín sulfato sin modificar la del ácido hialurónico *in vivo*, con lo que se desarrolló una hipótesis basada en la dependencia patogénica de la hormona hipofisaria, puesto que en los animales esta incorporación disminuye si se practica una hipofisectomía, recuperándose luego con la administración parenteral hormonal; abundando sobre este tema, W.H. Daughaday, en 1957, desarrolló la noción de **dependencia hormonal indirecta** al observar en sus estudios que la acción de la GH no producía una incorporación del sulfato al cartílago *in vitro*, deduciendo que habría de existir un **factor de sulfatación plasmática** que mediaría en el proceso, conocido posteriormente con el nombre de somatomedina. Con todo esto, se concluyó que el funcionamiento hipofisario desempeñaría un papel etiopatogénico según las opiniones de los Silberberg, Décourt, Lucherini, Cecchi, etc., constatable en: la acromegalia al cursar con cambios degenerativos parecidos a los artrósicos, estudiados por Wayne y col en 1945, y Kellgren y col en 1952; en la osteopatía néumica hipertrófica de Pierre Marie, siguiendo a Fried, Uhr, Churg, Galli y Vitali, etc.; en la comprobación de la

eficacia terapéutica de la ACTH, comunicando Selye, en los años cuarenta, que la administración de dosis elevadas de doxicorticosterona ocasionaba artrosis; amén de la correlación clínica entre artrosis y plétora hipófiso-suprarrenal, en la que se producía además obesidad e hiperuricemia, tal y como señaló Pozuelo, e hiperparatiroidismo con hipercalcemia. A modo de colofón, conviene citar que autores como E.M. Bisogno postularon que los fenómenos hiperplásticos e hipertróficos artrósicos eran debidos a la hiperfunción hipofisaria comprobable histológicamente; en el año 1963 el matrimonio Silberberg y J. Ruttner ratificaron sus ideas de que el tratamiento con extractos antehipofisarios en animales, producía lesiones que remedaban las artrósicas, y defendieron también la acción protectora de los estrógenos sobre estructuras articulares; lo cual engarzaba parcialmente con experiencias anteriores que concluyeron que la elevación de la estrogenemia ocasionaba un aumento de la síntesis de los proteoglicanos, caso de Hvidberg y Jansen en 1959 (20). En favor de la hipótesis endocrina también estaba la mejoría que experimentaban ciertos pacientes con la administración local de hidrocortisona. Y en el polo opuesto de esta supuesta intervención de la fisiopatología hipofisaria córtico-suprarrenal, hay que situar opiniones como las mantenidas en la década de los treinta por Curschmann, al identificar una variedad de reumatismo simétrico en addisonianos, que fue atribuída por Marañón a disfunciones neurovegetativas.

La invocación de influencias nutritivo-metabólicas data especialmente del siglo XIX, de la noción de enfermedades por retardo de la nutrición defendida por Bouchard en obras como Maladies par ralentissement de la nutrition, 1890, y en Traité de Pathologie générale, 1903, siendo avalada por Maurel al introducir la noción asociativa de sobrenutrición y artritis, y por Pascault que la relacionó con un surmenaje alimenticio por exceso de carne, en la década de los veinte por Marinesco, H. Assmann, E. Freund, etc., y posteriormente por autores como Stecher en el trabajo ya citado de 1955, Silberberg, Jarrett and Silberberg en el artículo, de Amer.J.Path. de 1959, titulado "Aging and osteoarthritis of the human sternoclavicular joint"; hubo opiniones emitidas por Veil, Krebs, Vogel, etc., que equipararon la función del tejido conjuntivo con la de aparato colector de catabolitos específicos del reumatismo, asignándosele un papel relevante en la producción de secreciones internas, de ahí una

de las indicaciones princeps del masaje y la gimnasia en la movilización de toxinas; por su parte, E. Fiquet consideró que toda la patogénesis del artritis era debida a insuficiencia de los agentes de oxidación intracelular, conceptos también vertidos por Chabás a mediados de nuestra centuria (21).

Relacionado tangencialmente con estas ideas, cabe recordar que el ruso K.P. Chepurov y col atribuyeron en 1955 la enfermedad de Kaschin-Beck, afección infantil endémica en Siberia Oriental y Manchuria, conducente a cambios articulares similares a los artrósicos, a un contenido mineral defectuoso en los granos de los cereales.

Para Koll, a comienzos del siglo XX, podrían existir trastornos digestivos intestinales crónicos que cursaran con fermentaciones albuminoideas y formación de productos tóxicos debidos al aprovechamiento anormal de las albúminas de los que dimanaría la aparición de osteoartropatías deformantes; y en los años veinte, Watson quiso implicar en la etiopatogenia de la enfermedad a una hipotética disfunción hepática.

B. Pemberton, en Arthritis and Rheumatoid Conditions de 1929, afirmó que tanto la obesidad como el metabolismo basal bajo podían asociarse a lesiones articulares degenerativas, también señaló la falta de tolerancia para los hidratos de carbono y el aumento de la saturación porcentual del oxígeno sanguíneo, Jordan en 1936 y posteriormente Bailey, Foster, Boulet, Bloch-Michel, etc., sugirieron la posible existencia de una predisposición del paciente diabético para la artrosis, esta asociación artropatía-diabetes también fue reseñada por E. Bonilla en un artículo aparecido el 7 de abril de 1934 en La Medicina Ibera con el título de "Artritis y endocrinología", Marañón en su primera etapa productiva reumatológica constató la asociación posible entre estados prediabéticos y diabéticos con las artralgias, amén de considerar que la diabetes constitucional o artrítica de los clásicos, por retardo nutricional en el sentir de Bouchard, era debida a una regulación endocrina insuficiente no bien conocida; a su vez se sugirió que la diabetes también guardaba ciertas connotaciones artrósicas, por la intervención de la glucosa en la formación de los glico-aminoglicanos (22).

Con el devenir del tiempo fue perdiendo adeptos la teoría basada en los trastornos nutritivo-metabólicos, y así E.T.D. Fletcher, en la década de los cincuenta,

afirmó que los factores metabólicos no parecían influir en la producción de la artrosis, a excepción de afecciones como la ocronosis y la gota.

El disturbio vascular y circulatorio osteoarticular, fue apuntado por Virchow al aludir a afecciones por esclerosis vascular senil con déficit nutricional, por Axhausen que creyó observar casos debidos a la formación de pequeñas embolias, y por Hoffa y Wollenberg en Arthritis deformans und sogenannter chronischer Gelenkrheumatismus de 1908, concluyendo después que lo que había era una disarmonía entre sangre aferente y eferente, esta noxa jugaría un papel etiopatogénico según los criterios de Leriche y Policard apoyados en trabajos de los años treinta, época en la que O. Meyer, partidario de una hipótesis mixta traumático-infecciosa, dijo que el traumatismo ocasionaba una tromboflebitis latente que a su vez desencadenaba la artropatía, y S.C. Kahlstrom, C.C. Burton y D.B. Phemister aludieron a la intervención de las necrosis asépticas en la génesis de las artropatías degenerativas.

Como quiera que Strangeways mantuvo, en el primer cuarto de siglo, que la lesión vascular producía una modificación desfavorable de la composición sinovial, unos años después Cecil propuso la existencia de una lesión endoarterial, y en la década de los cuarenta, K. Stone habló de la intervención de un factor desconocido probablemente vascular o neurológico que relacionara las alteraciones intraarticulares con la proliferación cartilaginosa. Como ocurre en todas las propuestas de hipótesis, se adoptaron posturas dicotómicas, de este modo las circunstancias vasculares fueron admitidas reticentemente por Jiménez Díaz, y negadas por Thiers, Berthier, D.H. Kling que no halló relación entre las lesiones vasculares sinoviales y los trastornos articulares, Steinbrocker, y otros, siendo reconsideradas ulteriormente por Lacapère, J. Maugeis de Bourguesdon, Watson-Jones que defendió la idea de que las lesiones vasculares secundarias a traumatismos podrían ser las causantes de la artrosis, Trueta al observar la existencia de una red capilar subcondral diferente del sistema vascular medular, de una circulación metafisaria y epifisaria, J. Bénassy, J.P. Lamare, etc. (23).

Siguiendo con la exposición diacrónica de este binomio conceptual tesis-antitesis, L. Eloesser afirmó, en Annals of Surgery de 1917, que había casos de atrofia ósea por actividad refleja neurovascular anómala, mientras que en 1932, Schmorl y

Junghans, no constataron que la arterioesclerosis ocasionara la génesis degenerativa cartilaginosa; en el año cuarenta y siete apareció un artículo de J. Cheynel en el cual se comunicaban unas experiencias con cadáveres que parecían demostrar la existencia de una disminución en la vascularización de la cabeza femoral de los ancianos; conclusiones no confirmadas por Bennett, ni por Trueta y Harrison en 1953, y tampoco por Barthoud con arteriografías articulares, por lo que refutaron la influencia de la esclerosis vascular en la producción de la enfermedad, si bien en publicaciones posteriores se retomó el valor de las lesiones adquiridas, vásculocartilaginosas, en la génesis de la enfermedad, verbigracia los trabajos realizados por J. Trueta en los años sesenta sobre la disminución irrigatoria de las epífisis en consonancia con la osteonecrosis aséptica epifisaria. Pemberton ya había reproducido experimentalmente en la rótula lesiones artrósicas, al ligar vasos irrigativos, y Cirera Voltá creyó en la mediación de una alteración circulatoria por vasoconstricción refleja. En otro orden de ideas, C. Jiménez Díaz se decantó por la integración de las condropatías primarias, con osteocondritis disecans y equivalentes, y los procesos metabólicos; mientras que Marañón, que observó la existencia de una similitud clínico-radiológica entre las formas primitivamente crónicas gotosas y las artrosis, constató junto con Gimena y Benítez de Huelva la existencia de una elevada frecuencia de alteraciones del metabolismo nitrogenado (hiperuricemias) en esta enfermedad; por su parte, Snorrason estudió la asociación con hipercolesterolemias; pero por el contrario, autores entre los que se encontraba Steinbrocker, consideraron que estas circunstancias (alteración de la tolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia, hipocalcemia) no tenían un carácter etiológico preciso. Con el devenir del tiempo, se fue desarrollando el concepto de síndrome humoral de la artrosis que comprendería ascensos sanguíneos de ácido úrico, colesterol y piruvatos, amén de dislipemias y modificaciones de los heparinoides; así J. Grinda en las Primeras Jornadas Reumatológicas Españolas celebradas en Málaga, en mayo de 1956, participó con un trabajo titulado "Artrosis y arterioesclerosis aórtica", en el que expresó su opinión de que existía una relación patogénica entre esta arterioesclerosis y la artrosis de las grandes articulaciones, Grinda atribuyó a un dismetabolismo las alteraciones que se producían en la mesoarteria de la aorta y en la sustancia fundamental del cartílago, mientras que J.

Borrachero con/sin colaboradores comunicó estudios sobre los lípidos en pacientes artrósicos, detectando una elevación sanguínea del colesterol libre y de las beta-lipoproteínas, así como un descenso del cociente colesterol esterificado/colesterol total, para en 1962, defender una hipótesis que explicaría la mayor prevalencia de artrosis posmenopáusia, asignándole la causa a un exceso de moléculas de ciclopentano-perhidrofenantreno que serían transformadas en colesterol libre, y que podrían afectar a la vascularización periarticular; también L. Sokoloff y col comunicaron en 1960 la existencia de una correlación entre obesidad, alteraciones lipídicas sanguíneas y artrosis, deduciendo que las dislipemias afectarían a la vitalidad cartilaginosa, pronunciándose en la misma línea de pensamiento otros estudiosos del tema españoles, como P. Barceló, O. Salvatierra, etc. (24).

J.H. Sheldon, en su obra Haemochromatosis de 1935, comprobó la deposición de hierro articular determinante de una mayor prevalencia de artrosis; y con el transcurrir del tiempo, también se fue ratificando la influencia de enfermedades de precipitación debidas a alteraciones metabólicas, como la gota, condrocalcinosis, alcaptonuria, etc. Por otra parte, se constató una disminución en el contenido de azufre articular de los pacientes, cuyo tropismo hacia estas estructuras fue ya comprobado por Messini en 1927, y demostrado a mediados de siglo por De Sèze y otros.

En la obra de A. Fischer, Reumatismo y afecciones análogas de 1935, se vierten ideas coincidentes básicamente con las mantenidas por Marañón durante su primera fase reumatológica, en lo referente a la intervención de factores etiológicos y predisponentes en la génesis de la enfermedad (edad, constitución, varices, pies planos, disminución del tono muscular, obesidad); otros, como O. Damsch, distinguieron la presencia de causas predisponentes en las poliartritis crónicas (mecánicas, meteorológicas, nutrición defectuosa, etc.), T.F. Bach citó la presencia de factores predisponentes (clima, defectos posturales, dieta, disfunciones glandulares) y precipitantes (traumatismos), y J. García Ayuso en Complementos de Hidrología Médica, 1944, se refirió genéricamente al trinomio disposición-constitución-factores condicionales (alimenticios, infecciosos, tóxicos, etc.) que determinaría tanto la aparición como la evolución de una enfermedad, y con posterioridad S. de Sèze y A. Ryckewaert deslindaron la intervención de dos factores en el determinismo de la

artrosis, uno general, modificador del medio interior (endocrino hipófiso-genital) y otro local (traumático, microtraumático, vascular, infeccioso, metabólico, etc.) (25).

Las muestras del eclecticismo en el pensamiento médico marañoniano se encuentran durante toda su obra, así en colaboración con Tapia hace un trabajo que aparece en la revista La Odontología de 1924, denominado "Las artritis de origen dentario" en el cual se defiende la intervención de noxas mixtas (focos sépticos, herencia artrítica, hiperuricemia) en la etiopatogenia de las artritis crónicas, y junto con R. Mena publica un artículo en 1934 en el que cita la aparición de lesiones mixtas inflamatorio-degenerativas en artropatías infecciosas, en cierto modo coincidiendo con Gudzent que afirmó que era difícil delimitar el concepto de reumatismo crónico articular con intención sintética, y con las afirmaciones decimonónicas de Charcot que creyó en la unidad anatomopatológica de las diferentes modalidades clínicas del reumatismo articular crónico e interconexionó el reumatismo agudo con el crónico, sugiriendo la posibilidad de un inicio agudo de la artritis deformante (26). Asimismo, Marañón y Raguz expresan, en un artículo publicado entre otras revistas en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades en 1933, su concepción sobre el carácter secundario de la osteoartropatía deformante progresiva, diciendo:

"Gran número de autores, y nosotros entre ellos, suponen que la osteoartropatía deformante progresiva aparece como fase final tardía de lesiones articulares antiguas, ya de tipo infeccioso, cuya fase aguda quedó inadvertida, ya del tipo de las epifisitis asépticas juveniles, ya finalmente del tipo de las lesiones congénitas articulares."

Finalmente, la actitud sincrética marañoniana le lleva a admitir una intervención etiopatogénica plurifactorial (neurotrófica-senil, humoral e infecciosa), modulada por factores predisponentes, fijadores y determinantes, siguiendo una línea de pensamiento que coincidiría con la de otros autores; así, el frío se comportaría como agente fijador de otras etiologías tal y como expone en su primer libro de reumatología, mientras que en ciertos casos de reumatismos sintomáticos, como el hemofílico, constata la aparición de deformaciones articulares por cronificación de las alteraciones

ósteocartilaginosas, de forma análoga a como hizo K. Stone.

En cuanto se refiere al influjo de la senilidad en la génesis artrósica, puede decirse, siguiendo a J. Pascual, que Marañón desarrolla dos teorías generales del envejecimiento, la primera, endocrina, basada en una concepción pluriglandular plasmada en el libro La doctrina de las secreciones internas, publicado en 1915, y la segunda, bioquímica, desarrollada hasta el 1950 con un claro exponente en la conferencia dada en el Instituto de Patología Médica de Madrid, y publicada en Siete conferencias sobre Geriatria, con el título "El aspecto endocrino del envejecimiento", para Marañón la senilidad se comporta como un condicionante del terreno, ocasionalmente podría aparecer de forma precoz y otras veces podría imbricarse con el climaterio masculino (27).

II.4. CLASIFICACIÓN:

Las nosotaxias realizadas sobre los reumatismos crónicos, expuestas en el capítulo dedicado a este tema, van desde las que siguieron criterios clínicos hasta las etiológicas y radiológicas, pasando por las anatomopatológicas, destacando el quehacer de autores como Hoffa y Wollenberg, Müller, His, Munk, Umber, Lommel, etc.

Sauvages, en su Nosologica Methodica de 1763, dividió la gota en catorce variedades y el reumatismo en diez, pudiéndose encuadrar la artrosis en los *rhumatismus arthriticus*. W. Heberden aludió a ella, en sus Commentaries, con la denominación de reumatismo crónico, pero la confundió con otras afecciones; R. Adams, en A treatise on rheumatic gout or chronic rheumatic arthritis of all the joints de 1857, diferenció las dos entidades que posteriormente se conocerían como osteoartritis y artritis reumatoide, observando la existencia de cuerpos extraños articulares relacionados con la patología artrósica.

De 1866 data la diferenciación de Charcot entre afecciones reumáticas

de evolución rápida y aguda, propias de las primeras décadas de la vida del afecto, y las de curso lento y crónico, características de las últimas, en la que podrían aparecer los nódulos de Heberden, y también el desglose de diversos tipos anatomopatológicos; al año siguiente, en Clinical Lectures on Senile and Chronic Diseases, describió como modalidades de una misma enfermedad tanto la artritis reumatoide (reumatismo articular crónico progresivo) como la artrosis (reumatismo articular crónico parcial o artritis deformante), creando una tercera variedad, el reumatismo de Heberden; para durante el período finisecular decimonónico, discernir las realidades clínicas de: artritis reumatoidea (poliartritis crónica), artrosis, gota y la que luego se conocería como espondilitis anquilopoyética. No obstante, se denominó artrosis a todo lo que no podía conceptuarse como reumatismo poliarticular, poliartritis reumatoide o gota, convirtiéndose este concepto en un cajón de sastre; en 1882, Waldmann separó los reumatismos inflamatorios de los degenerativos, actitud similar a la adoptada en los primeros años de nuestra centuria por el británico Garrod, en 1907, y por los estadounidenses Goldthwait, Painter y Osgood, que se ocuparon específicamente de la artrosis. Estos, a finales del siglo XIX, siguiendo criterios radiológicos, hicieron una nosotaxia de las enfermedades articulares crónicas, distinguiendo entre atróficas e hipertróficas; y en 1904, J.E. Goldthwait se ratificó en la clasificación de las artritis crónicas en función del aspecto de los tejidos blandos, diferenciando entre hipertrófica (actual osteoartritis), atrófica (artritis reumatoide) y artritis infecciosa; Hoffa y Wollenberg describieron una variedad hipertrófica dividida en reumatismo articular secundario y reumatismo poliarticular primitivo progresivo; dentro del concepto genérico de reumatismo crónico, Teissier y Roque, en 1907, hicieron una nosotaxia de éste influida por la de Charcot, distinguiendo el reumatismo crónico progresivo, el infeccioso y el debido a intoxicación, y el mismo Teissier junto con Voorhoogen concibió otra variante; en 1909, E.H. Nichols y F.L. Richardson dividieron las artropatías crónicas en proliferativas sinoviales, constituídas por el reumatismo crónico proliferativo, atrófico (destructiva articular y anquilosante) o degenerativas cartilaginosas, representadas por el reumatismo crónico degenerativo o hipertrófico (destructiva cartilaginosa articular y deformante sin anquilosis), manteniendo un criterio unitario al considerar que se trataba de dos variedades de una misma

enfermedad; por otra parte, F. von Müller defendió, en el Congreso de Cirugía de Londres de 1913, la realidad clínica de una afección articular degenerativa o artrosis, para posteriormente Assmann encuadrar esta enfermedad entre las alteraciones del elemento A osteocartilaginoso articular (28).

Históricamente se tendió a hacer alusión a los reumatismos crónicos con criterios cronológicos, hasta que en el primer cuarto de nuestro siglo se adoptó un criterio nosotáxico mixto, etiológico-clínico, para agruparlos, deslindándose el reumatismo de origen gotoso, el infeccioso con/sin focos latentes, y el deformante de origen no infeccioso ni gotoso.

Los autores alemanes diferenciaron entre reumatismos de origen infeccioso crónico deformante (artritis) y los de origen no infeccioso (artrosis), Gudzent habló de unas variedades de reumatismo articular crónico caracterizadas por la degeneración del cartílago, incluyendo en ellas la artritis deformante, algunas espondilosis rizomélicas, las nudosidades de Heberden y las formas secas poliartríticas progresivas crónicas. A. Fischer, en los años treinta, separó tres formas de artropatías deformantes (degenerativa cartilaginosa con/sin formación de osteofitos, y osteofítica marginal sin producción de degeneración del cartílago).

En términos generales, la mayoría de los estudiosos del tema distinguieron entre formas primarias y secundarias, como afirmó Umber en 1929, y ratificó Marañón; verbigracia, Payr elaboró una nosotaxia en la que distinguía entre artrosis primaria (idiopática), sin antecedentes previos de inflamación, y secundaria, posterior a un proceso infectoinflamatorio; O. Steinbrocker incluyó entre las primeras, las debidas a envejecimiento, y entre las segundas, las motivadas por patología articular, lo cual nos llevaría a la diferenciación hecha ulteriormente por J. Borrachero del Campo entre artrosis fisiológicas, determinadas por la manera de ser, y patológicas, por la manera de estar. Con relación a la diferencia entre manifestaciones seniles cartilaginosas no patológicas, erosivas o no, y la enfermedad artrósica hubo interesantes trabajos como el de E. Rutishauser de 1952, y el de D.H. Collins y T.F. Mc Elligot de 1960. Aplicando esta tendencia clasificatoria genérica a articulaciones concretas, J. Echeverri habló de artrosis de cadera primitivas, sin causa conocida, y secundarias (infecciosas, traumáticas, estáticas, congénitas y nerviosas). Mientras que

A.L. Massotti Littel retomó la tradición nosotóxica mixta artrósica, distinguiendo tres grupos (trofostática, senil y condropática) (29).

Marañón, en la tercera edición revisada de su Manual de diagnóstico etiológico de 1946, incluye dentro de las artropatías de etiología dudosa, las artrosis (artropatías deformantes, degenerativas o seniles), y señala diversas formas clínicas (artropatía deformante coxal, humeral o caries seca del hombro de Volkmann, de la rodilla y de los dedos); para él existe una modalidad que podría evolucionar como un reumatismo deformante, crónico-progresivo, totalmente incapacitante, y a guisa de ejemplo lo sugiere en el estudio clínico del personaje histórico Antonio Pérez (30).

II.5. CLÍNICA:

Para el Marañón de la primera etapa productiva reumatológica, hay unos signos y síntomas en los que se debe hacer hincapié, a saber: la rigidez inicial, atribuída en primera instancia a contracturas reflejas musculares, sobre todo en la columna vertebral, y la aparición, con las maniobras exploratorias percutorias de las algias raquídeas, de síntomas reflejos de proyección vasomotora en la zona afectada, tales como la mancha roja.

Subraya la producción de atrofia muscular secundaria a la inactividad, también observada por numerosos autores, entre ellos Gudzent, y de las mialgias secundarias destacadas por Fischer. Marañón encarece el que se investiguen los antecedentes del paciente, ya que defiende la noción de que el inicio real de la enfermedad es anterior al de la sintomatología clínica florida, coincidiendo con las ideas postuladas por autores como Petren en los años veinte; como buen semiólogo analiza el dolor de sus pacientes llegando a la conclusión de que pueden comportarse como auténticos barómetros, coincidiendo con Keefer, para quien el dolor se debería a infartos hemorrágicos sinoviales, en la cuantificación del bajo porcentaje de casos que cursan con algias de alta intensidad, y añade que las constituciones asténicas conllevan una mayor predisposición y sensibilidad a la subjetividad del dolor. En la

segunda edición de La edad crítica. Estudio biológico y clínico aparecida en 1925, constata sus observaciones clínicas consistentes en el hallazgo de nodulitis en climatéricas, ya en 1920 Alguier y Pavot habían descrito casos de celulitis, que seguirían siendo objeto de estudio en los años siguientes, verbigracia por Laroche y Meurs-Blatter en 1951, y V. Pozuelo Escudero que observó estas formaciones en las fosas supraclaviculares; gran número de los casos estudiados por Marañón cursan con localización lipomatosa en la cara interna de las rodillas de las menopáusicas. Durante su segunda etapa reumatológica, y especialmente a finales de los años cuarenta, cuando ya Albright había descrito la osteoporosis posmenopáusica aduciendo la disminución estrogénica, nuestro autor describe el síndrome doloroso climatérico ensalzando el valor de las nictalgias parestésicas, para continuar tratando este tema en sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, y en una revisión publicada en el Boletín del Instituto de Patología Médica en 1956; entiende que este síndrome tiene unas connotaciones especiales, tales como una radiología típica (decalcificación subarticular, hidrartrosis ligera, osteofitosis y lesiones cartilaginosas) y una bioquímica que suele acompañarse de hipercalcemia e hiperuricemia; no obstante, considera que no hay un reumatismo específico del climaterio, al igual que C. Blanco Soler, J. Guijarro Oliveras, V. Pozuelo, etc.

En la segunda edición de Estudios de Endocrinología aparecida en 1940, habla de las noxas que intervienen en la producción de gonalgias (gota, infecciones, factores mecánicos, hipocalcemia), considerando también la hipotética colaboración de un hiperparatiroidismo temporal con su consiguiente acción decalcificante que remedaría un síndrome de Cushing climatérico (31).

Durante su segunda etapa productiva estudia y analiza la que considera la verdadera enfermedad nacional, la lipomatosis inferior, que tendría connotaciones constitucionales, hereditarias y familiares, justificando su alta prevalencia en nuestro país por su afinidad por la raza mora, estableciendo un parangón con la adiposidad dolorosa de Dercum que constituiría en la mujer menopáusica el síndrome de artropatía involutiva con lipomatosis yuxtaarticular y lipomatosis difusa asociado generalmente a artropatía deformante genicular, e indicando que su ignota patogenia puede deberse a una malformación congénita interconexiónada con trastornos hipófiso-hipotalámicos,

de esta forma retoma el interés mostrado en su primer libro de reumatología, por la artropatía climatérica en general, y por su clínica en particular, tabla III. Para añadir que la influencia de la presentación gotosa es notoria en el síndrome doloroso climatérico, por lo común en adicción con la osteoporosis y el reumatismo deformante (32).

SÍNTOMAS GENERALES:

Edad climatérica

Sexo femenino

Profesión que obliga a estar en pie

Obesidad

SÍNTOMAS LOCALES:

Deformación discreta

Dolor no intenso. Se acentúa en los movimientos de extensión (bajar escaleras, etc.)

Crujidos

Lipoma simétrico de la cara interna de la rodilla

Lesiones osteoarticulares - *Hidrartrrosis*
- *Osteoporosis*
- *Osteofitos*

Pie plano

Tabla III: Caracteres de la artropatía climatérica: MARAÑÓN, G. (1934): "Reumatismos sintomáticos", lección séptima, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa- Calpe, S.A., Madrid, 168.

Resalta varios hechos, uno que las mujeres pícnicas de constitución braditrófica son las más susceptibles de padecer gota y osteoartropatías progresivas, otro que aparece un lipoma simétrico doloroso en la parte interna de la rodilla, de naturaleza reumática en el sentir de autores como Bauer y Nóvoa Santos, con cierta similitud con algunas variedades de la enfermedad de Dercum; esta entidad clínica fue también objeto de estudio por parte de Thomson y Gordon en Enfermedades reumáticas crónicas, 1929, donde describieron la artropatía climatérica de las rodillas sin citar los lipomas, y sin mencionar las aportaciones de Marañón y Bonilla, también se ocuparon del tema Weissenbach y Françon al estudiar la lipoartritis seca climatérica de la rodilla (artropatía, lipoma, pie plano, etc.), en Gazette des Hôpitaux el año 1929, en el artículo titulado: "La lipoarthrite sèche bilatérale et symétrique des genoux, variété fréquente du rhumatisme ovarien de la ménopause", y también en Monde Médicale, el año 1930, etc., no citando los trabajos previos de Marañón y Bonilla; así como Cecil en el capítulo "Arthritis of the Menopause", en A Text Book of Medicine de 1929, y en la conferencia dada por F. Françon en 1946 titulada: "La lipoarthrite bilatérale et symétrique des genoux". Para nuestro autor el término de artropatía ovariopriva es incorrecto, mientras que el de climatérica es el adecuado, el prototipo de esta afección, que respondería patogénicamente a la teoría funcional mecánica, es el de una mujer climatérica, obesa, que mantiene una posición ortostática prolongada, generalmente con pie plano, esta entidad morbosa está mediatizada por la intervención del factor constitucional (artritismo o diátesis uricémica), y debe encuadrarse en las artropatías sintomático-traumáticas siguiendo la nosotaxia realiza con Tapia y publicada en 1923 en la Revista Española de Medicina y Cirugía. En su segundo libro de reumatología destaca que el síndrome doloroso del climaterio tiene tres vertientes clínicas: raquiálgica, osteomuscular y artropática, siendo la segunda la de más frecuente presentación, pudiendo cursar la modalidad raquiálgica con alteraciones espondilósicas preferentemente cervicales, mientras que la artropática respondería al cuadro sindrómico de una mujer menopáusica, pletórica, con exceso de peso, ortostatismo prolongado, canicie precoz y algias geniculares simétricas de ritmo mecánico y con lipomitis yuxtaarticular interna similar a la enfermedad de Hoffa y parecida a la adiposidad dolorosa de Dercum; la radiología muestra alteraciones compatibles con un

proceso artrósico (decalcificación subarticular, osteofitosis, hidrartrosis ligera y lesiones cartilaginosas) pudiendo presentarse imágenes mixtas (degenerativa-infecciosa-gotosa).

Estudia las manifestaciones bioquímicas: hipercalcemia superior a 12 miligramos (osteoporosis hiperparatiroidea cushingoide, hiperfoliculinemia) e hiperuricemia, superior a 3,5 miligramos, relacionada con la forma crónica primitiva atípica gotosa; cuantifica estadísticamente sus hallazgos, y constata una mejoría clínica al alejarse cronológicamente de la crisis menopáusica.

Marañón, en La edad crítica. Estudio biológico y clínico de 1925, señala que aunque los estados de reumatismo crónico son mucho menos frecuentes en el climaterio masculino que en el femenino, en el varón también hay disturbios endocrinos, pudiendo aparecer asimismo estigmas como la canicie precoz; el año 1933 publica diversos trabajos en los que aborda el reumatismo crónico deformante, y junto con Raguz afirma que el comienzo de la osteoartropatía deformante progresiva de cadera coincide con el climaterio, al igual que la mayor parte de las lesiones crónicas progresivas articulares, verbigracia la artropatía simétrica de la rodilla y los nódulos de Heberden, y a su vez se hace eco de libros que versan sobre el tema, como el de F. Coste titulado Traitement du rhumatisme chronique des jointures, y el de R. Pemberton, en su traducción francesa de 1933, Le rhumatisme chronique. Formes, Nature, Traitement, como figura en el epígrafe de crítica de libros de los Anales de Medicina Interna de 1934, tomo III, número 4. Durante la segunda mitad de los años cuarenta, Marañón estudia y actualiza sus conocimientos sobre el síndrome doloroso climatérico, tanto en sus diecisiete lecciones como en la revisión que hace sobre el climaterio en el artículo de 1956, publicado en el Boletín del Instituto de Patología Médica. Su colaborador, Gimena, sitúa el comienzo clínico en la edad presenil del paciente, y siguiendo a Marañón considera que son las personas de constitución pícnica y del sexo femenino las que lo padecen con más frecuencia, destacando la localización en articulaciones de carga, manos y columna vertebral, así como el inicio tórpido y el ritmo mecánico del dolor, C. Jiménez Díaz coincide con nuestro autor en lo referente al sexo y a la edad de aparición; por su parte, N.R. Abrams incluye entre los síntomas de las artropatías degenerativas, la obesidad de tipo pícnico, y valora el posible inicio

anterior a los cuarenta años de edad por traumatismo o menopausia artificial, y E. Conde Gargollo estudió también algunas variedades reumáticas de presentación climatérica. Generalmente las alteraciones esqueléticas de la índole del pie plano son valoradas como cofactores en la génesis de la enfermedad, ocasionando en la clínica articular unas características variopintas mediatizadas por irritaciones sinoviales, ratones articulares, irritación neurológica, fibrositis, etc. La exploración semiológica de esta afección fue ampliamente estudiada, destacándose signos y síntomas articulares (crujidos, deformidades, contracturas y atrofas musculares, algias) y analíticos (hiperuricemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia) (33).

J. Borrachero y Bermejillo hablaron de la existencia de un síndrome artrósico esencial que sería una forma primitiva de la artrosis enfermedad, y que se correspondería con un síndrome humoral, tal y como comunicaron en el VI Congreso Hispano-Luso para el Progreso de las Ciencias, celebrado en Sevilla en 1956, siendo sus ideas ratificadas por autores como Madrid-Arrau, Martínez Linares, Valle López, Miquel Martí, F. Bermejillo que constató en su tesis de 1977 la existencia de un patrón humoral, lípidoproteico (34).

También describe el que será considerado por J. Laforet, T. Hernando, J. Borrachero del Campo, etc., como síndrome de Marañón, consistente en escoliosis, pie plano, debilidad ligamentosa, trastornos espinales e insuficiencia ovárica, amén del síndrome doloroso del climaterio, estando relacionados ambos con los procesos degenerativos articulares fundamentalmente por la creación de condiciones pre y pro artrósicas. Nuestro autor, en una comunicación presentada en Paris Médical en el año treinta, describe el síndrome doloroso osteomuscular de la insuficiencia ovárica juvenil, señalando que una disfunción ovárica puede conllevar la aparición de adiposidad típica, manos acrocianóticas, algias mecánicas en columna y miembros inferiores análogas a la insuficiencia vertebral o enfermedad de las costureras estudiada por Oudard, Hesnard y Coureaud, así como la existencia de escoliosis y/o pie plano en consonancia con la escoliosis juvenil o esencial asociada a trastornos endocrinos (ováricos) de Decref, para Marañón existiría una predisposición a las alteraciones esqueléticas debida a desequilibrios endocrinos en la insuficiencia ovárica y a otras causas (mecánicas, alimenticias y enfermedades debilitantes); ya unos años antes

describe casos que cursaban con acromegalia pasajera puberal emparentados con los observados por Decref, y en sus Once lecciones sobre el reumatismo afirma que esta entidad morbosa consiste en trastornos pertenecientes al vago concepto de reumatismos musculares motivado por el binomio debilidad esquelética-alteraciones endocrinas, añadiendo:

"este síndrome aparece con mayor frecuencia e intensidad en las mujeres que tienen que realizar trabajos físicos más o menos fatigosos, apareciendo a poco de practicarlos, pero sobre todo en la caída de la tarde, y aliviándose cuando cesa la labor; tal ocurre en las costureras ("enfermedad de las costureras"), ahora en las jóvenes mecanógrafas y en las pobres criadas de servir, reclutadas en muchachas de pueblo, muchas veces apenas adolescentes y afectas con gran frecuencia de insuficiencia ovárica. Corresponden clínicamente estos casos de "síndrome doloroso osteomuscular de la insuficiencia ovárica" a la "insuficiencia vertebral" de Schauz o a las "descompensaciones estáticodinámicas" de Jungmann."(35).

S. de Sèze y A. Ryckewaert consideraron que la insuficiencia dorsal dolorosa aparecía en mujeres jóvenes, y estaba frecuentemente mediatizada por el tipo de profesión o por el embarazo, y que solía cursar con psicastenia, atribuyendo la patogenia a una intervención mono o plurifactorial (estática, muscular, psíquica y/o artrósica); estos mismos autores mantuvieron que las manifestaciones clínicas de la artrosis en general aparecían después de los cuarenta años de edad, aumentando con el paso del tiempo, y teniendo una mayor prevalencia en el sexo femenino, siendo especialmente patente esta circunstancia en las afectaciones de rodillas, interfalángicas de las manos y trapezo-metacarpianas. De Sèze describió el síndrome trofostático de la menopausia, y en él aparecen signos a los que ya había aludido Marañón, esta entidad básicamente consiste en un conjunto de signos y síntomas que aparecen en la mujer de sesenta años, cursando con adiposidad celulítica abdominal y articular de apoyo, debilidad de la estática vertebral con hiperlordosis lumbar, artrosis interapofisaria posterior lumbar e interespinosa entre la cuarta y la quinta vértebras lumbares, asociada a menudo a osteoporosis y retrolistesis de la charnela dorsolumbar,

sobre la cual puede aparecer la enfermedad de Baastrup, y valguismo genicular, con infiltración adiposa de los fondos sinoviales de las rodillas, análoga a la lipoartritis seca de Françon y Weissenbach o a la artropatía ovariopriva de Menge, pudiendo incluso hallarse una hipertrofia villosa que estaría relacionada con la enfermedad de Hoffa; en este orden de ideas cabe citar la entidad que Kellgren denominaba artrosis primaria generalizada, Kahlmeter artritis de la menopausia, artralgia endocrina, conocida posteriormente por Borrachero como artrosis múltiple, caracterizada por su presentación climatérica y su evolución con un trastorno endocrino complejo que afecta a la síntesis de mucopolisacáridos del cartilago. S. de Sèze también citó las características epidemiológicas de la gonartrosis primitiva en mujeres menopáusicas, coincidiendo en la mayoría de los signos ya descritos por Marañón y los otros estudiosos del tema (obesidad, disturbio circulatorio, profesión, etc.), añadiendo que probablemente la frecuente asociación artrosis y menopausia sea debida a factores cronológicos (36).

Parcialmente engarzado con este síndrome, se encuentra la mano hipogenital consistente en la asociación de los siguientes signos: mano fría, cianótica, uñas distróficas y fácilmente sudorosa a las emociones. Marañón realiza una descripción de la mano hipogenital en 1921, y Strandberg en un trabajo de 1929 aludió a la existencia de una *erythrocyanosis crurum puellaris*, análogo al tobillo hipogenital; para nuestro autor la mano acrocianótica podría estar motivada por una insuficiencia ovárica o disovarismo, pudiéndose presentar en la entidad morbosa obsoleta conocida como *clorosis*; R. Nóvoa Santos también aludió a esta afección, en algunas ediciones de su *Manual de Patología General* aparecidas durante la primera fase productiva reumatológica de Marañón. Las aportaciones marañonianas a este tema fueron ensalzadas por numerosos autores, verbigracia por J. Laforet en la sesión del 2 de abril de 1960 de la Sociedad de Ciencias Médicas de Las Palmas, en la que disertó sobre los síntomas y signos clínicos de Marañón; así como por E. Oliver Pascual, T. Hernando, A. Castillo de Lucas que realizó un estudio póstumo sobre las manos en la obra de Marañón, destacando también la mano hipogenital y su posible presentación en pacientes de ambos sexos con insuficiencia gonadal y tiroidea, J. Vague, etc. En varios artículos publicados en los años treinta, Marañón aborda el tema del pie plano

que ocuparía un lugar destacado como factor de fijación y de predisposición para el asiento de procesos artrósicos y de otra índole, menciona la interconexión entre éste y ciertas insuficiencias hormonales, sobre todo tiroideas y genitales. El interés de esta deformación estática fue manifestado durante toda la centuria, de este modo R.W. Lovett, en los primeros años de nuestro siglo citó las causas más comunes de pie plano adquirido (extrínsecas: calzado, e intrínsecas: posturomecánicas, obesidad, insuficiencia muscular, crecimiento rápido, etc.) y estudió también, entre otros, el pie contraído en el que conceptuó como factores pronósticos negativos el sobrepeso-obesidad, la neurastenia, la coexistencia de gonorrea o artritis deformante y de espolones calcáneos; a mediados de siglo, G. Costa Bertani destacó la existencia de una modalidad de pie plano secundario que aparecería en personas con varices de miembros inferiores, atribuída a una hipotonía ligamentosa por mala nutrición tisular, y que se hacía dolorosa con el aumento de peso experimentado en la menopausia, magnificando su importancia hasta el extremo de que todo paciente afectado de trastornos articulares debería ser examinado de sus pies (37).

Las acroparestesias fueron objeto de la atención de investigadores ya en el siglo XIX, Nothnagel en 1867 estudió varios casos de presentación femenina nocturna, cuadro clínico que también fue estudiado por su coetáneo Putnam, y por Osmerod que subrayó que se trataba de mujeres en la edad crítica. Imbricado con esta patología nuestro autor analiza el síndrome que el alemán Schultze describió en el período finisecular decimonónico, y al que ya había hecho ciertas alusiones Th. Wittmaack en Pathologie u. Therapie der Sensibilität-Neurosen en 1861, denominándole acroparestesia dolorosa nocturna o nictalgia parestésica de los brazos, entidad morbosa que sería retomada posteriormente por el francés Déjérine, por lo que recibió el nombre de nictalgia parestésica de Schultze-Déjérine; nuestro autor alude a esta entidad clínica en sus libros La edad crítica. Estudio biológico y clínico de 1925, Climaterio de la mujer y del hombre de 1937, Diecisiete lecciones sobre el reumatismo de 1951, etc., y en artículos como el aparecido en Galicia Clínica, en 1953, con el título "La acroparestesia dolorosa nocturna" donde asigna a las lesiones vertebrales climatéricas la génesis, mediante la intervención de factores ora gotosos, ora artrósicos involutivos o artríticos infecciosos específicos, ora focales o reumatoideos, deduciendo la

conveniencia de un tratamiento combinado dirigido a combatir las diferentes noxas, o el del año siguiente en el Boletín del Instituto de Patología Médica, en el que afirma que la nictalgia, el sofoco clásico, el síndrome doloroso osteoarticular y la tendencia al engrasamiento, configuran las características climatéricas, observando una correlación con la artrosis cervical y concibiendo una hipótesis etiopatogénica mixta (inflamatoria-focal, degenerativa artrósica y gotosa involutiva) que estaría estigmatizada por la mediación de una alteración radicular y la influencia de un factor circulatorio, para él este cuadro sindrómico tendría una evolución autolimitada con buen pronóstico, que podría beneficiarse de medidas terapéuticas (adelgazamiento, disminución de la actividad manual, salicilatos, piramidón, butazolidina, saliciloterapia, colchicina, atofán, estrogenoterapia natural o sintética y radioterapia); o bien en su artículo del Boletín del Instituto de Patología Médica de 1956, "Estado actual del problema del climaterio", en el que describe este síndrome parestésico-cenestésico como una sensación de frío en brazos y manos, con palidez de éstas, de aparición nocturna, considerando que es debido a la compresión de las raíces a la salida del axis reumatizado y a la congestión del plexo venoso perirradicular supuestamente relacionado con la inestabilidad del hipotálamo, mencionando también el síndrome acatáxico o de inquietud dolorosa de las piernas, con lo que sintoniza con lo mantenido en esos años por S. de Sèze y col, P. Ravault y G. Vignon, etc., al relacionarlo con la afección degenerativa del raquis cervical. Con lo expuesto, puede decirse que Marañón desde el principio de su producción reumatológica observa que existe una sintomatología climatérica común en el hombre y la mujer, consistente en la inquietud dolorosa de las piernas generalmente asociada con artropatías, cuya expresión clínica podría estar también condicionada por el componente psicósomático de la etapa involutiva; aspecto éste especialmente valorado en el conjunto de su obra por J. Rof Carballo, quien apostilla que la prevalencia e intensidad clínica actual de este síndrome ha disminuído.

En el transcurso de la obra reumatológica marañoniana, aparecieron estudios de diversos autores sobre esta cuestión, así, R. Nóvoa Santos conceptuó la acroparestesia como una neurosis simpática acra caracterizada por trastornos sensitivos parestésicos, según figura en la cuarta edición de su Manual de Patología General de

1927, y su coetáneo Nogueras afirmó que las acrocianosis generalmente eran debidas a perturbaciones endocrinas, preferentemente genitales, de ahí su mayor prevalencia en las edades prepuberales y climatéricas; durante la segunda etapa productiva de Marañón, K.A. Ekbom realizó un estudio sobre el concepto de *restless legs* en Acta Medica Scandinavica de 1945, M. Bonduelle habló de parestesias agitantes nocturnas de los miembros inferiores y de formas generalizadas motrices puras de los miembros superiores, atribuyéndolas a un fallo circulatorio actuante en la médula, susceptible de tratamiento vasodilatador y barbitúrico, F. Tuvo, y otros, también se ocuparon del tema en estos años, por lo que la parestesia agitante nocturna de los miembros inferiores se conoció como síndrome de Ekbom y Bonduelle. Por su parte, S. de Sèze y A. Ryckewaert sugirieron que las nudosidades de Heberden podían ser consecuencia de una discartrosis cervical frecuentemente asociada con las acroparestesias nocturnas de Schultze, y J. Rotés Querol, en las III Jornadas Reumatológicas Españolas, celebradas en 1960 en Bilbao, incluyó en el síndrome psicógeno del aparato locomotor diferentes entidades, entre las que figuran las acropares-tesias nocturnas, parestesias en otras localizaciones corporales, piernas inquietas, síndrome de Barré-Lieou, etc. (38).

Dado lo frecuente de los hallazgos marañonianos referentes a la presentación de lipodistrofias y adiposidades dolorosas en las artrósicas climatéricas, y por extensión en las artropatías degenerativas, considero de interés hacer una sucinta recopilación de las aportaciones conceptuales relacionadas con estos síndromes. En este orden de ideas, cabe decir que la lipodistrofia cérvico-torácica, lipodistrofia progresiva o síndrome de Barraquer-Simons, constituye una predisposición a una forma especial de adelgazamiento determinado por factores neurovegetativos, básicamente en la región cérvico-torácica, que según B. Rodríguez Arias y J. Cuatrecasas ya fue observada por Morgagni en el siglo XVIII, siendo descrita a comienzos de nuestra centuria por L. Barraquer (atrofia del tejido céluloadiposo en la parte superior del cuerpo), Cambell, Simons (lipodistrofia progresiva), y comenzada a estudiar, en los años veinte, por Marañón que la encontró preferentemente en mujeres jóvenes hipertiroideas, Blanco Soler, etc. Por otra parte, Köttnitz diferenció la existencia de dos grupos de lipomas simétricos, los asintomáticos y los que cursaban con dolores reumatoides (afecciones neurológicas); y, en el año catorce, R. Nóvoa Santos estudió casos de adipositas

dolorosa. Marañón en el año veinte estudia un caso de lipodistrofia progresiva en el que habría una colaboración endocrino-neurológica (lipomatosis simple y simétrica, enfermedad de Dercum, edema angioneurótico, etc.), y posteriormente realiza una descripción sindrómica junto con Bonilla consistente en la presentación de artropatía y lipomatosis simétrica de las rodillas (mujer climatérica, obesa, con pie plano, gonalgias y lipomas bilaterales), amén de subrayar su frecuente presentación en España, sobre todo en el climaterio, y la relación existente entre casos típicos de enfermedad de Dercum con lipomatosis doble dolorosa de las rodillas y el pie plano.

Nuestro autor se atribuye la primera descripción de este síndrome y considera que es la única variedad pura artropática relacionada con los procesos endocrinológicos (climaterio, obesidad), condicionada por el ortostatismo, y el pie plano que desempeñaría un papel *sine qua non* relacionado con el síndrome doloroso osteomuscular de la insuficiencia ovárica; esta entidad básicamente cursaría con gonalgias, expresión clínico-radiológica dentro de la normalidad y lipomatosis simétrica como manifestación esencial, signo no mencionado por Thomson y Gordon en Las enfermedades reumáticas crónicas, tendría cierta similitud con la enfermedad de Dercum en los casos dolorosos, y sería susceptible de buena respuesta terapéutica (adelgazamiento, medidas ortopédicas como las plantillas para pie plano, disminución del tiempo de ortostatismo, opoterapia ovárico-tiroidea y fisioterapia). Esta descripción tuvo puntos comunes con la de Russel y Archer, así como con la de Munk en la que se hablaba de artropatía ovariopriva, la alemana de Umber, que fue objeto de sesiones clínicas por parte P. Melendo en el Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid en el año 1929, la de Thomson y Gordon hecha en Enfermedades reumáticas crónicas de 1929, y R.J. Weissenbach y F. Françon en: Causes et Traitement des rheumatismes chroniques de 1928, en un artículo en Gazette des Hôpitaux al año siguiente, donde se comunicaron observaciones de mujeres obesas en las que después de la menopausia aparecía una sinovitis crónica en las rodillas que podía cursar con complicaciones y/o asociarse con genu valgum, pie plano valgus y rodillas con hipertrofia del tejido adiposo periarticular, siendo susceptible de tratamiento con opoterapia ovárica y folicular, curas termales y masaje, y en la publicación en la Revue du rhumatisme de 1936, de "Un type fréquent de rhumatisme chronique du genou: la

lipoarthritis sèche bilatérale et symétrique"; también en relación con la supuesta intervención de un factor endocrino, Gram en 1930 citó una triada del período postclimático compuesta de adiposidad dolorosa, gonartritis e hipertensión arterial, y ulteriormente J. Borrachero del Campo consideró la lipoartritis seca como la asociación de artrosis de rodilla con celulitis periarticular genicular y varices.

Como consecuencia del impulso dado por Marañón a este tema se presentaron varios casos clínicos durante esta época, en su Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, verbigracia el de G. Llanos y Conde Gargollo: "Artritis y lipomatosis unilateral de la rodilla", correspondiente a la sesión del 16 de marzo de 1929, y publicado en La Medicina Ibera ese mismo año, en el que se presentó el cuadro clínico de una paciente con insuficiencia pluriglandular (ovárica-tirohipofisaria), lipomatosis unilateral y artropatía simétrica de la rodilla, apostillando Marañón que la etiología es la responsable del carácter clínico de estos enfermos (climaterio, obesidad, pie plano y trastornos pluriglandulares). En el Manual de diagnóstico etiológico encuadra los lipomas yuxtaarticulares de la cara interna de las rodillas coincidentes con artropatías crónicas geniculares y pie plano, entre las lipomatosis simétricas de la mujer climática, destacando la existencia de ruido crepitante articular, y asimismo describe la lipomatosis dolorosa de Dercum, de más frecuente aparición en la mujer menopáusica, asociada a miositis o artropatías adyacentes; y en Diecisiete lecciones sobre el reumatismo se mencionan casos de mujeres obesas con lipomatosis y/o lipoma yuxtaarticular interno, y de mujeres delgadas con lipoma yuxtaarticular interno, que A. Fischer creyó más lógico asociarlos a la obesidad (39).

La distribución de la grasa femenina, en opinión de J. Bauer, era frecuente que adoptara una disposición rubensiana similar a la *girdle typ obesity* de Engelbach, con predominio en la parte inferior del cuerpo; los intentos de explicar esta peculiaridad del panículo adiposo fueron dispares, Falta opinó que la correlación con las afecciones glandulares endocrinas aisladas era incierta, considerando como más probable la hipótesis trofoneurósica, mientras que Engelbach creyó en la intervención hipofisaria-tiroidea, situándose entre los partidarios de la mediación patogénica pluriglandular; las influencias tróficas del sistema nervioso central fueron defendidas

por Günther, L.R. Müller, D. Göring, Raab, etc. (40).

Entre los antecedentes de investigaciones sobre este tipo de trastornos, cabe destacar: al francés M. Viard que hizo su tesis doctoral sobre trofoedemas y adiposis en la mujer en 1913; a S. Blindmann que publicó, en el año catorce, su tesis sobre las diferentes formas de lipomatosis simétrica, a E.H. Kisch que en su libro de 1915, La vida sexual de la mujer. Considerada desde el punto de vista fisiológico, patológico e higiénico, afirmó que en la edad crítica podían presentarse trastornos metabólicos de la índole de lipomatosis universalis y gota, diferentes de la adiposis habitual, con distribución generalmente simétrica y presentación frecuente en mujeres climatéricas, con posible relación de factores neurológicos, y localizaciones anatómicas acompañadas de artralgias (supraclaviculares, yuxtapélvicas, yuxtageniculares). Por su parte, Marañón en una comunicación al Congreso de Royat del año treinta y seis, se ocupa de la adiposidad climatérica (pletórica, roja, viriloide) encontrando gran similitud descriptiva con la obesidad del síndrome de Cushing. En cuanto se refiere a la variedad de lipomatosis cervical simétrica, ya fue estudiada en el siglo XIX por Naumann, Launois y Bensaude, por Madelung que en 1888 le asignó una etiología tiroidea, al igual que Lévi y Rothschild, denominándola lipomatosis simétrica; y también fue objeto de atención por autores italianos como Castellino, Pende y Poggio; Marimón en un artículo, publicado en 1913 en la Revista de Ciencias Médicas de Barcelona con el título de "Lipomatosis simétrica", le asignó un origen hipofisario, y Pittaluga y Taverna Torm la encuadraron entre las perturbaciones endocrinosimpáticas en un artículo publicado en Archivos de Endocrinología y Nutrición en 1925, titulado "Síndrome lipo-distrófico con acrocianosis en un neuropático (acroliponeurosis)", mientras que Marañón cree ver la causa en la insuficiencia ovárica del climaterio; también se halló una mayor prevalencia en hombres alcohólicos con localización cérvico-torácica alta. Por otra parte, cabe mencionar: la opinión de J. Botella Llusíá, para quien las hipofisopatías con obesidad serían más bien lesiones diencefálicas que no hipofisarias, opinión vertida en su libro de 1942 Endocrinología de la mujer; la publicación del artículo de J. Ortiz Vázquez, "Un caso de lipomatosis múltiple simétrica con espina bifida", en el Boletín del Instituto de Patología Médica de 1946, y el trabajo de E. Sala Patau de 1950 proponiendo la denominación de fibrolipomatosis cervical

difusa simétrica, para el cuello graso de Madelung, atribuyendo su etiopatogenia a un trastorno hipófisotuberiano mediado por un factor constitucional hereditario y por antecedentes etílicos; finalmente, V. Pozuelo opinó que esta lipomatosis superior de la espalda era muy precoz y que podía producir las acroparestesias nocturnas estudiadas por Marañón especialmente en su última fase productiva, hallando frecuentemente lesiones espondilartríticas cervicodorsales. Para Pozuelo la lipomatosis dolorosa que afectaría preferentemente a la mujer menopáusica, se acompañaría de cuadros neurológicos de hipersensibilidad diencefálica pudiendo relacionarse con la craneopatía metabólica, tal y como señaló en su tesis doctoral del año 1953 (41).

En este orden de ideas, Marañón, sin mencionar la artrosis, también hizo trabajos sobre síndromes neuroendocrinos, a los que asignaba un posible origen hipotalámico, caracterizados por cursar con lipomatosis, caso de la lipomatosis simétrica universal de forma pseudohercúlea, y con un sistema muscular deficiente (42).

El concepto de rompeolas de otras patologías vertido por J. Borrachero del Campo y por otros autores, ya es defendido por nuestro autor en los años treinta cuando considera que la osteoartropatía deformante puede darse como término evolutivo de artropatías infecciosas, endocrino-climatéricas (Umber, Thomson y Gordon), gotosas, tal y como aseveraron los franceses Weil y Detre, y antiguos estudiosos de la gota como Coste en su libro de 1791 Tratado práctico de la gota, etc.

Marañón se inclina a pensar que todas las artrosis son secundarias, siguiendo las ideas maximalistas desarrolladas por Burkhardt en su libro de 1932, Arthritis deformans und chronische Gelenkkrankheiten, y coincidiendo con observaciones como las de Moulonguet o las constatadas por él y por Raguz en relación a antecedentes de infección tuberculosa, e incluso podemos entrever esta opinión remontándonos a los albores de su producción reumatológica, cuando en 1912 comenta un trabajo en la Revista Clínica de Madrid sobre una supuesta nueva enfermedad apuntada por Koll dos años antes en Deutch. Arch. f. Klin., Med., basada en la asociación de un trastorno intestinal crónico tóxico con osteoartropatías.

En otro orden de hechos, E. Conde Gargollo, en Reumatismo de 1951, detectó una prevalencia de afecciones reumáticas de base degenerativa en la mujer, de un 70%, mientras que J. Gimena recogió una frecuencia de esta enfermedad que

oscilaba entre el 20-30 % de toda la patología reumática, de acuerdo con los estudios estadísticos más reputados internacionalmente. A mediados de los años cincuenta, las estadísticas británicas de prevalencia de enfermedades en consultas de medicina general, daban como resultado que las enfermedades reumáticas crónicas se situaban entre los dos primeros lugares en personas de la tercera edad, yendo a la par de las afecciones cardiovasculares. Lequesne, en 1954, estableció que las formas primarias o idiopáticas artrósicas constitúan entre el 50 y el 60% del total (43).

Para J. Calvo Melendro, Marañón previó la formación de la Geriátría como una rama importante de la Medicina subrayando especialmente el aspecto preventivo de la involución, y siguiendo a A. Schüller, puede constatarse que realizó una síntesis nosográfica de la patogenia reumática crónica (44).

En relación con las complicaciones, en los órganos internos no se han descrito enfermedades ni lesiones anatomopatológicas específicas de esta afección, como ya afirmaron Gudzent en 1929, Fischer en 1935, N.R. Abrams, J. Grinda López Dóriga, en la década de los cincuenta, etc. R.G. Gordon mantuvo, en los años treinta, que la artrosis se comportaría como un factor predisponente de las fibrositis.

*En cuanto a los aspectos catapnélicos, el criterio generalmente admitido fue el de que se trataba de una enfermedad de evolución crónica, progresiva e incurable, grave para el funcionamiento articular, por tanto sin *restitutio ad integrum*, y susceptible de terapias paliativas; teniendo vigencia el criterio sostenido por Sangregorio, en Reumatismo articolare cronico de 1914, consistente en que la máxima gravedad sería la relacionada con la deformidad articular (45).*

II.6. LOCALIZACIONES ANATÓMICAS ARTRÓICAS:

II.6.1. MANO:

D. Alarcón-Segovia creyó observar una artrosis interfalángica del pulgar en restos humanos de la civilización Vera Cruz cuya existencia se dató entre los siglos tercero y séptimo de nuestra era. Ambrosio Paré al escribir sobre la gota hizo descripciones que se asemejan a las de las nudosidades artrósicas, como consta en la recopilación hecha por J.F. Malgaigne en 1841, Oeuvres complètes d'Ambroise Paré.

*En lo que atañe a los nódulos de Heberden, cabe decir que en la obra de W. Heberden aparecida en 1802, Commentaires sur l'histoire et le traitement des maladies, así como en la primera edición inglesa del año siguiente Commentaries on the history and cure of diseases, se los denomina *digitorum nodi*, afirmando que aparecían en las articulaciones interfalángicas distales de las manos, que tenían consistencia dura y que no eran gotosos; J. Haygarth, unos años después, incluyó estos nódulos en el reumatismo deformante crónico progresivo y senil; en 1857 Adams afirmó que su aparición era precedida por la formación de quistes mucosos; dos años después A.B. Garrod les otorgó una etiología artrítica reumatoide, como figura en su The nature and treatment of gout and rheumatic gout; Charcot los confundió anatomopatológicamente con afecciones artríticas reumatoideas y artrósicas (reumatismo articular crónico progresivo y reumatismo articular crónico parcial, respectivamente), describiendo la degeneración de los cartílagos articulares y su suplantación por hueso eburnizado, también señaló la para él aparente mayor prevalencia en las mujeres y su carácter más bien familiar que hereditario, e independizó el reumatismo digital de Heberden en su nosotaxia de los reumatismos articulares crónicos, interconexionándolo con las afecciones viscerales asmática y jaquecosa, así como con las neuralgias y el reumatismo muscular, Duckworth observó casos familiares, y para Munk se produciría en su génesis una afectación osteocartilaginosa con proliferación perióstica. A. Léri, en Les affections des os et des*

articulations de 1926, los consideró dentro del reumatismo gotoso de Teissier y Roque, que lo habían catalogado como una forma especial de reumatismo crónico; Bauer en su libro, Patología constitucional de 1933, señaló la frecuente asociación familiar de los nódulos con los sabañones, mientras que Munk discriminó la existencia de signos anatomopatológicos diferenciales; R.M. Stecher a partir del año cuarenta estudió las formaciones y las incluyó en la artrosis, en un artículo publicado en 1941 en The American Journal of the Medical Sciences, y en un trabajo posterior con H. Hauser hizo un estudio epidemiológico llegando a la conclusión de que la relación de la prevalencia hombre/mujer era de 1/10, constatando su carácter a veces traumático y hereditario, fundamentalmente en la rama femenina familiar, lo que supuestamente implicaba la intervención de un solo gen autosómico dominante en la mujer y recesivo en el hombre, como mantuvo en su obra de 1957, L'hérédité dans les maladies rhumatismales; el mismo Stecher creyó en la existencia de una predilección por la raza blanca, y profundizó en el estudio genético de la enfermedad en un trabajo de 1965.

Con la intención de estudiar su transmisibilidad, se analizó su asociación con otras afecciones con componente hereditario, como la hipertensión arterial y la obesidad, y así O'Reilly, Bick, Fletcher, Weber, etc., creyeron hallar una mayor prevalencia de estos procesos en los pacientes con nódulos de Heberden (46).

Marañón, en su primer libro de reumatología, refuta la hipótesis del origen endocrino de las nudosidades de Heberden, así como su posible relación con la gota, llegando a afirmar que éstas son deformidades seniles prematuras, y realiza una vez más una descripción magnífica:

"Es bien conocida la sintomatología de estas nudosidades: neoformaciones simétricas en la cara dorsal de la articulación entre las segundas y terceras falanges de los dedos de la mano, de tamaño variable entre el de un cañamón y un guisante, algo dolorosas espontáneamente, sobretudo en los cambios de tiempo; más o menos sensibles a la presión; generalmente no muy molestas ni por la intensidad del dolor ni por la disminución funcional, que suele ser leve."

En lo que atañe a las artropatías deformantes, artropatías seniles

degenerativas de los dedos, y sobre todo a los nódulos de Heberden, hace, en su Manual de diagnóstico etiológico de 1946, una distinción semiológico-radiológica con los tofos gotosos (47).

C.J. Bouchard en 1884 describió y estudió las nudosidades que afectan a la articulación de la primera con la segunda falange de los dedos de las manos, atribuyéndoles una patogenia por dilatación gástrica, por lo que fueron también conocidas como artritis falangofalangianas de la dilatación del estómago o camptodactilia de Bouchard (48).

P. Marie y A. Léri, en la segunda década de nuestro siglo, consideraron que la nudosidad del carpo era análoga a la de Bouchard; en 1913 Léri habló de la nudosidad del pulgar, pulgar senil, al referirse a la afección reumática de la articulación trapecio-metacarpiana, incidiendo sobre el mismo tema, en los años treinta, Ray, Fox y van Breemen, y sobre todo J. Forestier que, en un artículo de 1937 en La Presse Médicale, la denominó rizartrosis. Por otro lado, la descripción inicial del pulgar en Z se debe también a Léri, quien con Pierre Marie, en 1912, describió como nudosidad del carpo las artrosis articulares basales de los metacarpianos segundo y tercero (49). Pierre Marie y A. Léri hicieron trabajos sobre la mano senil, y A. Laffitte y E. May, en el Tratado de Patología Interna de 1928, incluyeron entre los reumatismos crónicos este nuevo concepto.

Las interpretaciones etiopatogénicas fueron tan variadas como las de la artrosis en general, baste mencionar que Klippel, a finales del siglo XIX, realizó estudios sobre el reumatismo deformante de las manos y la intervención en él del sistema nervioso; y que Leopold Lévi señaló la existencia de manifestaciones manuales del reumatismo crónico tiroideo o tiroovárico, afirmando que en ella se podía determinar el horóscopo endocrino de una persona (50).

En el Manual de diagnóstico etiológico, Marañón asigna a la artrosis un lugar en las deformaciones en la actitud de la mano, concibiendo el término de mano reumática.

Por su parte, A.C. Allison y B.S. Blumberg, en el año cincuenta y ocho, constataron la presencia de osteoartritis en una variedad rara de osteocondrosis hereditaria de los dedos.

Con posterioridad al óbito de Marañón, se describió una nueva variedad artrósica que afecta a las manos; así, en 1961, D.C. Crain observó un cuadro que denominó osteoartritis interfalángica con cierta similitud con la artrosis y diferente de la artritis reumatoide, que afectaría preferentemente a mujeres con artropatías interfalángicas lentamente progresivas y conducente a deformaciones y molestias funcionales; dos años después J. Rotés-Querol y J. Muñoz Gómez hablaron de la artropatía interfalángica destructiva en un artículo publicado en la Revista Española de Reumatismo con el título de "Artritis destructiva de las interfalángicas de las manos"; y en 1966 J.B. Peter y colaboradores acuñaron el término de artrosis erosiva de los dedos que es admitido universalmente; a este respecto cabe hacer el diagnóstico diferencial entre la artrosis múltiple inflamatoria de afectación periférica y la artritis reumatoide de los dedos de las manos, siguiendo la opinión de Borrachero del Campo sobre un diagnóstico de presunción hecho por Pizarro de Hoyos al contemplar una pintura de tema religioso del siglo XVI (51).

II.6.2. CADERA:

La localización de la artrosis en la cadera recibió diversas denominaciones, en esta sinonimia extraída tanto de tratados de medicina interna como de reumatología contemporáneos, cabe destacar las de: artritis de la cadera de Volkmann, artritis crónica de la cadera de Duvernay, artritis crónica seca de Broca y Delville, artritis seca de la cadera de Hunter, artrosis coxofemoral, coxartria de Léri, coxartrosis, malum coxae senilis de Smith, morbus coxae juvenilis, morbus coxae senilis de Colles, osteoartritis de la cadera, osteoartritis hipertrófica de la cadera, osteoartrosis deformante de la cadera.

Para Marañón la denominación más adecuada es la de artropatía deformante coxal, conocida también como coxartrosis, coxitis senil, coxopatía senil, etc.

En lo que atañe a aportaciones históricas, conviene recordar las siguientes: Areteo de Capadocia ya observó la cojera probablemente debida a esta afección, tal y como figura en la edición francesa de 1834 de su Tratado de los signos, de las causas y de la cura de las enfermedades agudas o crónicas. En 1759 Hunter hizo su célebre descripción de la artritis seca de la cadera, y en 1793 Sandifort realizó otra; en el siglo XIX cabe citar al británico B. Bell que publicó en 1824 Remarks on Interstitial Absorption of the Neck of the Thighbone, mencionando la eburnación de la cabeza femoral y la absorción intersticial del cuello del fémur, aludiendo implícitamente a la coxartrosis, y diferenciándola de procesos secundarios a la fractura cervical femoral, de forma similar a como hizo Cruveilhier diez años después; R.W. Smith la denominó *malum coxae senilis* en 1835, por considerarla característica de los pacientes añosos, observando macroscópicamente el cartílago envejecido; en 1839, A. Colles aludió al proceso destructivo-constructivo y no inflamatorio de la afección, denominándola *morbus coxae senilis*; en el año 1843 A. Eckner atribuyó la degeneración de la cadera a la atrofia senil, el desgaste excesivo y la atrición; a mediados de la centuria, Redfern describió en la tróclea femoral alteraciones cartilaginosas articulares consistentes en fibrilación perpendicular y formación de cavidades en el tejido fibroso, observando la transformación del tejido cartilaginoso hialino en fibrocartilaginoso; y Broca y Deville constataron la presencia de alteraciones macroscópicas características (lesiones de la sinovial, fragmentación cartilaginosa fibrilar, excrecencias óseas neoformativas, eburnación ósea subcondral), con lo que la noción de afección mecánica de Cruveilhier fue sustituida por la patogenética de *nature vitale*; en 1857, R. Adams dio a conocer un estudio anatomoclínico, A treatise on rheumatic gout or chronic rheumatic arthritis of all the joints, donde realizó una descripción clínica completa, sin atribuir el padecimiento exclusivamente a los añosos, e incidiendo en el binomio destrucción-proliferación ósea, prefiriendo sustituir la denominación de Smith por la de *artritis seca*; su coetáneo Perrin hizo estudios sobre la luxación voluntaria de la cadera; Bousseau en 1867 citó la existencia de la epifisiolisis de la cabeza femoral, a la que ya se habría referido A. Paré en el siglo XVI, según J.C. Pouliquen y J. Rigot, y en el período finisecular decimonónico, J.M. Charcot la incluyó dentro del reumatismo articular crónico parcial, mientras que Cornil

y Ranvier estudiaron su anatomía patológica. Ya en el siglo XX, Müller constató experimentalmente la secuencia patogénica luxación traumática articular de la cadera-necrosis de la cabeza del fémur-deformación; apareciendo nuevas descripciones por parte de autores alemanes y norteamericanos, verbigracia por Dyes y Stewart respectivamente; K. Overgaard, en 1935, afirmó que las protrusiones acetabulares podían ser secundarias, retomando las ideas decimonónicas de Otto; también se describieron coxartrosis debidas a condrodistrofias genotípicas que habían sido incluídas en la enfermedad de Morquio, y L.W. Plewes en el año cuarenta comprobó la existencia de factores agravantes o desencadenantes de la afección (52).

Durante la primera mitad de nuestro siglo hubo numerosos estudios que correlacionaron ciertos tipos de coxartrosis con alteraciones congénitas, caso de Calot, C. Carli, Mastromarino-Miglierina, De Luchi, Putti, Gordon que llegó a encontrar en un 37 % de los casos alteraciones congénitas, Marañón y Raguz, J. Echeverri, etc., que describieron la existencia de osteoartropatías deformantes (coxitis seniles) secundarias a luxaciones y subluxaciones congénitas de cadera; mientras que Gerbassi observó su aparición en edades tempranas de la vida. En este orden de ideas son interesantes los estudios de Legg, Perthes y Calvé sobre la osteocondritis coxal, juvenil o enfermedad de Perthes, trastorno que podría dar lugar a artrosis deformantes de cadera; para Marañón estas lesiones necróticas actuarían como espinas de fijación, sugiriendo la intervención de factores hereditarios con predisposición congénita, y al desconocer su etiología se limita a citar hipótesis como la mecánica de Weiss y Konrad, o la génesis secundaria a una subluxación congénita defendida por Calot, opinando que en las lesiones inveteradas la adicción de factores inflamatorios y mecánicos podían dificultar el diagnóstico de esta alteración, y contribuyendo a que Lequesne desarrollara un método para determinar la arquitectura normal de la cadera; asimismo, para Gordon y Duvernay la inadaptación y la incongruencia articular desempeñarían un papel etiopatológico importante. Abundando en esta cuestión, Hackenbrock diferenció tres modalidades: las secundarias a displasias congénitas, las debidas a alteraciones estructurales adquiridas y la senil (53).

En otro orden de hechos, A. Léry y Longjumeau publicaron un artículo, en Le bulletin médical de 1922, titulado "L'arthrite rhumatismale chronique non sénile

de la hanche", en el que resaltaron el valor de la exploración semiológica para el diagnóstico de esta enfermedad, el mismo Léri en el libro de 1926, La coxarthrie. Études sur les affections des os et des articulations (colonne vertébrale exceptée), mantuvo la denominación de coxartria adoptada unos años antes, y L. Duvernay en su libro de 1930, L'arthrite chronique de la hanche, la llamó artritis crónica de la cadera, destacando la importancia del diagnóstico precoz mediante los signos premonitorios de limitación de abducciones, adducciones y rotaciones, también valorados por Ravault y Fischer, entre otros (54). Con respecto a la semiología exploratoria, otras maniobras destacables fueron el dolor a la presión inguinal y en el triángulo de Scarpa, el *signe d'arrière de Léri* basado en la limitación de la extensión del muslo sobre la pelvis en decúbito prono, el signo del zapato, el signo del rodamiento de Forestier, el de Schöberg basado en la extensión del miembro inferior afecto al coger un objeto del suelo; a mediados de siglo hubo autores que incidieron en la importancia de estos datos diagnósticos, como ocurrió con F.Z. Guerrini en su obra de 1946, Diagnóstico de las enfermedades de la cadera, con S. de Sèze y A. Ryckewaert que destacaron la existencia de dos signos esenciales: el dolor crural a la marcha y la limitación de los movimientos de la cadera; además, la aparición de un dolor referido en la rodilla fue encontrada con relativa frecuencia como subrayó K. Stone.

Marañón recoge, junto con sus colaboradores del Instituto de Patología Médica, todas estas maniobras diagnósticas, así como los signos y síntomas semiológicos clínicos (rigidez, cansancio, dolor de ritmo mecánico, marcha de Chalán, signo del jinete por la imposibilidad de la sedestación a horcajadas) y radiológicos, tal y como hicieron años después A. Pedro Pons y P. Barceló, estableciendo ya en su primer libro de reumatología un diagnóstico diferencial de base clínicoradiológica con la ciática, valorando la observación de Thomson y Gordon de que generalmente la coxartrosis sería de localización bilateral, amén de hallar una frecuente asociación de coxitis seniles con neuralgias músculo-cutáneas externas; para G.C. Lloyd Roberts, 1953, gran parte de esta sintomatología se debería a la retracción fibrosa de la parte inferior de la cápsula articular (55).

Por último, tras la muerte de Marañón aún se acuñaron denominaciones de nuevos tipos coxartrósicos, así el nombre de coxartrosis destructivas rápidas, dado

por Lequesne en 1961, responde a una variedad de artrosis a la que aludió Forestier cuatro años antes, en su tesis titulada Coxites rhumatismales subaiguës et chroniques.

En lo que atañe a estudios estadísticos, baste decir que en los años cincuenta, J. Gimena le asignó una frecuencia de un 20% de la artrosis general, y posteriormente se publicaron trabajos que concluyeron que existiría entre un 20 y un 50% de coxartrosis secundarias a displasias congénitas de cadera (enfermedad de Legg-Perthes y desprendimientos epifisarios femorales), caso de A. Adam, A.J. Spence y G.C. Lloyd-Roberts.

II.6.3. RODILLA:

Entre las diferentes denominaciones que se refieren al concepto de artrosis de rodilla, vertidas a lo largo de la historia del conocimiento de esta enfermedad, destaco los siguientes: adiposis dolorosa de la rodilla, artritis hipertrófica senil de la rodilla, artropatía bilateral simétrica climatérica de Marañón, artropatía deformante de la rodilla, artropatía degenerativa de la rodilla, artropatía menopáusica de rodilla, artrosis de la rodilla, gonartria, gonartrosis, lipoartritis seca de Weissenbach y Françon, lipoartritis traumática de la rodilla, osteoartritis de rodilla, osteoartritis vellosa o climatérica de Ray y R.L.J. Lewellyn, osteoartrosis de rodilla.

En 1849, P. Redfern comprobó, en estudios realizados en rótula y tróclea femoral, la usura cartilaginosa por fibrilación perpendicular, así como la formación en la profundidad estructural de procesos fibrósicos y cavitarios con transformación de cartilago hialino en fibrocartilago, siendo esto objeto de una publicación al año siguiente titulada Anormal nutrition in human cartilages with experimental researches on the lower animals.

Avanzando en el tiempo, se encuentra que Weissenbach y Françon describieron en 1929 la lipoartritis seca de la rodilla, climateric arthritis de los anglosajones o artropatía ovariopriva de Menge, como una afección bilateral y

simétrica de las rodillas presentada con frecuencia en el reumatismo ovárico menopáusico, mientras que Ray estudió una osteoartritis vellosa o climatérica. En esta entidad morbosa jugarían un papel importante la obesidad y las increciones tiroideas y ováricas (disminución de la secreción de estrógenos); prácticamente hasta 1930 se conceptuó la gonartrosis como una enfermedad patogénicamente hablando paraarticular de origen metabólico o endocrino, y a partir de esta fecha se pasó a relacionar la fisiopatogenia de la usura prematura cartilaginosa con los factores mecánicos, según mantuvo P. Le Goff en un artículo de 1979 titulado "Gonarthrose", y aparecido en Encycl. Méd. Chir.

En relación con la afectación condropática, son dignas de mención las aportaciones de los siguientes estudiosos del tema: K. Bűdinger constató la fisuración cartilaginosa posterior rotuliana en 1906, König en el año veinticuatro habló de la condromalacia rotuliana, dos años después Freund la denominó condropatía traumática, coincidiendo en la hipótesis etiopatogénica con Haglund, el concepto de condromalacia rotuliana fue defendido por B. Montmolín en 1951 y d'Outerbridge en los años sesenta, para declinar el interés en la literatura científica en las publicaciones posteriores; asimismo, la condritis rotuliana fue estudiada en el año 1948 por W.D. Coltart y C. Gray coincidiendo ambos autores en que su afectación solía ser anterior a la de otras articulaciones. Según Preiser el engrosamiento de las rodillas se debería a la hiperplasia sinovial que conllevaría la formación de un lipoma arborescente, y para Zimmer existiría una génesis endocrina; en un artículo, publicado en 1934 en Archives of Internal Medicine por F. Parker y col, basado en el estudio macro y microscópico de necropsias de rodilla se concluyó que esta afección era el resultado de una intervención plurifactorial (envejecimiento, traumatismos, disestatismos, etc.); por su parte, W. Bauer y G. Bennett, en el 1936, y P.B. Magnuson, en 1941, produjeron lesiones experimentales degenerativas en animales (56).

En lo que atañe al quiste poplíteo, ya Adams hizo referencia a él en 1840, así como W.M. Baker en un artículo aparecido en 1877, y publicado en el St. Bart. Hosp. Rep., con el título de "Formation of synovial cysts in legs in connection with disease of knee joints".

Marañón estudia las gonartrosis y las enmarca generalmente en el

concepto de reumatismos endocrinos y más concretamente de artropatías climatéricas, estableciendo una íntima relación con la obesidad, aspecto este último subrayado por E.T.D. Fletcher en el Tratado de enfermedades reumáticas de Copeman. En el Manual de diagnóstico etiológico de 1946, hace constar que las artropatías deformantes de la rodilla coinciden básicamente con la descripción de las artropatías climatéricas. Para P. Barceló y J.M. Vilaseca Sabater éstas no serían más que simples gonartrosis que tendrían mayor prevalencia en las constituciones pícnicas; en opinión de Fischer, coetáneo de Marañón, que constató lo usual de la existencia de varices al igual que hizo Zimmer, la prevalencia de la gonartrosis sería similar en ambos sexos, caracterizándose la mujer por la mayor frecuencia de bilateralidad en el climaterio, estando en la misma línea de pensamiento de Grinda que relacionó su hipotética mayor frecuencia de presentación femenina con la menopausia y el aumento de peso (57).

II.6.4. COLUMNA VERTEBRAL:

Los términos con los que se ha aludido a esta afectación en general, y a sus peculiaridades en particular, las publicaciones científicas contemporáneas han sido tan variados como: artritis hipertrófica de la columna, artrosis menisco-somática, cervicartria, condrosis, discartrosis, discopatía, enfermedad degenerativa discal, espondilitis artrósica, espondilitis deformante, espondilitis degenerativa, espondilitis hipertrófica, espondilitis osteoartrítica de los autores anglosajones, espondilitis senil, espóndilo-artrosis deformante (lesiones degenerativas del cartilago diartrodial), espondilosis, espondilosis deformante (degeneración del disco intervertebral), hiperostosis, lumbartria, lumbartriosis, osteoartritis de la columna vertebral, osteoartritis deformante marginal osteofítica u osteocondrosis, osteoartritis vertebral, poliespondilitis, reumatismo vertebral osteofítico, etc.

El síndrome ciatálgico ocupa un lugar destacado en el conocimiento de esta enfermedad, R. Cirera Voltá describió cuatro fases en su evolución histórico-conceptual, la primera se extendería desde los clásicos griegos hasta finales del siglo

XVIII, destacando descripciones como la de Hipócrates, Rufo de Efeso, Areteo de Capadocia, etc.; hasta llegar a la descripción princeps de la localización del dolor y su correlación anatómica, hecha por J. Fernel; la segunda abarcaría desde esta época hasta el siglo XIX, estando representada, por una parte, por las aportaciones de D. Cotugno en el siglo XVIII, en De ischiade nervosa commentarius, y por otra, por los hallazgos semiológicos decimonónicos de Valleix en su obra de 1841, Traité des névralgies ou affections douloureuses des nerfs, por los trabajos de Lasègue y otros; la tercera fase sería la que pertenece a la segunda mitad decimonónica, caracterizada por aportaciones de valor diagnóstico-terapéutico, verbigracia por las de Landouzy, Charcot, Babinski, Brissaud, etc.; y una última etapa que llegaría hasta la actualidad, dedicada especialmente al estudio de la semiología neurológica y la concepción topográfica sindrómica, constituida por las aportaciones de Déjérine, Sicard, etc. (58). Abundando en la cuestión, cabe citar que en opinión de Souques, Galeno ya observó los síndromes vertebrógenos de origen medular; en el siglo XVI, Vesalio describió la anatomía del disco intervertebral en De humanis corporis fabrica; hacia 1764, D. Cotugno en sus trabajos sobre la *ischias nervosa postica*, ciática, encontró una similitud entre los síndromes cérico-braquiales y los lumbociáticos, y diferenció éstos de la neuralgia del crural, *ischias nervosa antica*, deslindando la sintomatología de la coxartrosis de la propia de la ciática común; en el siglo XIX, R. Virchow hizo un resumen de los estudios anatómicos sobre el tema, J.E. Goldthwait describió la anatomía patológica de la afección localizada en la columna vertebral en 1899; H. von Luschka analizó con detalle la anatomía y embriología discales; mientras que R. Remak, Robin, Love, etc., prosiguieron los trabajos sobre esta estructura y destacaron el papel desempeñado por la notocorda en la génesis discal, amén de los estudios de W. Beneke, Rokitansky, etc., constatando que la afectación histológico discal intervertebral era la fundamental en este proceso, por lo que con todos estos datos se logró alcanzar un mayor conocimiento de la embriología y la anatomía del disco; en los años treinta de la centuria decimonónica, Key y Ollivier interconexionaron las compresiones medulares con las complicaciones vertebrales interligamentosas, y en el último cuarto de siglo Leyden, Reymond, etc., atribuyeron la participación raquídea a las neuralgias de los miembros, apareciendo la primera asociación etiopatogénica entre

el daño neurológico y la hernia discal en 1896. Durante las primeras décadas del siglo XX surgieron estudios sobre las compresiones raquídeo-medulares y el disco intervertebral, caso de Pastine, Babinski, Jarkowsky, Andre-Thomas y Villandre, W.E. Dandy, etc., viéndose enriquecidos, a partir de los años treinta, con las importantes aportaciones de Schmorl y la escuela de Dresde, y a mediados de siglo con los trabajos de Brain, Kremer, Page, y J.R. Armstrong con su Lumbar Disk lesions de 1958, asimismo conviene recordar que en 1959 apareció una edición española de la obra de G. Schmorl y H. Junghans, Patología de la columna vertebral. En este estado de hechos, se comprobó que la lumbartrosis podía conllevar la aparición de ciática con/sin hernia discal, y se constató que la prolapsación del disco detrás del ligamento longitudinal posterior era secundaria a un debilitamiento degenerativo-traumático del anillo fibroso, con la subsiguiente extrusión del núcleo pulposo. Con respecto a las aportaciones españolas al conocimiento de la cuestión, cabe decir que R. Cirera Voltá, en La ciática. Su significación clínica, diagnóstico y tratamiento de 1941, realizó un estudio sobre las ciatalgias, reseñando que, entre las causas más frecuentes estudiadas con criterios topográficos, cabía destacar las debidas a procesos degenerativos de las paredes de los agujeros de conjunción (espondilo-artritis y espondilosis) desencadenantes de ciáticas funiculares; siendo el síndrome ciático objeto de atención por parte de numerosos autores españoles, entre los que se encuentra Marañón que en su Manual presta especial atención a la etiología (general, local o desconocida) sistematizando todas las posibles causas, subrayando la existencia de lesiones espontáneas de la columna vertebral como el denominado artritis apofisario de Putti o espondilosis de las apófisis transversas, y la degeneración primitiva del disco intervertebral, haciendo una disquisición semiológica análoga con el lumbago; y ya en la década de los cincuenta, destacaron otros estudiosos españoles como J. Rotés-Querol, P. Barceló, J.M. Vilaseca, J. Chabás que con unos criterios más heterodoxos desde el punto de vista conceptual, clínico y terapéutico, propugnó el empleo de inyecciones hipodérmicas de oxígeno, etc., y D. Fernández Iruegas que abordó el tema del lumbago y la ciática en las diecisiete lecciones, concluyendo que estaban fundados básicamente y genéricamente en la desadaptación anatómico-estructural de la columna vertebral, y en particular en un proceso degenerativo que experimenta el disco

intervertebral caracterizado por la disminución de su contenido en agua, cada vez más notoria a medida que avanza la edad, con una clínica sugestiva (dolor, impotencia funcional, contractura muscular), y una radiología típica (estrechamiento discal, formación de núcleos de Schmorl, aparición de reacción esclerótica y osteofitaria).

Marañón también estudia las molestias nerviosas a distancia recogiendo trabajos coetáneos, como los de Dewey Bisgard y C. Jiménez Díaz relacionados con las cervicales, o los suyos con Jimena Mañas referentes a las vértebras lumbares (59).

A. Martinet, en su Diagnóstico clínico. Exámenes y síntomas, consideró que entre las entidades causantes del lumbago, se encontraban las espondilitis por osteoartritis vertebrales o por lomartritis deformantes, amén de las osteoartritis ilíacas y sacroilíacas, y puso en duda la existencia de neuralgias reumáticas como causa general de dolor en los miembros inferiores. La localización de la enfermedad en la columna lumbar fue denominada lombarthrie por A. Léry, en Les affections de la colonne vertébrale de 1926, observando la formación de osteofitos como picos de loro en los pacientes añosos; S. de Sèze, a mediados de siglo, estudió la discartrosis lumbosacra, artrosis meniscosomática para J. Forestier. Con respecto al lumbago, Marañón sin hacer mención expresa a la artrosis diferencia, en sus Once lecciones sobre el reumatismo, causas musculares y lesivas neurológico-lumbares entre las que se podría encontrar esta afección, dedicando una lección aparte al estudio de los que denomina reumatismos vertebrales; además, en sus publicaciones aconseja realizar una exploración radiológica sistemática de la columna cervical en casos de cefalea, dolores y/o parestesias (cabeza, nuca, cuello, hombros o brazos), siguiendo a Bisgard; y llega a explayarse en una sesión clínica sobre malformación de la columna cervical, celebrada en el Instituto de Patología Médica del año 1932, en estos términos:

"Surge inmediatamente el problema de por qué una lesión congénita no ha dado lugar a síntomas patológicos hasta los cincuenta años. Evidentemente, la explicación está en la hipótesis de que la malformación ha servido de espina de fijación a una causa reumatógena, tal vez procedente del foco apendicular o quizá sifilítica, pues aun cuando las reacciones de la lúes y los antecedentes son negativos, la imagen aórtica del enfermo es sospechosa de luética. Por lo demás, en la patología reumática se observa constantemente la

fijación tardía de las causas reumatógenas en puntos congénitamente malformados del esqueleto, que hacen el papel de focos de menor resistencia. Tal ocurre, por ejemplo, en las frecuentes malformaciones de la región lumbosacra, que son asiento preferente de diversas espondilitis." (60)

Autores franceses como Déjérine, J.A. Sicard y Tinel, hicieron estudios patogénicos sobre las neuralgias, deslindando la existencia de radiculitis, funiculitis y tronculitis, también fueron reseñadas las neuritis torácicas secundarias a la localización dorsal de la enfermedad; por su parte, J.D. Bisgard en un artículo publicado en J.A.M.A. en 1932 sistematizó los síntomas de las osteoartritis cervicales (cefalea, sintomatología tópica del cuello, dolor irradiado y parestesias en miembros superiores, trastornos motores eferentes). En consonancia con estos estudios, nuestro autor, en sus Once lecciones sobre el reumatismo, atribuye a las funiculitis una etiopatogenia lesiva vertebral producida bien en los agujeros de conjunción o bien en los cuerpos vertebrales, y defiende la existencia de neuralgias predominantemente radicales o tronculares más que las de carácter puro; haciendo una nosotaxia de las neuralgias en tres grupos, endógenas, exógenas y por compresión (reumático-espondilíticas, tumorales, pótticas, traumáticas o congénitas) entre las que podemos incluir las artrosis, para él las malformaciones congénitas se comportarían como espinas de fijación de otras causas reumatógenas, este último grupo correspondería a la ciática médica de origen reumático de Coste. La sintomatología radicular, por compresión de los agujeros de conjunción o por funiculitis, tal y como defendió Secretan, fue postulada por Marañón en los años treinta, haciendo una diferenciación entre neuralgias cervicobraquiales y artropatías escapulohumerales, que mantuvo vigencia durante su segunda etapa, en la línea de pensamiento expuesta en tratados y artículos europeos y norteamericanos, verbigracia el de W.S. Tegner en J.A.M.A. en 1949, llegándose incluso a correlacionar en algunos de éstos la cervicoartrosis con las tendinitis calcificantes de los hombros. Las neuralgias cervicobraquiales fueron atribuídas por Tinel a causas lesivas vertebrales traumáticas, congénitas o inflamatorias; Marañón siguiendo este hilo conductor semiológico-patogénico, en sus once lecciones diferencia la espondilosis, espóndiloartrosis o reumatismo vertebral deformante (afecciones

degenerativas, no inflamatorias, deformantes y no anquilosantes), de la espondilitis, espondiloartritis o reumatismo anquilopoyético, cuestión también estudiada por Jiménez Díaz, y establece dos subdivisiones espondilósicas, ora espondilítica (blenorragica, estreptocócica constatada por Tapia Martínez y Tello entre otros), ora primitiva, afirmando:

"En algunas radiografías de estos enfermos de reumatismo vertebral pueden observarse a la vez, en uno y en otro de sus segmentos, las características espondilíticas y las espondilósicas, con imágenes de transición entre ambas. No debemos, pues, hacer un gran hincapié en mantener en nuestros casos esta distinción, y consideraremos ambas formas anatomopatológicas como etapas sucesivas de un mismo proceso."(61)

De donde se deduce que Marañón no incide en la diferencia entre proceso inflamatorio o degenerativo, y sigue un criterio unicista como Senator, Gudzent, Bauer, Thomson, Pehu, etc., afirmando en su primera etapa reumatológica que la transición artritis-artrosis puede ser muy rápida en la columna vertebral; recurre al diagnóstico mixto descriptivo (etiológico-sintomático) de las diversas modalidades de afecciones, desentendiéndose de las denominaciones personales, e introduciendo en el mismo cajón de sastre la lumbartria o enfermedad de A. Léri, estudiada por este autor en Etudes sur les affections des os et des articulations de 1926, la enfermedad de Strümpell-Marie, la enfermedad de Bechterew, etc. Su influjo conceptual fue tal que colaboradores suyos como J. Gimena, en las diecisiete lecciones, recogió el criterio marañoniano y admitió la alta frecuencia de formas mixtas localizadas en la columna vertebral, observando la aparición de osteofitos en espondilíticos anquilopoyéticos.

Sin hacer mención explícita del trinomio disestatismo postural-reumatismo de partes blandas-artrosis, Marañón estudia y describe síndromes encuadrados en esta construcción conceptual, así asocia el síndrome del gigantismo prepuberal transitorio con la aparición de debilidades ligamentoso-musculares (fibromiopatías), y lo correlaciona patogénicamente con trastornos endocrinos sobre todo hipogonadales, asimismo describe el síndrome escoliosis genu valgum-pie plano como secundario a la

castración juvenil y a veces al eunucoidismo y al gigantismo eunucoide; también atribuye a la fase feminoide de la evolución prepuberal la formación de ciertos síndromes osteomusculares doloroso raquídeos (escoliosis de la adolescencia, etc.) considerando que son más frecuentes en mujeres asténicas a las que antaño se las tildaba de padecer el espúreo cuadro sindrómico de la clorosis; en definitiva considera que las denominadas raquialgias de las costureras, de las escolares o de la clorosis, aparecen preferentemente en chicas jóvenes, hipoováricas y escolióticas (62).

Laffitte y E. May, en el Tratado de Patología Interna de 1928, citaron la posible presentación de varios cuadros morbosos en el reumatismo crónico localizado, vértebro-cervical (síndrome radicular cérvicobraquial, tortícolis espasmódico de Léri, amiotrofias); en los años treinta, P. Schmidt y S. de Sèze incidieron en la coincidencia entre el reumatismo vertebral y diversos síntomas nerviosos, y trabajos posteriores de autores como L.A. Hadley y M. Lund reseñaron la función de la espondiloartrosis en la neuralgia cérvicobraquial, mientras que S. de Sèze y col estudiaron la osteofitosis uncovertebral en las compresiones neurálgicas cervicales. Por su parte, Marañón en su Manual menciona la existencia de factores reumático-degenerativos en la génesis de neuralgias como la suboccipital, cérvicobraquial, fémorocutánea o meralgia parestésica, etc. En 1956 E.C. Hutchinson y P.O. Yates constataron que los osteofitos, de producirse en las articulaciones de Luschka, comprometían las arterias vertebrales provocando el síndrome simpático cervical posterior, ya descrito por Barré-Liéou en 1925. Durante los años cincuenta Lacapère, P. Ravault y otros, estudiaron los síntomas producidos por la compresión de los paquetes vásculo-nerviosos en los agujeros de conjunción, distinguiendo diversas entidades morbosas: neuralgias cérvicobraquiales, periartritis de hombro, epicondilitis, acroparestesias y enfermedad de Dupuytren; R. Frykholm en el año cincuenta y uno propuso la denominación de fibrosis de la cubierta de la raíz para designar ciertas compresiones de las vainas nerviosas. En 1952 Froment y Gonin describieron el **ángor vértebro-coronario**, y Brain y col hicieron lo propio con las manifestaciones medulares de la espondilosis cervical; para S. de Sèze y A. Ryckewaert la cervicoartrosis podría ocasionar cefaleas occipitales y el síndrome simpaticocervical de Barré, siendo en 1960 cuando Sheehan y Hardin estudiaron la insuficiencia vértebro-basilar por artrosis de

cervicales. A.M.L. de Haas publicó un trabajo, en 1948 en Nederlandsch Tijdschrift v. Geneeskunde, relacionando la aparición del herpes zóster con la acción predisponente neural secundaria a espondiloartrosis deformante y a hernia de núcleo pulposo (63).

La afectación artrósica vertebral fue objeto de estudio por contemporáneos de Marañón durante su primera etapa productiva, como muestran: obras aparecidas en el año treinta y dos, verbigracia la de Burckhardt, Die unspezifischen chronischen Erkrankungen der Wirbelsäule, la de G. Schmorl y H. Junghanns Patología de la columna vertebral. Clínica y Roentgenología, la de Müller, la de 1933 de Mauric, Le disque intervertébral, el artículo de Putti y Logroscino publicado Chir. deg. Org. di Mov. de 1937, con el título "Anatomia dall artritismo vertebrale apofisario", y tuvo su continuidad en España en los años cuarenta con P. Barceló, Reumatismos vertebrales de 1945, J.M. Vilaseca Sabater y P. Barceló, Patología de las pequeñas articulaciones intervertebrales de 1946, J. Gimena que habló de la degeneración discal motivada por la edad, traumatismos, disestatismos, biotipos pícnicos, trastornos nutritivometabólicos (obesidad), siguiendo los criterios comunes de la literatura científica occidental, como sucedió con O. Steinbrocker que afirmó en su libro de 1946, Las artritis en la práctica moderna, que en la artrosis se producía anquilosis; D.H. Collins, en The pathology of articular and spinal diseases, apuntó la conveniencia de diferenciar los procesos degenerativos de las articulaciones apofisarias y de los discos intervertebrales, criterio aceptado mayoritariamente por los autores anglosajones, y además se estudió la fisiopatogenia osteofitaria, amén de objetivarse la existencia en el cartílago de revestimiento articular del adulto de una coloración blanca con tendencia a amarillear; A.E. Hussar y E.J. Guller que, siete años después, incidieron en la diferenciaron entre la espondilosis que afectaría al disco y al cuerpo vertebral y la artrosis apofisaria; C. Hirsch y otros, en 1953, afirmaron que la hernia discal estaba relacionada con desgarros en el disco intervertebral, constatando W.R. Brain, en el año cincuenta y cuatro, la limitación dolorosa del movimiento en casos de espondilosis cervical (64).

J. Forestier y J. Rotés-Querol en 1950, y éstos junto a F. Jacqueline en la obra titulada Ankylosing Spondylitis de 1956, denominaron hiperóstosis anquilosante vertebral (hiperóstosis esquelética idiopática difusa), también conocida como

espondilosis hiperostótica y pseudobechterew, a los casos de osteofitosis exuberante y extensa que podían conllevar una limitación acusada de la movilidad vertebral sobre todo dorsal; añadiendo C.F. Smith y col en 1955, que la calcificación fisiológica de ligamentos vertebrales podría ser una variante (65).

II.6.5. GENERALIZADA:

Afección también conocida como poliartritis o poliartritis seca. En 1935, R.J. Weissenbach y F. Françon describieron una forma extenso-progresiva del reumatismo crónico degenerativo, para retomar el tema F. Françon, en 1946, siendo J.H. Kellgren y R. Moore quienes en un artículo, en el British Medical Journal de 1952, concibieron la noción de artrosis generalizada primaria caracterizada por la afectación de tres o más grupos articulares o articulaciones, de presentación preferente en mujeres de edad media, y que cursaría con nódulos de Heberden, artrosis de la primera articulación carpometacarpiana y hallux rigidus; por su parte, J.H. Kellgren, dos años después, describió la osteoartritis hipertrófica generalizada caracterizada por la afectación múltiple articular y la formación de nódulos de Heberden, así como por ser más frecuente en mujeres menopáusicas y cursar con signos inflamatorios más destacables; L. Justin-Besançon y col acuñaron el término de enfermedad artrósica, y, en Rhumatisme chronique, méthodes thérapeutiques de 1956, F. Coste y M. Bourel la denominaron poliartritis, para en 1960, ser cuestionada su validez por los miembros de la Editorial del Comité de la A.R.A., al considerar que esta entidad no estaba deslindada de ciertas modalidades del reumatismo inflamatorio, lo que originó una reacción posterior en pro de la aceptación de su vigencia por autores de lengua francesa (66).

II.6.6. OTROS:

*Con respecto a la artropatía deformante de la articulación escápulo-humeral, **arthritis deformans humeralis**, cabe destacar ciertas publicaciones, como la obra de R. Merklen, Les rhumatismes de l'épaule de 1937, y el artículo de Abercrombie, aparecido en Annals of the Rheumatic Diseases en 1939, en el que se hace referencia a la peculiar reactividad de cada articulación según su morfología; nuestro autor, en la tercera edición revisada de su Manual de diagnóstico etiológico, menciona la artropatía deformante humeral haciendo hincapié en la conveniencia de diferenciarla de las neuralgias cervicobraquiales y de la periartrosis escápulo-humeral.*

*Weissenbach, Françon y Robert describieron el **pie erizado**, concepto que adquirió más raigambre en la terminología gotosa.*

Los síndromes osteoarticulares juveniles que pueden dar lugar a artrosis, denominados necrosis óseas asépticas por Freund o necrosis epifisarias asépticas por Bauer, fueron objeto de la consideración de Marañón, así con respecto a la osteocondrosis de la cabeza del segundo o del tercer metatarsiano, enfermedad II de Köhler, nuestro autor barajó las hipótesis etiopatogénicas funcionales o circulatorias, y consideró como espinas de fijación artrósicas: la epifisitis tibial (enfermedad de Schlatter), la afección del semilunar o enfermedad de Kienböck, la enfermedad I de Köhler o del hueso navicular del pie, de probable origen tuberculoso según M. Suárez, la apofisitis del calcáneo de Wietzer, etc.

II.7. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARIAS:

II.7.1. RADIOLOGÍA Y LABORATORIO:

La radiología fue un punto de apoyo para hacer diagnósticos de afecciones reumáticas, así en 1904 J.E. Goldthwait, distinguió entre un reumatismo inflamatorio (artritis atrófica) y otro degenerativo (artritis hipertrófica). P. Pruvost, en la obra de E. Sergent y col Técnica clínica médica y semiología elementales de 1925, destacó el carácter hipertrofiante y deformante de la artrosis, y C.I. Baastrup, en el IV Congreso Internacional de Radiología de Zurich celebrado en 1934, presentó una comunicación sobre un síndrome caracterizado por neoartrosis de las apófisis espinosas lumbares.

Marañón defiende la existencia de artropatías mixtas con componente inflamatorio y degenerativo, debido a sus observaciones clínico-radiológicas, y, en base a éstas, subraya la disociación entre la clínica y la radiología; en su Manual afirma refiriéndose a los reumatismos vertebrales:

"La radiografía muestra lesiones típicas, con la clásica imagen anquilosante, en caña de bambú, si predominan las lesiones inflamatorias; o con los picos de loro, en los ángulos vertebrales, si predomina el factor degenerativo. No es raro que ambos tipos de lesión coincidan en la misma radiografía."

Implícitamente hace un diagnóstico diferencial con afecciones como la artropatía siringomiélica destructiva (lesiones generalmente hipertróficas y deformantes), y recomienda la realización de radiografías de la articulación coxofemoral a todo paciente con dolores en miembro inferior sin síntomas ciáticos típicos (67).

Gudzent, en su Gota y reumatismo de 1929, describió los signos radiológicos fundamentales (pinzamiento de la interlínea articular, esclerosis, osteofitosis, exóstosis marginales, atrofia ósea con formación de oquedades, etc.), de forma análoga a como hizo Fischer en su Reumatismo y afecciones análogas de 1935, donde señaló que no se producía anquilosis, al igual que constaría en la mayoría de los tratados de reumatología europeos y norteamericanos coetáneos de los de Marañón; Jiménez Díaz, en sus Lecciones de Patología Médica, correlacionó tres fases radiológicas con las homólogas anatomopatológicas, que evolucionarían de forma gradual yendo desde los estadios iniciales a los evolucionados (pinzamiento articular no uniforme, alteración de las superficies articulares, escleroeburnación ósea subcondral, aparición de imágenes en colmena o quísticas por decalcificación supraesclerótica, osteofitosis, ratones articulares, calcificaciones periarticulares y subluxaciones) (68). Gimena, en las Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, enumeró las características radiológicas de la enfermedad, al igual que ya había hecho Marañón en las once lecciones, donde destaca la aparición de lesiones cartilaginosas iniciales, amén de alteraciones articulares y yuxtaarticulares (pinzamiento articular, osteoporosis, eburnación ósea, osteofitosis, atrofia muscular, lesiones tróficas cutáneas, falta de signos flogósicos de partes blandas), llegando incluso a afirmar que se producía anquilosis tardía y simetría lesional, rasgos característicos de la artritis reumatoide; nuestro autor encuentra predominantemente imágenes mixtas y arguye, en los casos de localización vertebral, la existencia de una variabilidad radiológica propia del momento evolutivo de la lesión, y regida por la transformación de espondilitis en espondilosis, coincidiendo básicamente con las ideas vertidas en la literatura médica mundial, tal y como sucedió con K. Stone en su Diseases of the joints and rheumatism de 1947 quien además precisó que no se formaba anquilosis (69).

En los años treinta proliferaron artículos sobre radiodiagnóstico, siendo un botón de muestra los aparecidos en revistas norteamericanas, a guisa de ejemplo los de S. Fineman y H.P. Doub, o el de los franceses P. Robert y J. Forestier; a finales de los años cuarenta se publicaron en España varios trabajos sobre esta cuestión, cabe señalar el de R. Argüelles titulado "La artritis deformante de las extremidades inferiores", en la Revista Española de Cirugía, Traumatología y Ortopedia del año

1947; el libro de P. Barceló Reumatismos articulares crónicos, cuya segunda edición data del mismo año, y el artículo de J.M. Vilaseca Sabater y J. Vilar Bonet, "Estudio roentgénico de las artrosis", en el monográfico sobre artrosis de la Revista Española de Reumatismo de 1948, así como los estudios de P. Barceló y J.M. Vilaseca Sabater en el Tratado de Patología y Clínica Médicas de A. Pedro-Pons y col, de 1951, obra en la que discrepan de Marañón en lo referente a la frecuente aparición de osteoporosis en la artrosis de rodilla ya que estos autores no la hallan con tanta asiduidad; además, J. Grinda en su trabajo sobre las artrosis, publicado en Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, a finales de los años cincuenta, recomendó seguir una sistemática pautada en la interpretación radiológica. E.T.D. Fletcher, en su capítulo sobre artrosis del libro de Copeman, insistió en la posible existencia de una disociación clínico-radiológica, como A. Fischer, W. Bauer, S. Cobb, W.R. Merchant y T. Rubin, F. Françon que estudió entre otras la correlación radio-clínica de la coxartrosis, etc.

Marañón, en su primer libro reumatológico analiza las características radiográficas del pie plano (hallux valgus, exóstosis en las extremidades falángicas, atrofiás óseas, deformaciones en flexión, sinartrosis falángicas, osteoporosis, etc.), amén de las de la rodilla en las que observa osteoporosis frecuentemente.

Por otra parte, Borth estudió la evolución radiológica de las necrosis asépticas de cadera, hasta el último estadio en el que se podría producir la coxartrosis; en 1953, H.W. Holland se sirvió de la radiología para establecer un diagnóstico diferencial entre espondilosis lumbar y neoformaciones óseas masivas; M. Lequesne en su tesis publicada en 1954, La coxartrose: Etude clinique-anatomique (avec une analyse radiologique comparative des hanches normales et des hanches malformées, realizó además de una investigación coxométrica, un análisis radiológico comparativo entre las caderas normales y las malformadas artrósicas; en la obra de S. de Sèze y A. Ryckewaert de 1954, se resaltan rasgos radiológicos de ciertas articulaciones, entre ellas de las manos, mientras que J.H. Kellgren y Lawrence establecieron unos criterios radiológicos para la enfermedad en un trabajo publicado con el título de "Radiological assessment of osteoarthritis", en Am. Rheum. Dis. en 1957; además en el libro de J.L. Hollander y col, Artritis y estados afines de 1956, se hace constar que existen

alteraciones hipertróficas que son expresión radiográfica de afecciones metabólicas, infecciosas, traumáticas, psoriásicas, etc. Finalmente la hiperóstosis anquilosante senil fue objeto de profusos estudios radiológicos, inicialmente por parte de sus descubridores J. Forestier y J. Rotés-Querol (70).

Por lo que hace referencia al laboratorio, hay que decir que los datos son en general anodinos y carentes de valor diagnóstico. Los valores de la velocidad de sedimentación globular y el recuento de neutrófilos no segmentados fueron hallados en sus límites normales en estudios realizados en los años treinta por los norteamericanos O. Steinbrocker y E. Hartung, y por T.J. O'Reilly. No obstante, durante los años treinta, Veil comunicó casos que cursaban con elevación de la velocidad de sedimentación, interpretados por Marañón como secundarios a infecciones.

M.W. Ropes y col, en un artículo publicado en un suplemento de Acta Medica Scandinavica de 1947, comprobaron que añadiendo ácido acético en una concentración del 1 % al líquido sinovial, se producía en los pacientes artrósicos una gran coagulación a diferencia de lo que sucedía en otras patologías; en el año cincuenta y tres, el propio Ropes junto con W. Bauer publicó, Synovial fluid changes in joint disease, trabajo que versaba sobre los cambios en el líquido sinovial en las enfermedades articulares, utilizándolos como criterio diagnóstico diferencial, amén de determinar el valor medio de la viscosidad del líquido sinovial humano; Fletcher, ese mismo año, estudió las propiedades organolépticas de los derrames sinoviales, haciendo hincapié en su coloración amarillo oro y en su alta viscosidad.

II.7.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

En el siglo XVIII, J. Hunter observó la existencia de cuerpos cartilaginosos y erosiones del cartílago en las rodillas y tobillo de una anciana, y estudió el proceso destructivo del cartílago diartrodial, como se desprende de sus

manuscritos, *An Account of the Dissection of Morbid Bodies*, sus concepciones cabe encuadrarlas en el término genérico de patología tisular, manteniendo que las articulaciones sufrían enfermedades específicas por la afectación de los tejidos que la forman, siendo difícil su curación, tal y como figura en la edición francesa de su obra, *Oeuvres complètes de John Hunter* de 1843, también estudió la estructura y las enfermedades de los cartílagos articulares observando el aporte vascular normal de las articulaciones. En 1824, Bell constató el proceso de eburnación en una cabeza femoral; mientras que su coetáneo el francés J. Cruveilhier describió las *usuras cartilaginosas* atribuyéndoles una causa mecánica, y suponiendo que cursarían en varias etapas (usura del cartílago en las partes sometidas a presión, eburnación y proliferación marginal ósea o vegetaciones óseas) desde la superficie a la profundidad, convirtiéndose en un precursor de la actual teoría funcional al coincidir básicamente con las ideas mantenidas posteriormente por Pommer, también dio los primeros datos precisos de la entidad anatomoclínica, sugiriendo asimismo la intervención de una posible afección sinovial como productora de condromas y cuerpos extraños articulares; Lobstein, en 1833, estudió los procesos erosivos, de eburnación y de osteofitosis; en 1835, Smith conceptuó, gracias a sus observaciones macroscópicas, lo que actualmente conocemos por artrosis como una enfermedad de desgaste de la superficie articular, con fenómenos de usura de los cartílagos; A. Colles en 1839 describió el binomio destrucción-construcción ósea, y diez años después P. Redfern mencionó las características macroscópicas del cartílago afecto estudiando básicamente la tróclea femoral y la rótula. En el 1850, P. Broca, por una parte, y Delville por otra, estudiaron la *artritis seca de cadera* hunteriana, citando el aspecto velvético cartilaginoso, su fragmentación fibrilar, las lesiones sinoviales, las excrescencias óseas neoformativas y la eburnación ósea subcondral, para Broca era precisa la existencia de una lesión previa del cartílago para que se produjera la enfermedad artrósica, ya que las lesiones iniciales se producían en sus capas profundas, refutando parcialmente la teoría del desgaste por uso, pero compartiendo la idea de Colles sobre formación-destrucción ósea; de este modo encontramos una noción primigenia de lo que luego se denominaría *rompeolas* del síndrome artrósico ante diversos procesos morbosos; por otra parte, Broussais retomó el concepto de *artritis seca*. A partir de los años treinta decimonónicos, el

irlandés R. Adams describió los reumatismos crónicos generalizados, sobre todo los de cadera, refutando la denominación de *morbus coxae senilis* puesto que los halló en personas no añosas, y se ratificó en la importancia de la formación-destrucción ósea articular, adoptando una actitud ecléctica desde un punto de vista clínico-anatómico, como se comprueba en sus publicaciones "Abnormal conditions of the hip joint" y en A treatise on rheumatic gout or chronic rheumatic arthritis of all the joints de 1857. En 1872, J.M. Charcot publicó las Leçons cliniques sur les maladies des vieillards y en 1890 hizo lo propio con sus Oeuvres Complètes, tomo VII, Maladies des vieillards. Goutte et rhumatisme, dando carácter autónomo y unitario a la artrosis, y admitiendo la existencia de tres modalidades reumáticas, el reumatismo de Heberden, el reumatismo crónico generalizado (que sería la actual poliartritis reumatoidea) y el reumatismo crónico parcial (actualmente conocido como artrosis); R. Virchow realizó estudios necrópsicos de pacientes que tuvieron artritis crónica efectuando descripciones meramente anatómicas, y negando que la artritis seca fuera de índole inflamatoria, tanto para él como para Charcot las dos formas de artritis crónica no infectiva (las que luego se conocerían como artritis reumatoide y artrosis) no eran si no modalidades de una misma afección unitaria, apareciendo después el concepto de *arthritis deformans*, Virchow afirmó que en el reumatismo articular crónico parcial las afecciones extraarticulares eran poco frecuentes; por su parte, el alemán R. von Volkmann, en 1872, definió la enfermedad como un proceso inflamatorio crónico, afebril, no supurativo y sin caries, que afectaba a toda la articulación y que cursaba con degeneración-destrucción inicial (lesiones pasivas) e hiperplasia-construcción final (lesiones activas) de las estructuras, destacando la formación de osteofitos, y equiparando la noción de *arthritis seca* con la de *arthritis deformans*, en base a sus estudios sobre la cadera. El binomio dicotómico creación-destrucción fue también observado por A. Weichselbaum en 1878; por A. Hoffa y G.A. Wollenberg en Arthritis deformans und sogenannter chronischer Gelenkrheumatismus. Eine röntgenologische und anatomische Studie de 1908, donde citan la existencia de una variedad hipertrófica dividida en reumatismo articular secundario y reumatismo poliarticular primitivo progresivo, y distinguen entre zonas de carga y descarga, considerando que las proliferaciones óseas marginales constituyen una característica esencial de la

enfermedad y que se modelan en las zonas de descarga, con lo que fijaron los caracteres diferenciales entre artritis y artrosis, amén del mecanismo de osteofitosis y de destrucción-construcción ósea; y por E. Nichols y F. Richardson cuando, en un artículo, publicado el año 1909 en J. Med. Res., con el título de "Arthritis deformans", deslindaron entre un reumatismo crónico proliferativo y atrófico, con proliferación de la sinovial y destrucción de la articulación, conducente a la anquilosis, y un reumatismo crónico degenerativo o hipertrófico, con destrucción cartilaginosa articular, conducente a deformidad sin anquilosis, fijando las bases fisioanatomopatológicas delimitadoras de las nociones de artritis y artrosis; al año siguiente, Pommer estudió la fisiopatología del envejecimiento cartilaginoso. Con lo que se comprueba que en el devenir del tiempo, el término de *arthritis deformans* se había asignado tanto a procesos degenerativos como artríticos reumatoideos, hasta que gracias a estas investigaciones se diferenciaron con nitidez ambos trastornos.

Amén de las alteraciones cartilaginosas, se observaron las del hueso subcondral consistentes en la proliferación-destrucción con formación osteofítica, las correspondientes a las sinoviales propias de estadios avanzados con proliferación de vellosidades conjuntivas, los engrosamientos inflamatorios capsulares, la producción de ratones articulares, etc., que fueron objeto de estudio por M. Bastos y J. González Aguilar en un artículo publicado, en 1929 en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, con el título de "Nueva contribución a la patogenia de los cuerpos libres articulares" (71).

G. Heine, a finales de los años veinte, observó en estudios anatomopatológicos macroscópicos que la afectación cartilaginosa aumentaba con la edad, pudiendo presentar velvetización y/o cambios de coloración asintomáticos desde edades jóvenes; las diferentes fases de la alteración velvética fueron estudiadas por Cornil y Ranvier en su Manuel d' histologie pathologique. F. Coste, J. Forestier y J. Lacapère introdujeron en Francia el término *artrosis* en 1931, emulando lo realizado por autores anglosajones y germanos con criterio anatómico-macroscópico, distinguiéndola de la artritis y abogando por una nosotaxia sindrómica y fisiopatológica en contraposición a los criterios etiológicos; dos años después, y como consecuencia de estos trabajos, Coste publicó su libro Traitement du rhumatisme chronique des

jointures, en el que además de estas consideraciones defendió la conveniencia de una terapéutica diferencial entre la artritis y la artrosis (72). A. Benninghoff, en 1925, mantuvo en un trabajo presentado en Erg. Anat. que la disposición fibrilar superficial cartilaginosa parecía relacionarse con la función elástico-protectora de la extremidad ósea, y que la depleción de la matriz cartilaginosa en condroitín sulfato rompía la superficie del cartílago, creando un terreno vulnerable, es decir estableció la estructura del cartílago y le otorgó una relación funcional; asimismo, hubo estudios en animales que indujeron a la conclusión de que una despolimerización de la mucina sinovial explicaría la destrucción por fricción del cartílago articular, casos de E.S. Jones en 1934 y de C.H. Barnett en 1956. Por otro lado, O. Lindahl, en el año cuarenta y ocho, verificó que en los artrósicos de forma precoz se producía un aumento de agua en el cartílago afecto; siendo comprobada a su vez la disminución en la polimerización de la mucina sinovial por E. Fletcher y col, y por E.H. Lebens y M.E. Monk-Jones, en la década de los cincuenta. Muir en 1958 comprobó que enzimas proteolíticos originados en el propio cartílago reducían la viscosidad de los proteoglicanos; con respecto al colágeno Litle y colaboradores, constataron en ese mismo año que la trama colágena se reorganizaba de forma que sus fibras se situaban paralelamente a los bordes de las fisuras y perpendicularmente a la superficie del cartílago; y J. Borrachero constató que las fibras de la capa superficial del cartílago articular podían dañarse por la fricción sinovial, debido a su prominencia, amén de determinar la viscosidad media del líquido sinovial, tal y como expuso en su tesis, publicada en el año cincuenta y ocho, Modificaciones electroforéticas del líquido sinovial. En lo que se refiere a los estudios sobre nutrición del cartílago articular, cabe mencionar los realizados por: Ishido en 1923, Bywaters, en 1937 en J. Path. Bact., con el título de "The metabolism of joint tissue"; Ingelmark y Saaf en 1948, Ekholm y Brodin en los años cincuenta, Ekholm que en el año cincuenta y uno comunicó sus observaciones en "Articular cartilage nutrition. How radioactive gold reaches the cartilage in rabbit knee joints"; y en 1953 Trueta y Harrison encontraron una vascularización subcondral que llegaba al cartílago.

C. Hirsch, en el año 1944, comprobó el papel primigenio de la enfermedad basado en la disminución del elemento condroitín sulfúrico del cartílago, Matthews constató la presencia de una disminución de hexosamina en el cartílago

articular erosionado y una normalidad en el contenido de hidroxiprolina, en un trabajo publicado en British Medical Journal en 1953, con el título de "Composition of articular cartilage in osteoarthritis; changes in collagen/chondroitin sulfate ratio". Decker y col en el año cincuenta y tres dieron fe de la disminución del ácido hialurónico en el líquido sinovial de la artrosis, y Barnett, en 1956, demostró que la inyección de hialuronidasa producía lesiones cartilaginosas, tal y como publicó en su artículo "Wear and tear in joints. An experimental study" en J. a B a. J. Surg. (Brit).

También en los años veinte, G. Pommer, además de conceptualizar a la artrosis como una enfermedad de usura cartilaginosa articular, estudió la etiopatogenia de la osteofitosis y describió la formación de nódulos cartilaginosos; y Axhausen y Heine compartieron la idea de que la lesión del cartílago diartrodial era primordial en la génesis del reumatismo articular crónico; posteriormente F. Parker, S. Keefer, K. Myers y R. Irwin, en 1934 relacionaron la degeneración artrósica con el envejecimiento del cartílago articular, banalizando la cuestión al pretender involucrar noxas microtraumáticas en la génesis de la enfermedad; valedores de esta misma línea de pensamiento fueron G. Bennett, H. Waine y W. Bauer, que también observaron la aparición inicial de una hinchazón focal de la matriz del cartílago genicular tal y como expusieron en la obra de 1942, Changes in the knee joint at various ages with particular reference to the nature and development of degenerative joint disease, en la que resaltaron lo común del hallazgo de signos artrósicos en las rodillas (velvetización, cambios de coloración, etc.) a partir de los veinticinco años de edad, para diez años después sugerir que se llamara la afección, *enfermedad articular degenerativa*, proposición que fue admitida por la American Rheumatism Association; Ragan en el Congreso de Enfermedades Reumáticas de Nueva York de 1949, defendió la idea de que la lesión básica se daba en el ácido condroitín sulfúrico cartilaginoso motivada por el envejecimiento, mientras que Ghormley corroboró la realidad de la existencia de las lesiones ya conocidas en el cartílago (que iban desde la atrofia y degeneración hasta los procesos proliferativos y de desprendimiento, pasando por las soluciones de continuidad); las nociones de degeneración y envejecimiento cartilaginoso fueron mantenidas por una pléyade de autores entre los que se encontraron Copeman, y los españoles Gimena y Gibert-Queraltó. S. de Sèze y A. Ryckewaert en su libro, Maladies

des os et des articulations de 1954, afirmaron que la enfermedad se trataba de una artropatía crónica con una fisiopatología degenerativa, que cursaba con lesión y destrucción cartilaginosa articular, ligada inherentemente a una sobreproducción ósea subyacente que producía lesiones degenerativas similares a las de la edad proveya, siendo susceptible de ocasionar sinovitis secundaria.

El concepto unitario artropático aparece en los trabajos de Gudzent, cuando en 1929 confundía ciertos hallazgos artrósico-artríticos, verbigracia la presencia de anquilosis en los pacientes con artrosis, saliendo del paso al opinar que las manifestaciones anatómicas de los síntomas de las artropatías crónicas eran de gran polimorfismo. W. Müller en *Biologie der Gelenke* de 1929, conceptuó la enfermedad como una artritis que llevaría a la deformación articular, observando que las zonas no sometidas a presión o fricción conllevaban una transformación del cartilago hialino en fibroso; Burgs defendió la noción de que primero se degeneraba la articulación, y que secundariamente sería susceptible de padecer algún proceso inflamatorio o alérgico, por acción de los catabolitos producidos en el cartilago afecto, convirtiéndose en un precursor de los estudios antigénicos que ulteriormente se desarrollarían, para él podían convertirse en artrósicos ciertos procesos artropáticos de índole metabólica, endocrina, circulatoria o neurológica.

S. Ramón y Cajal, en *Tratado de Histología normal* de 1933, concluyó que era difícil la demostración del sistema fibrilar con el microscopio de luz, dada la similitud del índice de refracción de ambos componentes de la matriz (fibroso y sustancia fundamental); A. Fisher en *Reumatismo y afecciones análogas*, 1935, consideró que la artrosis era una enfermedad idiopática del cartilago articular, de naturaleza no inflamatoria, subestimando el fenómeno de usura. H. Horsters, en *Manual de diagnóstico clínico*, resaltó el hecho de que las rigideces derivadas de las articulaciones afectas no cursaran con sinostosis o adherencias óseas, mientras que entre los años cuarenta y cincuenta surgieron autores que sugirieron la reacción sinovial secundaria a irritación por detritus condrales intraarticulares, caso de Hulten y Gellersted y G.C. Lloyd-Roberts; en el libro de T.F. Bach y col *Artritis y enfermedades afines*, 1949, se describen los hallazgos patológicos (degeneración del cartilago, hipertrofia en los bordes articulares, osteocondensación yuxtacartilaginosa,

y en ciertos casos hiperplasia crónica sinovial), ese mismo año D.H. Collins, en Pathology of Articular and Spinal Diseases, consideró que la proliferación condrocitaria era debida a la dehiscencia del tejido, y estudió los procesos destructivos-constructivos trabeculares epifisarios, así como la esclerosis y eburnación ósea; en 1950 el propio Collins describió las cuatro capas del cartilago articular (superficial o tangencial, oblicua, radial y de fijación), y P. Cartier, dos años después, ensalzó la importancia de la sustancia intersticial cartilaginosa por su composición en glucoaminoglicanos, fosfolípidos, proteínas, etc.; a finales de la década de los cincuenta los procesos de formación y reabsorción ósea fueron estudiados con detenimiento por L.C. Johnson (73).

H.G. Brugsch en su obra de 1957, Rheumatic Diseases: Rheumatism and Arthritis, afirmó que los cambios óseos subcondrales eran posteriores a la usura del cartilago articular. L.C. Johnson, en 1959, estudió el desarrollo de la artrosis en el hueso subcondral y fue partidario de la revisión del criterio genérico de que el origen de la enfermedad estaba supeditado al deterioro intrínseco cartilaginoso, aseverando que el hueso normalmente se remodelaba de forma continua.

Marañón a lo largo de su producción reumatológica defendió la existencia de artropatías mixtas objetivables anatomopatológicamente, por tanto del binomio artritis-artrosis (noción compartida por Pemberton, J. Gimena, al igual que por numerosos cirujanos y reumatólogos como Edström, Klinge, Neergaar, etc.), con conceptos unitarios que incluso remedaban la noción antigua de artritis. En su primer libro de reumatología nuestro autor dice:

"Lo esencial de la artropatía progresiva sería la lesión del cartilago. Desde el momento en que éste se afecta, en el curso de las artropatías infecciosas o humorales, la enfermedad artrítica toma, pues, la marcha artrósica. Si la lesión es primitivamente cartilaginosa, tendríamos los casos de verdadera artrosis primaria."

Para añadir:

"En resumen, en la patología reumática, como en la renal, y en general en todos los demás sectores de la Medicina, es peligroso empeñarse en delimitar netamente las lesiones inflamatorias -itis- de las degenerativas -osis-, pues puede haber, sin duda, predominio de unas o de otras, pero casi nunca una separación radical entre ambas." (74).

La magnitud del problema es tal que en la actualidad aún se debate entre el proceso primigenio de la artrosis, ora degenerativo ora inflamatorio.

E. Lowmann comunicó, en un artículo publicado en 1955 en J.A.M.A. con el título de "Osteoarthritis", que los cambios degenerativos articulares eran más frecuentes en los añosos, que se iniciaban en la segunda década de la vida y que a los cuarenta años el 90% de la población los poseía.

II.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Con el devenir del tiempo se establecieron ingentes diferenciaciones de esta enfermedad con otras entidades patológicas, recurriéndose a criterios clínicos, anatomopatológicos, radiológicos, etc., por lo que me limito a citar algunas de las aportaciones más significativas. Pierre Marie, en Lecons de clinique médicale de 1896, expuso la distinción semiológico-evolutiva existente entre lo que él denominó reumatismos crónicos de origen infeccioso y los deformantes propiamente dichos.

Schüller diferenció anatomopatológicamente la poliartritis crónica villosa de la artritis deformante, en un artículo aparecido en 1900, en Berl. Klinische Wochenschrift, cuyo título traducido al inglés es "Polyarthritits chronica villosa und Arthritis deformans", y E. Fraenkel en 1904 distinguió la espondilosis deformante de la espondiloartritis anquilopoyética.

Lance, Andrieu y Cappelle publicaron en Journ. de Chir. en 1921, el trabajo "Remarques sur l'ostéochondrite déformante de la hanche" en el que

individualizaron las deformaciones de la osteocondritis deformante objetivables radiográficamente, incluyendo en el estudio la artrosis; en esa época, Gudzent incidió en la importancia de la distinción con las artropatías neuropáticas y con las atrofas y tisis epifisarias (enfermedades de Schlatter, Köhler, Perthes), e hizo hincapié en la espondilitis crónica deformante que cursaba con lesiones análogas a las observadas en la osteoartropatía deformante de las extremidades.

En el año treinta, Coste, Forestier y Lacapère separaron definitivamente la artrosis de la artritis.

La variedad clínica conocida como artrosis inflamatoria, fue objeto de estudio una vez admitida la realidad de su existencia, estando Marañón entre los autores que se interesaron por el tema, como se puede comprobar en el Manual de Medicina interna de 1930. El ingente número de enfermedades con las que se estableció el diagnóstico diferencial de la artrosis por parte de internistas y reumatólogos durante esta centuria, puede resumirse en: articulaciones deformadas post-fiebre reumática o postlupus eritematoso sistémico, articulaciones neurógenas, artritis insertada en artrosis de los autores alemanes, artritis reumatoide, artropatías metabólicas (cristales de pirofosfato dihidrato cálcico, de biurato sódico, condrocalcinosis), artrosis descompensada, artrosis múltiple inflamatoria de afectación periférica, enfermedad de Paget, enfermedad de Wilson, hiperparatiroidismo, hipotiroidismo, irritaciones sinoviales secundarias a las deformidades post-fracturas, o a cuerpos extraños intraarticulares, otros (tumores articulares, hemartrosis, osteoartropatía pulmonar hipertrófica o enfermedad pancreática, osteoartropatía hipertrófica por carcinoma bronquial, etc., sarcoidosis, enteropatía inflamatoria, tuberculosis articular, micosis, amiloidosis, hemocromatosis, esclerodermia, ocronosis con enfermedad de Whipple, acromegalia), reumatismo deformante postmenopáusico, término al uso en la literatura científica española, tenosinovitis, etc. (75).

La distinción con las osteítis infecciosas, y sobre todo con el mal de Pott, es especialmente recomendada por nuestro autor en los años treinta, en pleno auge de la teoría infeccioso-focal, apoyándose en criterios cronológicos, anatómicos y clínico-radiológicos; haciendo también una diferenciación entre radiculitis debidas a lesiones reumáticas de la columna. En Once lecciones sobre el reumatismo alude a la posible

confusión con los reumatismos musculares, susceptibles de tener etiopatogenias comunes con la artrosis, y en su Manual de diagnóstico etiológico de 1946, hace lo propio entre coxartrosis y ciática. J. Gimena establece una diferenciación entre espondiloartrosis cervical y tortícolis, angor pectoris siguiendo a Nachlas, disfagias como ya apuntaron Etienne, Madjer y Em, esclerosis lateral amiotrófica y miopatías congénitas; con respecto a la localización artrósica dorsal la distingue de pancreatitis, úlceras gastroduodenales, colecistitis, tabes, infarto de miocardio o angina de pecho, y en lo referente a la lumbartrosis subraya la conveniencia de no confundirla con la hernia discal, fibrositis, y afecciones uroginecológicas; y E. Fletcher, en Medical Disorders of the Locomotor System de 1947, y en el Tratado de enfermedades reumáticas de Copeman y col, incidió en la diferenciación con poliartritis crónicas de inicio monoarticular, osteoartropatía pulmonar, artropatías acromegálicas, gota, afecciones de hombro, síndrome del espacio costoclavicular, afecciones neurológicas (ciáticas por hernia discal, artropatías vertebrales tabéticas), neoformaciones óseas, etc. (76).

II.9. TRATAMIENTO:

II.9.1. GENERAL:

Las medidas terapéuticas pueden agruparse en etiológicas y sintomáticas, o en médicas (higiénicas, farmacológicas, fisioterápicas) y quirúrgicas.

*En el transcurso de la historia se recurrió al empleo de técnicas que implícitamente se deberían conceptualizar como folkmédicas, y que en sus múltiples variedades alcanzaron un papel relevante en el arsenal terapéutico, a guisa de ejemplo, en los siglos XVII y XVIII se empleó el *Oleum Philosophorum* conocido por los británicos como *Oil of Bricks*, obtenido con el calentamiento de ladrillos hasta el rojo y con la posterior adición de aceite de oliva, con lo que se obtenía un producto*

destilado que se usaba por vía interna y externa, lográndose una acción termoterápica; desde el siglo XVIII hasta comienzos del actual, se utilizó el *Chelsea Pensioner Electuary*, combinación de guayaco, ruibarbo y sulfuro, obteniendo hipotéticos resultados favorables.

Tradicionalmente se recurrió a la fitoterapia para tratar sintomáticamente esta enfermedad, por ejemplo a: orujo en balneación; rododendro (*rhododendron ferrugineum L.*) y gatuña (*ononis spinosa L.*) en tisana; pinillo (*ajuga chamaepitys Schreber*) y ortiga mayor (*urtica dioica L.*) en infusión; ruda (*ruta graveolens L.*), ruda montesina (*ruta montana L.*), estramonio (*datura stramonium L.*), espliego (*lavandula spica L.*) y cohombriño amargo (*ecballium elaterium A. Richard*) tópicamente; la ingestión de espinillo cerval (*rhamnus cathartica L.*), apio (*apium graveolens L.*), coronilla de fraile (*globularia alypum L.*), olivo (*olea europea L.*), escorzonera (raíces de la *scorzonera hispanica L.*) y salsifí (*tragopogon porrifolius L.*) (77). Siguiendo con los remedios naturales debe destacarse que la artrosis ha sido históricamente una afección reumática susceptible de talasoterapia y tratamiento termal, en la antigüedad los egipcios, griegos y romanos recurrieron a los baños calientes y a los masajes; en el siglo XII, los médicos de la escuela de Salerno prescribieron terapias termales; prueba del auge que adquirió la balneoterapia fue la aparición en Venecia de un conjunto de tratados sobre el tema con el título *De Balneis*, el año 1553; en el siglo XVIII, alcanzó gran desarrollo en Inglaterra, destacando prescriptores como W. Cullen. El termalismo, recomendado siempre que la afección no estuviera en fase inflamatoria, se basaba en las acciones derivadas por una parte de las leyes físicas (presión hidrostática, coeficiente de transmisión y principio de Arquímedes), estudiadas, entre otros, por O.H. Gauer en 1955, en "Die hydrostatische Wirkung von Bäder auf den Kreislauf", y por otra, en la temperatura del agua tal y como sostuvo Sangregorio en la segunda década de nuestra centuria, así como en su composición, efectos psicotrópicos, reflexológicos, etc., de su aplicación, y también en la estimulación general inespecífica que con estas técnicas se logra, constatadas ora en las observaciones de J. Reilly, E. Rivalier y col publicadas en *Ann. Médecine* el año 1936, con el título "Le rôle du système neurovegetatif dans les réactions d'hypersensibilité", ora en las nociones que el húngaro G. Benczur comunicó en 1939 sobre la activación

de un mecanismo general de defensa, ora en el síndrome general de adaptación descrito por H. Selye, en obras como The physiology and pathology of exposure to stress de 1950, en la recopilación de ideas hechas un año después por M. Messini en su Trattato di Idroclimatologia Clinica, etc., amén de otras circunstancias, verbigracia de índole ambiental. Continuando con esta línea de pensamiento, cabe mencionar que a lo largo de la historia crenoterápica contemporánea se recurrió preferentemente al empleo de aguas sulfuradas calientes; H. Winternitz y A. Machol prescribieron la balneoterapia con aguas sobre todo cloruradas, sulfuradas, carbogaseosas y radiactivas; en el libro de X. Arnozan y H. Lamarque aparecido en 1914, Manual de Hidrología Médica, se recomendaron aguas mineromedicinales que iban desde las clorurado sódicas hasta las sulfuradas, pasando por las alcalinas y diuréticas; O. Damsch prescribió, entre otros, baños termales salinos, sulfurosos y de lodo; en la obra de Gudzent, Gota y reumatismo, que fue motivo de elogios por parte de Marañón, se resaltó la importancia del binomio empírico clima-termalismo. En España hubo tradicionalmente buena aceptación de las técnicas crenoterápicas, basta recordar los trabajos de Limón Montero en el siglo XVII, de Bedoya, Feijóo y Juan de Dios Ayuda en el XVIII, de P. M. Rubio, A. Berzosa, M. Taboada, A. García López, L. de Castellarnau, Doz y Alvarez Builla, etc., en el XIX; además de la obra de numerosos autores contemporáneos como J. García Viñals, M. Luengo Tapia que prescribió aguas hipertermales sulfurosas con materia orgánica y curas de diuresis bicarbonatadas, Martínez Vargas, G. Camaleño que recomendó diversas modalidades de aguas sulfuradas, cloruradas, bicarbonatadas y nitrogenadas; Rodríguez Pinilla que se decantó por las hipertermales sulfuradas, en la edición de su Manual de Hidrología Médica de 1925, C. Jiménez Díaz, J. García Ayuso que empleó las sulfurosas y las clorurado-sódicas hipertermales en los cuadros de evolución tórpida sin agudización y con integridad de parénquimas, E. Conde Gargollo, P. Farreras Valentí, J. García Ayuso que aconsejó para las artrosis progresivas dolorosas las aguas sulfatado-bicarbonatado-cálcicas hipertermales y radioactivas, amén de las oligometálicas; J. Grinda López Dóriga que fundamentó el empleo de la balneoterapia en base a los efectos físico-químicos obtenidos, y a su actuación sistémica sobre factores coadyuvantes (vasculares, renales, nutritivos), utilizando, cuando predominaba el

dolor, las aguas acratotermas radioactivas y débilmente clorurado-sódicas, para pasar a las aguas estimulantes-resolutivas en el período de deformación articular; T. Alcober Coloma y A. Ventura Cervera que prescribieron aguas estimulantes del tipo de las sulfurosas en las denominadas enfermedades degenerativas hipoanérgicas, A. Castillo de Lucas que aconsejó el clima de mediana altura y seco en los estados reumatoides, V. Pozuelo, etc. Por su parte, M. Armijo Valenzuela considera que la crenoterapia aplicada al concepto de artritis sustentado en la época de Marañón, puede modificar la capacidad reactiva del organismo, estimular cambios metabólicos en braditróficos y facilitar la eliminación de catabolitos, y que dentro de esta noción genérica los reumatismos crónicos degenerativos son susceptibles de tratamiento con sauna finlandesa (aplicaciones generales termobifásicas). Con respecto a Marañón, cabe decir que otorga al termalismo una función coadyuvante, en el seno de una terapia integral dietético-fisio-psicoterapéutica, recomienda especialmente el empleo de baños calientes y lodos radiactivos como estimuladores cutáneos, metabólicos y por su acción tópica articular, siendo partidario de las aguas mineromedicinales sulfuradas y sulfatadas, y resalta la variedad y las cualidades terapéuticas de nuestras aguas mineromedicinales pese a las deficiencias que observa en el funcionamiento de la mayoría de los balnearios españoles (78). Asimismo, la climatoterapia ha tenido tradicionalmente una indicación princeps en la artrosis, de este modo Weber publicó en 1885, Klimatotherapie, obra en la que reseña las indicaciones climatológicas en el artritis, y H. Rieder recomendó los baños de aire dentro de un concepto preventivo basado en la fototerapia y aeroterapia. Con respecto a las técnicas hidroterápicas, debe destacarse que en el siglo XIX aparecieron los trabajos de Oertel, V. Priessnitz, L. Kuhne, S. Kneipp con sus emblemáticos Mi Testamento, Codicilo a mi Testamento, etc., y que a finales de esta centuria se publicaron tratados sobre sus aplicaciones en reumatismos crónicos, verbigracia el de Winternitz de 1893, Hydrotherapie und chronischer Gelenkrheumatismus, o la edición parisina de La Pratique de l'hydrothérapie de Duval, en 1895.

En la terapéutica de esta enfermedad hay una constante, consistente en el empleo de un elevado número de medidas dispares para la obtención del resultado curativo, por otra parte inalcanzable; así, y como catálogo expositivo, cito las líneas

maestras y los remedios terapéuticos empleados por algunos de los estudiosos del tema. R.B. Todd, a mediados del siglo XIX, prescribió remedios paliativos en la creencia de que no sería nunca posible alcanzar la curación, entre sus recomendaciones cabe destacar (baños calientes, potasio yodado, aceite de cod-liver, alternancia de reposo-actividad, etc.), refutando técnicas como la crenoterapia; T. Watson recomendó clima seco y caliente, fricciones, ropas de abrigo, baños de vapor, guayaco con polvo de Dover, etc. En el inicio de nuestra centuria, se defendió la conveniencia del tratamiento diatésico artrítico, en el contexto del auge del período anatomoclínico del estudio del reumatismo crónico comenzado por Charcot, y continuado entre otros por F. Rathéry en trabajos como el capítulo "Les rhumatismes", en Manuel des maladies de la nutrition de Debove et coll, 1912, para Rathéry la terapéutica habría de basarse en ciertos pilares: combate de la vida sedentaria y de los excesos intelectuales, régimen alimentario moderado y especialmente rico en alimentos de origen vegetal; en este orden de ideas, difundió la necesidad de realizar un tratamiento profiláctico de índole traumatológico y meteorológico, y se aconsejó la limitación de la actividad psicofísica, la reducción de peso, la realización de una ergonomía postural, etc., coincidiendo básicamente con autores coetáneos como Sangregorio. Marañón, en la edición de 1925 de La edad crítica. Estudio biológico y clínico, recurre a la combinación de una amplia gama de tratamientos sintomáticos anticlimatéricos (opoterapia ovárica y tiroidea, analgésicos del tipo de la aspirina o fenacetina, yodo, atofán, mecano y termoterapia, emanaciones de radio, baños, etc.); coincidiendo básicamente con lo postulado por Weil en su trabajo "Le rhumatisme de la menopause", aparecido en Bruxelles Médical en el año veintiocho, en el que recomendaba: opoterapia ovárico-tiroidea, yodo, azufre, compuestos fosforados, rayos ultravioleta en caso de hipocalcemia, analgésicos, luminal, fisioterapia y crenoterapia; en sus Once lecciones sobre el reumatismo, cita genéricamente las terapias etiológicas, modificadoras del estado general y de los órganos articulares, dietética, hidromineral, fisioterápica, analgésica y quirúrgica, precisando que la utilidad de estos remedios está sujeta a constante revisión, siendo especialmente reduccionista en lo referente a los tratamientos de fondo con respecto a los cuales se muestra crítico, verbigracia al analizar el elenco de opciones presentadas en los Congresos internacionales de París en 1932 y de Moscú en 1934; mientras que

en Estudios de Endocrinología de 1940, elabora unas directrices terapéuticas anticlimatéricas generales (sobriedad en el comer y el beber, actividad física cotidiana, foliculina, extractos ováricos totales, diyodotiroxina, calmantes y psicoterapia); estando en consonancia con las pautas más extendidas, a mitad de la centuria, para tratar la artropatía involutiva, consistentes en régimen alimenticio, hormonas foliculares, estrógenos, atofán para los casos hiperuricémicos, antineurálgicos (aspirina...) y modificadores generales; S. de Sèze recomendó, para el síndrome trofostático menopáusico, una dieta hipocalórica, una terapia combinada estrógeno-androgénica y sales de calcio, de existir osteoporosis. En la segunda etapa productiva marañoniana, su colaborador Gimena dividió en dos fases la actitud terapéutica a seguir, en la aguda recomendó reposo, férulas, calor seco o húmedo, antiálgicos e infiltraciones novocaínicas; mientras que en la crónica aconsejó la evitación de traumatismos, de la obesidad, del sedentarismo, el cambio de profesión, la prescripción de pequeñas dosis de tiroidina en caso de haber problemas de exceso de peso, bajas dosis de atofán, estrógenos naturales y sintéticos por su acción movilizadora del ácido úrico, fenómeno estudiado por G. Marañón, J. Ibáñez, A. Benítez de Huelva, G. Cabrera, J. Gimena, F. Coste, M. Hochfeld, etc., Gimena recomendó tratamientos anuales con descansos de dos o tres meses entre series de similar o mayor duración, mencionando también la necesidad de corrección de los disestatismos posturales; medidas analgésicas (onda corta, radioterapia, ultrasonidos ensalzados en el Congreso de Erlanger de 1949), aguas termales y baños de lodo (79).

Marañón que sigue una máxima basada en la prudencia terapéutica y en el lema clásico *primum, non nocere*, se muestra cauto ante las innovaciones y parafrasea al divino Vallés, en sus once lecciones, al afirmar que:

"nunca mienten tanto los médicos como cuando se trata de la eficacia de los remedios"(80).

Concede un lugar terapéutico preeminente a la sugestión y a la psicoterapia, justificando de esta forma gran parte de las mejorías conseguidas con

métodos tan dispares como los termales, reflexoterápicos, folkmédicos, etc.

*Las medidas higiénicas tuvieron gran aceptación, tanto en lo referente a la disminución de peso en los obesos, como en la restricción de hidratos de carbono postulada por Pemberton, en la recomendación de Keys de adoptar precauciones en la ingestión de sustancias lipídicas en casos de hipercolesterolemia, o siguiendo con este hilo conductor, en la atribución dada por Rowlands de que la dilatación del colon era debida a un déficit de vitamina B. Nuestro autor, durante toda su producción reumatológica, evita la adopción de posturas extremas estando en la línea de pensamiento de Gudzent y de K. Stone, no prescribe el vegetarianismo estricto, y se decanta por la sobriedad, la ingestión de alimentos variados y atóxicos y la adaptación a las circunstancias individuales de cada paciente (gustos, otras patologías, senilidad y esclerosis vásculorenal), buscando una nutrición equilibrada y no supuestas modificaciones metabólicas, de forma genérica considera que la guerra al hombre gordo constituye un gran progreso higiénico-cultural y que junto con la sobriedad psicofísico-afectiva, base de la Gerocomía, constituyen los basamentos fundamentales para la profilaxis de los procesos involutivo-degenerativos; en opinión de G. Varela ve la importancia de lo que luego se llamaría *dieta mediterránea* y considera interdependientes los conceptos de salud y placer culinario; al tiempo que refuta las prácticas tendentes a producir un estado de fermentación que no putrefactivo en el tracto intestinal, pese a resaltar la importancia de la función digestiva llegando a la prescripción de laxantes, irrigaciones altas y bajas, etc. Hubo autores españoles contemporáneos de Marañón, en su segunda etapa, que asociaron al tratamiento dietético de la obesidad pequeñas dosis de anfetaminas, caso de J. Rotés-Querol (81).*

Marañón preconiza la idoneidad de la terapéutica etiológica siempre que sea factible, aunque en esta afección confiesa que es una tarea ardua, siendo compartida su opinión por autores como P. Farreras Valentí; no obstante en ciertos casos de localización vertebral aboga por combatir la gota, infecciones, etc., si son las productoras de la enfermedad, recurriendo en las demás situaciones a medidas paliativas, y otorgando gran importancia a la vertiente psicosociológica del paciente en lo que coincide con autores como Pemberton en Le Rhumatisme Chronique de 1933, Bach, Steinbrocker, etc. Sus consejos de individualidad terapéutica fueron similares a

los mantenidos, durante su segunda etapa productiva reumatológica, por N.R. Abrams.

En este orden de ideas, en el artículo primigenio de 1926 de Marañón con Bonilla sobre artropatías y lipomatosis de rodillas, prescribe una terapéutica con características comunes a la recomendada por M. Labbé en La obesidad y su tratamiento de 1924, basada en la disminución de peso, recomendando un régimen nitrogenado seco si el funcionamiento renal lo permite, junto a la corrección postural y ortopédica e incluso aconsejando el cambio laboral, valorando el papel de la fisioterapia (masajes, helioterapia, peloidoterapia, etc.) y aconsejando incluso la opoterapia tiroidea general e inyectable tópicamente, al tiempo que desecha la farmacopea antirreumática genérica y limita la conveniencia de la opoterapia ovárica al tratamiento del síndrome climatérico; mientras que en su segunda fase productiva, además del adelgazamiento recurre a remedios antigotosos en casos de hiperuricemias, a estrogenoterapia y en ocasiones luteinoterapia, así como a la vitaminoterapia B y C. (82).

Los tratamientos etiológicos dirigidos a combatir las causas de diversos tipos de obesidad (Cushing, Frölich, gonadal, hipotiroidea, etc.) tuvieron gran arraigo durante la centuria. Las vitaminas fueron muy utilizadas, aunque no faltaron reacciones contra el empleo de algunas de ellas, por ejemplo de la B12 según reflejó Shmidt, o un escepticismo genérico como el de Bach; no obstante, en Estados Unidos, la utilización de la vitamina D alcanzó gran predicamento (83).

La fisioterapia en todas sus manifestaciones fue de amplia utilidad, ya a finales del siglo XIX la terapia física y la electroterapia adquirieron un importante desarrollo, de manera que la conveniencia del ejercicio fue resaltada en publicaciones como el libro de Lagrange, La médication par l'exercice, aparecido en París en 1893; asimismo la mecanoterapia marcó su impronta en la terapéutica coadyuvante de la enfermedad, teniendo sus raíces históricas en antiguas civilizaciones, a guisa de ejemplo ya figura en los Libros Vedas, pero no es hasta la centuria decimonónica cuando alcanza un rigor sistematizador científico relevante, gracias a las aportaciones de E. Ling basadas en la gimnasia sueca, el sistema mecánico de G. Zander, las técnicas de masaje de Metzger, Mosengeil, etc. El binomio fundamental reposo-movimiento, se analizó en la obra de J. Hilton, Rest and Pain de 1863, en la cual se

postuló la conveniencia del reposo articular en cuadros inflamatorios; por otra parte, también se desarrollaron otras técnicas complementarias como la termoterapia (calor seco, aire caliente, infrarrojos, ultravioletas, baños de parafina, etc.), estimulación eléctrica para combatir la atrofia muscular, ya postulada en el libro de Chardin L'Electricité et la Thérapeutique moderne de 1901, diatermia de onda corta, corriente farádica, baños galvánicos, masaje y manipulaciones cuyas técnicas fueron estudiadas por Mennell, en The Science and Art of Joint Manipulation de 1939, A.G.T. Fisher en Treatment by Manipulation de 1948, etc. La combinación de reposo, diatermia, tracción, collarín y manipulación bajo anestesia, de no existir problema de compresión neurológica, fue recomendada por M.J. McArdle en cérico-artrosis, e incluso por Tarnopolsky, en su Reumatismo y enfermedades relacionadas de 1945. El empleo de la radioterapia fue decreciendo con el transcurrir del tiempo, contrastando con su gran éxito inicial, ya a finales del siglo XIX Sokolow presentó una comunicación sobre sus efectos favorables en ciertas artropatías, también fue recomendada, en la segunda década de nuestro siglo, por H. Winternitz y A. Machol, mientras que A. Léry y M. Thomas en 1922 publicaron un artículo, en Le Bulletin Médical con el título de "Le thorium X dans le traitement des rhumatismes chroniques", en el que defendieron su utilidad como analgésico y miorrelajante, asimismo A. Laffitte y E. May prescribieron el radio, el mesotorio y el torio X en afecciones de grandes articulaciones y raquídeas, Gudzent se confesó abierto partidario de esta terapia hasta el punto de que prescribió tratamientos internos radiactivos, como Stanning que pautó su administración; W. His propugnó el empleo de sustancias radioactivas, torio X, por vía local periarticular, o general, y desestimó la röntgenterapia; en los años treinta, autores norteamericanos, como J.D. Bisgard y C.A. Pfender, defendieron la conveniencia de la radioterapia en dosis pequeñas y repetitivas en la columna vertebral, L. Krehl constató el logro de efectos favorables con los rayos röntgen y el radio; A. Fischer se mostró partidario de la röntgenoterapia si existía sinovitis, y la radioterapia profunda fue recomendada por G. Kahlmeter, en X-ray Therapy in Chronic Arthritis. Reports on Chronic Rheumatic Disorders de 1937, especialmente como analgésica y en localizaciones raquídeas; C.J. Smyth, R.H. Freyberg y W.S. Peck hicieron público un artículo en J.A.M.A., en el año cuarenta, en el que plasmaron sus experiencias con el uso de radioterapia profunda;

en esta década proliferaron publicaciones sobre todo de autores estadounidenses, caso de T.B. Wemberg, J.G. Khuns, S.L. Morrison, M.F. Godfrey, T.F. Bach y col en Artritis y enfermedades afines de 1949; y también E.A. Pohle y J.A. Morton preconizaron su uso. Como con tantas otras ramas de la Medicina, hubo también detractores que desaconsejaron su empleo, así unos años más tarde se tendió a desecharla debido a la inconstancia de su efecto, a sus secundarismos y a la no modificación básica del curso de la enfermedad, actitud adoptada por J.L. Hollander y col en Artritis y estados afines, pero no compartida por S. de Sèze y A. Ryckewaert que destacaron su efecto analgésico; B.W. Windeyer la relegó a un segundo plano como coadyuvante, paliativa y analgésica; conducta que se fue generalizando en nuestro país, de manera que un coautor de las Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, F. Gálvez Armengaud, sintetizó en esta obra los conocimientos radioterápico-reumatológicos existentes hasta la época y sistematizó la terapéutica de la espondilartrosis, asimismo E. Conde Gargollo, P. Farreras Valentí, P. Barceló, J.M. Vilaseca Sabater y J. Rotés-Querol que incluso pautó su empleo, la prescribieron como opción secundaria a la inoperancia de otras terapias (84).

Marañón en toda su obra reumatológica es abierto partidario de la polifisioterapia incluyendo todas sus variedades: mecanoterapia, termoterapia (agua caliente, diatermia, luz roja, helioterapia y otros), electroterapia, radioterapia, otros métodos como la congestión local de Bier, etc., y también esta actitud terapéutica fue genéricamente mantenida en obras que se publicaron a mediados de la centuria, caso de L. Ramsay Straub en el libro de R.L. Cecil y col, Las especialidades en la práctica general (85).

Las infiltraciones locales anestésicas, tuvieron sus raíces en los estudios fisiopatogénicos sobre el dolor realizados por R. Leriche, entre los años veinte y treinta, fundados en la supresión del arco reflejo doloroso, para ello se utilizaron diversas sustancias: procaína, disoluciones de novocaína con adrenalina al 0,5-1% inyectadas periarticularmente, Payr practicó infiltraciones intraarticulares en los años veinte con disoluciones de pepsina-Pregel, fenol alcanforado, etc.; Leriche y Fontaine, en los años treinta, publicaron artículos sobre la acción de la novocaína y sus mecanismos fisiológicos, al tiempo que autores norteamericanos se interesaron por las

infiltraciones tendinosas y ligamentosas de procaína al 1% , caso de J.C. Weisman en J.A.M.A.; en la segunda etapa productiva marañoniana, P. Barceló, Merchán, y otros, prescribieron la novocaína al 1% en dosis de 10 a 20 c.c.; en los años cincuenta, E.T.D. Fletcher, J.H. Kellgren y otros, recomendaron su infiltración periarticular por la acción sobre los tejidos blandos, al igual que J. Gimena, Cirera Voltá, etc., por su lado, Jiménez Díaz llegó a prescribir novocaína con adrenalina al 0,5 ó 1 % también por vía intraarticular. Steinbrocker recurrió a los bloqueos locoregionales de las cadenas simpáticas tanto para combatir el dolor como los espasmos musculares, y R. Cirera Voltá realizó la infiltración ganglionar. La hialuronidasa local también fue empleada, sobre todo como coadyuvante quirúrgico; y a su vez se utilizaron líquidos modificadores, así Payr para las formas secas recurrió a esta misma vía de administración para inyectar una solución de fenol alcanfor en dosis de 0,5 a 1 centímetro cúbico con objeto de producir una artritis reaccional y facilitar la movilidad, Fisher utilizó la parafina líquida con la misma finalidad, se probó también la vaselina, el aceite yodofórmico, el lipiodol periintraarticular por parte de autores franceses como Sicard o Forestier, en los años cuarenta Waugh empleó combinaciones de ácido láctico y procaína, el extracto de muérdago por vía intradérmica tuvo gran aceptación en Alemania, siendo Elsner uno de sus paladines, cabiendo señalar entre sus partidarios españoles, a Cirera Voltá, J. Rotés-Querol, P. Farreras Valentí, P. Barceló, E. Batalla Boixet, J. Borrachero del Campo, etc., que fundamentalmente lo prescribieron en fases de descompensación. Farreras Valentí concedió utilidad analgésica a las inyecciones intradérmicas periarticulares con veneno de abeja, siempre que se tratara de afecciones leves, técnica propuesta por R. Schwab y modificada por Forster en un artículo publicado en el año 1934 en Münchener medizinische Wochenschrift (86).

El uso de los corticoides en la enfermedad artrósica fue especialmente valorado a partir de un trabajo de J.L. Hollander y colaboradores en 1951, en el que se concluía que el empleo de la hidrocortisona intraarticular era conveniente en las fases inflamatorias; aunque su empleo sistémico condujo a resultados equívocos como comunicaron, ese mismo año, Hollander y col, y al año siguiente W.F. Dowell y col; entre los preparados utilizados deben mencionarse los acetatos de hidrocortisona y de

prednisolona intraarticulares, prescritos especialmente por P. Fernández del Vallado en los años cincuenta. E incluso, en este orden de ideas, E.F. Traut publicó un artículo en J.A.M.A., en 1952, en el que afirmó que la administración intraarticular de la sustancia que se utilizaba como suspensión del esteroide, bien el cloruro de sodio isotónico o bien la procaína al 1%, podía llegar a producir un efecto similar en ciertos pacientes (87).

En lo referente a otras técnicas terapéuticas, verbigracia los tratamientos de fondo con finalidad modificadora general para proteger el cartílago, a base de azufre y de yodo, tuvieron muchos partidarios, uno de ellos fue Gandolfi en los años treinta, previamente en la década anterior el azufre fue ensayado en Francia por Bory, Delahaye, Loeper, Forestier, etc., y por otros autores como Vogt; en cuanto al yodo ya fue utilizado por vía oral y tópica, como tintura, por E.C. Lasègue, en el siglo pasado, también se empleó el yoduro de potasio con éxito al decir de Charcot, así como el de sodio e incluso el de estroncio según reseñó Sangregorio, Forestier, Sicard que empleó inyecciones yuxtaarticulares de lipiodol para las afecciones vertebrales y de cadera, hechos que fueron corroborados por Flechter. Tal fue el influjo de estas técnicas que aún en las postrimerías de la obra de Marañón, Rotés-Querol, Grinda, etc, prescribieron yoduros inyectables con finalidad analgésica y de mantenimiento funcional; Meyer-Bisch lo mezcló con aceite de oliva al 1 % por vía parenteral, y también se empleó endovenosa y oralmente. Waugh, en los años cuarenta, ensayó la inyección peri e intraarticular de soluciones salinas y procaína, siendo también probado el extracto de muérdago sobre todo por autores alemanes, Elsner, Druen, Palka, y en España por Cirera, comunicándose buenos resultados. Entre nosotros, mientras que Marañón se decantaba en favor de ciertos efectos favorables de la medicación sulfurada inyectable, Jiménez Díaz, al igual que los foráneos F. Gudzent, I. Grieger, G. Noak y posteriormente algunos autores como J. Rotés Querol, refutó la conveniencia del azufre, extendiendo su criterio a la proteinoterapia, pero ensalzando los preparados yodados con gelatina administrados gradual y progresivamente desde 1,3 hasta 5 centímetros cúbicos. En un artículo de M.B. Rawls, B.J. Gruskin y A.A. Ressa aparecido, en The American Journal of the Medical Sciences de 1935, con el título "The Value of Colloidal Sulphur in the Treatment of Chronic Arthritis", se concluyó que

con el azufre parenteral no se obtenían resultados positivos, opinión compartida por numerosos autores norteamericanos durante la segunda etapa reumatológica de Marañón, y en España por Barceló, Vilaseca Sabater, etc., no obstante A. v. Domarus, Farreras Valentí y Grinda consideraron que la combinación de yodo y azufre era benéfica, siendo también aceptada por S. de Sèze en la década de los cincuenta. En la Alemania de los años veinte, fue utilizado el *Sanarthrit* inyectable, comunicándose el logro de buenos efectos por Heilner, Schwalb, Ueber, Heidtmann, Munk, Finger y E. Mayer, empleándose también el caseosán y la inyección de leche esterilizada, con la obtención de mejorías en la movilidad articular y en la intensidad dolorosa, según Marinesco; para A.v. Domarus la proteinoterapia caseínica estaba indicada en la terapéutica de la enfermedad. A partir de los años sesenta se experimentó un auge en el ensayo de los extractos de cartílago sobre todo en animales, creyéndose en su utilidad, caso de G. Astali, E. Strosseli y C. Rinaldi en 1960, y de Weigel y Jasinski que comprobaron más adelante su acción sobre el metabolismo del ácido condroitín sulfúrico, remedio que ya había sido propuesto por Heilner; habiéndose recurrido previamente a productos como el suero de Bogomoletz que constituyó un prelude del uso de preparados a base de extractos de cartílago y de médula ósea, y que fue tildado de inútil por Jiménez Díaz. Kodderman prescribió soluciones acuosas de bromuro de estroncio inyectables, y por otra parte, el empleo de sales de oro no fue apenas propugnado, cabiendo destacar trabajos que lo desautorizaron como el de R.G. Snyder, C. Traeger y L. Kelly, "Gold Therapy in Arthritis" en Annals of Internal Medicine de 1939 (88).

Entre los tratamientos de acción indirecta, al decir de Gudzent, se subrayó el uso del arsénico por su acción vasodilatadora, y el del yoduro potásico por su efecto nutritivo-metabólica. El arsénico se preconizó a lo largo de todo el siglo XIX, fue especialmente recomendado por el británico Bardsley en afecciones reumáticas crónicas de grandes articulaciones, adoptando Charcot una actitud ambivalente hacia su empleo. La iontoforesis con histamina y otras sustancias tuvo partidarios durante las dos fases productivas reumatológicas de Marañón, así Duesch publicó en 1933 un trabajo alentador sobre este tema, y entre nosotros en los años cuarenta P. Barceló consideró conveniente la administración por este método de yodo, histamina, nitrito

sódico, sustancias cálcicas, etc. Los vasodilatadores del tipo de la acetil colina fueron prescritos por Piulachs y Muñoz Arbat, así como por R. Cirera Voltá, P. Barceló, E. Batalla Boixet, etc., que recurrieron a su vez al empleo de vasodilatadores generales (acetilcolina, prostigmina, histamina...) en pacientes fundamentalmente ańosos; por otra parte, también se realizaron revulsiones espinales, e incluso se empleó la piretoterapia, siendo objeto de consideración por Steinbrocker, aún en los años cuarenta, y de denostación por parte de F. Gálvez Armengaud, entre nosotros.

La vacunoterapia apenas tuvo indicaciones en la artrosis, así para Fischer, en los años treinta, la estimuloterapia era inefectiva, y con posterioridad, K. Stone consideró que ni siquiera en las afecciones debidas a artritis infecciosas debía emplearse, destacando también en esta línea, Bach y Steinbrocker; no obstante Teissier y Roque recomendaron las inyecciones de suero inmunizante (tetánico, antidiftérico, etc.) basándose en la supuesta etiopatogenia trofoneurótica de las artropatías crónicas. Un libro de referencia en la segunda época productiva marañoniana fue el de O. Steinbrocker, Las artritis en la práctica moderna de 1946, en el que si bien no se concedió crédito terapéutico a la vitamina D y al empleo de vacunas y filtrados, sí se le dio a la utilización de tónicos y soluciones de yoduro potásico.

La terapéutica de ciertas afecciones acompañantes, caso de las varicosidades de los miembros inferiores, fue recomendada aún en la década de los cincuenta por autores norteamericanos como N.R. Abrams, sobre todo de existir afectación genicular.

Para finalizar con esta alusión a las terapias indirectas, en el sentir de Gudzent, conviene recordar que Marañón no se abstrae de ellas y que considera de utilidad el empleo de mesotorium y de torium X inyectables semanalmente, al igual que las transfusiones sanguíneas con/sin la administración de insulina postulada por Copeman.

Los analgésicos fueron los fármacos más utilizados, y entre ellos el ácido acetil salicílico, siendo tal su difusión nacional y extranjera que según refiere L.S. Granjel, en su Historia General de la Medicina Española, la publicidad terapéutica y extramédica analgésica se inicia en España con la aspirina de la Casa Bayer a inicios del siglo XX, y es continuada por la del sello Kendol, el Veramón y el Cerebrino

Mandri; otras drogas a las que se recurrió, siguiendo un orden cronológico, fueron la glafenina, el acetilsalicilato de lisina, el carbasato cálcico, el acetaminofeno, dándose prioridad a la codeína en los años cincuenta por parte de autores norteamericanos; también en esta época, los sedantes, barbitúricos, bromuros u opiáceos tuvieron aceptación; en cuanto al atofán, fue preferida la prescripción discontinua, para preservar el hígado de posibles complicaciones, siendo un caso representativo el de Farreras Valentí durante la segunda etapa productiva marañoniana. Ante este estado de hechos, nuestro autor, ya en los años treinta, recomienda respetar las preferencias farmacológicas de los pacientes, dispares para las diversas drogas (salicilatos, antipirina, fenacetina, etc.) (89).

La fenilbutazona y la oxifenbutazona, drogas antiinflamatorias, fueron preconizadas en el tratamiento de la enfermedad por autores como W.C. Kuzell y col en 1952, E.L. Compere en 1954, O.W. Leitch en 1955, etc., y J. Borrachero entre 1957 y 1958, al que los buenos resultados obtenidos le llevaron a presentar una comunicación al X Congreso Internacional de Reumatología celebrado en Roma en 1961, recomendando una pauta combinativa de butazolidina oral y parenteral, infiltraciones de miorrelajantes y la realización posterior de elongaciones articulares (90).

Con respecto a la opoterapia-hormonoterapia debe decirse que tuvo gran predicamento, baste recordar que la tiroidina ya fue recomendada por Lévi y Rothschild en el reumatismo deformante, Lancereaux y Potesco prescribieron combinaciones de yodo y tiroides como analgésico y para tratar las alteraciones tróficas, actitud secundada por Claise, Parhon, Viola, etc., tanto Gautier como Marañón recurrieron a la tiroidina si aparecían hidrartrosis periódicas, expresando nuestro autor el carácter científico del empleo de los extractos tiroideos en obesos siguiendo lo expuesto por Ewald en Die Erkrankungen der Schilddrüse de 1909, así como por Wagner, Noorden, Bergmann, etc., pero vigilando la posible aparición de contraindicaciones por presentación de síntomas menopáusicos de intoxicación tiroidea. La prescripción de foliculina en el climaterio femenino fue objeto de estudio por parte de Marañón, a lo largo de toda su obra productiva reumatológica, ora en el Manual de Medicina Interna de 1917, refiriéndose al tratamiento de las obesidades por insuficiencia genital y

prescribiendo extractos ováricos (Ovarina Merck, Varium Burroughs Wellcome, Poudre d'ovaire Carrión, entre 4 y 6 tabletas diarias; ovarina Puy de XL a LX gotas), ora en un artículo publicado en Paris Médical en 1940, donde también aconseja la prescripción de testosterona (testovirón) en varones; Marañón desde el principio de su producción científica destaca el valor genérico de la sugestión, cual efecto placebo, al evaluar los logros opoterápicos; por su lado, Jiménez Díaz recomendó dosis altas de hormona folicular, del orden de 50.000 unidades diarias, así como la hormona tiroidea en los casos que cursaban con hipotiroidismo, coincidiendo con Marañón, posteriormente con Bach que además recurrió al Progynon en disfunciones ováricas e hipofisarias anteriores, y con Steinbrocker; en la década de los treinta, Schottmüller también comunicó buenos resultados con la hormona folicular. Fischer en Reumatismo y afecciones análogas prescribió preparados tiroideos para los casos de obesidad endocrina, A. v. Domarus empleó fármacos ováricos y tiroideos en casos de trastornos endocrinos que consideraba susceptibles de este tratamiento; Farreras Valentí, en la década de los cuarenta, los empleó para facilitar el adelgazamiento de las pacientes obesas, y Grinda utilizó la tiroidina como preventiva en hipotiroides en crecimiento.

En otro orden de hechos, R. Schmidt defendió el empleo de adrenalina en el hipotiroidismo, y Gudzent en 1929 preconizó la utilización de combinaciones opoterápicas, verbigracia de la hormina, en los casos etiopatogénicos dudosos. Durante sus dos etapas reumatológicas, Marañón prescribe el empleo de estrógenos naturales o sintéticos en las artropatías involutivas, basándose en la acción sobre el metabolismo del calcio, consistente en un inicial y discreto aumento de la calcemia basal seguida de una hipocalcemia, tal y como expresa en un trabajo presentado en colaboración en La Semana Médica de Buenos Aires, en el año treinta y nueve, y en otro realizado junto con J. Gimena y V. Pozuelo, publicado en el Boletín del Instituto de Patología Médica en 1951, en el que dice:

"Parece, pues, indudable que los estrógenos influyen sobre el metabolismo cálcico, contribuyendo con otras hormonas (principalmente la paratiroidea, pero también las hipofisarias, tiroidea, suprarrenal) y con determinados factores alimentarios y vitamínicos (principalmente la vitamina D) al buen equilibrio orgánico y funcional

del esqueleto."(91).

Por otro lado, Coste y Layani también prescribieron estrógenos de síntesis como el dienoestrol, y en la publicación de la segunda edición del libro de J. Rotés-Querol, Tratamiento actual de los reumatismos (para el médico práctico), en el año del óbito de nuestro autor, se recomendaron los estrógenos sintéticos por vía oral en menopáusicas.

Finalmente, en lo que atañe a la terapéutica de las neuralgias de génesis artrósicas, O. Veraguth y O. Tilmann recurrieron, en el caso de la occipital, a corrientes galvánicas y a resecciones o cauterizaciones nerviosas; mientras que para la ciática emplearon medidas de reposo y posturales, métodos diaforéticos y derivativos, fármacos con acción analgésica y narcótica, amén de preparados folklóricos ingeridos, como el aceite esencial de trementina preconizado por Oppenheim, el bálsamo de copaiba de Glorieux o el azul de metileno de Klemperer, amén de la corriente galvánica, masajes y técnicas quirúrgicas (distensión pasiva del ciático, resección de la sacroilíaca, infiltraciones con anestésicos locales, roentgenterapia, balneoterapia, etc.) (92).

II.9.2. QUIRÚRGICO

II.9.2.1. GENERAL:

A finales del siglo XIX y comienzos del XX, se publicaron obras importantes referentes a la cirugía articular, verbigracia las de: Piequi y Mauclair, Thérapeutique chirurgicale des maladies des articulations, París, 1895; Lannelongue, Leçons de clinique Chirurgicale, París, 1905; Morestin, Chirurgie générale des

articulations, París, 1907; Lexer, *Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie*, Berlín, 1907; Choyce, *Tratado de Cirugía*, 1914; por su parte, Hildebrand, Payr, etc., preconizaron el empleo de intervenciones quirúrgicas (resecciones, modelados) en el primer tercio del siglo actual; en relación a la cirugía ortopédica quedó manifiesta la importancia de la precocidad terapéutica.

Entre las intervenciones genéricas empleadas cabe enumerar: extracción de cuerpos articulares previa artrotomía, transplantes tendinosos y musculares como los realizados por De Palma con la porción larga del bíceps en el hombro, tenotomías, fasciotomías, practicadas en casos de afectación de partes blandas o como vías de acceso articulares; inclusión de injertos en la articulación de la cadera propugnada por R. Lavalle, con aceptación limitada; técnicas de raspados sinoviales, queilotomía practicada en la cadera por Sorrel, con pocos seguidores, forage propugnado por Duvernay, artroplastias como la acetabuloplastia de Smith-Petersen, osteotomías correctoras, artrodesis, perforación epifisaria de cadera con músculo vivo de Palazzi; denervaciones del simpático; eliminación de focos infecciosos si se trataba de infecciones intensas, Gudzent a finales de los años veinte recomendaba la ablación focal sólo si los focos eran purulentos, siendo prescrita aún en la década de los cuarenta por autores norteamericanos. Los anglosajones R. Jones, J.E. Goldthwait, R. Watson-Jones, etc., comenzaron a aplicar sus ideas en la patología articular artrósica, pautándose la corrección de deformidades, redistribución del peso corporal, mediante artrodesis, artroplastia, etc.; por otra parte, Sanchís Olmos recurrió a la resección artroplástica en la articulación del codo, con interposición capsular o cutánea. Las intervenciones quirúrgicas de la mano fueron practicadas por S. Bunnell, Littler, Pulvertaft, Steindler, Tubiana, Zimmer, etc., pero dedicándose prioritariamente a las deformaciones por artritis reumatoideas.

Con respecto a Marañón, en *Once lecciones sobre el reumatismo*, diferencia dos planos de actuación, por una parte la corrección operatoria de las deformaciones fijas incapacitantes, superada la posible fase de agudización inflamatoria, y por otra la intervención sobre el simpático siguiendo los trabajos de autores coetáneos como Rowntree, Adson, Leriche, Jung, Flothow, Meyerding, etc., ésta sería aplicable dentro del concepto primigenio marañoniano de artropatía mixta

ya que fue básicamente una intervención concebida para las artritis reumatoideas (93).

II.9.2.2. QUIRÚRGICO DE CADERA:

Las actuaciones sobre estructuras nerviosas tuvieron gran auge, a guisa de ejemplo, la sección del nervio obturador fue propuesta por Camitz en el año 1933, y practicada por los franceses Herbert, Truchet, Ch. Godinot, y L. Tavernier que entre 1922 y 1924 hizo denervaciones de cadera con objeto de suprimir el dolor y conservar la función, completándolas con la sección del cuadrado crural, y pautando las neurotomías aferentes articulares junto con Ch. Godinot en Traitement chirurgicale de l'arthrite sèche de la hanche de 1945; en España, Argüelles y Vilardell estuvieron entre sus partidarios; asimismo en los años cuarenta, S. de Sèze y J. Gillaume realizaron la ablación de las raíces raquídeas de los territorios responsables de las coxalgias. La cirugía de las partes blandas musculares fue propugnada por Brandes, Hurter, G. Cordier, y por C. Voss, en el Congreso de Ortopedia celebrado en Hamburgo en 1955, defendiendo la realización de una coxolisis o tenotomía a cielo abierto de los músculos contracturados para producir una cadera colgante temporal, en el sentir de F. Layani.

El estribo osteoplástico fue concebido por Ferguson en 1894 y perfeccionado por Albee en 1913, utilizándose como preventivo en las subluxaciones de cadera. En 1939 M.N. Smith Petersen introdujo el clavo con aletas en las fracturas del cuello del fémur, y en los años cincuenta R. Watson-Jones lo hizo entrar en el hueso ilíaco, aumentando su longitud, con lo cual lograba combatir el dolor sacrificando la movilidad. Brittain-Foley, Trumble, etc., recurrieron a artrodesis extraarticulares; a mediados de nuestro siglo Charnley propuso la luxación transacetabular interna de la cabeza femoral.

Duvernay recomendó la práctica de perforaciones-tunelizaciones (forages) epifisario-femorales, que tuvieron poca aceptación. Con respecto a las osteotomías, Pauwels propuso la varizante, en el año treinta y siete, y con posterioridad introdujo

modificaciones en la corrección del ángulo cérvico-diafisario permitiendo mejorar la distribución de presiones de la cabeza femoral sobre el cotilo; a partir de la década de los treinta el británico T.P. Mac Murray probó la osteotomía oblicua intertrocantérea de traslación interna como mostró en A practice of orthopedic surgery de 1943, siendo también practicada por Malkin y modificada por Campbell y Jackson; las subtrocantéreas se realizaron en base a las técnicas de Bayer-Lorenz, Schanz, etc. A excepción de la osteotomía de Pauwels el resto de las intervenciones fueron quedando obsoletas, prefiriéndose la artroplastia. En relación con esto, conviene mencionar los antecedentes históricos, J. Barton en 1826 realizó con éxito una pseudoartrosis subtrocantérea; en 1860, Verneuil fue el primero en interponer entre las superficies óseas partes blandas, musculares, adiposas y aponeuróticas, mientras que en el período finisecular decimonónico, R. Jones utilizó una hoja de oro, precediendo a Murphy quien en 1913 hizo artroplastias con la interposición de músculo y fascia (94).

Con respecto a las artrodesis, en un principio se ensayaron las variedades extraarticular a cielo abierto o subcutánea de Schede, hasta que posteriormente Jones introdujo una modificación al utilizar un clavo de Smith-Petersen.

Con el paso del tiempo, Fock, Girdlestone, Batchelor, Milch, y otros convinieron que con un buen pulido de las superficies era suficiente, desarrollando técnicas que adolecían de dejar la cadera inestable.

Smith-Petersen, en su actividad en Boston en la década de los años veinte, introdujo entre las superficies articulares sucesivamente músculo y fascia, ideando a su vez la resección-modelación del reborde cotiloideo, hasta concebir la cúpula en forma de copa de acero inoxidable que sería precursora de la posterior de vitallium, colocada primero con carácter paliativo-temporal, y a partir de 1932, permanente, ésta fue empleada con buenos resultados en la Clínica Mayo durante los años siguientes logrando alivio del dolor, aumento de la movilidad articular y corrección de deformidades en la mayoría de los pacientes, especialmente en los de mediana edad, tal y como comunicaron por un lado, W.H. Bickel y F.S. Babb en el artículo titulado "Cup Arthroplasty of Hip", aparecido en julio de 1948 en el Journal of Bone and Joint Surgery de Boston, y por otro, R.K. Ghormley; Sanchís Olmos la implantó en España en 1947, y aún fue ponderada por O.E. Aufranc en 1957. En 1940

Bohlman reemplazó una cabeza femoral por una prótesis de vitallium; entre 1947 y 1948 los hermanos franceses Judet inventaron la prótesis cervico-cefálica hecha con un polímero del ácido metilacrílico, pero fallaron en lo referente al diseño y a la resistencia del material; en cuanto a Merle d'Aubigné, cabe decir que concibió una prótesis cervico-cefálica acrílica con vástago metálico, y que hizo trabajos en colaboración para fijar normas de evaluación de la función de la cadera; en los años cincuenta se empleó una modalidad protésica basada en las concepciones de los autores estadounidenses Thompson, Eicher y Moore, remedando con vitallium la cabeza y el cuello femoral y penetrando con un vástago en la diáfisis. Trueta y otros prestigiosos cirujanos de Oxford, revitalizaron la técnica de Girdlestone, recurriendo a una resección articular parecida a la decimonónica de Ollier. La implantación de prótesis fue introducida en España por Martín Lagos, destacando también V. Sentí Montagut en la realización de artroplastias con cúpula metálica. M.R. Urist, Ring, Mac Kee, etc., fijaron en el cotilo la cúpula de Smith Petersen mediante grapas o atornillamiento; en 1960 Charnley cimentó los componentes con metacrilato de metilo, con lo que se fueron ensayando diversos materiales con esta misma finalidad, de modo que el empleo de prótesis total se fue imponiendo en sus variedades empotrada y sin cementar, así como también las cúpulas pareadas (95).

Como consecuencia de la diversidad de técnicas quirúrgicas utilizadas, surgieron pautas sintetizadoras y sistematizadoras por parte de autores españoles, caso de R. Argüelles, M. Bastos Ansart, y J. Rotés-Querol en su libro de 1960, Tratamiento actual de los reumatismos (para el médico práctico), y foráneos como W.D. Coltart, en un artículo aparecido en Annals of the Rheumatic Diseases en 1953 (96).

II.9.2.3. QUIRÚRGICO DE LA RODILLA:

Sucintamente puede destacarse que P.B. Magnuson realizó limpiezas articulares en los años cuarenta extirpando los osteofitos marginales, técnica reducida

actualmente a una intervención complementaria de la artroplastia total de rodilla, y que por su parte, Pridie recurrió a perforaciones del cartilago y del córtex. Cuando aún no se diferenciaban con nitidez conceptual la artrosis fémoro-rotulina de la fémoro-tibial, se hicieron exéresis de la patela, caso de Furthermore y Toppel en 1938, y de Berkheiser al año siguiente; también, a partir de la década de los cincuenta, J. Debeyre y J. Levernieux recurrieron a la patelectomía, actualmente en desuso.

R. Merle d'Aubigné en los años cincuenta concluyó que la cirugía de las gonartrosis estaba todavía en estudio, de forma análoga a S. de Sèze y A. Ryckewaert quienes desecharon ciertas técnicas como el forage epifisario, las sinovectomías y las limpiezas, encareciendo las patelectomías en la misma línea de pensamiento que Haggart, Michotte, etc. (97).

J. Roux, en 1939, concibió una intervención para reponer la rótula en su eje axial, que fue modificada por Elmslie y posteriormente por A. Trillat y col en los años sesenta, mientras que J.P. Jackson y W. Waugh preconizaron la osteotomía tibial alta, y Bouillet y Van Gaver estudiaron también la femoral. Por su parte, V. Sentí Montgut practicó las artrodesis siguiendo la técnica de Charnley (98).

W.C. Campbell, en los años cuarenta, interpuso placas de vitallium en artroplastias de rodilla, configurando un molde distal; asimismo, J. y R. Judet, G. Crépin y A. Rigault colocaron prótesis acrílicas, siendo después emulados por A. Ameline, J. Huguiet, L. Diamant-Berger, etc.; en los años cincuenta, B. Walldius recurrió a la inserción de prótesis metálicas en bisagra, del mismo modo que hizo después L.P.G. Shiers empleando una modalidad más pequeña, Young desarrolló una prótesis con un largo vástago, Charnley realizó el pulido y cementado acrílico con lo que dio un gran impulso a las técnicas artroplásticas. Con el transcurrir del tiempo, y al ir ganando experiencia, se tendió al empleo de prótesis parciales, por tener una vida media más larga y ser menos traumáticas (99).

En cuanto a España se refiere, Cirera Voltá se erigió en partidario de la simpaticectomía y de las gangliectomías lumbares (100).

II.9.3. ORTOPEDIA Y REHABILITACIÓN:

Conviene recordar que tanto el empleo de tracciones como las manipulaciones vertebrales, ya fueron preconizadas por Hipócrates para corregir las incurvaciones del raquis.

Ciñéndose a la ortopedia contemporánea, hay que indicar que tuvo sus bases conceptuales en el siglo XIX, y que evolucionó a la par que la biomecánica, siguiendo varias etapas que van desde la ciencia empírica fundamentada en la teoría morfológica hasta la doctrina de la adaptación funcional sustentada en una combinación de ortopedia intervencionista-operatoria y conservadora y una terapéutica funcional posterior, sustentada científicamente en la ley de la transformación de los huesos de J. Wolf del año 1872, los principios ortopédicos funcionales de P. Haglund de 1923, la terapéutica de las deformidades estático-dinámicas de H. Goht, 1925, las nociones sobre mecánica evolutiva de W. Roux, los postulados miopáticos de Delpech y Duchenne y los mecánicos de Hueter y Volkmann; así como en las aportaciones de autores estadounidenses, como L.T. Swaim, y R.B. Osgood y H. Platt, etc., durante los años treinta (101). También en esta época, A. Fischer resaltó la importancia de la prevención precoz en los niños.

El empleo de collarines cervicales y de tracciones fue postulado por parte de autores norteamericanos como J.D. Bisgard, pasando con el transcurso del tiempo a tener aceptación general, y ser reseñados por S. de Sèze y A. Ryckewaert en Maladies des os et des articulations. Con el convencimiento de que las correcciones ortopédicas eran de gran utilidad para el tratamiento de las alteraciones estáticas en las fases iniciales de la evolución de la enfermedad, proliferó la prescripción de métodos de ayuda del tipo de bastones, muletas, etc., que fueron recomendados por M. Boppe en la década de los treinta, para proteger las articulaciones de carga, y también en los años cincuenta por N.R. Abrams, R.A. Denham, etc.; implantándose y arraigándose el concepto de individualización ortopédica entre numerosos autores, caso de J.J. Herbert, en Chirurgie et orthopedie du rhumatisme de 1950, y de M. Merchán, colaborador de Marañón (102).

En relación con la rehabilitación, debe señalarse que la primera escuela de osteopatía fue abierta en 1892 en los Estados Unidos por A. Taylor Still, convirtiéndose los investigadores anglosajones en impulsores del desarrollo científico de esta especialidad, pudiendo mencionarse obras como la de Mennell, Physical Treatment by Movement, Manipulation and Massage aparecida en 1945. La cinesiterapia, gimnasia, terapia ocupacional, reeducación laboral, etc., son aspectos rehabilitadores que alcanzaron pronto gran predicamento en los países más desarrollados científica y económicamente, así la fisiopatología postural fue estudiada por numerosos autores, como De Nayer a mediados de nuestra centuria; los ejercicios isotónicos e isométricos, la terapia postural, la hidrocinesiterapia, etc., fueron propugnados sobre todo en articulaciones de carga, por H. Burt, entre otros, mientras que la gimnasia vertebral antilumbálgica fue especialmente preconizada por el norteamericano Williams en los años treinta (103).

III. RESUMEN DE LAS APORTACIONES DE MARAÑÓN AL CONOCIMIENTO DE LA ARTROSIS:

Marañón, en su primera fase productiva reumatológica, hace hincapié en la defensa del unicismo conceptual de las artropatías crónicas, concibiendo la existencia de artropatías mixtas y rechazando los términos independientes de artritis y artrosis, situándose en la línea de pensamiento de autores coetáneos norteamericanos, alemanes, etc., para pasar, en su Manual de diagnóstico etiológico, a conceptualizar la artrosis como la fase final evolutiva de la artritis. En sus Once lecciones sobre el reumatismo trata de hacer una visión integradora sindrómica de las modalidades de reumatismo crónico, acotando el concepto de reumatismo crónico progresivo u osteoartropatía deformante; estando en sintonía con los postulados decimonónicos de Charcot al concebir como una unidad anatomopatológica al reumatismo articular crónico, y con Gudzent al constatar la dificultad en delimitar sintéticamente esta noción. Marañón al igual que hace con otras enfermedades, censura la no existencia de una denominación unívoca, y propone el empleo de diversos sinónimos de artrosis, tales como osteoartropatía deformante, artropatía degenerativa y artropatía senil.

*Desde su primera etapa, asigna a la artrosis el papel de rompeolas de otras entidades morbosas, idea compartida diacrónicamente por otros autores españoles como C. Jiménez Díaz al referirse a la *arthrosis deformans*, J. Gimena al defender, en Dieciséis lecciones sobre el reumatismo, la mediación de concausas que ocasionarían esta afección secundariamente, etc. En este orden de ideas, afirma junto con Tapia que las noxas etiopatogénicas mixtas producen artritis crónicas, y en la década de los años treinta, coincide con Burkhardt al afirmar que todas las artrosis serían secundarias.*

Marañón clasifica los factores que condicionan la etiopatogenia artrósica en predisponentes, determinantes y fijadores, adoptando una actitud análoga a la de otros autores como A. Fischer, J. García Ayuso, T.F. Bach, etc. Se rige por unas premisas ecléctico-sintéticas al admitir una etiopatogenia plurifactorial, con mediación neurológica, involutivasenil, humoral e infecciosa, sin olvidar el importante papel

desempeñado por la predisposición reumática, en la misma línea de pensamiento que los autores citados y que O. Damsch, K. Stone y S. de Sèze. De este modo, en estudios realizados con Raguz invoca la posible intervención etiológica de factores infecciosos, de epifisitis asépticas juveniles o de lesiones congénitas; con Bonilla postula la existencia de un origen mixto en el que los trastornos metabólicos desempeñarían un papel importante, y con Mena observa la presencia de inflamaciones degenerativas en artropatías infecciosas. En su primera etapa reumatológica, concede especial importancia en la génesis de la enfermedad a los agentes infecciosos, llegando a afirmar que la lucha antirreumática habría de ser básicamente antiinfecciosa. A lo largo de su obra reumatológica se muestra refractario a la teoría etiológica neuropática central, exceptuando las artropatías tabéticas y siringomiélicas en las que atribuye al factor traumático la acción noxógena. Siguiendo este hilo conductor, nuestro autor da relevancia al estudio del pie plano, del mismo modo que Ebstein y C. Jiménez Díaz, confluendo en su análisis conceptos dimanados de la teoría mecánico-funcional, vertidos por Hoffa, Beneke, G. Pommer, etc., de la noción de disarmonía estática postulada por Preiser-Walkhoff, y de las concepciones teóricas trofostáticas.

Constata que las deformaciones estático-dolorosas podálicas pueden ocasionar síntomas a distancia, neurovasculares, esqueléticos y/o algícos; subraya que el pie plano adquirido podría ser consecuencia de noxas tróficas (insuficiencia en la increción hormonal tiroideo-genital), inflamatorias y mecánicas, resaltando, ya en sus Estudios de fisiopatología sexual de 1931, la acción de las alteraciones estáticas esqueléticas. Los traumatismos, del mismo modo que las malformaciones congénitas, las necrosis óseas asépticas, etc., se comportarían como factores o espinas de fijación que determinarían la formación de lugares de menor resistencia, y que junto con otras circunstancias de índole hereditario-constitucional, cronológica, etc., patentizarían los trastornos latentes preexistentes.

La nosotaxia marañoniana, sigue la tradición mixta etiológico-clínica que le lleva a diferenciar dos grandes grupos, primarios y secundarios; así, en su etapa inicial, ubica las artropatías climatéricas entre las sintomático-traumáticas, mientras que en el Manual de diagnóstico etiológico de 1946, incluye las artrosis dentro de las artropatías de etiología dudosa, diferenciando diversas formas clínicas según la

localización de la enfermedad; y llega incluso a deslindar, en su Antonio Pérez, "Spanish Traitor", una modalidad en base a criterios evolutivos, con connotaciones de deformidad, cronicidad, progresividad e incapacidad.

Los primeros años de su producción reumatológica, se caracterizan por la constatación de la existencia de signos clínicos semiológicos, tales como la sintomatología refleja proyectiva vasomotora vertebral y la formación de nodulitis climatérica. Mientras que la etapa ulterior está estigmatizada por el estudio del síndrome doloroso climatérico, que sin ser la expresión clínica de una patología reumática específica, poseería peculiaridades radiológico-bioquímicas (hiperuricemia-hipercalcemia). Marañón, a lo largo de toda su producción reumatológica, realiza una síntesis nosográfica de la patogenia de las enfermedades reumáticas crónicas, subrayando la importancia anamnésica personal y resaltando el carácter barométrico termolábil de los pacientes con constitución asténica.

En su primera fase reumatológica, concibe el ente clínico de la artropatía climatérica como una afección relacionada cronopatogénicamente con el climaterio, observando la presencia de signos artrósicos, y distinguiendo en su génesis la mediación de una constelación de noxas de naturaleza constitucional, mecánico-funcional, neurotrófico-senil, endocrino-humoral-metabólica, neuropsíquica e infecciosa; para posteriormente preferir la denominación de síndrome doloroso climatérico con expresión raquiálgica, osteomuscular y artropática, con cierta analogía con el síndrome trofostático menopáusico de De Sèze. Otorga a la obesidad (mujeres pícnicas y braditróficas) la condición de factor contribuyente en el origen de esta entidad morbosa, asignándole un lugar destacado en la patología constitucional, y retoma, en obras como el Manual de las enfermedades del tiroides de 1929, la noción de Bouchard de enfermedades por retraso de la nutrición, al aludir a los estados hipometabólicos.

Se convierte en un estudioso integral de la artrosis, desde la etiopatogenia mixta hasta la terapéutica global, pasando por sus variopintas características clínicas y las manifestaciones radiológicas inflamatorio-degenerativas.

Constata la existencia de un estigma endocrino varonil, consistente en la canicie precoz, como indicador de la propensión a padecer artrosis; y en cuanto se

refiere a la ubicación de la enfermedad, comprueba tanto la afectación preferente en articulaciones de carga (caderas, rodillas) como la formación digital de nudosidades de Heberden.

Estudia pormenorizadamente las artropatías y lipomatosis simétricas de las rodillas, tanto en La edad crítica. Estudio biológico y clínico de 1925, como en un artículo en colaboración con E. Bonilla aparecido en el año 1926, en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, concluyendo que se trata de artropatías dobles geniculares de origen traumático condicionado tanto por un aumento rápido de peso como por un trastorno humoral. Contextualiza sus conocimientos con los de otros autores, caso del decimonónico Dercum sobre la enfermedad homónima, de Hoffa sobre la lipomitis, y de los conceptos que surgieron en los años veinte sobre la artritis menopáusica (R.L. Cecil y B.J. Archer), la periartritis crónica destructiva hipoovárica (Umber), la artropatía ovariopriva, la artritis seca endocrina (Munk), así como los trabajos sobre afectación genicular de Thomson y Gordon en Enfermedades reumáticas crónicas, la lipoartritis seca climatérica, bilateral y simétrica de rodillas (R.J. Weissenbach y F.Françon), e incluso la triada postclimatérica de Gram, de 1930, consistente en adiposidad dolorosa, gonartritis e hipertensión arterial. En este orden de ideas, mientras que para el Marañón de la primera fase reumatológica la gonartropatía climatérica femenina suele presentarse con una obesidad mixta, similar al ajamonamiento premenopáusico de Kisch, para el de la segunda etapa, la lipomatosis inferior constituye una enfermedad nacional condicionada por factores constitucionales y heredofamiliares (raza mora), pudiendo cursar con manifestaciones gotosas, osteoporóticas y reumáticas deformantes. A su vez, engloba la gonartrosis entre los reumatismos endocrinos, conexionándolos íntimamente con las artropatías climatéricas.

Con respecto al papel desempeñado por la increción tiroidea, durante su primera fase cree hallar una mayor prevalencia de artropatías en cretinos, por lo que prescribe la opoterapia tiroidea, para en sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo cambiar de criterio y atribuir al hipotiroidismo la condición de enfermedad respetable.

Varios autores que estudiaron aspectos de la obra reumatológica marañoniana, caso de J. Laforet, T. Hernando y J. Borrachero, hablaron del síndrome

de Marañón, que consistiría en la asociación de escoliosis, pie plano, debilidad ligamentosa, trastornos espinales e insuficiencia ovárica; pudiéndose añadir la posible presentación de la mano hipogenital relacionada con un disturbio ovarico hipofuncional, que obviamente podría producir una artrosis secundaria y/o comportarse como un estado preartrósico. Otra entidad favorecedora de la ulterior aparición de artrosis sería el síndrome doloroso osteomuscular de la insuficiencia ovárica juvenil, al que dedica atención en sus Once lecciones sobre el reumatismo y en trabajos de ese período, catalogándolo como un reumatismo muscular mediatizado por una debilidad esquelética y por trastornos endocrinos, y encontrando características específicas evolutivas, de la índole de adiposidad típica, manos acrocianóticas y algias mecánicas en columna vertebral y miembros inferiores. Siguiendo con este orden de hechos, y como fruto de su interés por conocer las aportaciones históricas de los procesos morbosos que estudia y para contextualizar las suyas, nuestro autor conoce y analiza las nociones de insuficiencia vertebral o enfermedad de las costureras (Oudard, Hesnard y Coureaud), la insuficiencia vertebral de Schauz, las descompensaciones estático-dinámicas de Jungmann y la escoliosis juvenil o esencial con trastornos endocrino-ováricos de Decref.

Marañón se interesa por las nictalgias parestésicas o síndrome de Schultze-Déjérine, abundando en su segunda etapa reumatológica en los aspectos alusivos a su correlación etiopatogénica, verbigracia con las lesiones mixtas vertebrales climatéricas en las que los signos degenerativos ocupan un lugar preponderante, con la comprensión secundaria de las raíces axiales, con la hipotética inestabilidad hipotalámica, y el componente psicossomático involutivo; además, es de la opinión de que estas parestesias son tributarias de una terapéutica integral que determinarí la buena evolución del proceso.

El Marañón de la primera etapa, conceptúa las nudosidades de Heberden como deformaciones seniles prematuras, para después, en su Manual, establecer un diagnóstico diferencial semiológico-radiológico con los tofos gotosos, retomando el interés de los autores clásicos decimonónicos por esta cuestión. Esta actitud es similar a la que adopta con otras localizaciones artrósicas, verbigracia con las de cadera, las lumbares y específicamente con el síndrome lumbociático; para él, las funiculitis y

neuralgias compresivas pueden ser secundarias a procesos artrósicos (espondilósicos, espondiloartrósicos y reumáticos vertebrales deformantes).

Marañón no acepta la existencia de una artropatía endocrina pura, si bien considera que las secreciones hormonales pueden comportarse como factores predisponentes en la génesis artrósica. También se interesa por el conocimiento de los procesos morbosos fisiopatológicos susceptibles de degenerar en artrosis, a guisa de ejemplo por los trastornos secretores hormonales hipofisario-gonadales, que cursan con debilidad mioligamentosa y disturbios endocrinos hipogonadales (gigantismo prepuberal transitorio, fases feminoides evolutivas prepuberales, eunucoidismo, castración juvenil, astenias juveniles femeninas clorosiformes), por los síndromes osteoarticulares necróticos aséptico juveniles (epifisitis tibiales, osteocondrosis de las cabezas del segundo y tercer metatarsianos, etc.).

En cuanto a las pruebas diagnósticas complementarias se refiere, en sus once lecciones recomienda la exploración radiológica sistemática de la columna vertebral, en los casos en que los hallazgos clínicos sugieran su afectación, coincidiendo con Bisgard, y mantiene un criterio unicista, a modo de un gran cajón de sastre, integrador de los cuadros inflamatorios y degenerativos, tal como hicieron Senator, Gudzent, Bauer, Thomson, etc., motivo por el cual considera factible la formación de una anquilosis tardía y la afectación simétrica articular. Asocia frecuentemente la gonartrosis con la osteoporosis de rodillas, circunstancia rechazada, en los años cincuenta, por Barceló y Vilaseca Sabater. Gracias a sus observaciones anatomopatológicas, mantiene la noción de artropatía mixta, remedando el añejo concepto de artritis, en la misma línea de pensamiento de autores como J. Gimena, Edström y Klinge. Por otra parte, en los años treinta, comparte la opinión de Veil de que las elevaciones de la velocidad de sedimentación globular producidas durante el curso de la enfermedad, habrían de ser secundarias a procesos infecciosos.

Establece diagnósticos diferenciales con un amplio espectro de enfermedades con expresión clínica en el aparato locomotor (afecciones neurológicas, infecciosas, endocrinas, etc.), amén de con las específicamente reumáticas, en base a criterios generales de naturaleza etiológica, clínica, exploratoria complementaria, evolutiva y terapéutica.

*Con respecto al tratamiento, su actitud se fundamenta en la prudencia, basada en la máxima **primum non nocere**, en sus once lecciones mantiene que el tratamiento ideal sería el etiológico, pero que en la práctica hay que limitarse al paliativo, pautando de forma integral las diversas modalidades terapéuticas, desde las medidas higiénico-dietéticas hasta las quirúrgicas pasando por las farmacológicas, fisioterápicas y psicoterápicas, recomendando mantener constantemente un estado crítico y revisionista en relación con las diversas modalidades de tratamiento, amén del respeto en lo posible de las preferencias de los pacientes, individualizando cada terapia.*

Comparte el punto de vista que expresa Pemberton en Le rhumatisme chronique en 1933, al otorgar especial importancia a la vertiente psicopsicoterapéutica del enfermo.

La dietética, la polifisioterapia y la psicoterapia constituyen el trípode en el que asientan las bases del tratamiento integral marañoniano, representando el termalismo un papel coadyuvante en el que valora la hipertermalidad y la presencia de componentes radioactivos y azufrados. En este orden de ideas, destaca la importancia preventiva geriátrica y gerocómica.

En lo que atañe a las medidas dietéticas, aboga por la sobriedad, la ingestión de productos atóxicos, el respeto a los gustos e idiosincrasias personales, incidiendo en la importancia del aspecto placentero culinario y recomendando la guerra al hombre gordo, en busca del logro de la normalización de las funciones intestinales, y como base de la gerocomía.

Puede decirse, coincidiendo con G. Varela, que fue un precursor de la actualmente conocida como dieta mediterránea.

Nuestro autor valora favorablemente la terapéutica radioactiva con mesotorium y torium X inyectable, el empleo de transfusiones sanguíneas, tónicos, soluciones de yoduro potásico y medicación sulfurada inyectable. Pero se muestra escéptico y reduccionista con respecto a los tratamientos de fondo, tan en boga en los Congresos Internacionales celebrados en París y Moscú en los años treinta, limitándose a constatar la obtención de ciertos efectos benéficos con la medicación sulfurada inyectable, aspecto en el que discrepa de C. Jiménez Díaz.

En relación a la opoterapia, en su primera época reumatológica, subraya sus efectos sugestivos; retomando las ideas de Lévi y Rothschild, prescribe la tiroidina en los casos de presentación de hidrartrosis periódicas, de forma análoga a como hicieron C. Jiménez Díaz, Bach, Steinbrocker, y otros.

Durante el transcurso de todo su quehacer reumatológico, recomienda el empleo de opoterapia ovárica, luteinoterapia y estrogenoterapia natural y sintética en las artropatías involutivas, ora por su supuesta acción movilizadora del ácido úrico en los casos mixtos gotosos, o que cursan con hiperuricemia, coincidiendo con otros autores nacionales y extranjeros (J. Ibáñez, A. Benítez de Huelva, G. Cabrera, J. Gimena, F. Coste y M. Hochfeld), ora por su acción hipocalcemiante, también aconseja en los años cuarenta la utilización de testosterona en el varón. Siguiendo con esta línea de pensamiento, hay que decir que Marañón pauta sintéticamente las directrices de su terapéutica general anticlimatérica, en obras aparecidas en épocas tan distantes como La edad crítica. Estudio biológico y clínico de 1925, y Estudios de Endocrinología de 1940.

Además, menciona el valor de la corrección postural, de las medidas ortopédicas y de la rehabilitación laboral.

Finalmente, las referencias quirúrgicas marañonianas son escasas, destacando los consejos dados en sus once lecciones, consistentes en la conveniencia de la corrección de las deformaciones ósteo-articulares, fuera de las fases de agudización, y en las intervenciones sobre el simpático en caso de artropatías mixtas, propugnadas por Leriche.

NOTAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. GIBERT QUERALTÓ, J. (1948): "Evolución histórica del concepto y sistemática de las artrosis", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, año IV, tomo II, número 8, 518-523; BYWATERS, E.C.L. (1937): "The metabolism of joint tissues", J. Path. Bact., 44, 247-268; LUTWACKMANN, C. (1940): "Enzymes in articular cartilage", Biochem. J., 34, 517-527; HORTWATH, S.M. and HOLLANDER, J.L. (1949): "Intraarticular temperature as a measure of joint reaction", The Journal of Clinical Investigation, 28, 469-478; BOSTROM, H. (1952): "On the metabolism of the sulfate group of chondroitin sulphuric acid", The Journal of Biological Chemistry, 916, 477-481.

2. ENCICLOPEDIA (1923): "Reumatismo", Enciclopedia Universal Ilustrada Europeo-Americana, tomo L (REF-REUZ), Hijos de J. Espasa, Editores, Barcelona, 1465-1469.

3. MARAÑÓN, G. (1933a): "Concepto del reumatismo crónico deformante", Anales de la Academia Nacional de Medicina, cuaderno cuarto, tomo LIII, en Actas de las sesiones científicas, vigésima sesión, 14 de octubre, 614-623, también el mismo año en El Siglo Médico, 92, 2ª semana, 473-474; MARAÑÓN, G. (1946): Manual de diagnóstico etiológico, tercera edición revisada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 439 y 460.

4. MARTINET, A. (s.a.): Diagnóstico clínico. Exámenes y síntomas, segunda edición francesa, Hijos de J. Espasa, Editores, Barcelona, 570; KREHL, L. (1936): Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades internas, Editorial Labor, S.A., Talleres Gráficos Ibero-Americanos S.A., Barcelona, 187; GARCÍA AYUSO, J. (1942): Tratado Completo de Hidrología Médica, Climatología y Legislación balnearia, capítulo XVIII,

Instituto Editorial Reus, Centro de Enseñanza y Publicaciones (S.A.), Madrid, 279; FARRERAS VALENTÍ, P. (1945): "La terapéutica general y especial de las principales enfermedades reumáticas. Reumatismo poliarticular agudo, artritis y artrosis crónicas", Revista Clínica Española, tomo XVI, número 5, 15 de marzo, 374-383, conferencia pronunciada en el Colegio Provincial de Médicos de Baleares (Palma de Mallorca), el día 20-XII-1944; ESTEBAN MÚGICA, L. (1946): "Un caso de artrosis deformante trofostática de la región lumbar de la columna vertebral", Revista Clínica Española, tomo XXIII, número 1, 15 octubre, 53-55; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951): "Enfermedades del aparato locomotor", en: PEDRO-PONS, A. y col: Tratado de Patología y Clínica Médicas, tomo III, primera edición, Salvat Editores, S.A. Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 1015.

5. MARAÑÓN, G. (1934a): "Reumatismos crónicos deformantes", lección octava, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa Calpe S.A., Madrid, 179-180; GIMENA, J. (1951a): "Artritis deformante (Artrosis)", lección XI, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, Madrid, 204; FLÓREZ TASCÓN, F.J. (1988): "Marañón, el arte y la ciencia médica", Geriatría, IV, IV, 6, 294-303; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939): "Caracteres y clasificación de las artrosis", lección LXI, en: JIMÉNEZ DÍAZ, C.: Lecciones de Patología Médica, Editorial Científico-Médica, Madrid-Barcelona, 613 y 618; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 1012; SÈZE, S. de et RYCKEWAERT, A. (1954a): "Arthroses", chapitre IV, en: SÈZE, S. de et RYCKEWAERT, A.: Maladies des os et des articulations, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 847.

6. SANGREGORIO, A. (1914a): "Reumatismo sifilitico", capitulo XI, en: SANGREGORIO, A: Reumatismo articolare cronico, Successori Marelli, Pavia, 436; MARINESCO, M.G. (1924): "Rhumatisme chronique", fasc. XXII, en: ROGER, G.H.; WIDAL, F.; TEISSIER, P.J. et coll: Nouveau Traité de Médecine, Masson e Cie, Editeurs. Libraires de l'Académie de Médecine, Paris, 489; FERRER CAGIGAL, A.

y PERPIÑA ROBERT, B. (1928): "Los conceptos de artritis, reumatismos y seudorreumatismos", Ars Médica, IV, 39, 848-852; CARLES, J. et MASSIÈRE (1929): "Rhumatisme chronique et états parkinsoniens", La Presse Médicale, 16, 251-252; COSTE, F. et FORESTIER, J. (1935): "Hémiplégie et nodosités d'Heberden contre-latérales", Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 51, 772-777; MARAÑÓN, G. (1934b): "Reumatismos sintomáticos", lección sexta, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa Calpe S.A., Madrid, 142, 146; MARAÑÓN, G. y LÓPEZ HERCE, A. (1949): "Un caso de artropatía siringomiélica destructiva", Boletín del Instituto de Patología Médica, IV, 9, 177-179, también en el año 1950 en la Gaceta Médica Española, año XXIV, número 1, enero, 36.

7. BARCELÓ, P. (1948): "Etiopatogenia de la artropatía deformante", Revista Española de Reumatismo y Enfermedades Osteoarticulares, año IV, tomo II, número 8, 537-547.

8. HOLMDAHL, H. (1948): "Some results of an experimental investigations into the morphophysiology of joints", Acta Orthop. Scand., 18, 13-29; INGELMARCK, B.F. (1950): "The nutritivi supply and nutritional value of synovial fluid", Acta Orthop. Scand., 20, 145-155.

9. MARAÑÓN, G. (1934b), 149-154 y 160; FISCHER, A. (1935): Reumatismo y afecciones análogas, Editorial Labor, S.A., Barcelona, Madrid, Buenos Aires, 139.

10. SÈZE, S. de et MAITRE, M. (1953): "Historique des arthroses", Revue du Rhumatisme, 20, 134-146, 243-252, 340-347, 436-445; ABRAMS, N.R. (1956a): "Etiología y patogenia de las artropatías degenerativas", capítulo XXXVIII, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, SALVAT

EDITORES, S.A. Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 703.

11. BERMEJILLO MASCIAS, F. (1977): Estudio bioestadístico del metabolismo lipídico y proteico en los reumatismos degenerativos (artrosis), tesis doctoral, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, Madrid, 29; SCHÜLLER PÉREZ, A. (1962): "Orientaciones del tratamiento médico de las artrosis", en CASTILLO OJUGAS, A. y col: Cursillo de Clínica Hidrológica del Reumatismo (Artrosis), Madrid, 72.

12. MARAÑÓN, G. (1929a): "Constitución y Endocrinología", prólogo, en: BAUER, J.: Fisiología, patología y clínica de las secreciones internas, Javier Morata, Editor, Madrid, VII-VIII; STECHER, R.M. (1950): "Nódulos de Heberden. Naturaleza de la osteoartritis de los dedos", Revista Española de Reumatismo, 3, 310-323; STECHER, R.M. (1955): "Heberden´s nodes: A clinical description of osteoarthritis of the fingers joints", Annals of the Rheumatic Diseases, 14, 1-10; LA DU, B.; ZANONI, V.G.; LASTER, L. y SEEGMILLER, J.E. (1958): "Nature of the defect in tyrosine metabolism in alkaptonuria", The Journal of Biological Chemistry, 230, 251-263.

13. MARINESCO, M.G. (1924), 553; MARAÑÓN, G. (1911): "Los síntomas nerviosos de la vida vegetativa (simpático y autónomo) en Clínica. Su relación con la endocrinología", Revista Clínica de Madrid, II, 6, 18-26; MARAÑÓN, G. (1916): "Constitución, diátesis y glándulas de secreción interna", El Siglo Médico, año sesenta y tres, número 3.242, 65-67; MARAÑÓN Y POSADILLO, G. (1918): "Posición de la Endocrinología en la Medicina General", en: VARIOS AUTORES: Conferencias de Extensión de Cultura Médica, curso 1917-1918, Real Academia Nacional de Medicina, Imprenta del Sucesor de Enrique Teodoro, Madrid, 212, conferencia dada el 19 de enero de 1918, en la Real Academia Nacional de Medicina, también el mismo año en El Siglo Médico, año sesenta y cinco, número 3357, 13 de abril, 293-295, número 3358, 20 de abril, 311-314, número 3359, 27 de abril, 332-334, y asimismo en La Medicina Ibera, tomo II, volumen I, número 13, 31 de enero, 135-141; MARAÑÓN y

POSADILLO, G. (1912): Contribución al estudio de los síndromes pluriglandulares, Casa Vidal, Madrid, 6 y 49, también en la Revista Clínica de Madrid, 1912; MARAÑÓN, G. (1922a): "Prólogo", en: CAVENGT, S.: Endocrinología infantil, segunda edición, Ruiz Hermanos, editores, Madrid, IX y XI.

14. BONILLA, E. (1930): "El reumatismo endocrino", La Medicina Ibera, año XIV, tomo XXIV, volumen II, número 683, 692-695; MARAÑÓN, G. (1934c): "Reumatismos sintomáticos. Continuación", lección séptima, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, segunda edición revisada y aumentada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 167.

15. BONILLA, E. (1930), 692-695; MARAÑÓN, G. (1939): "Enfermedades en relación con el metabolismo y el depósito de la grasa", capítulo XXVI, Manual de las enfermedades endocrinas y del metabolismo, librería Hachette S.A., Buenos Aires, 317-318.

16. MARAÑÓN, G. y BONILLA, E. (1926): "Artropatías y lipomatosis simétricas de las rodillas", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXII, núm. 13, año VII, núm. 251, 27 de marzo, 577-583, también el mismo año en La Medicina Ibera, XX, 1, 488-489, y asimismo en los Archivos de Medicina y Cirugía Española, 22, 577.

17. BORRACHERO, J. (1972a): "Artropatías secundarias a enfermedades endocrinas", en: VARIOS AUTORES: III Curso Internacional de Endocrinología Clínica de la Seguridad Social. (Homenaje de trabajo al Prof. G. Marañón en el X aniversario de su muerte), tomo III, Directores del Curso: Dr. V. Pozuelo Escudero y J. Tamarit Torres, Hijos de E. Minuesa, S.L., Madrid, 457-458, 467.

18. MARAÑÓN, G. (1934c), 172-174; MARAÑÓN, G. (1939), 317; MARAÑÓN, G. (1940): "Los límites del climaterio normal", V, en: MARAÑÓN, G.: Estudios de Endocrinología, segunda edición, Cía Gral. Fabril Financiera, Espasa-Calpe, S.A., Buenos Aires, 121, versión de la conferencia dada en la Sociedad Brasileña de Ginecología (Río de Janeiro), el 29 abril 1937; MARAÑÓN, G. (1956): "Estado actual del problema del climaterio", Boletín del Instituto de Patología Médica, XI, 11, 317-323; también en 1957, Gaceta Médica Española, XXXI, 1, 49-53.

19. MARAÑÓN (1927a): "El abuso del concepto de la disfunción endocrina", Gaceta Médica Española, I, 5, 239; FALTA, W. (1930): Tratado de las enfermedades de las glándulas de secreción interna, versión directa de la segunda edición alemana, Editorial Labor S.A., Barcelona, 63, 188; PENDE, N. (1937): Endocrinología, patología y clínica de los órganos de secreción interna, tomo primero, primera edición española, Salvat Editores, S.A., Barcelona-Buenos Aires, 422; BORRACHERO DEL CAMPO, J. y SÁNCHEZ, M.C. (1977): "Factores endocrinos en la génesis de la artrosis", Reumatología Práctica, I, 4, octubre-diciembre, 9-12; DUNCAN, W.S. (1932): "Relationship of thyroid disease to chronic nonspecific arthritis", J.A.M.A., 99, 15, oct. 8, 1239-1244; MARAÑÓN, G. (1934c), 164-165; MARAÑÓN, G. (1951): "Reumatismos endocrinos", lección X, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 192.

20. MARAÑÓN, G. (1930a): "Endocrinología. Enfermedades de las glándulas de secreción interna", en: HERNANDO, T. y MARAÑÓN, G.: Manual de Medicina interna, segunda edición, Ruiz Hermanos, Editores, Madrid, 106; SILBERBERG, M. and SILBERBERG, R. (1939): "Growth processes in cartilage and bone subsequent to gonadectomy and administration of anterior pituitary extract in immature male and female guinea pigs", American Journal of Pathology, 55, 193-204; SILBERBERG, M. et SILBERBERG, R. (1941): "Age changes of bone and joints in various strains of mice", American Journal of Anatomy, 65, 69-95; KELLGREN, H.; BALL, J. and

TUTTON, G.K. (1952): "The articular and other limb changes in acromegaly: A clinical and pathological study of 25 cases", The Quarterly Journal of Medicine, 21, 405-424; ELLIS, S. (1953): "Influence of Hypophysectomy and growth hormone on cartilage sulfate metabolism", Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 84, 603-610; DAUGHADAY, W.H. (1957): "A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro", The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 49, 825-831; BISOGNO, E.M. (1955): "Contribución al estudio de las relaciones entre las funciones hipofisarias y el determinismo de la enfermedad artrósica", Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, II, Industrias Gráficas España, S.L., Madrid, 277-278 y 282-283.

21. KOHLRAUSCH, W. (1946): "Masaje y gimnasia médica", en: MEYER, E. y col: Técnica terapéutica para la Medicina Práctica, Editorial Labor, S.A., Barcelona, 326.

22. MARAÑÓN, G. (1927b): "La diabetes y su profilaxis", La Odontología, XXXVI, 3, 182-183; MARAÑÓN, G. (1927c): "Los estados prediabéticos", Revista-Boletín del Colegio Oficial de Médicos de la provincia y de la Academia Médico-Escolar de Salamanca, 1, 1, 1-10, conferencia inaugural de la Academia Médico-Escolar de Salamanca, dada en el Paraninfo de la Universidad de Salamanca, el 23 de enero de 1927; MARAÑÓN Y POSADILLO, G. (1918), 211-212.

23. MAUGEIS DE BOURGUESDON, J. (1951): "Importance de la stase veineuse dans la genèse de la gonarthrose", Revue du rhumatisme, 18, 520-527; TRUETA, J. and HARRISON, M.H.M. (1953): "The normal vascular anatomy of the femoral head in adult man", J. Bone and Jt. Surgery, 35B, 442-461; BÉNASSY, J. et LAMARE, J.P. (1956): "Rôle de la thrombose veineuse dans la pathogénie de la coxarthrose", Rev. Chir. orthop., 42, 337-342.

24. GRINDA, J. (1957): "Artrosis y arterioesclerosis aórtica", Revista Española de Reumatismo y Enfermedades Osteoarticulares, tomo 7, número 1, monografía nº 12, enero, Editorial Scientia, Barcelona, 138-139; GRINDA LÓPEZ-DÓRIGA, J. (1962): "Las artrosis", en: CASTILLO OJUGAS, A. y col: Cursillo de Clínica Hidrológica del Reumatismo (Artrosis), Tipografía Artística, Madrid, 37; BORRACHERO DEL CAMPO, J.; MARTÍNEZ LLINARES, V. y BERMEJILLO MASCÍAS, F. (1962): "Colesterina y Lipoproteínas", Revista Española de Reumatismo 9, 71-76; BORRACHERO DEL CAMPO, J.; BERMEJILLO MASCÍAS, F. y MARTÍNEZ LLINARES, V. (1963): "Discolesterolemia y reumatismos degenerativos", Revista Española de Reumatismo, 9, 71-90; BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1974): "Concepto actual de artrosis: Artrosis fisiológica y artrosis patológica", separata de la comunicación a la Real Academia Nacional de Medicina el día 12 de febrero de 1974, publicado en el tomo XCI de los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, cuaderno primero, Madrid, 1-24; SOKOLOFF, L.; MICKELSEN, O.; SILVERSTEIN, E.; JAY, G.E. and YAMAMOTO, R.S. (1960): "Experimental obesity and osteoarthritis", American Journal of Physiology, 198, 765-780.

25. DAMSCH, O. (s.a.): "Enfermedades de los músculos, huesos y articulaciones", en: EBSTEIN, W.; SCHWALBE, J. y col: Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica, tomo III, traducido: Dres. José Góngora y Tuñón y José Coll y Bofill, segunda edición completamente modificada, José Espasa e Hijos, Editores, Barcelona, 1030; GARCÍA AYUSO, J. (1944): Complementos de Hidrología Médica, Instituto Editorial Reus, Centro de Enseñanza y Publicaciones (S.A.), Madrid, 102-117; SÈZE, S. de et RYCKEWAERT, A. (1954a), 859.

26. MARAÑÓN y MENA, R. (1934): "Artropatía infecciosa de etiología múltiple, con lesiones mixtas inflamatorias y degenerativas", Gaceta Médica Española, año VIII, número 90, marzo, 358-359, también en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades (1934), XXXVII, número 2, año XV, número 658, 43, y en La Medicina

Ibera (1934), año XVIII, número 846, tomo XXVIII, volumen I, 27 de enero, 105; CHARCOT, J.M. (1883a): "Paralelo entre el reumatismo articular crónico y las demás artropatías constitucionales, bajo el punto de vista anatómico", lección XII, en: CHARCOT, J.M.: Lecciones clínicas sobre las enfermedades de los viejos y las enfermedades crónicas, recogidas y publicadas por B. BALL, imprenta de Enrique Teodoro, Madrid, 144-145; CHARCOT, J.M. (1883b): "Sintomatología del reumatismo crónico parcial y de las nudosidades de Heberden", lección XVI, en: CHARCOT, J.M.: Lecciones clínicas sobre las enfermedades de los viejos y las enfermedades crónicas, recogidas y publicadas por B. BALL, imprenta de Enrique Teodoro, Madrid, 187; MARAÑÓN y RAGUZ (1933): "Artritis deformante de la cadera sobre una luxación congénita", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, número 47, año XIV, número 651, 1338-1339, el mismo artículo en 1934 en la Gaceta Médica Española, año VIII, número 88, enero, 212, y también en 1933 en La Medicina Ibera, año XVII, número 841, tomo XXVII, volumen II, 23 de diciembre, 875.

27. PASCUAL SANTOS, J. (1986): Vejez y Geriatria en la obra de Gregorio Marañón, Tesina de la Universidad Complutense de Madrid, Departamento de Historia de la Medicina, Facultad de Medicina, Madrid, 220; PASCUAL SANTOS, J. (1987): "Vejez y Geriatria en la obra de Gregorio Marañón", Jano, vol. XXXIII, 797, 27 de noviembre-3 de diciembre, 56-62.

28. MÜLLER, F. von (1913): "Differenzierung der Chronischen Gelenkentzündungen", Münchener medizinische Wochenschrift, 36, 2017-2018.

29. FISCHER, A. (1935): Reumatismo y afecciones análogas, Editorial Labor, S.A., Barcelona, Madrid, Buenos Aires, 126; STEINBROCKER, O. (1946): "Osteoarthritis (Artritis hipertrófica) (Artritis degenerativa, artritis senil, malum coxae senilis)", capítulo IV, en: STEINBROCKER, O. y KUHNS, J.G.: Las artritis en la práctica

moderna, primera edición, Salvat Editores, S.A., Barcelona-Buenos Aires, 73; BORRACHERO, J. (1973): "Envejecimiento y artrosis", folleto de 11 páginas de la revista *Tauta*, sin más datos, 8; ECHEVERRI, J. (1946): "Sobre la etiopatogenia de las artrosis deformantes de la articulación coxo-femoral", *Revista Clínica Española*, XX, 5, 15 de marzo, 413-417; MASSOTTI LITTEL, A.L. (1951): "Artritis y artrosis", *Boletín Español de Hidrología Médica y Climatología*, II, 6, abril-junio, 29-33.

30. MARAÑÓN, G. (1946), 439-440; MARAÑÓN, G. (1954a): Antonio Pérez. "Spanish Traitor", first published, Hollis and Carter Ltd., London, 351.

31. POZUELO ESCUDERO, V. (1962): "Algias del climaterio", en: CASTILLO OJUGAS, A. y col: Cursillo de Clínica Hidrológica del Reumatismo (Artrosis), Tipografía Artística, Cátedra de Hidrología Médica y Climatología, Facultad de Medicina, Madrid, 63, 65-66; MARAÑÓN, G. (1940), 117-118.

32. MARAÑÓN, G. (1917): "Obesidad", en: HERNANDO, T.; MARAÑÓN, G., y col: Manual de Medicina interna, tomo III, fascículo I, Enfermedades de las glándulas de secreción interna (endocrinología).- Enfermedades de la sangre.- Enfermedades de la nutrición, Librería Gutenberg de José Ruiz; Ruiz Hermanos, Sucesores, Madrid, 272-276; MARAÑÓN, G. (1932a): "Sobre la hormona cortical. Su significación biológica y su aplicación terapéutica", Gaceta Médica Española, VI, 71, agosto, 637-646; también, MARAÑÓN, G. (1933b): "Sur l'hormone corticale. Sa signification biologique et son application thérapeutique", Bruxelles Médical, 1-14, perteneciente a Journées Médicales de Bruxelles, juin 1932; MARAÑÓN, G. (1936a): "Sobre la adiposidad climatérica", Anales de Medicina Interna, V, 9, 841-844; MARAÑÓN, G. (1936b): "L'adipose climatérique", Revue Française d'Endocrinologie, 14, 6, 465-471; MARAÑÓN, G. (1960): "Nota sobre la acción engrasante de las grandes dosis de estrógenos", Boletín del Instituto de Patología Médica, XV, 1, 2-3, también el mismo

año en Gaceta Médica Española, XXXIV, 3, 86; MARAÑÓN, G. (1954b): "Características de la patología endocrina en España", Revista Ibérica de Endocrinología (Órgano de las Sociedades Portuguesa y Española de Endocrinología), 1, 1, 41-65, Conferencia de clausura del IV Congreso Internacional de Higiene y Medicina Mediterráneas, celebrado en Barcelona, en septiembre de 1953.

33. MARAÑÓN, G. (1925a): "La edad crítica del varón", capítulo XXV, La edad crítica. Estudio biológico y clínico, segunda edición, Ruiz Hermanos, Editores, Madrid, 494; MARAÑÓN, G. (1933a), 614-623; MARAÑÓN y RAGUZ (1933), 1338-1339; ABRAMS, N.R. (1956b): "Síntomas y datos de laboratorio de las artropatías degenerativas (artrosis)", capítulo XXXIX, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, SALVAT EDITORES, S.A., imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 719; GIMENA, J. (1951), 205-206; CONDE GARGOLLO, E. (1951): "Algunas formas de reumatismo en la menopausia y su tratamiento hidromineral asociado a la terapéutica de estrógenos", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, tomo 4, número 1, 21-27.

34. BERMEJILLO MASCAS, F. (1977): Estudio bioestadístico del metabolismo lípido y proteico en los reumatismos degenerativos (artrosis), tesis doctoral, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, Madrid, 79.

35. LAFORET, J. (1961): "Los síntomas y signos clínicos de Marañón", Boletín de la Sociedad de Ciencias Médicas de Las Palmas, (sesión 2 de abril de 1960), nº 4, febrero, 73-78; HERNANDO, T. (1960): "El Legado de Marañón a la Medicina y a los médicos españoles", Ibys, XVIII, 3, mayo-junio, 161-173; también en Revista de Psicología General y Aplicada, XVII, 61, enero-marzo, 1962; BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1989): Sinopsis de Reumatología y su entorno. (De la clínica al tratamiento), primera edición, Prof. José Borrachero del Campo, España, 291;

MARAÑÓN (1931): "Referencias de la Especialidad: Síndrome osteomuscular doloroso de la insuficiencia ovárica juvenil", La Medicina Ibero, año XV, tomo XXV, volumen I, número 697, 455-456, también como: MARAÑÓN, G. (1930): "Syndrome ostéomusculaire douloureux de l'insuffisance ovarique juvénile", Paris Médical, 30, 18, 414-419, también en 1930 en Gaceta Médica Española, año IV, número 45, 385-390; MARAÑÓN y PARDO (1929): "Un nuevo caso de acromegalia larvada", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año III, 1927-1928, Ruiz Hermanos, Editores, Madrid, 89-91; también en Anales del Instituto de Patología Médica, volumen III, sesión celebrada el 24 de febrero de 1928; MARAÑÓN, G. (1934d): "Reumatismos musculares", lección décima, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa Calpe S.A., Madrid, 230.

36. SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954b): "Arthroses vertébrales. (Détérioration structurale des disques et arthroses interapophysaires)", en: SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A.: Maladies des os et des articulations, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, mise á jour 1966, 963-965 976h, 976i, 976j, 977; SÈZE, S. de et RYCKEWAERT, A. (1954c): "arthrose du genou (gonarthrose)", en: SÈZE, S. de et RYCKEWAERT, A.: Maladies des os et des articulations, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 889; SÈZE, S. de et RYCKEWAERT, A. (1954a), 855.

37. MARAÑÓN, G. (1921): Sobre la mano hipogenital, Imprenta del Sucesor de Enrique Teodoro, Madrid, 1-14, también el mismo año en El Siglo Médico, año LXVIII, núm 3527, julio, 672-675, del mismo modo en 1921 en La Medicina Ibero, año V, tomo XV, volumen I, número 196, 6 de agosto, 111-112; MARAÑÓN, G. (1922b): "La main hypogénitale", Revue de Médecine, 578-584, extrait en Librairie Félix Alcan, Paris; MARAÑÓN; G. (1932b): "Acrocyanose et glandes génitales", extrait du XXIIe Congrès Français de Médecine, Paris, 160-173; MARAÑÓN Y POSADILLO, G. (1936c): El problema de la clorosis. (¿ Ha desaparecido o no ha existido jamás ?), Conferencias 2, Ministerio de Instrucción Pública y Bellas Artes, Instituto del Libro Español,

Marsiega, Madrid, 38 y 60; MARAÑÓN, G. (1936d): "El problema de la clorosis, en: Problemas clínicos de los casos fáciles, XII", El Siglo Médico, año ochenta y tres, tomo 98, núm. 4308, 2-5; MARAÑÓN, G. (1936e): "¿Ha existido la clorosis?", Anales de Medicina Interna, V, 7, 677-700; OLIVER PASCUAL, E. (1960): "Repartió más bien que ningún español contemporáneo", Gaceta Médica Española, XXXIV, 5, 182; CASTILLO DE LUCAS, A. (1968): "Las manos en la persona y en las obras de Marañón", Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, tomo LXXXV, cuaderno primero, 319-354, IX sesión científica celebrada el 26 de marzo de 1968, bajo la presidencia del Excmo. Sr. D. José A. Palanca, en la Real Academia Nacional de Medicina; VAGUE, J. (1988): "Marañón, y su lugar en la historia de la Endocrinología", en: VARIOS AUTORES: Marañón, actualidad anticipada (Homenaje ofrecido por la Universidad Complutense con motivo del primer centenario de su nacimiento, EUDEMA, S.A., Ediciones de la Universidad Complutense, S.A., Madrid, 121-126; MARAÑÓN (1933c): "El factor endocrino en la génesis del pie plano", Gaceta Médica Española, VII, 80, mayo, 482, también el mismo año en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, año XIV, núm. 614, tomo XXXVI, núm. 10, 302, asimismo en 1933 en El Siglo Médico, tomo 91, primera semana, 255-256, e igualmente en La Medicina Ibero, tomo XXVII, volumen 1, 15 de abril, 531-532, sesión celebrada en la Academia Nacional de Medicina, el 4 de marzo de 1933; MARAÑÓN, G. (1933d): "Patogenia del pie doloroso climatérico", Gaceta Médica Española, VII, 87, diciembre, 159, también el mismo año en La Medicina Ibero, XXVII, 2, diciembre, 750-751, y a su vez el mismo año en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, año XIV, núm. 648, tomo XXXVI, núm. 44, 1255, sesión celebrada en el Instituto de Patología Médica del Dr. Marañón, el 16 de marzo de 1933; LOVETT, R.W. (1911): "Cirugía ortopédica", capítulo XXVIII, en: KEEN, W.W. y col: Cirugía. Tratado teórico-práctico de patología y clínica quirúrgicas, tomo II, traducido directamente del inglés por el Dr. D.L. Cardenal, Salvat y Cía, S. en C., Editores. Barcelona, 572 y 575; COSTA BERTANI, G. (1947): Reumatismos crónicos y afecciones concomitantes, El Ateneo, Buenos Aires, 301, 306.

38. NOTHNAGEL (1867): "Zur lehre von der vasomotorischen Neurosen", Dtsch. Arch. Klin. Med., 2, 173-191; MARAÑÓN, G. (1953a): "La acroparestesia dolorosa nocturna", Galicia Clínica, XXV, 3, 260-263, número especial conmemorativo 1929-1953; MARAÑÓN, G. (1954c): "Nuevas observaciones sobre la nictalgia parestésica", Boletín del Instituto de Patología Médica, IX, 12, 226-228; MARAÑÓN, G. (1956), 317-323; SÈZE, S. de et GODLEWSKI, S. (1952): "L'acroparesthésie douloureuse nocturne des membres supérieurs", La Semaine des Hôpitaux de Paris, 73, 2941-2953; ROF CARBALLO, J. (1961): "Marañón, el médico", en: VARIOS AUTORES: Homenaje y recuerdo a Gregorio Marañón (1887-1960), Papeles de Son Armadans, año VI, tomo XX, núm. LX, marzo, 308-341, Imprenta Mossèn Alcover, Palma de Mallorca, conferencia pronunciada en la Real Academia de Medicina de Palma de Mallorca y del Colegio Oficial de Médicos de Baleares, 4 de abril de 1960, también en Medicina y Actividad Creadora, editorial Revista de Occidente, Madrid, 1964; ROF CARBALLO, J. (1988): "Gregorio Marañón y la patología psicosomática", Revista de Occidente, 84, 5, 45-56; NÓVOA SANTOS, R. (1927): "Fisiología Patológica: Patología del sistema vegetativo neural", en: NÓVOA SANTOS, R.: Manual de Patología General, tomo primero, cuarta edición, tipografía El Eco de Santiago, Santiago, 613; NOGUERAS (1929): "Tratamiento de las tuberculosis cutáneas por las sales de oro (Orosanil)", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año III, 1927-28, Ruiz Hermanos, editores, Tipografía Artística Cervantes, Madrid, 109-111, sesión clínica celebrada en el Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, el 17 de marzo de 1928; BONDUELLE, M. (1947): "Syndrome des jambes sans repos. Paresthésie agitante nocturne des membres inférieurs", Revue du Rhumatisme, 14, 188-189; TUVO, F. (1949): "Contributo clinico alla conoscenza della sindrome cosiddetta irritabile legs", Minerva Medica, 40, 741-744; BONDUELLE, M. (1952): "Paresthésie agitante nocturne des membres inférieurs et impatiences", La Presse Médicale, 60, 4, 19 Janvier, 62-64; SÈZE, S. de et RYCKEWAERT, A. (1954d), 917; ROTÉS-QUEROL, J. (1960): "Ensayo de interpretación", en: VARIOS AUTORES: III Jornadas Reumatológicas Españolas (Ponencias y Comunicaciones), Editorial Scientia, Barcelona, 306-308, en III Jornadas Reumatológicas Españolas, 26, 27 y 28 de mayo de 1960, Bilbao, Ponencias y Comunicaciones, también en Revista Española

de Reumatismo y Enfermedades Osteoarticulares.

39. RODRÍGUEZ ARIAS, B. y CUATRECASAS, J. (1927): "Un caso de enfermedad de Barraquer", Anales de la Academia Médico-Quirúrgica Española, tomo catorce, año XIV, curso académico 1926 a 1927, Imp. Gráfica Universal, Madrid, 896-898, sesión extraordinaria celebrada el 4 de mayo de 1927, en honor de los médicos catalanes que vinieron de Barcelona invitados por la Academia, presidente Dr. Marañón; MARAÑÓN, G. y BLANCO SOLER, C. (1926): "Lipodistrofia progresiva e hipertiroidismo", publicaciones de los Anales Españoles de la Beneficencia Municipal, establecimiento tipográfico de J. Pérez, Madrid, 22-23, también el mismo año en la Revista Médica de Barcelona (1926), V, 581-588, y Anales de la Academia Médico Quirúrgica Española (1926), año XIII, tomo XIII, 319-334, y también en 1926 extractado en La Medicina Ibera, 3o enero, 132-133, asimismo una edición en inglés: "Progressive lipodystrophy and hyperthyroidism" (1926), reprint from Endocrinology, The Bulletin of the Association for the Study of Internal Secretions, 1045-6-7, Los Angeles, X, 1, 1-16; MARAÑÓN (1928): "Las delgadeces de origen endocrino", conferencia dada el 20 de enero de 1928 en el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Valladolid, sin más datos; MARAÑÓN, G. y ÁLVAREZ CASCOS, J. (1930): "Sobre la lipodistrofia progresiva (lipodistrofia céfalo-torácica)", Los Progresos de la Clínica (1930), tomo XXXVIII, núm. 219, año XVIII, 3, 169-176, y en separata del mismo año, Madrid, 1-8; también en La Medicina Ibera (1931), año XV, tomo XXV, vol. 1, núm. 697; 21 marzo, 456; y en Endokrinologie (1930): "Über die progressive Lipodystrophie (lipodystrophie cephalo-thoracica)", Bd. VI, Nr. 2, 87-102; NÓVOA SANTOS, R. (1914): "Dos casos de adipositas dolorosa", Galicia Médica, 2, II, 331-336; MARAÑÓN, G. (1920): Un caso de lipodistrofia progresiva con curiosas alteraciones endocrinas, Ruiz Hermanos, editores, Madrid, 4; también en Archivos de Neurobiología, 1, 3, septiembre de 1920; MARAÑÓN, G. y BONILLA, E. (1926), 577-583; MARAÑÓN y BONILLA (1930): "Sobre la artropatía de la rodilla con lipoma simétrico en el climaterio", La Medicina Ibera, año XIV, tomo XXIV, volumen II, núm. 664, 131; MELENDO, P. (1930a): "Neurolipomatosis de Umber", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital

General de Madrid, año IV, 1928-1929, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.), Madrid, 184-185, XXI sesión clínica, celebrada el 16 de marzo de 1929; MELENDO (1930b): "Un nuevo caso de neurolipomatosis", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año IV, 1928-1929, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.), Madrid, 259-260, XXX sesión clínica celebrada el 24 de mayo de 1929; WEISSENBACH, R. et FRANÇON, F. (1929): "La lipoarthritis sèche bilatérale et symétrique du genou, variété fréquente du rhumatisme ovarien de la ménopause. Étude sémiologique et interprétation pathogénique", Gazette des Hôpitaux, 50, 917-921; BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1972b): "Fibrositis o RNA tisulares", capítulo LII, en: BORRACHERO DEL CAMPO, J.: Reumatología clínica, Editorial Oteo, Madrid, 689; GARMA (1927): "Sobre la adiposidad dolorosa", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año II, curso 1926-27, Imprenta Viuda e Hijos de Jaime Ratés, Madrid, 134-135, 29ª sesión clínica, celebrada el 11 de junio de 1927; MARTÍNEZ (1929): "Forma difusa y lipomatósica de la adiposidad dolorosa", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año III, 1927-28, Tipografía Artística Cervantes. Ruiz Hermanos, Editores, Madrid, 91-93, sesión clínica celebrada el 24 de febrero de 1928; MARAÑÓN, G. (1946), 449, 562-563.

40. FALTA, W. (1930), 520.

41. VIARD, M. (1913): Recherches sur les Rapports du Trophoedème et des Adiposes localisées chez la Femme, Thèse pour le doctorat en Médecine. Université de Paris, Faculté de Médecine. Président: M. Le Professeur Gilbert Ballet, Librairie de la Faculté de Médecine, Ollier-Henry, Paris, 1-80; BLINDMANN, S. (1914): Contribution à l'étude des différentes formes de lipomatose symétrique, Faculté de Médecine de Paris, Thèse pour le doctorat en Médecine, Président: M. Chauffard, professeur. Mayenne, imprimerie. Charles Colin. Vigot Frères, Éditeurs, Paris, 1-87; KISCH, E.H. (1915): La vida sexual de la mujer. Considerada desde el punto de vista fisiológico,

patológico e higiénico, versión española de la segunda edición alemana por Joaquín Núñez Grimaldos, Perlado Páez y Compañía, Editores. Madrid, 549; MARAÑÓN, G. (1936a), 841-844; MARAÑÓN, G. (1936b), 465-471; MARAÑÓN y MARTÍNEZ DÍAZ (1930): "Lipomatosis simétrica del cuello", La Medicina Ibera, año XIV, núm. 646, tomo XXVI, volumen I, 420; BOTELLA LLUSIÁ, J. (1942): Endocrinología de la mujer, Afrodiseo Aguado, S.A., Madrid, 265; ORTIZ VÁZQUEZ, J. (1946): "Un caso de lipomatosis múltiple simétrica con espina bífida", Boletín del Instituto de Patología Médica, I, 10, 198-201; SALA PATAU, E. (1950): "Fibrolipomatosis cervical difusa simétrica", Gaceta Médica Española, XXIV, III, 86-93; POZUELO ESCUDERO, V. (1962), 65.

42. MARAÑÓN, G. y POROVNE, H. (1953): "Craneopatía neuroendocrina con lipomatosis universal, crisis de hipertensión arterial paroxística y síndrome ABD", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VIII, núm. 3, marzo, 51-53; MARAÑÓN (1932c): "Lipomatosis simétrica universal de forma pseudohercúlea", Gaceta Médica Española, VII, 73, 63, también el mismo año en La Medicina Ibera, año XVI, número 776, tomo XXVI, volumen II, 2, 24 de septiembre, 412.

43. CONDE GARGOLLO, E. (1951): Reumatismo. (Folleto para médicos), Gráficas González, Madrid, 48.

44. CALVO MELENDRO, J. (1988): "Marañón y la Geriatria", en: ZURITA, C.; CALVO MELENDRO, J.; ÁLVAREZ COCA, M.; FLÓREZ TASCÓN, F.J.: "Homenaje al Dr. Gregorio Marañón", Geriátrika, IV, IV, I, 16-18; SCHÜLLER, A. (1987): "Mi homenaje a Don Gregorio Marañón", en: VARIOS AUTORES: Homenaje a Gregorio Marañón en el centenario de su nacimiento, Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, tomo CIV, cuaderno tercero, 412-417.

45. SANGREGORIO, A. (1914b): "Prognosi dei reumatismi cronici", capitolo XIV, en: SANGREGORIO, A.: Reumatismo articolare cronico, Successori Marelli, Pavia, 479.

46. ALARCÓN-SEGOVIA, D. (1976): "Pre-Colombian representation of Heberden nodes", Arthritis Rheum., 19, 125-126; CHARCOT, J.M. (1883c): "Etiología del reumatismo articular", lección XVII, en: CHARCOT, J.M.: Lecciones clínicas sobre las enfermedades de los viejos y las enfermedades crónicas, recogidas y publicadas por B. BALL, imprenta de Enrique Teodoro, Madrid, 194-196; STECHER, R.M. et HAUSER, H. (1954): "Traumatic Heberden's nodes; osteoarthritis of fingers due to injury", Amer.J.Roentgenol., 72, 452-461; STECHER, R.M. (1955), 1-10; EDITORIALES (1946): "Etiología de los nódulos de Heberden", Revista Clínica Española, XXIII, 4, 343-344.

47. MARAÑÓN, G. (1934a), 194; MARAÑÓN, G. (1946), 440.

48. BOUCHARD, C.J. (1884): "Du rôle pathologique de la dilatation de l'estomac et de la relation clinique de cette maladie avec divers accidents morbides", Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris, 2e série, 231-232.

49. FORESTIER, J. (1937): "L'ostéoarthrite sèche trapézo-métacarpienne (rhizarthrose du pouce)", La Presse Médicale, 45, 315-317.

50. LÉVI, L. (1929): "Semiología de la mano en endocrinología corriente", en: VARIOS AUTORES: Libro-Homenaje a Marañón, Editorial Paracelso, Madrid, 104-105.

51. CRAIN, D.C. (1961): "Interphalangeal osteoarthritis", J.A.M.A., 175, 1049-1053; PETER, J.B.; PEARSON, C.M. and MARMOR, L. (1966): "Erosive osteoarthritis of the hands", Arthritis Rheum., 9, 365-388; PIZARRO DE HOYOS, J.A. (1973): "¿Artritis reumatoidea en el siglo XVI?", Noticias Médicas, Especial Domingo, 24 de junio, 1, 18, 5-7; BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1976): "Artrosis inflamatorias", separata de la comunicación a la Real Academia Nacional de Medicina, el día 23 de marzo de 1976, publicado en el tomo XCIII de los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, cuaderno segundo, Madrid, 18.

52. SMITH, R.W. (1835): "On the diagnosis of fractures of the neck of the femur", J. Med. Sci., Dublin, VI, 17, 205-208; COLLES, A. (1839): "Morbus coxae senilis", J. Med. Sci., 15, 45, 498-500; OVERGAARD, K. (1935): "Otto's disease and other forms of protrusio acetabuli", Act. radiol., 16, 390-410; MORQUIO, L. (1929): "Sur une forme de dystrophie osseuse familiale", Bull. Soc. Pédiat., Paris, 27, 145-152; POULIQUEN, J.C., et RIGOT, J. (1984): "Epiphysiolyse fémorale supérieure de l'adolescent", Encycl. Méd. Chir., Paris, Appareil Locomoteur, 14321 A10, 3.

53. MARAÑÓN y RAGUZ (1933), 1338-1339; MARAÑÓN, G. (1953b): "Las tallas altas", capítulo XVI, El crecimiento y sus trastornos, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 153.

54. VIGNON, G.; BRESSOT, Ch.; VIGNON, E. et ARLOT, M. (1980): "Coxarthrose: Etiologie. Symptômes. Evolution. Formes cliniques", Encycl. Méd. Chir., Paris, Appareil Locomoteur, 14318 A 10, 4.

55. PEDRO PONS, A. y BARCELÓ, P. (1948): "La artropatía deformante de la cadera", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, tomo II, número 8, 565-575.

56. WEISSENBACH, R. et FRANÇON, F. (1929), 917-921; HAGLUND, P. (1926): "Die hintere patellar Kontusion", Zbl. Chir., 53, 1757-1760; MONTMOLIN, B. (1951): "La chondromalacie de la rotule", Rev. Chir. Orthop., 1, 41-52; OUTERBRIDGE, R.E. (1964): "Further studies on the etiology of chondromalacia patellae", J. Bone Jt. Surg., 46-B, 179-190.

57. FLETCHER, E.T.D. (1957): "Artrosis", capítulo XI, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, editorial Alhambra, S.A., Madrid, 252; GRINDA LÓPEZ DÓRIGA, J. (1959): "Las artrosis", en: VARIOS AUTORES: Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, 1957-1958, tomo III, Industrias Gráficas España, S.L., Madrid, 158-159.

58. CIRERA VOLTÁ, R. (1941): La ciática. Su significación clínica, diagnóstico y tratamiento, Colección Española de Monografías Médicas, Talleres Gráficos de Relieves Basa y Pagés, S.A., Barcelona, 7-8.

59. CIRERA VOLTÁ, R. (1941), 62; MARAÑÓN, G. (1946), 684-687; CHABÁS, J. (1959a): "Lumbago. Ciática. I. Concepto y clínica. II. Tratamiento. Nuestro método", Gaceta Médica Española, XXXIII, 2, 46-52; CHABÁS, J. (1959b): "Lumbago. Ciática. I. Concepto y clínica. II. Tratamiento. Nuestro método", Gaceta Médica Española, XXXIII, 3, 106-109; CHABÁS, J. (1959c): "Lumbago. Ciática. I. Concepto y clínica. II. Tratamiento. Nuestro método", Gaceta Médica española, XXXIII, 5, 292-296; FERNÁNDEZ IRUEGAS, D. (1951): "Lumbago y ciática", lección XII, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 225-226, 232, 234, 237.

60. MARTINET, A. (s.a.), 848-849, 862; BISGARD, J.D. (1932): "Arthritis of the

cervical spine", J.A.M.A., 98, 23, 1961-1965; MARAÑÓN, G. y MARTÍNEZ DÍAZ (1933): "Malformación de la columna cervical y pseudorreuma", Gaceta Médica Española, año VII, número 83, agosto, 675, Instituto de Patología Médica del Profesor Marañón: Sesión clínica del 26 de noviembre de 1932, también el mismo año en La Medicina Ibera, año XVII, número 814, 17 de junio, tomo XXVII, volumen I, 865, y asimismo en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, núm. 23, año XIV, núm. 627, 10 de junio, 667.

61. MARAÑÓN, G. (1934e): "Síndromes dolorosos de los nervios (neuralgias y neuritis) en relación con el reumatismo", apéndice, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa Calpe S.A., Madrid, 254-256, 258-259; MARAÑÓN, G. (1934f): "Reumatismos vertebrales", lección novena, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa Calpe S.A., Madrid, 205-209; TEGNER, W.S. (1949): "Lesions of the shoulder", J.A.M.A., 141, 12, nov. 19, 835-837.

62. MARAÑÓN, G. (1953b), 153-154; MARAÑÓN, G. (1946), 457.

63. LAFFITTE, A. y MAY, E. (1928): "Reumatismos crónicos", en: ENRÍQUEZ, Ed.; LAFFITTE, A.; LAUBRY, C. y VINCENT, C.: Tratado de Patología Interna, segunda parte, SALVAT EDITORES, S.A., Barcelona, 827; HADLEY, L.A. (1938): "Pathologic conditions of the spine-Painful disturbances of the intervertebral foramina", J.A.M.A., 110, 275-278; SÈZE, S. de; DEBEYRE, J.; DJIAN, A. et GODLEWSKI, S. (1948): "Algie cervicobrachiale, hernie du disque intervertébral et ostéophytose unco-vertébrale. Précisions sur le rôle de la fente articulaire unco-vertébrale et sur l'importance du processus ostéophytique dans la genèse des compressions nerveuses douloureuses à la région cervicale", La Semaine des Hôpitaux de Paris, 24, 3101-3111.

64. STEINBROCKER, O. (1946), 115.

65. FORESTIER, J. et ROTÉS-QUEROL, J. (1950): "Hyperostose vertébrale ankylosante sénile", Revue du Rhumatisme, 17, 525-534.

66. WEISSENBACH, R.J. et FRANÇON, F. (1935): "Nosographie et sémiologie du rhumatisme chronique progressif", Revue du Rhumatisme, 2, 5-58; WEISSENBACH, R.J. et FRANÇON, F. (1948): "La polyarthrite sèche progressive", in: Le rhumatisme chronique dégénératif, Rapport de la IIe Conf. Scient. Internat. d'Aix-les-Bains, 159-180; JUSTIN-BESANÇON, L.; RUBENS-DUVAL, A. et VILLIAUMEY, J. (1953): "Etude clinique du mode de début de la maladie arthrosique", Bull. Acad. Méd., 3-4, 48.

67. PRUVOST, P. (1925): "Radioscopia y radiografía", XII, en: SERGENT, E. y col: Técnica clínica médica y semiología elementales, cuarta edición española, traducido de la última francesa. Modesto Usón, editor, Barcelona, 925-926; MARAÑÓN y MARTÍNEZ DÍAZ (1934): "Cataplejía por espondilitis lumbosacra" (Sesiones del Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, 17 de junio de 1933), La Medicina Ibera, año XVIII, número 855, tomo XXVIII, volumen I, 31 de marzo, 387-388, también en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXVII, 350-351; MARAÑÓN, G. (1946), 460; MARAÑÓN, G. y LÓPEZ HERCE, A. (1949), 177-179; MARAÑÓN, G. (1934e): "Síndromes dolorosos de los nervios (neuralgias y neuritis) en relación con el reumatismo", apéndice, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa Calpe S.A., Madrid, 262-263.

68. GUDZENT, F. (1929): Gota y reumatismo, Manuel Marín, Editor, imprenta La Neotipia, Barcelona, 210-213, 254-255.

69. MARAÑÓN, G. (1934a), 186; MARAÑÓN, G. (1934f), 214; GIMENA, J. (1951), 207-211; STONE, K. (1947): Diseases of the joints and rheumatism, William Heinemann-Medical Books-Ltd, London, 75-77.

70. ROBERT, P. et FORESTIER, J. (1936): "Le diagnostic radiologique des arthrites et des arthroses", Revue du Rhumatisme, 3, 768-774; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 1024; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954d): "Arthroses des mains", en: SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A.: Maladies des os et des articulations, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 914-925; FRANÇON, F. (1956): "Formes radiocliniques de la coxarthrie", J. Méd. Lyon, 37, 431-448; FORESTIER, J. and ROTÉS-QUEROL, J. (1950): "Senile ankylosing hyperostosis of the Spine", Annals of the Rheumatic Diseases, 9, 321-330.

71. KEEL, O. (1980): "La pathologie tissulaire de John Hunter", tiré à part de Gesnerus 37, fasc. 1/2, Sanerländer AG, Aarau, 47-61; CRUVEILHIER, J. (1824): "Observations sur les cartilages diarthrodiaux et les maladies des articulations", Arch. Gén. Méd., 4, 161-198; CRUVEILHIER, J. (1829-1835): Anatomie pathologique du corps humain, I, IX, Livraison, II, XXVIII, Livraison, Bailliere, Paris; SMITH, R.W. (1835): "On the diagnosis of fractures of the neck of the femur", The American Journal of the Medical Sciences, VI, 17, 205-208; BROCA, P. (1851): "L'arthrite chronique sèche", Gaz. Hôp. Cib. Mil., 24 y 30; VOLKMANN, R. (1865-1882): "Arthritis deformans", in: PITHA und BILLROTH: Handbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie, Enke, Stuttgart, 2, 555-573; WEICHSELBAUM, A. (1878): "Die feineren Veränderungen des Gelenkknorpels bei fungöser Synovitis und Caries der Gelenkenden", Virchows Archiv für Pathologische Anatomie, 73, 461-475.

72. COSTE, F.; FORESTIER, J. et LACAPÈRE, J. (1931): "Grands syndromes des rhumatismes des jointures", La Presse Médicale, 39, 475-511.

73. HORSTERS, H. (1941): "Enfermedades de los músculos, huesos y articulaciones", XII, en: HORSTERS, H.: Manual de diagnóstico clínico, tercera edición refundida y completada, versión española por el Dr. P. Farreras. Ediciones de la Sección Científica Bayer, Artes Gráficas Martí y Marí, Barcelona, 392; BACH, T.F. (1949): "Osteoarthritis", XV, en: BACH, T. F. y col (1949): Artritis y enfermedades afines, Editorial R.A.D.A.R., Gráficas Nebrija S.A., Madrid, 215-220; CARTIER, P. (1952): "Biochimie des troubles de l'Ossification", en: POLONOWSKY, M.: Pathologie chimique, Ed. Masson, Paris, 2, 1464-1484; SÈZE, S. de, et MAITRE, M. (1953), 134-145, 243-251, 340-346, 436-444; PARISH, L.C. (1963): "An historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis, Arthritis Rheum., 6, 139-158.

74. MARAÑÓN, G. (1934a), 181-182, 184; GIMENA, J. (1951): "Artritis deformante (Artrosis)", lección XI, en MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 201.

75. MARAÑÓN, G. (1930a), 121.

76. GIMENA, J. (1951b): "Reumatismos vertebrales", lección XIV, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 276-277.

77. FONT QUER, P. (1985): Plantas medicinales. El Dioscórides renovado, novena edición, Editorial Labor, S.A., Barcelona, 132-133, 363-364, 426, 428, 430, 456-457, 468, 487-488, 532, 595, 597, 643, 654-655, 716, 741, 744, 768-769, 863-864, 866-867.

78. SANGREGORIO, A. (1914), 505-506; WINTERNITZ, H. y MACHOL, A. (1914): "Tratamiento de las enfermedades de los órganos de los movimientos", capítulo VI, en: KRAUSE, P.; GARRE, C. y col: Tratado de terapéutica general y aplicada, tomo III, Manuel Marín, Editor. Barcelona, 549 y 550; ARNOZAN, X. y LAMARQUE, H. (1914): Manual de Hidrología Médica, Imp. y Lib. Médica Casa Vidal, Madrid, 714-715; DAMSCH, O. (s.a.), 1039 y 1040; GUDZENT, F. (1929), 265-267; CAMALEÑO, G. (1920): "Reumatismo crónico y su tratamiento hidromineral. (Conclusión)", Anales de la Sociedad Española de Hidrología Médica, XXXI, 5, 107-114; GARCÍA AYUSO, J. (1942), 283; GRINDA, J. (1944): "Normas modernas del tratamiento hidromineral del Reumatismo", en: VARIOS AUTORES: Guía oficial de los balnearios y aguas minero-medicinales de España, editada por la Asociación Nacional de la Propiedad Balnearia, Grupo Balnearios del Sindicato Vertical de Hostelería y similares, Madrid, 38-39; GARCÍA VIÑALS, J. (1926): Climatología e hidrología, Casa Editorial Bailly Baillere, S.A., Madrid, 62; LUENGO TAPIA, M. (1932): Prontuario manual alfabético de Hidrología Médica, imprenta Editorial Gambón, Zaragoza, 37; GARCÍA AYUSO (1944), 147; GARCÍA AYUSO, J. (1959): La terapéutica hidromineral, Gráficas González, Madrid, 66; GRINDA LÓPEZ DÓRIGA, J. (1948): "Crenoterapia de las artrosis", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, año IV, tomo II, número 8, 633-641; ALCOBER COLOMA, T. y VENTURA CERVERA, A. (1945): "Sobre las aguas termales", Revista Clínica Española, XVII, 6, 426-435; CASTILLO DE LUCAS, A. (1946): "Indicaciones hidroclimáticas", en: VARIOS AUTORES: Guía Oficial de los balnearios y aguas minero-medicinales de España, 1946-47, Editada por la Asociación Nacional de la Propiedad Balnearia, Imp. Gráficas Madrileñas, Madrid, 49; ARMIJO VALENZUELA, M. (1968): Compendio de Hidrología Médica, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 343-344; ARMIJO VALENZUELA, M. (1975): Acciones sobre el organismo humano de las aplicaciones generales termobifásicas (sauna finlandesa), Instituto de España, Real Academia Nacional de Medicina, Imprenta Cosano, Madrid, 115 y 131, discurso para la recepción pública del Académico Excmo. Sr. Dr. D. Manuel de Armijo Valenzuela, contestación del Excmo. Sr. Dr. D. Benigno Lorenzo Velázquez, 16 de diciembre de 1975; MARAÑÓN, G. (1966): "Sobre la necesaria resurrección de los balnearios de España", en: MARAÑÓN,

G.: Obras Completas, tomo I, "Prólogos", recopilación de textos y notas por Alfredo Juderías, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 107-109, es el prólogo del folleto del Balneario de La Isabela, publicado en Madrid, en 1931, y recogido por el doctor Antonio Castillo de Lucas; MARAÑÓN, G. (1934g): "Tratamiento de los reumatismos", lección undécima, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 243-244; RIEDER, H. (1914): "Fototerapia y aeroterapia", en: KRAUSE, P.; GARRÉ, C. y col: Tratado de Terapéutica General y aplicada, tomo III, Manuel Marín, Editor, Barcelona, 419.

79. MARAÑÓN, G. (1925b): "Tratamiento de los síntomas y accidentes climatéricos, b) Tratamientos sintomáticos", capítulo XXVII, en: MARAÑÓN, G.: La edad crítica. Estudio biológico y clínico, segunda edición, Ruiz Hermanos, Editores, Madrid, 547 y 563; MARAÑÓN, G. e IBÁÑEZ, J. (1934): "Secreción interna del ovario y gota", Anales de Medicina Interna, III, 12, 1143; GIMENA, J.; BENÍTEZ DE HUELVA, A. y CABRERA, G. (1949): "Movilización del ácido úrico por los estrógenos. (Trabajo extractado)", Boletín del Instituto de Patología Médica, IV, 12, 236-237; GIMENA, J. (1951): "Reumatismos vertebrales", lección XIV, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 278.

80. MARAÑÓN, G. (1934g), 236.

81. MARAÑÓN, G. (1930b): "La Medicina en 1929", Revista Española de Medicina y Cirugía, 13, enero, 52-53; RICHET, Ch. y MARAÑÓN, G. (1942): "El régimen alimentario en las distintas enfermedades. (Continuación)", capítulo XLVII, en: RICHET, Ch. y MARAÑÓN, G.: Alimentación y regímenes alimentarios, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 312; MARAÑÓN, G. (1923): Ensayos de rejuvenecimiento, Gráficas Reunidas S.A., Madrid, 61, discurso de recepción del Dr. D. León Cardenal y Pujals, y contestación del Dr. D. Gregorio Marañón, leídos el 27 de mayo de 1923, en la Real

Academia Nacional de Medicina; VARELA, G. (1987): "Marañón y el buen comer", Cuenta y Razón, 28, junio-julio, 73-87; ROTÉS-QUEROL, J. (1960): Tratamiento actual de los reumatismos (para el médico práctico), segunda edición, editorial JIMS, Barcelona, 239.

82. MARAÑÓN, G. (1951), 193-198.

83. SCHÜLLER PÉREZ, A. (1962), 73, 77-78.

84. LUENGO TAPIA, M. (1932), 37; McARDLE, M.J. (1957): "Neuralgia braquial", capítulo XVI, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, editorial Alhambra, S.A., Madrid, 473; HIS, W. (1929): "Tratamiento económico y eficaz de los gotosos y reumáticos", capítulo VI, en: KRAUS, F. y col: Tratamiento económico y eficaz de las enfermedades más frecuentes, Manuel Marín, editor, Barcelona, 108; SÈZE, S. de et RYCKEWAERT, A. (1954d), 911; WINDEYER, B.W. (1957): "Radioterapia de las enfermedades reumáticas", capítulo XXII, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, editorial Alhambra, S.A., Madrid, 618; GÁLVEZ ARMENGAUD, F. (1951): "Fisioterapia de los reumatismos", lección XVI, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 299-309; ROTÉS QUEROL, J. (1957): "Tratamiento de las enfermedades reumáticas del aparato locomotor", capítulo, 16, en: PEDRO-PONS, A. y col: Formulario médico Daimon, Guía y formulario de Terapéutica Clínica, Ediciones Daimon, Manuel Tamayo, Barcelona, 31.

85. RAMSAY STRAUB, L. (1955): "Cirugía ortopédica", capítulo II, en: CECIL, R.L. y col: Las especialidades en la práctica general, primera edición, Salvat Editores, S.A.,

imprenta Hispano-Americana S.A., Barcelona, 105.

86. MERCHÁN, M. (1951): "Problemas ortopédicos que plantean los reumatismos", lección XVII, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 316-317.

87. FERNÁNDEZ DEL VALLADO, P. (1959): "Avances en el tratamiento de los reumatismos crónicos", en: JIMÉNEZ DÍAZ, C. y col: Curso de avances en el diagnóstico y terapéutica, Editorial Paz Montalvo, Madrid, 451; HOLLANDER, J.L.; BROWN, E.M.; JESSAR, R.A. and BROWN, C.Y. (1951): "Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints. Comparative effects of, and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent", J.A.M.A., 147, 1629-1635.

88. SANGREGORIO, A. (1914b), 482; DOMARUS, A. v. (1930): Manual Práctico de Medicina Interna, Manuel Marín, Editor, Barcelona, 564; BARCELÓ, P. (1942): Tratamiento de los reumatismos, Talleres Gráficos de Relieves Basa y Pagés, S.A., Barcelona, 48.

89. GRANJEL, L.S. (1986): "Medicina Española Contemporánea", tomo V, en: GRANJEL, L.S.: Historia General de la Medicina Española, Ediciones Universidad de Salamanca, Europa Artes Gráficas, S.A., Salamanca, 211-212.

90. BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1957-1958): "Resultado a largo plazo del tratamiento de la artrosis con pequeñas dosis de butazolidina", Revista Española de Reumatismo (Libro de Actas, II Jornadas Reumatológicas Españolas), tomo VII, número 8, 122-125.

91. MARAÑÓN, G. (1929b): Discurso del Dr. D. Gregorio Marañón y Posadillo, en contestación al discurso de Recepción del Doctor José Mouriz y Riesgo, Real Academia Nacional de Medicina, Establecimiento Tipográfico, Madrid, 121, discurso dado el 2 de junio de 1929; MARAÑÓN, G.; RICHET, Ch.; PERGOLA, A. y LESCIEUR, G. (1939): "La patogenia pluriglandular de la tetania", La Semana Médica de Buenos Aires, XLVI, 48, 1233-1243; MARAÑÓN, G.; GIMENA, J. y POZUELO, V. (1951): "Nota acerca de la acción inmediata de los estrógenos sobre la calcemia", Boletín del Instituto de Patología Médica, VI, 12, 230-232.

92. VERAGUTH, O. y TILMANN, O. (1914): "Tratamiento especial de las enfermedades nerviosas", capítulo V, en: KRAUSE, P.; GARRÉ, C. y col: Tratado de Terapéutica General y aplicada, tomo III, Manuel Marín, Editor. Barcelona, 387-391.

93. MARAÑÓN, G. (1934g), 245; MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1951): "Terapéutica general de los reumatismos", lección XV, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 295-296.

94. PAUWELS, F. (1950): "Über eine kausale Behandlung der Coxa Valga", Zschr. Orthop., 79, 305-315; PAUWELS, F. (1951): "Des affections de la hanche d'origine mécanique et leur traitement par l'ostéotomie d'adduction", Rev. Chir. Orthop., 37, 22-30; PAUWELS, F. (1959): "Directions nouvelles pour le traitement chirurgical de la coxarthrose", Rev. Chir. Orthop., 45, 772-774; MAC MURRAY, T.P. (1935): "Osteoarthritis of the hip joint", Brit. J. Surgery, 22, 716-727; LAW, W.A. (1979): "Some landmarks in the surgery of the rheumatic diseases", Ann. R. Coll. Surg. Engl., 61, 29-36.

95. MERLE D'AUBIGNE, R.; CAUCHOIX, J. et RAMADIER, J.O. (1949): "Evaluation chiffré de la fonction de la hanche. Application à l'étude des resultats des operations mobilisatrices", Rev. Orthop., 35, 541-548; JUDET, J. and JUDET, R. (1950): "The use of an artificial head for arthroplastic of the hip joint", J. Bone. Jt. Surg., 32-B, 166-173; VAQUERO GONZÁLEZ, F. (1962): "Tratamiento quirúrgico de las artrosis del miembro inferior", en: CASTILLO OJUGAS, A. y colaboradores: Cursillo de Clínica Hidrológica del Reumatismo (Artrosis), Tipografía Artística, Cátedra de Hidrología Médica y Climatología, Facultad de Medicina, Madrid, 81-83, 85; SENTÍ MONTAGUT, V. (1959): "Avances en la cirugía del reumatismo", en: JIMÉNEZ DÍAZ, C. y col: Curso de avances en el diagnóstico y terapéutica, Editorial Paz Montalvo, Madrid, 485; URIST, M.R. (1957): "The principles of hip-socket arthroplasty", J. Bone. Jt. Surg., 39-A, 786-810.

96. ARGÜELLES, R. (1945): "Tratamiento quirúrgico de la artritis deformante de cadera y rodilla", Revista Clínica Española, tomo XVII, número 3, 15 de mayo, 196-200, en parte comunicada en Las Jornadas Médicas, Sevilla, mayo 1945; BASTOS ANSART, M. (1948): "Orientaciones sobre el tratamiento quirúrgico de la artrosis deformans de cadera", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, año IV, tomo II, número 8, 642-652; ROTÉS-QUEROL, J. (1960), 259.

97. MAGNUSON, P.B. (1946): "Technic of debridement of the knee joint for arthritis", Surg. Clin. North. Am. 26, 249-266; PRIDIE, K.H. (1959): "A method of resurfacing osteoarthritis knee joints", J. Bone. Jt. Surg., 41-B, 618-619; DEBEYRE, J. et LEVERNIEUX, J. (1952): "La patellectomie totale dans l'arthrose du genou", La Semaine des Hôpitaux de Paris, 28, 170-175; DEBEYRE, J.; LEVERNIEUX, J. et PATTE, D. (1962): "92 gonarthroses traitées par patellectomie dont quelques-unes suivies depuis 10 ans", La Presse Médicale, 70, 2775-2778.

98. BOUILLET, R. et GAVER, P. van (1961): "L'arthrose du genou", Acta orthop. belg., 21, 7-187.

99. CAMPBELL, W.C. (1940): "Interposition of vitallium plates in arthroplasties of knee: preliminary report", Am. J. Surg., 47, 639-641; AMELINE, A. et HUGUIER, J. (1949): "Arthroplastie par prothèse acrylique", Mém. Acad. Chir., 75, 425-426; DIAMANT-BERGER, L. (1951): "L'arthroplastie du genou par prothèse d'acrylic interposée", Bull. Soc. Chir. (Paris), 41, 88-93; WALLDIUS, B. (1960): "Arthroplasty of the knee using an endoprosthesis, 8 years experience", Acta. Orthop. Scand., 30, 137-148; YOUNG, H. (1963): "Use of a hinged vitallium prosthesis for arthroplasty of the knee. A preliminary report". J. Bone. Jt. Surg., 45-A, 1627-1642.

100. CIRERA VOLTÁ, R. (1948): "Las artrosis de las rodillas", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, año IV, tomo II, número 8, 576-589.

101. SÁNCHEZ MARTÍN, M.M. (1982): Historia de la Cirugía, Traumatología y Ortopedia, Acta Histórico-Médica Vallisoletana XV, Valladolid, 195, 200, 202, 215.

102. SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954b), 955a; BOPPE, M. (1936): "Traitement orthopédique des rhumatismes du genou", Revue du Rhumatisme, 3, 920-927.

103. BURT, H. (1957): "Medicina física y rehabilitación", capítulo XXIII, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, editorial Alhambra, S.A., Madrid, 642-645.

CAPÍTULO CUARTO: REUMATISMO CARDIOARTICULAR:

I. EVOLUCIÓN HISTÓRICA:

*Los autores clásicos desde Hipócrates a Alejandro de Tralles, pasando por P. de Egina, C. Aureliano, etc., emplearon el término **rheuma**, en su sentido etimológico como catarro o fluxión para nombrar a toda enfermedad que cursara con desviación de humores; Hipócrates conoció y describió la afección que con el devenir del tiempo se conocería con la denominación de reumatismo articular agudo, como se deduce de la lectura del capítulo VI del libro De las afecciones; en general los autores clásicos griegos consideraron a esta entidad como una variedad clínica de la gota, y observaron su endemicidad, siendo conocida en la Roma clásica con el nombre de **morbus articularis**.*

Hasta el siglo XVI, predominó en el pensamiento médico el humoralismo galénico, pero ya en esta centuria renacentista, los franceses J. Fernel y J. Cardan hicieron descripciones del reumatismo agudo como una entidad distinta de la gota, rediferenciando la podagra de la artritis, y observando una relación entre fiebre, algias e inflamaciones articulares; a esta actitud discriminativa se sumaron Duno y Luis de Mercado; Real de Colombo constató la aparición de trastornos cardíacos postfebriles; G. de Baillou denominó reumatismo, en el sentido moderno de poliartritis aguda no relacionada con la gota, a lo que sus predecesores llamaron artritis, e hizo descripciones sobre esta entidad morbosa sin independizarla, en Liber de rheumatismo et pleuritide, al igual que T. Sydenham en el siglo XVII que realizó una correcta descripción clínica del reumatismo agudo, resaltando su inicio con temblores y sacudidas, la afectación inflamatoria articular y su carácter migratorio, observando ataques otoñales juveniles, e indicando asimismo la necesidad de distinguirla de la gota; a caballo entre esta centuria y la siguiente, H. Boerhaave hizo también una descripción completa, observó la elevada frecuencia de la enfermedad en Inglaterra y sobre todo reconoció la aparición de afectaciones viscerales en su curso evolutivo (cerebro, pulmón, intestino); mientras que Sauvages, en su Monografía, y Stoll incidieron en la independización de la enfermedad. En el siglo XVIII, predominó la

tendencia a asociar el reumatismo con el enfriamiento, tendiéndose a imbricar nuevamente esta afección con el concepto genérico de gota; A. Störck, en De Febre Arthritica, y G. van Swieten, en Los Comentarios sobre los Aforismos del Dr. Herman Boerhaave, constataron anatomopatológicamente la presencia de afectación visceral; W. Cullen aludió a la poliartritis reumática aguda en First Lines of the Practice of Physic, para él la etiopatogenia de la enfermedad sería debida a la vasoconstricción articular producida por el frío del ambiente, llegando a sugerir que el lumbago y la ciática podían ser su consecuencia, siguiendo criterios prioritarios de pensamiento morfológico; a finales de esta centuria, M. Baillie publicó una obra anatomopatológica en la que interconexionó la afectación cardíaca con ciertas afecciones reumáticas, mencionando a D. Pitcairn como pionero en la descripción de esta carditis reumática; algo similar debió hacer E. Jenner unos años antes, en opinión de Copeman, y posteriormente M. Baillie observó la producción de osificación valvular cardíaca. En otro orden de ideas, Stoll constató la coexistencia de corea y reumatismo agudo, no obstante sería Roger el que posteriormente estableciera la interconexión entre ambas entidades; durante el primer tercio del siglo XIX, Bright defendió la naturaleza reumática de la corea de Sydenham, y por su parte Still consideró que el corea era patognomónico de la enfermedad.

A principios del siglo XIX, W. Heberden indicó, en sus Commentaries, que el reumatismo agudo era una enfermedad infantil, Ph. Pinel mencionó su predilección por el tejido muscular estriado cardíaco, y Odier y D. Dundas hicieron descripciones clínicas del reumatismo cardíaco.

En 1805 apareció la obra de J. Haygarth, A Clinical history of the Acute Rheumatism or Rheumatic fever and a Clinical history of the nodosities of the joints, en la que además de denominársela fiebre reumática, se la define como una enfermedad febril que afecta a las articulaciones, sin mencionarse la implicación cardiológica, se alude a la supuesta mayor afectación en varones de entre quince y veinte años de edad, y se prescribe la quinina por sospechar una analogía de esta enfermedad con la malaria; D. Dundas, cuatro años después, comprobó la existencia de cardiopatía sin imbricarla con la enfermedad; mientras que Pitcairn y Jenner comunicaron la implicación del corazón en este proceso morboso, en calidad de secuela o

complicación; el anglosajón W.Ch. Wells hizo la primera descripción asociativa entre nódulos subcutáneos y reumatismo, en Rheumatism of the Heart de 1812, siendo uno de los pioneros en la descripción del reumatismo cardioarticular. Chomel, en Essai sur le rhumatisme de 1813, refutó la posibilidad de afección visceral de procedencia reumática y sólo ante la evidencia de las observaciones posteriores llegó a admitir como una complicación la cardiopatía, tres años después el británico W. Balfour aseveró, en sus Observations, with Cases Illustratives of a New, Simple, and Expeditious Mode of Curing Gout, que podía producirse una pericardiopatía en el reumatismo agudo; Ch. Scudamore se refirió a la afectación de las membranas sinoviales cardíacas y de la duramadre, en Treatise on the Nature and Cure of Gout; en 1819, apareció la obra de T. Laennec que permitió la auscultación cardíaca y la exploración de algunos signos de esta enfermedad, Auscultation médiate ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration; J.B. Bouillaud publicó sus obras básicas en la literatura científica de esta enfermedad, Traité des Maladies du Coeur en 1835, y Nouvelles recherches sur le rhumatisme articulaire aigu en général et spécialement sur la loi de coïncidence de la péricardite et de l'endocardite avec cette maladie ainsi que sur l'efficacité de la formule des émissions sanguines coup sur coup dans le traitement, 1836, (Traité Clinique du Rhumatisme Articulaire et de la loi de coïncidence des inflammations du coeur dans cette Maladie, 1840) donde enunció las leyes de coincidencia y no coincidencia entre la clínica general del reumatismo articular agudo y la afectación cardíaca, destacando que en el reumatismo articular agudo generalizado la coincidencia de una pericarditis o endocarditis era la regla, y la no coincidencia la excepción, mientras que en la forma parcial, apirética, la regla era la no coincidencia siendo la excepción la coincidencia; no obstante para él se trataba de una enfermedad tisular fibroserosa por lo que no podía afectar al miocardio, Bouillaud individualizó y fijó los límites, la naturaleza y las lesiones del reumatismo articular agudo, llegando a tener un conocimiento clínico preciso de lo que sería el reumatismo cardíaco, no obstante, en lo referente a la terapéutica, prescribió los remedios al uso en su época como las sangrías. A partir de la segunda mitad del siglo XIX, esta noción de enfermedad tisular fue también tomada por Trousseau, quien junto con otros autores

como C. Lasègue en Etudes médicales du rhumatisme, Bouchard, Bourcy en su tesis Pseudorhumatismes infectieux, De Lapersonne en la tesis Des arthrites infectieuses, Hanot, Besnier, etc., fueron separando esta entidad morbosa de otras afecciones como los reumatismos infecciosos; a mediados de la centuria, T. Watson aludió a la afección cardiológica en los ataques repetidos de reumatismo agudo y recomendó como medida terapéutica básica el descanso, por su parte, en Lectures on the Principles and Practice of Physic, P. Mere Latham estudió las afecciones cardíacas y pulmonares; Hirsch consideró la existencia de factores ambientales (frío y humedad) como contribuyentes en el desarrollo de la afección; J. Hutchinson y J.K. Mitchell fueron partidarios de la teoría etiológica basada en el trastorno del sistema nervioso central, mientras que H.W. Fuller asignó su génesis a una alteración metabólica que cursaría con elevación del ácido láctico sanguíneo, como expuso en On Rheumatism, Rheumatic Gout and Sciatica, teoría secundada por Bouchard al prescribir la terapia alcalina; también hubo quien retomó el concepto añejo de que el reumatismo agudo y la gota serían variedades clínicas del mismo proceso etiológico, caso de P.W. Latham y de A. Haig en Uric Acid as a Factor in the Causation of Disease, ya en el período finisecular decimonónico.

En 1880, Fowler relacionó las infecciones faríngeas o respiratorias con la fiebre reumática, y seis años después Haig y Brown asociaron la tonsilitis con la enfermedad, adelantándose a la teoría infecciosa; por otra parte, F.S. Jaccoud, en 1869, describió el reumatismo fibroso que cursaría con deformaciones irreductibles de los dedos y con retracciones aponeuróticas, **mano de Jaccoud**; y en el último tercio del siglo XIX, el francés P. Meynet estudió los nódulos subcutáneos relacionándolos con la enfermedad y atribuyéndoles un valor pronóstico negativo, para en 1881, T. Barlow y F. Warner aludir a la importancia pronóstica de los mismos; formaciones a las que según Copeman ya habían hecho referencia W.Ch. Wells en 1812, y T. Hillier en 1868, y a las que también aludió Jaccoud (1).

Los progresos en la cobertura social de la enfermedad fueron iniciados por la British Medical Association en 1888, emprendiendo la primera gran investigación genérica de la enfermedad al estudiar al enfermo en su conjunto, abarcando el aspecto social y no sólo el clínico, así en 1895 apareció el Report to the Local Government Body de A. Newsholme. M. Peter, en Traité clinique et pratique des maladies du coeur

de 1883, la entendió como una enfermedad de sistema y dudó de la afectación miocárdica; Lasègue en su Estudio médico del reumatismo, 1884, afirmó que el reumatismo agudo lamía las articulaciones, la pleura y meninges, pero mordía el corazón; en 1893 apareció la tesis de L. Saint-Germain, Etude clinique et expérimentale sur la pathogenie du rhumatisme articulaire aigu; entretanto su coetáneo Potain estudió los soplos cardíacos y su posible significación patológica; por su parte, Durozier concibió el término de pancarditis reumática; Bard describió una insuficiencia cardíaca que llamó asistolia febril, mientras que ya en el siglo XX, E.H. Henoch habló de carditis recurrente, en Vorlesungen über Kinderkrankheiten de 1903, y al año siguiente, K.A.L. Aschoff describió la lesión intersticial granulomatosa muscular cardíaca, que también sería objeto de estudio por parte de Geipel.

Pribram en 1901 admitió la existencia de la afección como entidad nosológica independiente, y en la segunda década de nuestro siglo, el francés O. Josué independizó el concepto de miocarditis reumática.

En el año veinte, J. Mouzon entre otros autores acuñó el concepto de reumatismo dislocante, cuya etiopatogenia sería debida a una hiperlaxitud cápsulo-ligamentosa, que fue estudiada por P. Ravault y col, a mediados de la década de los cincuenta. Durante el transcurso de estos años, P. Ravault, G. Vignon y L. Berthier describieron el reumatismo articular subagudo del adulto, mientras que S. de Sèze y A. Ryckewaert lo denominaron reumatismo subagudo curable, en Les rhumatismes inflammatoires de 1957, concepto que con el devenir del tiempo fue perdiendo adeptos (2).

Con respecto al eritema nudoso puede decirse que ya había sido conceptualizado como de naturaleza reumática por Bouillaud y Trousseau, a mediados del siglo XIX, al igual que hicieron a finales de esa centuria Th. Barlow y St. Mackenzie, siendo con posterioridad asociado a posibles manifestaciones de la fiebre reumática; asimismo hubo autores como G.A. Rost y W. Schneider que, entre los años treinta y cuarenta del siglo XX, diferenciaron la existencia de una modalidad idiopática y otra sintomática.

II. LA APORTACIÓN DE MARAÑÓN AL CONOCIMIENTO DEL REUMATISMO CARDIOARTICULAR:

II.1. SINONIMIA:

*El número y la variabilidad de denominaciones que ha tenido históricamente esta enfermedad es ingente, sirva de ejemplo la siguiente exposición obtenida de la lectura de libros de medicina interna y/o reumatología, verbigracia de autores como Charcot, Sangregorio, Bezançon, Copeman, etc.: En Francia se la ha conocido como *maladie de Bouillaud* o *fièvre rhumatismale*, *maladie rhumatismale de Bezançon* y *Mathieu-Pierre Weil*, *infección reumática de Bezançon* y *Weil* referida al *reumatismo cardíaco*, *reumatismo cardioevolutivo de Bezançon*, *formas anarticulares de la enfermedad de Bouillaud*, o también *reumatismo cardíaco evolutivo de Ribierre* y *Pichon*, y asimismo como *rhumatisme articulaire aigu*, *reumatismo articular agudo* (*rheumatismus articularum acutus*); los anglosajones recurren a diversas denominaciones como *rheumatic fever*, *acute rheumatic fever*, *rheumatic infection* o *rheumatic state*; *akuter Gelenkrheumatismus* (*reumatismo articular agudo*) para los alemanes; los italianos hablaron de *rheumatismo infettivo*; el ruso *Talalajew* la denominó *reumatismo agudo*; *infección reumática específica de los portugueses*; *arthritis nudosa de Schuchardt*; *cardioartritides de Clawson*; *enfermedad inflamatoria no supurada postestreptocócica de Griffith*; *enfermedad reumática evolutiva de Gibert Queraltó*; *granulomatosis reumática de Fahr*; *hiperergia reumática mayor de R. Verdú*; *morbus articularis* de los clásicos; *morbus rheumaticus de Wallgren*; *poliartritis aguda*, *poliartritis aguda febril*, *poliartritis específica*, *poliartritis infecciosa*, *poliartritis reumática*, *poliartritis reumática aguda* (*polyarthritis rheumatica acuta*), *poliartritis reumática infecciosa*, *reumatismo cardioarticular agudo* o *reumatismo cardioarticular de Marañón*, *reumatismo específico*; *reumatismo febril de Klinge*, *reumatismo infeccioso*, *reumatismo infeccioso específico de Graeff*, *reumatismo juvenil de K. Stone*, *reumatismo poliarticular agudo*, *reumatismo propiamente dicho*, *típico* o *clásico*,*

reumatismo en sentido estricto, rheumatismus verus de Neergaard y Naegeli, reumatismo vero de Kleinsmidt.

En sus Once lecciones sobre el reumatismo, Marañón desecha los términos en boga de la época, el de reumatismo poliarticular agudo le parece insuficiente, así como el de reumatismo cardíaco evolutivo postulado por Bezançon y Weil entre los años veinte y treinta, y muy especialmente en el III Congreso Internacional del Reumatismo celebrado en París en 1932, mientras que el de granulomatosis reumática lo tilda de incierto; por lo que añade su propia denominación de reumatismo cardioarticular, aceptada genéricamente por un número ingente de médicos de lengua española contemporáneos, y específicamente por los colaboradores de su Instituto de Patología Médica, verbigracia por A. Duque Sampayo en sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo. En su primer libro de reumatología, Marañón realiza una síntesis terminológica que expongo en la tabla I.

DENOMINACIONES HISTÓRICAS	DENOMINACIONES DE MARAÑÓN
<i>Arthritis nodosa (SCHUCHARDT)</i>	<i>Artritis infecciosa crónica con nódulos reumáticos</i>
<i>Artropatía reumáticocardiaca</i>	<i>Reumatismo cardioarticular</i>
<i>Enfermedad de BOUILLAUD</i>	<i>Reumatismo cardioarticular</i>
<i>Fiebre reumática</i>	<i>Reumatismo cardioarticular</i>
<i>Reumatismo articular agudo</i>	<i>Reumatismo cardioarticular</i>
<i>Reumatismo cardioarticular</i>	<i>Idem</i>
<i>Reumatismo cardíaco evolutivo</i>	<i>Reumatismo cardioarticular</i>
<i>Reumatismo poliarticular agudo</i>	<i>Reumatismo cardioarticular</i>

Tabla I: MARAÑÓN, G. (1934): "Vocabulario de la terminología reumática", en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, 269-274.

En una corriente de pensamiento similar se situaron autores como E. Vaubel, que hizo una llamada en pro de la unificación conceptual y de la nomenclatura, en su libro Reumatismo articular agudo (Fiebre reumática) de 1941; mientras que R. Verdú, en La patogenia hiperérgica en Reumatología, refutó el término de fiebre reumática por considerar que sólo aludía a uno de los numerosos síndromes que la componen, el febril, pudiendo cursar incluso apiréticamente (3).

Como colofón, debe recordarse que la corea minor también se conoció como corea de Sydenham o baile de San Vito.

II.2. DEFINICIÓN:

Tradicionalmente se concibió la enfermedad como de origen agudo, cursando con afectación poliarticular, de evolución favorable y tendente a recidivar, pudiendo ocasionar o no complicaciones cardiológicas regidas por las leyes de Bouillaud.

Por una parte, debe señalarse el criterio decimonónico finisecular de Gerhardt, que se basó en que el reumatismo poliarticular agudo incluía dos entidades diferenciadas, el reumatismo agudo genuino y otros procesos reumatoideos secundarios a diversas sepsis; y por otra, las dos concepciones predominantes, una según la cual el reumatismo poliarticular sería un síndrome plurietiológico infeccioso, y otra para la que sería una enfermedad reumática aguda genuina con germen desconocido.

Marañón define el reumatismo articular agudo en los siguientes términos, en el Manual de Medicina interna de 1921:

"El reumatismo articular agudo es una enfermedad infecciosa, caracterizada por la inflamación dolorosa de varias articulaciones, con reacción febril y muchas veces con diversas complicaciones, siendo la más frecuente la endocarditis reumática."

F. Bezançon y A. Philibert, en Précis de Pathologie Médicale de 1926, conceptuaron el reumatismo articular agudo como una enfermedad infecciosa, de causa aún desconocida, pero específica, caracterizada por manifestaciones inflamatorias múltiples del sistema seroso no conducentes a la supuración (4). A finales de los años veinte, se consideraba a la fiebre reumática como una afección infecciosa crónica que cursaría con brotes, y no como una afección aguda con recidivas, con localización primordial cardíaca y con carácter episódico de las inflamaciones de las serosas articulares y viscerales, tal y como postularon Bezançon y Weil, en el año veintiséis, en un trabajo publicado en Annales de Medecine; alcanzó gran aceptación el criterio basado en que la enfermedad infecciosa penetraba por la faringe afectando en primer lugar al endocardio y pudiendo aparecer secundaria y accidentalmente la sintomatología articular, refutándose la opinión contraria de que primero se verían envueltas las articulaciones y después el endocardio.

Nuestro autor da esta definición de la enfermedad, en sus once lecciones:

"puede aislarse y definirse perfectamente una enfermedad reumática aguda, de marcha clínica genuina, con puerta de entrada faríngea, con fiebre de curso bastante cíclico, con localización cardíaca total constante, con frecuentísimas localizaciones articulares; que es contagiosa; que, finalmente, obedece de un modo específico a la acción del salicilato."

Duque, López Morales y Lafuente opinaron, en los años treinta, que el reumatismo cardioarticular era una infección específica de evolución crónica, con brotes agudos, coincidiendo con Marañón que desecha la existencia de recidivas reumáticas y con Bezançon, Garreton Silva en El reumatismo cardíaco evolutivo de 1927, Prado Tagle, etc., en lo referente a la lentitud y cronidad evolutiva de la enfermedad salpicada de brotes agudos; cabe señalar la noción expresada por Poynton en 1936, para quien el status de fiebre reumática consistiría en una infección sistémica crónica con múltiples manifestaciones, que cursaría con períodos de actividad e inactividad, afectando sobre todo al sistema cardiovascular, y apareciendo

generalmente antes de la pubertad; Duque en las diecisiete lecciones ratificó la concepción de la enfermedad vertida en los años treinta, para él se trataba de una afección infecciosa específica de origen desconocido, transmitida por contagio directo a través de la rinofaringe en sujetos preferentemente de constitución hipoevolutiva, con localización prioritaria cardíaca, aunque también podía serlo poliarticular, encefálica, etc., evolucionando crónicamente con la aparición de brotes agudos, equiparándola en este sentido más a la de la tuberculosis y la sífilis que a la de la neumonía; por su parte, C. Jiménez Díaz conceptuó el reumatismo poliarticular agudo como una enfermedad infecciosa, con lesión específica, que invadiría el organismo por las amígdalas y de ahí se extendería por el resto de la economía (5).

En lo que atañe a la implicación cardíaca, en los años veinte, Krogius, Bezançon y Weil, Swift, etc., creyeron que la afectación del corazón sería obligada, A. Martinet sistematizó las endocarditis crónicas según su localización anatómica y su modalidad predominante, destacando las afectaciones valvulares (aortitis con insuficiencia de base endocárdica e insuficiencia mitral); por su parte, A. Garretón Silva, en El Reumatismo cardíaco evolutivo de 1937, defendió también la existencia de una localización cardíaca; G. Costa Bertani consideró, tanto en Fiebre reumática (enfermedad de Bouillaud) de 1934, como en Reumatismos crónicos y afecciones concomitantes de 1947, que esta enfermedad era una afección crónica cardíaca que cursaba con brotes articulares agudos, no obstante, en esta última obra, calificó de inusual el criterio de cronificación articular de la fiebre reumática. A mediados de siglo, y sobre todo por parte de los autores anglosajones, Cheadle, Jones, etc., la enfermedad fue considerada como de origen infeccioso, interesando a las articulaciones y en los casos severos al corazón. O. Steinbrocker, en Las artritis en la práctica moderna de 1946, conceptuó la fiebre reumática como una afección sistémica que cursaba con reacciones tisulares exudativo-proliferativas, artritis transitorias, frecuentes lesiones cardíacas y tendencia recidivante; K. Stone, en su Diseases of the joints and rheumatism de 1947, dijo que se trataba de una enfermedad específica que tenía un carácter infeccioso general, con cardiopatía más constante y prominente, cursando por lo común con inflamación articular aguda errática incidental y presentándose preferentemente en la infancia y la adolescencia; la localización articular sería

metainfecciosa, como recalcó A. Schüller (6).

Con relación al corea, Copeman, en su Tratado de enfermedades reumáticas, lo conceptuó como un prólogo, acompañamiento o modalidad clínica de la fiebre reumática, admitiendo la existencia de una relación heterogénea entre ambas entidades morbosas (7).

II.3. ETIOPATOGENIA:

Hangarter aplicó el concepto genérico del reumatismo, como entidad de base familiar-hereditaria, a la fiebre reumática; la existencia de familias con mayor prevalencia de afectación reumática fue destacada por Weitz, Meyer, Zellner, y otros, sugiriéndose la presencia de un factor hereditario que implicaría una mayor debilidad del tejido conjuntivo, en opinión de Hueck; por su parte, Vaubel subordinó el papel desempeñado por la constitución a la herencia, y consideró que estaría mediatizada por factores exógenos (clima, traumatismos, tóxicos, etc.); mientras que M. Wilson y Lubschez pensaron, ya en los años cuarenta, que la predisposición a la enfermedad se transmitiría por un gen recesivo autosómico. En cuanto a los coreicos tendrían una predisposición a padecer infecciones del núcleo neostriado, determinada por una permeabilidad selectiva de la barrera hematoencefálica a noxas tóxicas y virus filtrables.

La teoría alérgica concibió al reumatismo como el resultado de una hipersensibilidad orgánica frente a bacterias y toxinas, fue sustentada por Chvostek, F. v. Müller que después se decantaría más del lado de la génesis bacteriana, y Weintraud que en 1913, y siguiendo las investigaciones de Friëdberger, llegó a conceptualizar el reumatismo poliarticular agudo como una reacción anafiláctica tisular, mediada por la sensibilización orgánica ante las proteínas bacterianas (toxina estreptocócica, etc.), y con aparición de clínica articular secundaria a nuevas exposiciones; Herrick, Faber

y otros, en la segunda década de nuestro siglo, recurrieron a métodos de sensibilización bacteriana para reproducir en animales el cuadro artrítico de la enfermedad, también el alemán Klinge fue defensor del origen alérgico genérico del reumatismo, alegando que si bien la reactividad alergoreumática era adquirida implicaría una predisposición hereditaria, para él intervendría un factor desencadenante focal del que provendrían los alérgenos de naturaleza proteica (bacterias o proteínas degradadas) que desencadenarían la reacción antígeno-anticuerpo, este autor sentó las bases anatómico-patológicas de la afección (reacción fibrinoide, granuloma), y asimismo, en los años treinta experimentó con conejos sensibilizados con suero de caballo a los que les inyectó este producto sérico en las articulaciones, obteniendo poliartritis con lesiones cardíacas y la producción de formaciones histológicamente similares al nódulo de Aschoff; por otro lado, Lichwitz creyó en la posible mediación de proteínas extrañas no microbianas, Rössle hizo estudios en animales que parecían confirmar la etiopatogenia alérgica, Veil adoptó una noción sintética del reuma admitiendo la existencia de un mecanismo de reacción alérgico común coincidiendo con las ideas expuestas por F. Klinge, en Der Rheumatismus de 1933, y con Rössle; a su vez el norteamericano H. Swift también se decantó por la etiopatogenia hiperérgica al propugnar la intervención de toxinas estreptocócicas, que serían producidas en los focos faríngeos por estreptococos hemolíticos o de otra estirpe, defendiendo, en Rheumatic fever de 1931, la hipótesis de la producción de una reacción de hipersensibilidad frente al estreptococo o a sus toxinas, y comunicando la obtención experimental de nódulos parecidos a los de Aschoff en animales sensibilizados, de forma análoga a como hicieron Clawson, Stettner, Gudzent que pensó que podía tratarse de la expresión de reacciones alérgicas condicionada por diferentes estímulos inespecíficos no infecciosos y endógenos, Rich que la conceptuó como una afección alérgica con diferencias reactivas individuales e innatas, Small y otros. Como exponente del auge que adquirió esta cuestión, debe destacarse que fue objeto de numerosas comunicaciones en el Congreso Reumático de Moscú de 1934, y que entre nosotros hubo autores estigmatizados por estas ideas, caso de C. Jiménez Díaz que en su trabajo, La alergia en el reumatismo. Conferencias sobre el reumatismo aparecido en Publicaciones del Ateneo de Internos de 1935, consideró fundamental la reacción

alérgica a gérmenes o sustancias proteínicas aunque no pudo constatar la existencia de reacciones específicas con las pruebas cutáneas, de E. Roda que en los años treinta sugirió la posibilidad etiopatogénica mixta alérgico-infecciosa cuestionando la presunta acción locogeneral del agente infeccioso, e incluso, del propio Marañón que en esta misma época admitió la existencia de este factor pero sin poder cuantificar su influencia. No obstante, durante estos años, hubo disparidad de criterios con respecto al papel desempeñado por esta presunta noxa, así numerosos investigadores mantuvieron que el intento de demostrar la formación de los nódulos de Aschoff por mecanismos alérgicos era erróneo, Bezançon lo atribuyó a una hipersensibilidad ante las toxinas del germen reumático, para Weintraub lo que había era una hipersensibilidad congénita, H. Brockman, J. Brill y J. Friedzee abogaron por la intervención de un mecanismo de autoinmunización, mientras que H. Negrete sugirió que la alergia sería un trastorno metabólico que conllevaría un déficit defensivo patente en el mesénquima, también creyeron en esta teoría González Suárez, y D. Duran Arrom y S. Gómez Jornet quienes defendieron la antigenicidad del estreptococo hemolítico A como catalizadora de una reacción mesenquimatosas, según manifestaron en un artículo sobre la carditis reumática, publicado en Gaceta Médica Española en el año 1950, al considerar sintéticamente que el nódulo de Aschoff constituía una reacción hiperérgica conjuntivo-mesenquimatosas frente a agresiones tóxico-microbianas o focales alérgicas; según la opinión sustentada por A. Gross, en los años cuarenta, se producirían reacciones hiperérgicas ante la antigenicidad bacteriana que eventualmente podrían concluir con un cuadro anérgico y la consiguiente sepsis, asentando estos fenómenos en el mesénquima tal y como refrendó G. Queraltó, además P.A. Cavelti y E. Cavelti sugirieron la posibilidad de la existencia de una autosensibilización orgánica a sustancias tisulares alteradas por mediación de la infección estreptocócica, y, ya en la década de los cincuenta, V. Wagner y V. Rejholec encontraron anticuerpos diversos para antígenos de tejido conjuntivo, cápsula articular, etc. En esta época, los partidarios de la etiopatogenia alérgica creyeron mayoritariamente que las lesiones de la fiebre reumática eran reacciones de hipersensibilidad a la endotoxina del estreptococo hemolítico, no obstante, en opinión de K. Stone, si bien las reacciones articulares de la fiebre reumática serían similares a las reacciones anafilácticas de la

enfermedad del suero, la sintomatología general sería diferente, y además los nódulos de Aschoff diferirían del fenómeno de Arthus; el anglosajón A.D. Long afirmó que existía una hipersensibilidad tuberculinoide ante los alérgenos estreptocócicos, como Ruiz Moreno que creyó en el significado alérgico de la reacción cutánea frente al estreptococo; H.S. Lawrence, en Streptococcal infections de 1954, aludió a la transmisión pasiva de la sensibilidad por vía parenteral a través de leucocitos de pacientes con fiebre reumática; para E. Conde Gargollo primaría la teoría basada en el trípode hipersensibilidad-terreno (herencia y constitución)-sepsis atenuada, mientras que en opinión de R. Verdú la patogenia reumatológica general sería de naturaleza hiperérgica. Por contraposición no faltaron los detractores de esta supuesta génesis alérgica, como el caso de Arteta que en las diecisiete lecciones mostró su escepticismo (8).

Tanto la noción finisecular decimonónica, defendida por Letamendi, sobre reactividad indeterminada orgánica a las noxas, en el sentido de una respuesta no concretada a una causa externa conocida pero de mecanismo ignoto, como las ideas etiopatogénicas inmunológicas sugeridas por Klinge, engarzan parcialmente con las investigaciones desarrolladas a mediados de nuestro siglo por Brockman y col, y por W.J. Kerr, en un trabajo en Annals of Internal Medicine de 1948, apuntando la intervención de un mecanismo inmunológico etiológico siguiendo la línea de pensamiento de Cavelti, quien sugirió la formación de autoanticuerpos secundariamente a un proceso desencadenado por el estreptococo hemolítico tras ensayar reacciones de aglutinación de partículas de colodión revestidas de extracto salino cardíaco; Glynn y Holborow atisbaron la posibilidad de que el estreptococo produjera autoanticuerpos con los elementos componentes normales del tejido conjuntivo; S. de Sèze y A. Ryckewaert admitieron, en Maladies des os et des articulations, que la hipótesis etiopatogénica más verosímil era la basada en una reacción autoinmunitaria particular frente a la infección estreptocócica faríngea, aduciendo las siguientes observaciones: hallazgo en el suero de los pacientes autoanticuerpos anticorazón, existencia de reactividad cruzada de anticuerpos estreptocócicos frente a estructuras cardíacas, e identificación de depósitos de gammaglobulinas y complemento cardíacos por métodos de inmunofluorescencia; en el año sesenta y dos, Kaplan y col descubrieron la antigenicidad cruzada entre los

componentes del estreptococo del grupo A y la fibra muscular cardíaca, corroborando la génesis autoinmune. En la actualidad, pese a que en opinión de J. Peret Riera no hay un modelo experimental para la fiebre reumática, se conceptúa la enfermedad como una afección autoinmune desencadenada por la invasión de estreptococos y mediada por la producción de anticuerpos del huésped que agreden a los propios tejidos orgánicos análogos en su comportamiento inmunológico a los antígenos (9).

La teoría infecciosa se basó en estudios bacteriológicos, anatomopatológicos y en la constatación de la transmisibilidad del proceso. A finales del siglo XIX, y gracias a la pujanza de la bacteriología, se conceptuó a la afección como una enfermedad infecciosa específica séptica, Friedländer abogó por un posible origen infeccioso, refutando las teorías humorales y nerviosas; F. Chvostek pensó en la acción de sustancias tóxicas por no encontrar bacterias en los exámenes de los fluidos orgánicos de los pacientes afectados de la enfermedad, y defendió la noción de septicemia atenuada involucrando etiopatogénicamente al estreptococo; Hueter, en Klinik der Gelenkrankheiten de 1876, concibió una teoría basada en el origen embólico infeccioso del reumatismo, que con posterioridad fue retomada por Krogius al defender que la afección cursaba con brotes septicémicos por pequeñas embolias virulentas; la naturaleza infecciosa de la enfermedad fue defendida por Saint Germain en su tesis de finales de siglo, cuando el supuesto agente infeccioso no se conocía. Se sugirieron ingentes posibilidades, así entre los partidarios de una génesis bacilar estuvieron Bodos, Achalme que pensó en un bacilo anaerobio, mycobacilo, del mismo modo que Lucatello, Melkich, Riesmann, etc., Chantemesse y Thiroloix que lo atribuyeron a anaerobios, agente ratificado por Triboulet y Coyon que aislaron un diplococo sanguíneo, para Rosenthal se trataría de un bacilo variedad del *perfringens* banal, mientras que Beaton y Walker lo atribuyeron al *micrococcus rheumaticus*; los partidarios del origen estreptocócico fueron numerosos, caso de Lion, Lucatello, Buday, Menzer que ya lo apuntó en un trabajo, a principios de nuestro siglo, sobre la etiología del reumatismo agudo en el que se mostró partidario de la intervención septicémica atenuada, y en Die Aetiologie des Akuten Gelenkrheumatismus de 1922, donde sustentó la idea de que la puerta de entrada del virus reumático eran las tonsilas, Krause, Bartel, Wassermann con su *estreptococcus corea*, Westphal, Litten, Malkoff, Lancefield,

Todd, Coombs, Triboulet, González Suárez, Cuatrecasas, etc., Nye y Waxelbaum pensaron en el origen estreptocócico por el frecuente hallazgo del tipo viridans en focos infecciosos de sujetos con la enfermedad tal y como publicaron en 1930, en The Journal of Experimental Medicine, A.D. Kaiser escribió, en el J.A.M.A. de 1934, un artículo en el que aludía a la positividad estadísticamente significativa de los tests cutáneos para la nucleoproteína del estreptococo hemolítico en niños afectos de infección reumática, y al frecuente precedente de tonsilitis, infecciones respiratorias, etc.; Lichtmann y Gross lo atribuyeron al estreptococo no hemolítico, mientras que pensaron en el viridans, Rosenow, Müller que no se limitó a valorar únicamente la localización amigdalara, Reye, Small que implicó al estreptococo cardioartríticos, Forkner, así como R.L. Cecil, E. Nichols y W.J. Stainsby, que a finales de los años veinte, fundamentaron esta etiología por hallazgos bacteriémicos y de gérmenes articulares en estos enfermos; la intervención de *diplococcus rheumaticus*, estreptococo no hemolítico, fue sugerida por F.J. Poynton y A. Paine en un trabajo de investigación, publicado en Lancet en 1900, al encontrar este germen en la sangre y el líquido sinovial de niños afectos de la enfermedad, los resultados de sus investigaciones sobre el tema aparecieron después en Researches on Rheumatism de 1913; también por Guyot al entronizarlo en la génesis genérica del artritis; en cuanto a Singer, cabe decir que en la década de los veinte, creyó que se trataba de un origen combinativo y pensó en la actuación de un estreptococo análogo al de la endocarditis lenta de Schottmüller. Para Veil los estreptococos pleomorfos, formas lábiles de Gundel o mutables al gusto de A. Gross, serían los responsables de casi todas las afecciones reumáticas; en este orden de ideas, fueron numerosos los investigadores anglosajones que admitieron una infección estreptocócica de evolución específica, reproduciendo experimentalmente la lesión del tejido conjuntivo mediante la inyección de gérmenes procedentes de productos patológicos a animales de laboratorio, verbigracia Poynton, Paine, Cecil, Nichols, Stainsby, Swift y Murphy, Rosenow que creyó en la génesis por un estreptococo específico, Birkhaug que hizo lo propio con un estreptococo toxigenus, Clawson, etc., pese a que con el transcurso del tiempo esta técnica de investigación fue mayoritariamente desechada.

R.W. Lovett y E.H. Nichols, a principios de siglo, no admitieron la

existencia de un microorganismo específico, sugiriendo que los supuestamente implicados pudieran tratarse de estreptococos modificados. Dawson, Boots, F. Coburn, en su obra de 1931 The factor of infection in the rheumatic state, defendieron que la intervención del estreptococo beta hemolítico requeriría una susceptibilidad del huésped, ratificándolo Coburn en trabajos posteriores, como el que hizo con R.H. Pauli para The Journal of Clinical Investigation en 1935, constatando que el título de antiestreptolisina de los pacientes estaba elevado durante el ataque; el mismo Coburn asoció patogénicamente la localización del estreptococo hemolítico en la faringe o su presencia en la escarlatina con la fiebre reumática, comprobando la imposibilidad de obtener la bacteria en los cultivos hechos con exudados nasofaríngeos de los pacientes por estar sobrepasada la infección primigenia. La relación entre la producción de la enfermedad y la presencia del estreptococo hemolítico del grupo A fue ampliamente estudiada entre los años treinta y cuarenta, por W.B. Whiting, C.A. Green, D. Hubble, W.R. Feasby, etc., llegándose a admitir por W.P. Holbrook y otros, a mitad de la centuria, su intervención en el desencadenamiento de la enfermedad pese a desconocerse el mecanismo de acción; Ch. LeRoy Steinberg, en Arthritis and rheumatism de 1954, se sumó a la opinión de que la enfermedad era el resultado de una complicación no supurativa de infecciones por estreptococo beta en individuos susceptibles; I. Severi, en una publicación presentada en 1955 en J.A.M.A., defendió la hipótesis de la actuación estreptocócica tras experimentar una modificación de tipo L; y J. Rodríguez Balanzat abogó por el papel etiopatogénico del estreptococo, en un artículo aparecido en 1957 en la Gaceta Médica Española. Por otra parte, aludieron al estreptococo moniliformis, Strajesko, tal y como comunicó en la Conferencia contra el Reumatismo celebrada en la Unión Soviética en 1933, Selbie y Schoen; Nye y Seegal encontraron en estos pacientes estreptococos no hemolíticos alfa y lambda sin lograr producir una patogenicidad experimental en conejos (10). Asimismo se arguyó la posibilidad de la mediación de diplococos (Leyden, Popoff y Walker, Herry, etc.) y de estafilococos (Bouchard, Hirschfeld, Triboulet, Gutman, Golscheider, Bonardi, Sahli para el que el reumatismo articular sería un cuadro atenuado piohémico, Singer, etc.); la supuesta intervención de varios gérmenes también fue defendida por Risak, Grocco que aludió a la colaboración del bacilo de Koch con el germen reumatógeno,

por Conta o el mismo Marañón que observaron la coexistencia de gérmenes con el agente responsable de la sífilis, no obstante para nuestro autor no es válida la hipótesis de la génesis tuberculosa del reumatismo cardioarticular. J. Cuatrecasas, en Nuevos puntos de vista sobre reumatismo cardioarticular de 1933, se decantó por una etiología plurimicrobiana con intervención de estreptococos, bacilo de Koch como ya habían indicado E. Löwenstein, C. Reitter, K. Amersbach, Maresch, Kahlmeter, Wallgreen, etc., coincidiendo con lo defendido por P. Carrasco Martínez, en Etiología y transmisibilidad del reumatismo poliarticular agudo de 1930, quien además de refutar la existencia de un germen específico opinó que la infección estaba mediada por el trinomio ambiente-individuo (constitución, herencia familiar, reactividad específica) -microbios, desempeñando el primero el papel de factores predisponentes. Gimena, en el año treinta, estudió un caso de endocarditis lenta maligna estafilocócica en una mujer de edad media que cursaba con algias articulares, y además con enfermedad mitral y aortitis, y que atribuyó a un hipotético foco amigdalár, encontrando en el estudio necrópsico nódulos de Aschoff cardíacos; Graeff habló de un reumatismo infeccioso específico, cuyo agente era aún desconocido, caracterizado por la formación de estos nódulos, opinión análoga a la sustentada por Marañón, en su primera fase productiva, que además desechó la posibilidad etiológica estreptocócica; mientras que para Levaditi la causa sería un estreptobacilo moniliforme transmisible por ratones; por otra parte, la intervención de los protozoarios fue sugerida por Clarke, Garretón Silva, siendo el más frecuentemente inculpado el plasmodio de Fiedler, a su vez, Cole, Schlesinger y col sugirieron una etiología por un agente parecido a los que producían la psitacosis.

En este contexto conceptual, Marañón afirma en 1921, en el Manual de Medicina interna:

"Ninguno de los resultados expuestos nos convencen en absoluto de que se haya descubierto el germen reumático. El hallazgo de cocos, que ha sido el más frecuente, se explica, de una parte por defectos de técnica (infección secundaria); de otra, porque se trata de asociaciones microbianas, análogas a las que explican la presencia del estreptococo en la escarlatina."

L. Krehl, en Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades internas de 1936, relacionó la idea de reumatoide o afección articular de causa infecciosa, en el sentir de C. Gerhardt, con el concepto de reumatismo articular agudo (11).

También cabe señalar que se supuso una génesis vírica, a guisa de ejemplo, Meyer a comienzos de nuestro siglo concibió la doctrina amigdalina del reumatismo, según la cual la amígdala sería la puerta de entrada del virus reumático, apuntando también la posible génesis por estafilococos o estreptococos; el nódulo de Aschoff fue interpretado por autores como Aschoff, Fahr, Graeff, Schottmüller, y numerosos miembros de la escuela francesa, como el producto específico tisular producido por el virus reúma. Danielopolu sugirió una producción mixta estreptocócico-viral, e hizo publicaciones sobre el tema como la de 1914 en La Presse Médicale, "Recherches sur l'étiologie du rhumatisme articulaire aigu"; en los años veinte, F. Bezançon y M. Pierre-Weil fueron partidarios de la hipótesis de la mediación de un ultravirus reumático cardiotropo, como se deduce de su trabajo de 1928 aparecido en Lancet, con el título "The Rheumatic Disease"; otros autores la mantuvieron también, caso de Barnard, Coles que describió la existencia de supuestos corpúsculos víricos en frotis de líquido pericárdico y articular, B. Schlesinger, A.G. Signy, Kruse, C.R. Amies y J.E. Barnard que publicaron un artículo en Lancet, en el año treinta y cinco, titulado: "Etiology of Acute Rheumatism: Experimental Evidence of a Virus as the Causal Agent", admitiendo junto con Watson la posible existencia de una invasión previa estreptocócica que ulteriormente facilitaría la vírica.

De esta forma se llegó a la difusión de la idea de que una infección viral latente, que perdería su equilibrio con el huésped ante ciertos estímulos (resfriado común, faringitis aguda, shock emocional, parto, etc.) desencadenaría el cuadro de la fiebre reumática.

A caballo entre las teorías alérgica e infecciosa aparece la focal, a la que se refiere Marañón cuando escribe sobre la patología de Las Hurdes en la década de los años veinte, diciendo que son muy frecuentes los estados reumáticos (agudo, subagudo y crónico) y sugiere que pudiera tratarse de reumatismos infecciosos de origen focal, bucal, como también hace en su trabajo El bocio y el cretinismo en España de 1927. Mientras que E. Roda, en los años treinta, manifestó que no se podía

asegurar si las amígdalas eran siempre la puerta de entrada de la infección, o si simplemente constitúan otra estructura más afectada, en el libro de Müller-Seifert, Manual de exploración clínica y de diagnóstico médico de 1930, se admitió la afección primaria amigdalar y la posible relación con septicemias, y Grumbach abogó por el origen focal séptico (bucofaríngeo, etc.) que sería el punto de partida de la diseminación hemática y linfática del estreptococo; para C. Jiménez Díaz la enfermedad tendría un indudable origen infeccioso sin decantarse por la intervención o no de un germen específico, pero atribuyendo cierto papel al estreptococo, y admitiendo su posible reactivación por la mediación paralérgica debida a los productos de focos infectivos que facilitarían la actuación del supuesto germen etiológico específico; estando en sintonía con lo expuesto por E. Roda, que durante los años treinta hizo estudios bacteriológicos valorando especialmente el papel del foco amigdalar, inclinándose por la hipótesis etiopatogénica mixta infecto-alérgica, postulada por Klinge; posteriormente, M. Jiménez Quesada, en Nuevas orientaciones en la Patología y Clínica Otorrinolaringológica de 1951, se mostró asimismo partidario de la teoría primoinfecciosa amígdalopalatina y de la ulterior formación del chancro reumático. En contraposición, hubo actitudes dispares, A. Fischer sugirió, en los años treinta, la posibilidad de que no se tratara de un reumatismo específico sino de un reumatoide de etiología conocida, rechazando la idea de que los focos inflamatorios crónicos amigdalinos, dentarios, etc., fueran la puerta de entrada de la afección, Trías de Bes, A. Duque Sampayo, etc., refutaron el origen focal amigdalino de la enfermedad, sin negar el papel desempeñado por la amígdala como puerta de entrada; por su parte, en el año sesenta, J. Rotés-Querol y D. Roig-Escofet comunicaron sus hallazgos de focos infecciosos, considerando que la activación de éstos podría determinar el inicio o la exacerbación de la sintomatología articular, pero no influir sobre el curso evolutivo final.

E. Vaubel, en Reumatismo articular agudo (fiebre reumática) de 1941, no negó la posibilidad infecciosa y dio gran valor a la capacidad de reacción tisular (12).

Cuatrecasas, tomó un posicionamiento ecléctico, se limitó especialmente a sintetizar las teorías patogénicas que regían las manifestaciones articulares de los

reumatismos infecciosos, deslindando entre las metastásicas bacterianas regidas por una hipotética apetencia especial del germen y/o una predisposición orgánica individual (coincidiendo con Rosenow, Haden, Schottmüller, Weintraub que atribuyó esta artrotopía a trastornos bioquímicos profundos), tóxicas o alérgicas guiadas por una sensibilidad individual (Rolleston, Bezançon, Graeff) y mixtas; situándose en una línea de pensamiento análoga a la D.A. Long, en Annals of the Rheumatic Diseases de 1954, donde adoptó una postura intermedia al admitir que a la lesión colágena final se podría llegar por diferentes vías (bacteriana, alérgica, nutritiva, hormonal).

En otro orden de hechos, los norteamericanos Swift y Coburn, entre otros, creyeron encontrar una conexión entre la sintomatología articular y la edad, de manera que con el aumento de ésta aparecían manifestaciones articulares más floridas, y O. Damsch vertió unas ideas similares a las marañonianas en lo referente a que la localización prefente articular se debería a que ésta constituía un locus minoris resistentiae favorecido por la actuación de diversas noxas (traumáticas, vasculares, meteorológicas, etc.) (13).

Una teoría etiopatogénica añeja fue la basada en la existencia de un hipotético disturbio metabólico, así en el siglo XVIII, se correlacionó la génesis del reumatismo con una acrimonia sanguínea, caso de Van Swieten, Baynard, etc., y durante el XIX, sobre todo autores británicos postularon la hipótesis de una hiperproducción de ácido láctico, destacando las aportaciones de Fuller, Prout, Williams en Principles of Medicine de 1856, y Todd. Los factores alimenticios fueron invocados por Lewy como predisponentes, para él la carencia de sales y vitaminas, o el exceso de grasa alimentaria conducente a un estado acidótico, condicionaban la aparición de la enfermedad; siguiendo este hilo conductor, en 1933 Kerr creyó que se producían formaciones análogas al nódulo de Aschoff en casos de avitaminosis C, lo que justificaría el aumento de la incidencia de la enfermedad en invierno cuando esta ingestión vitamínica era menor, J.F. Rinehart, C.L. Connor y S.R. Mettier publicaron al año siguiente, en el The Journal of Experimental Medicine de Nueva York, un trabajo sobre las similitudes entre el escorbuto experimental asociado con infección y la fiebre reumática, constatando que en las cobayas la combinación de escorbuto crónico con infecciones por beta estreptococos podría producir artropatías análogas a las de la

fiebre reumática, y Rinehart prosiguió en los años cuarenta los estudios sobre esta línea de investigación; abundando en la influencia vitamínica sus coetáneos, J. Schwartzman, D. Dragutsky y G. Rook interconexionaron el déficit de la B 6 con la génesis coreica, y también se involucraron las deficiencias de las A y D, y de los minerales calcio y fósforo.

Durante las dos primeras décadas de nuestra centuria fueron invocados los trastornos metabólico-endocrinos, parcialmente derivados del concepto de los retardos nutritivos de Bouchard, por autores como Widal, V. Hutinel, P. Lereboullet, etc. Marañón en una sesión celebrada en febrero de 1928, en el Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, manifiesta que la supuesta frecuencia de lesiones del tiroides en el reumatismo poliarticular agudo no la había ratificado en su experiencia clínica, rechazando lo argüido por Roger y M. Garnier al ensalzar la reacción tiroidea defensiva en las enfermedades infecciosas, y por Marcel, Vincent, Sergent, Berbunhay al creer constatar una elevada frecuencia de esta afección en los antecedentes de pacientes basedowianos, y coincidiendo con J. Bauer cuando refutó las observaciones de Acchioté sobre la existencia de interrelación hipotiroidismo-poliartritis reumática aguda. Duque y López Morales constataron, en un artículo titulado: "La tiroidina en el reumatismo poliarticular agudo", publicado en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades el año 1928, que si se daban juntos esta afección y un metabolismo basal bajo se obtenía una notoria acción favorable con la saliciloterapia, por su parte, Pringle comunicó, en un trabajo aparecido el mismo año en The British Medical Journal, que la administración de tiroidina era conveniente en la terapéutica de la enfermedad; N. Pende, en Endocrinología, patología y clínica de los órganos de secreción interna de 1937, manifestó que algunas anomalías endocrinas ocasionaban la formación de un terreno de elección para el desarrollo del reumatismo articular agudo infeccioso, verbigracia la insuficiencia tiroidea, produciendo una receptividad del organismo para los gérmenes responsables mediada por reacciones inmunitarias deficientes, con lo que coincidió con la noción de Vincent de que los gérmenes del reumatismo tenían una afinidad electiva trópica por el tiroides deducida de la observación de la frecuente aparición de estrumitis infecciosas agudas durante la poliartitis aguda. Por otra parte, en los años veinte, Cumberbach mencionó la

existencia de una predisposición a padecer la enfermedad en caso de insuficiencia ovárica, y Bonarino observó la presencia de trastornos genitales en el reumatismo poliarticular agudo, tal y como escribió en La Prensa Médica Argentina, en el veintiocho. En trabajos de coetáneos de A. Duque se mantuvo que existía una conexión entre el biotipo leptosómico (asténico, giganteoide, eunucoide) y la afectación valvular aórtica, así como entre el pícnico, o personas de hábito infantil, y la valvulopatía mitral; profundizando en esta línea de investigación con J.M. López Morales y J.M. Pardo, en una sesión clínica celebrada en el Instituto de Patología Médica en noviembre del treinta y dos, donde comunicaron que habían hallado una asociación entre factores constitucionales y endocrinos que interferiría tanto en la prevalencia como en la evolución de la enfermedad reumática, de forma similar a como hicieron en la comunicación presentada al III Congreso Internacional de Reumatismo en 1932.

Asimismo, este papel de la glándula tiroidea y la influencia del factor hipogenital como predisponente y condicionante de la evolución tórpida, sobre todo en el sexo femenino, fue resaltado por A. Duque, J.M. Pardo Urdapilleta y J. López Morales en 1933 en Anales de Medicina Interna, valorando también la influencia negativa del déficit de increción tiroidea, en lo referente a la aparición de recidivas y complicaciones, así como el papel desempeñado por la impronta constitucional especialmente notoria en hipoplásicos y asténicos, y concluyendo que en la transmisión familiar el proceso infeccioso lo padecían los descendientes con una constitución similar a la de los ascendientes; con lo que engarzaron con las ideas mantenidas por autores tan diversos como Wiesel durante la segunda década del siglo, J. Bauer, en Konstitutionelle Disposition zu Inneren Krankheiten de 1924, G. Piccoli, en el trabajo publicado en 1931 en Endocrinologia e Patologia Constitutionale, basadas en la relación de la enfermedad con la existencia de un estado de hipoevolución mesenquimal, y H. Gunther al creer que había un nexo unitario en el trinomio sexo-constitución-topografía valvulopática.

Marañón, en lo que atañe a la influencia del tiroides en las afecciones infecciosas, experimenta una evolución conceptual diacrónica en su primera fase reumatológica, así en los años veinte afirma que la frecuencia de infecciones focales bucales y la prevalencia de poliartritis en regiones bociosas es importante,

recomendando en muchas ocasiones la modificación del terreno endocrino para obtener una evolución positiva del cuadro febril, y en Enfermedades del tiroides de 1930, afirma que hay una disminución del número de hipertiroideos entre los afectos de reumatismo poliarticular, mientras que en el año treinta y siete, da varias conferencias en Sao Paulo, París, etc., sobre el papel del tiroides en la evolución de las infecciones, publicadas en Progrès Médical y en separatas independientes, en las que conviene que el estado de insuficiencia tiroidea conlleva una resistencia antiinfecciosa, produciéndose la situación inversa en el caso opuesto, lo que le lleva a proponer un índice de resistencia contra las infecciones basado en los valores hipercolesterolémicos e hipometabólicos hipotiroideos; hilvanando con estas ideas, A. Duque Sampayo y J. Cubillo publicaron, en el Boletín del Instituto de Patología Médica del año cuarenta y siete, un artículo sobre reumatismo familiar en el que concluyeron que el reumatismo cardioarticular familiar estaría supeditado al trípode: germen específico desconocido, edad de aparición propicia y factor constitucional hipoevolutivo, coincidiendo con las ideas de Rolly y de Marañón quien, en un discurso en la Real Academia Nacional de Medicina en 1951, ratifica su idea de que las influencias hormonales pueden decidir la aparición y evolución de enfermedades infecciosas reumáticas (14).

Por otra parte, H. Selye mantuvo la hipótesis de un fallo en la reactividad hipófiso-suprarrenal ante la infección estreptocócica, a raíz de las deducciones dimanadas de las experiencias con inyecciones de altas dosis de acetato de desoxicorticosterona en ratas, y la supuesta producción de artritis agudas y de miocarditis. A mediados de siglo, y tras los descubrimientos córtico-hormonales de Hench y otros, se concibió la noción de enfermedad del colágeno, entre las que se encontraría la fiebre reumática; no obstante, para autores como A. Schüller, los intentos de encontrar una relación causa-efecto entre la increción adrenocortical y la fiebre reumática fueron anodinos, por lo que no se podía inferir que la influencia hormonal fuera determinante en el desarrollo de la enfermedad (15).

En lo que respecta a la asociación etiológica entre corea y reumatismo poliarticular agudo, debe decirse que procede de autores decimonónicos como Todd, Wilson, G. Sée, Kirkes, etc. También conviene mencionar que ya en nuestra centuria, Pelfort publicó un artículo, en Archivos Latinoamericanos de Pediatría en 1914, en el

que relacionó el corea y el reumatismo, y que Wilson y Preece estuvieron entre los defensores de la génesis infecciosa cardioarticular coreica.

II.4. EPIDEMIOLOGÍA:

Durante el siglo XVIII, y a mediados del siglo XIX, se describieron epidemias de fiebre reumática en ciudades centroeuropeas, por parte de Lebert, Warrentrap, etc., posteriormente, en el período finisecular decimonónico, se observó que una angina podía preceder frecuentemente las crisis reumáticas, y Feltkamp describió un brote hospitalario; a inicios del siglo XX, ratificaron esta contingencia Monnière, Meyer, Talahon, etc., siendo durante la primera guerra mundial cuando H. Grenet demostró la contagiosidad directa de la enfermedad, constatándolo en publicaciones como la de La Semaine des Hôpitaux de Paris de 1927, "Remarques sur le Rhumatisme articulaire aigu. Contagiosité et Troubles digestifs", y posteriormente en La maladie de Bouillaud de 1949, observaciones corroboradas por G. Andrieu en "Considerations sur une épidémie de rhumatisme articulaire aigu", aparecido en Toulouse Médical ese mismo año. El anglosajón Newsholme, a finales del siglo XIX, creyó haber encontrado un ritmo multianual supuestamente debido a la aparición de brotes epidémicos sucesivos, citando la existencia de factores predisponentes meteorológico-estacionales-sociológicos, por su lado Dufour creyó que el mecanismo de transmisión sería hídrico, habiéndose mantenido asimismo hipótesis tan dispares como la de Clarke para quien serían las pulgas, del hombre y de las ratas, el vector del protozooario causante de la enfermedad. O. Josue, Danielopolu, Lian y otros, consideraron de importancia el papel epidemiológico de las formas larvadas de reumatismo, verbigracia de los pequeños trastornos cardíacos (miocarditis leves, arritmias, "corazones irritables", etc.). En cuanto al contagio intrafamiliar se refiere, fue especialmente propugnado a partir de los años veinte, cabiendo mencionar las

observaciones de St. Lawrence, Faulkner y White, Bezançon y Weil, Poynton, etc.; en la siguiente década, las de Duque, López Morales y Lafuente, y en los cuarenta, las de Wilson, Paul, Read, Gaud, O. Damsch que citó sus característica endemo-epidémicas, etc.; A. Duque Sampayo, en la segunda etapa productiva reumatológica marañoniana, comunicó haber hallado un 32,9% de casos en los que se afectaban varias personas de la misma familia, constatando su contagiosidad.

Marañón, en el Manual de Medicina interna de 1921, distingue la existencia de causas determinantes (bacteriológicas) y predisponentes (meteorológico-geográficas, relacionadas con la filiación del paciente, agentes físicos, traumatismos, influencias neurológicas, artritis y herencia); posicionándose en una corriente de pensamiento de amplia aceptación entre sus contemporáneos, así los factores meteorológicos que habían sido valorados tradicionalmente, fueron ensalzados por M. Greenwood y T. Thompson, en un trabajo aparecido en Journ. Hyg. en el año 1907, titulado "On the Meteorological Factors in the Etiology of Acute Rheumatism"; E. Suñer y Ordóñez, pensó que para producirse la génesis de la enfermedad era preciso además del germen causante la intervención de unas condiciones predisponentes (artritis, estado diatésico) y otras ocasionales (climatometeorológicas, traumáticas); A. v. Domarus, en el Manual Práctico de Medicina Interna de 1930, valoró la influencia de noxas reumáticas ambientales, traumáticas, etc.; C. Jiménez Díaz sistematizó las circunstancias que contribuirían a cronificar la evolución de la enfermedad, en factores causales (infección causal, influencias constitucionales y endocrinovegetativas), y desencadenantes (actividad de la infección causal, influencia paralérgica mediada por otras infecciones focales, condiciones meteorológicas, etc.), que en conjunto actuarían sobre la reactividad hiperérgica mesenquimatosas modelando la clínica de la enfermedad reumática; W.S.C. Copeman, en trabajos publicados en la década de los cuarenta, concluyó que entre los factores predisponentes, que desempeñarían un papel importante en la contagiosidad del proceso, había que destacar los físicos (frío, humedad, fatiga); W.P. Holbrook, en Artritis y estados afines de 1956, subrayó la influencia de diversas circunstancias que predisponían al padecimiento de la afección: geografía y clima (templados), estación (invierno-primavera), ambiente sociológico e higiénico (clases pobres), sustrato heredo-familiar-constitucional (con datos inconcluyentes), y edad

(infancia), mientras que Horder y E.G.L. Bywaters afirmaron que los factores determinantes de la enfermedad eran la exposición a infecciones repetidas con tipos distintos de estreptococos hemolíticos del grupo A, junto con la predisposición familiar y el condicionamiento ambiental (16).

La existencia previa de infecciones respiratorias de vías altas, fue constatada por numerosos estudiosos, desde las observaciones iniciales hechas por Haig-Brown, en el período decimonónico finisecular, sobre la interrelación amigdalitis-fiebre reumática, fueron proliferando estas descripciones especialmente en los años treinta; Weber, en la década de los veinte, hizo hincapié en las rinofaringitis, y su coetáneo Kovaes observó lo propio con las amigdalitis; asimismo, H. McCulloch y E. Irvine-Jones en un trabajo, publicado en Am. J. Dis. Child. en 1929, sobre el papel de la infección en niños reumáticos, dedujeron que con frecuencia una infección del tracto respiratorio superior precedía a la recrudescencia de un proceso reumático. En las primeras décadas de nuestra centuria, Jochmann consideró que hasta el 80 % de los casos de la enfermedad cursaban con anginas iniciales; coetáneos suyos como Fiessinger, Theresen, etc., creyeron en la posibilidad de un contagio indirecto, así como la influencia de factores meteorológicos e higiénicos; la contagiosidad de esta enfermedad también fue estudiada y defendida por Stoll, Lancereaux, C. de Gassicourt, Bezançon, M.P. Weil, etc. En cuanto a la escarlatina, su asociación con el reumatismo fue valorada por Jiménez Díaz, y por Pribram quien consideró que tanto ésta como la amigdalitis eran factores que influían en la génesis y evolución del reumatismo articular agudo; no obstante, los anglosajones Coburn y Sheldon no ratificaron estas ideas al tener dificultades para aislar el estreptococo hemolítico tanto en la etapa inicial como en la evolutiva de la enfermedad. Para Wirth los portadores de estreptococos hemolíticos faríngeos patológicos, constituirían un vector que mediaría y determinaría la diferencia entre la mera amigdalitis y la infección reumática.

Por otra parte, en 1922, W. Saint Lawrence dio a conocer una publicación en J.A.M.A., "The Family Association of Cardiac Disease, Acute Rheumatic Fever and Chorea: A Study of One Hundred Families", en la que estudió casos familiares de presentación de fiebre reumática que cursaban con afectación cardíaca y corea; mientras que Pirquet afirmó, en el año 1929 en Wiener klinik Wochenschrift,

que el corea y la enfermedad reumática eran propias de la edad juvenil, coincidiendo con E. Nobel.

La noción de contagiosidad se constituyó en una piedra angular en el estudio etiológico-epidemiológico de la enfermedad, no estando exenta de controversias, siendo sustentada entre los años veinte y treinta por numerosos autores, baste señalar a Gassicourt, Goodhart, Rolly, al propio Marañón que de forma implícita y genérica ya había publicado trabajos en los que se refería a la lucha epidemiológica, así como a A. Duque Sampayo y J.M. López Morales en un artículo publicado en Los Progresos de la Clínica en 1931, opinando que la enfermedad tenía una génesis infecciosa específica aún desconocida como defendieron Aschoff, Schottmüller, etc., ratificándolo el mismo Duque en las Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, pero por contrapartida esta circunstancia no fue admitida por estudiosos del tema como A. v. Domarus y Müller-Seifert. Los susodichos A. Duque Sampayo y J.M. López Morales, hicieron diversos trabajos sobre la transmisibilidad de la afección, estudiando enfermos del Servicio de Patología Médica de Marañón observaron que la infección reumática ocupaba un lugar prioritario en la génesis de cardiopatías, y concluyeron que la contagiosidad del reumatismo poliarticular se producía directamente, aún cuando afirmaron que tanto el agente productor como su mecanismo de actuación eran ignotos, mostrándose partidarios de la puerta de entrada rinofaringoamigdalár, subestimando la intervención de agentes externos (clima, terreno, habitación, etc.), y valorando el papel del estado funcional de las glándulas endocrinas, sobre todo de la acción deletérea de la insuficiencia tiroidea y genital; fruto del interés por el estado de esta cuestión, Marañón junto con A. Duque y J. López Morales presenta una comunicación en el IIIe Congrès International du Rhumatisme celebrado en 1932 en París, titulada "Contagiosité du rhumatisme polyarticulaire", en la que refiere un caso epidémico en una localidad albaceteña que cursó con corea ocasionalmente complicada con alteraciones articulares. En otro orden de ideas, nuestro autor, en contraposición con Rolly, considera que es más frecuente la presentación de cardiopatías reumáticas en las mujeres (54,6 % de los casos), y que el reumatismo poliarticular se transmite en una tercera parte de los casos por contagios familiares, amén de los epidémicos descritos por Grenet, añadiendo que la vía de transmisión es la rinofaríngea, y conceptuando al

corea como una manifestación encefálica no articular de la enfermedad.

Carrasco Martínez abogó por la no existencia de contagiosidad de la afección y consideró que en España la prevalencia era inferior a la de otros países europeos, así como el número de las complicaciones cardíacas, discrepando de lo mantenido por sus coetáneos Duque Sampayo y López Morales, que fueron los que realizaron el primer estudio científico sobre la morbilidad de la enfermedad en España, en el artículo "Etiología y transmisibilidad del reumatismo poliarticular", aparecido en Los Progresos de la Clínica en 1931; Duque, López Morales y Lafuente afirmaron en un trabajo, publicado en el año 1936 en Anales de Medicina Interna, con el título de "Concepto actual del reumatismo cardioarticular", que entre los factores predisponentes había que señalar las condiciones de pobreza social, el estado funcional endocrino vegetativo y la constitución, aspecto éste al que le dedicaron atención especial en investigaciones realizadas en el Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, encontrando que en más de un 60% de los casos el reumatismo afectaba a pacientes constitucionalmente hipoevolutivos, asténicos e hipoplásicos. En 1933, Lafuente, Duque y López Morales expusieron, en otra sesión del Instituto, la existencia de una situación de transmisibilidad familiar del reumatismo cardioarticular que afectaba a individuos de constitución asténica, hipoplásica e infantil, y observaron la aparición de valvulopatías mitrales en los afectos de lesión poliarticular o coreica, refrendando, posteriormente, estas conclusiones de la existencia de una situación predisponente minusvalorativa física (dependiente de los tejidos mesenquimatosos o por extensión de la constitución general, según Wiesel, von Conta, Hammerschlag, Kretz, Jones, Berger, Ludewig, etc.), en las comunicaciones presentadas en el III Congreso Internacional contra el Reumatismo celebrado en París en 1932, en el Congreso de Moscú del 1934, y en artículos de revistas (17).

Marañón, en sus once lecciones, otorga gran relevancia a la contagiosidad de la enfermedad, realzando el valor de las publicaciones de Duque y López Morales en Los Progresos de la Clínica, así como el de su comunicación en colaboración en el III Congreso Internacional contra el Reumatismo, amén de los trabajos del norteamericano Paul y otros; para nuestro autor en un 60% de los casos padecen también la enfermedad familiares o cohabitantes del enfermo, afirmando:

"a) Todo cardíaco con antecedentes familiares reumáticos o coreicos o reiteradamente anginosos debe ser sospechado de reumatismo cardioarticular, aun cuando sus síntomas articulares no existan o hayan pasado inadvertidos.

b) Todo reumático cardioarticular debe ser considerado como contagioso para los que conviven con él."

"c) Todo reumático cardiovascular debe ser considerado como enfermo aun en los períodos de ausencia de sus síntomas, y debe, por tanto, ser tratado periódicamente." (18)

En las Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, A. Duque afirmó que la enfermedad se propagaba casi exclusivamente por contacto directo, siendo la rinofaringe la estructura anatómica responsable, al tiempo que se necesitarían unas condiciones específicas por parte del organismo receptor, y negó su supuesto carácter familiar, de forma análoga a como hicieron I. Georges y Delay. Ulteriormente, S. de Sèze y A. Ryckewaert constataron, en su Maladies des os et des articulations, que el mecanismo por el que la infección estreptocócica podía determinar una fiebre reumática era desconocido, corroborando que la angina estreptocócica era la causante del contagio.

Marañón, en su Manual de diagnóstico etiológico del año 1946, afirma que la presentación de esta artropatía exógeno-infecciosa, en casos de anginas y corea, se da de preferencia en ambientes socioeconómicos ricos; y en Crítica de la Medicina Dogmática de 1950, incluye al reumatismo infeccioso entre las enfermedades actuales, indicando que la psicología de los pacientes no conlleva una diferenciación respecto del tipo medio de la población, precisando en La Presse Médicale que esta afección tiende a desaparecer con el transcurso del tiempo.

Hilvanando con lo expresado hasta ahora, puede decirse, parafraseando a O. Loudet, que nuestro autor emplea el método biográfico y valora el período preclínico patogénico del paciente, lo que constituye un valioso instrumento de trabajo epidemiológico para el estudio de la patología en general (19).

Para Lemon, que sugirió la posibilidad de la transmisión experimental

por vía endovenosa, el portador crónico nasal de estreptococos hemolíticos era el más peligroso en la cadena epidemiológico-contagiosa infantil; por su parte, a mediados de siglo, S.D. Rubbo y M. Benjamin opinaron que la transmisión estreptocócica se producía prioritariamente por contacto manual, más que a través de las partículas de polvo y las gotas de saliva, y S. de Sèze afirmó que la promiscuidad de las clases pobres facilitaba la transmisión de la infección estreptocócica.

Rolly, en Der akute Gelenkrheumatismus de 1920, destacó la elevada incidencia y prevalencia de la enfermedad en la infancia, E. Suñer fijó la máxima prevalencia entre los 10-15 años de edad; M.G. Wilson, C. Lingg y G. Croxford publicaron un trabajo, en American Heart Journal en el año veintiocho, sobre la tonsilectomía y su relación con la prevención de la enfermedad cardíaca reumática, en el que además comprobaron que las manifestaciones reumáticas eran más frecuentes en muchachas que en chicos, en la proporción de 3/2; O. Steinbrocker afirmó, en los años cuarenta, que el 75% de los casos aparecía entre los 5 y 30 años de edad, así como que las mujeres eran algo más susceptibles de padecerla que los hombres, mientras que Copeman encontró que un 85% de los casos se encontraban entre los 5 y 15 años de edad, con mayor prevalencia en los niños de clases sociales bajas. En investigaciones realizadas por autores anglosajones, a mediados de siglo, se observó una incidencia de fiebre reumática por faringitis estreptocócica epidémica de un 2,8 %, en campos de entrenamiento de reclutas norteamericanos, y con el devenir del tiempo tanto la frecuencia como la gravedad de la enfermedad han caído muy notoriamente en los países desarrollados (20).

Para Coburn, Holbrook, etc., existía una interrelación geográfica entre la existencia del estreptococo en faringe y la fiebre reumática; el propio Coburn, que ya había hecho estudios sobre el papel desempeñado por la infección durante los años treinta, publicó un estudio con D.C. Young, The Epidemiology of Hemolytic Streptococcus en 1949, donde analizaron el factor infeccioso en el estado reumático.

Dentro del concepto de Medicina Social, cabe mencionar la alusión a enfermedades de estas características hecha por Grotjahn, en 1911 en Soziale Pathologie, y citada posteriormente por G. Rosen; R. Hutchinson, en el primer cuarto de nuestro siglo, conceptuó la enfermedad como propia de las clases trabajadoras. Se

observó que la prevalencia era mayor en la infancia, sobre todo en las clases modestas (hacinamiento, menor higiene, déficit alimentario), para Ch. LeRoy Steinberg el hacinamiento y las malas condiciones de vida facilitaban el aumento de frecuencia de las infecciones estreptocócicas, de los ataques de fiebre reumática, así como la transmisión del estreptococo beta hemolítico que se produciría interpersonalmente, por contacto directo o por polvo contaminado (21).

Se comprobó que la prevalencia era mayor en los países templados y fríos, así, a mediados de nuestra centuria, los anglosajones Paul y Sampson observaron mayor frecuencia en los climas húmedos y fríos; como consecuencia de la disparidad de criterios referentes a la contagiosidad o no de la enfermedad, se valoró la influencia genética del factor familiar, caso de Wilson, que asimismo consideró la importancia del hacinamiento, de Rammelkamp y col que abogaron por la existencia de una susceptibilidad hereditaria, llegándose incluso a sugerir la presencia de una disminución en la concentración sérica del inhibidor hialuronidásico inespecífico. Para A. Duque Sampayo habría una correlación de la incidencia de la enfermedad con las estaciones, siendo más notorios a mediados de otoño, finales del invierno y comienzos de la primavera.

La trascendencia médico-socio-económico-sanitaria de la morbimortalidad por cardiopatías en general, y por las inherentes al reumatismo cardioarticular en particular, fue ampliamente estudiada por Stone, Duque, etc.; en los años cuarenta se la consideraba como la causa de cardiopatías más importante, y como botón de muestra de la trascendencia de esta situación, el Comité para la Prevención de la Fiebre Reumática de la American Heart Association hizo unas recomendaciones preventivas en 1953 (22).

En relación con el corea, Cheadle, en el período decimonónico finisecular, observó su estrecha interrelación clínica con el reumatismo juvenil; para W.L. Bruetsch, en la década de los cuarenta, un 5% de los pacientes de hospitales mentales padecerían una enfermedad cerebral y cardíaca reumática, con una proporción hombre/mujer de 1/3; la existencia de factores precipitantes psicoemocionales para el ataque coreico, fue defendida por su coetáneo R.L. Jackson.

A finales de los años cincuenta, G. Neri-Serneri y V. Bartolí estudiaron

las relaciones entre fiebre reumática, artritis reumatoide y artrosis, concluyendo que no existía entre ellos un nexo estadísticamente significativo.

II.5. CLASIFICACIÓN:

*Fue tal la profusión de investigaciones científicas relacionadas con la enfermedad en general, y la nosotaxia en particular, que he de limitarme a citar las más relevantes en este tema: J.M. Charcot, en sus Lecciones clínicas sobre las enfermedades de los viejos y las enfermedades crónicas de 1883, citó la existencia de dos variedades de reumatismo articular agudo, de una parte la *rheumatic fever* de los ingleses, y de otra el reumatismo articular subagudo de Garrod y Copland, o también llamado capsular por Mac Leod.*

El boom de conocimientos que conllevó el estudio de la enfermedad, produjo la eclosión de la aparición de hipotéticas nuevas modalidades clínicas, así, ya en nuestra centuria, Kuryrin creyó haber independizado una forma clínica que denominó reumatismo cardioarticular ambulatorio, que equivaldría al reumatismo cardíaco primitivo sin sintomatología infecciosa, entidad también estudiada por Talalajew que hizo una nosotaxia anatomopatológica, distinguiendo las modalidades: clásica o poliarticular, cardíaca, ambulatoria con afectación del aparato cardiovascular, miocárdica sin endocarditis; Klinge con criterio similar deslindó entre: poliartrítica, visceral y periférica o enfermedad aislada del aparato locomotor; Libman desde una base clínica distinguió entre las variedades artrítica, gastrointestinal, pulmonar y tifoidea; mientras que Vaubel prefirió la simplificación y la diferenciación clínica entre la modalidad artrítica y la cardiovascular. En función de las leyes de coincidencia y no coincidencia de Bouillaud, se podría diferenciar, en el primer caso, una modalidad de reumatismo articular agudo, violento, generalizado, y en el segundo, una variedad aguda, ligera, parcial y apirética, según dedujo E. Suñer y Ordóñez, en el primer cuarto de nuestro siglo, bebiendo en la tradición decimonónica. Para G. Mouriquand

y P. Michel, en el Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée de 1922, esta enfermedad podía cursar con manifestaciones crónicas, especialmente en los bociosos, según observaron Weil y Mouriquand, constituyendo una variedad que se caracterizaría por el predominio de las alteraciones del sistema fibroso, la aparición frecuente de cardiopatías y el pronóstico benigno, contrastando con la intensidad y la rapidez de aparición de las deformaciones; su coetáneo F. Gudzent, desglosó, siguiendo a Hoffa y Wollenberg, la existencia de un reumatismo articular crónico secundario, con la peculiaridad de que desde un punto de vista anatomopatológico primero se produciría una sinovitis y secundariamente se afectaría el cartilago, en el que incluyó las inflamaciones crónico-deformantes articulares subsiguientes a un ataque de reumatismo articular agudo, caracterizándolas por tener afectación juvenil, con curso exudativo y doloroso generalmente con exacerbación febril y susceptible de afectar a toda clase de articulaciones; en su opinión podrían producirse lesiones irreparables sinovio-cartilaginosas, que podían llegar a ser anquilosantes, y también indexó entre las modalidades de la enfermedad, las formas crónicas del reumatismo nudoso, estudiadas por Frank, Zwig, His, etc.

Siguiendo este hilo conductor, el reumatismo poliarticular crónico, secundario al agudo, también fue estudiado por autores españoles, como A. Ferrer Cagigal y B. Perpiña Robert, quienes destacaron la existencia de lesiones cardiovasculares e iritis, observando una escasa tendencia a la deformación, ataques frecuentes de curso centrífugo, y lesiones radiológicas preferentemente capsulares. Autores norteamericanos y alemanes concibieron la existencia de equivalentes de la infección cardioarticular larvada, destacando las lesiones cutáneas (púrpura reumática, nudosidades reumáticas de Jaccoud y Meynet, eritema nudoso, peliosis reumática, eritema marginado en placas discoideas) y otras algias del aparato locomotor (dolores de crecimiento, tortícolis, artralgias no inflamatorias erráticas, etc.) (23).

En cuanto a F. Bezançon y A. Philibert se refiere, se podrían diferenciar dos formas clínicas fundamentales: benignas (fiebre poco intensa, pocas localizaciones articulares, rareza de manifestaciones cardíacas y viscerales) y graves; amén de la maligna, prolongada, oligo o monoarticular, reumatismo cérico-ciático de Nobécourt,

Pierre y Escalon (artritis cervical, ciática, reacción meníngea, linfocitosis), reumatismo muscular de Leube, y reumatismo infantil (predominio casi absoluto de la cardiopatía).

Durante la primera etapa productiva marañoniana, la frecuente aparición de nódulos cutáneos infantiles, indujo a algunos autores a la creación de una modalidad específica denominada reumatismo nudoso; Veil describió la existencia de variedades monosintomáticas (hepatitis, nefritis, nefroendocarditis, etc.); Greenfield sugirió la nosotaxia del corea como una meningoencefalitis reumática; H. Grenet deslindó la existencia de una forma extraarticular o anarticular que se correspondería con el concepto obsoleto de reumatismo cardíaco, tal y como comunicó en un artículo publicado en La Presse Médicale en 1930, con el título de "Les formes extraarticulaires de la maladie rhumatismale"; A. Fischer, en Reumatismo y afecciones análogas de 1935, distinguió tres tipos dentro del reumatismo infeccioso específico (febril agudo, cardiovascular y articular crónico, primario o secundario). Por su parte, Marañón, en sus once lecciones, diferencia dos variedades clínicas: clásica (febril, poliartrítica, cardiopática) y atenuada o abortiva, para él en ésta no se sigue la ley de Bouillaud, siendo susceptible de cursar con ulteriores carditis, y resaltando la posible confusión sintomática con los dolores del crecimiento, sobre todo en asténicos en los que las epífisis óseas hiperactivas pueden comportarse como espinas de fijación infecciosa; añadiendo una tercera forma que estaría constituida por el reumatismo fibroso de Jaccoud, y caracterizada por la producción de una poliartritis crónica secundaria de evolución grave, de tendencia deformante-anquilosante y productora de nódulos reumáticos profusos; en su Manual incluye el epígrafe referente al reumatismo cardioarticular agudo en el grupo de las artropatías exógenas, infecciosas, manteniendo la subdivisión de las dos principales modalidades clínicas ya referidas.

Vega Díaz, en Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, diferenció tres formas atendiendo a la sintomatología: las que cursarían con predominio de las manifestaciones clínicas de algún órgano, aparato o sistema o bien mixtas, las atípicas, y las asociadas a diversas patologías, describiendo desde el punto de vista evolutivo la existencia de una variedad muy tórpida, que cursaría con afecciones cardíacas seniles; para R. Verdú, la fiebre reumática pertenecería, desde un punto de vista descriptivo,

a una de las afecciones por él denominadas clásicas, debiéndola encuadrar en la hiperergia reumática, junto a otras entidades nosológicas como la artritis focal, fibrositis, reumatismos atípicos o estados preartrósicos, reumatismos psicógenos, etc.; desde un punto de vista histopatológico, la incluyó entre las enfermedades del colágeno, constituyendo la colagenopatía reumática, coexistente con la reumatoide (artritis reumatoide) y las pararreumatoides (lupus eritematoso diseminado agudo, esclerodermia, dermatomiositis, arteritis nudosa).

En opinión de Griffith, sustentada en 1947, habría que deslindar la existencia de cuatro modalidades clínicas: aguda y fulminante, subaguda y policíclica, subaguda monocíclica y subclínica; su coetáneo K. Stone encontró que el reumatismo subagudo sería más común que la fiebre reumática clásica, y Friedberg diferenció entre diversos tipos evolutivos, recurrente, inactivo crónico, activo crónico y agudo fulminante.

S. de Sèze y A. Ryckewaert hicieron hincapié en la existencia de dos variedades de secuelas articulares, el reumatismo dislocante de Lereboullet y Mouzon y el fibroso de Jaccoud; con respecto a las carditis reumáticas distinguieron especialmente entre la simple, la pericarditis reumática y las graves (reumatismo cardíaco maligno y evolutivo); y también separaron algunas crisis de reumatismo articular agudo con sintomatología equívoca, verbigracia las de comienzo pseudogripal, pseudotifoideo, pseudoapendicítico, etc.

Finalmente, J. Rotés Querol, en el año sesenta, conceptuó el reumatismo subagudo del adulto como un reumatismo poliarticular agudo presentado en edad adulta (24).

II.6. CLÍNICA:

Ya en el siglo XIX, J.M. Charcot destacó los rasgos clínicos de índole inflamatoria del reumatismo articular agudo, la no existencia de retropulsión y su carácter migratorio, amén de hacer un amplio estudio semiológico y diferencial; Neumann y Bouillaud hicieron hincapié en la elevación térmica de las articulaciones afectas, y éste se centró en el estudio de la asociación de las manifestaciones cardíacas con las articulares; Graves, Todd, Fuller, etc., resaltaron el carácter primigenio e inherente de la fiebre en el proceso.

D. Riesman, en una publicación de 1921, encuadró entre las enfermedades infantiles más temibles la fiebre reumática, por sus secuelas incapacitantes y por su origen ignoto, F.J. Poynton publicó un trabajo en Lancet de 1928, "Rheumatic Heart Disease in Childhood", aludiendo a la importancia de la afectación cardíaca reumática infantil; F. Bezançon y A. Philibert consideraron que el signo prodrómico más constante era la angina reumática de Lasègue, e hicieron especial hincapié en las características de las artropatías (poliarticulares, afectando a las grandes articulaciones, móviles y sin supuración) (25).

En su primera fase reumatológica, Marañón divide la sintomatología en tres períodos (invasión, estado y declinación), deslinda un inicio que podía ser brusco, prodrómico lancinante articular o anginoso; el período de estado se caracterizaría por la afectación inflamatoria migratoria de grandes articulaciones, presentación de fiebre en agujas, diaforesis, con sintomatología sistémica cardiorrespiratoria, digestiva, hemática (leucocitosis con polinucleosis, eosinofilia, disminución de la alcalinidad y elevación de la fibrina) y urinaria (acidificación con posible aparición de urobilinuria y albuminuria), para nuestro autor la sintomatología general se debería a la fase bacteriémica de la infección; en Once lecciones sobre el reumatismo, cita los rasgos característicos de la enfermedad: faringoamigdalitis, fiebre no uniforme, marcada diaforesis, sintomatología articular variable e incluso ausente, síntomas cardíacos esenciales, frecuente aparición de serositis, iritis-iridociclitis, anemia y presencia ocasional de nódulos cutáneos; para en el prólogo al libro de J.

Cuatrecasas, Nuevos puntos de vista sobre reumatismo cardioarticular de 1933, subrayar la importancia del estudio de esta enfermedad en España, destacando la afloración de numerosos trabajos sobre afecciones reumáticas así como la constitución española de la Liga para el estudio y ayuda de los cardíacos y reumáticos; reconociendo asimismo, el gran nivel científico de los trabajos de investigación norteamericanos, y echando de menos su amplia difusión en la literatura médica europea en general, y en la española en particular. Por otra parte, F. Vega Díaz, en las diecisiete lecciones, diferenció tres períodos evolutivos: actividad clínica (etapa invasiva y de latencia), silente (etapa de latencia y de silencio coexistente con cardiopatía residual) y actividad cardiológica (etapas silente y clínica con/sin insuficiencia cardíaca congestiva), con los consiguientes estadios evolutivos crónicos que irían desde la primigenia invasión aguda de vías respiratorias hasta todas las variedades de insuficiencia cardíaca y de sus complicaciones, pasando por las manifestaciones clínicas intermedias de la enfermedad; existiendo una fase solapada invasiva, incubadora o prodrómica, caracterizada por los signos de palidez, inestabilidad psíquica y pérdida de peso (26).

Históricamente la correlación entre afectación articular y cardíaca, se desarrolló en tres fases en el sentir de J. Cuatrecasas, una correspondería a la mantenida por Bouillaud basada en la concepción de que la cardiopatía era una complicación reumática de la infección articular, otra sería la inversa de la anterior defendida por Bezançon, Kroghius, Jiménez Díaz, primero se produciría la infección cardíaca y después la afectación articular, y la tercera consistiría en considerar que una infección focal bacteriana podría ocasionar las manifestaciones clínicas citadas.

La cardiopatía reumática fue profusamente estudiada por autores españoles, así Marañón, Pardo y Martínez Díaz en la sesión clínica celebrada en el Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, el 5 de abril de 1930, presentan un estudio sobre el origen coreico de la endocarditis, afirmando que no es extraño que ésta se produzca por accesos coreicos leves casi asintomáticos que es necesario investigar, estableciendo un paralelismo con la constatación de Duque y López Morales basada en que la endocarditis podía ser secundaria a ataques reumáticos levísimos. Por su parte, González Suárez, en una comunicación presentada

en las Jornadas Médicas Aragonesas de 1932, manifestó que lo más importante del reumatismo agudo era la endocarditis, y defendió la existencia de una unidad clínica de las carditis reumáticas, como se deduce de su comunicación de 1932 en la Academia Médico-Quirúrgica de Madrid, "Unidad e identidad de las carditis reumática simple, evolutiva y maligna o lenta", yendo más lejos, en las décadas cuarenta y cincuenta, al querer independizar del reuma la carditis nodular bacteriofocal recidivante, considerando que su terapéutica habría de ser etiológica y debía basarse tanto en la extirpación focal como en la autovacunación polivalente de gérmenes procedentes de estas localizaciones; además, en un artículo, publicado en Gaceta Médica Española a finales de los años cincuenta, desestimó las leyes de Bouillaud, retomando su concepto añejo consistente en la afirmación de que el reumatismo cardíaco constituía una entidad unitaria, al que añadió la intervención en las recidivas de focos estreptocócicos, mediados por factores constitucionales, determinados por mecanismos hiperérgicos y condicionados por agentes desencadenantes (meteorológicos, infecciosos). L. Findlay, en Rheumatic Infection in Childhood, 1932, aseveró que la afectación cardíaca podía implicar a un 70% de los casos infantiles, mientras que para Jiménez Díaz el reumatismo articular tenía la facultad de producir en brotes sucesivos cardiopatía, y viceversa, afirmando en sus Lecciones de patología médica que el reumatismo poliarticular agudo ocasionaba lesiones cardíacas en un 60-70% de los casos; Cuatrecasas mantuvo que las localizaciones cardioarticulares no eran esenciales en el proceso, de lo cual discrepa Marañón siguiendo un criterio meramente clínico, en consonancia con la opinión comúnmente aceptada, verbigracia por E.F. Bland y T.D. Jones en un trabajo publicado, en el año treinta y ocho en Archives of Internal Medicine, sobre la fiebre reumática de mal pronóstico, concluyendo que encontraron carditis activa en todos los casos de mala evolución, o por E. Romberg que destacó lo frecuente de la aparición de endocarditis productoras de lesiones valvulares crónicas; Duque Sampayo, en el Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, en una sesión clínica celebrada el 11 de noviembre de 1944, aludió a la existencia de casos de reumatismo cardioarticular tardío y larvado debidos a la asintomatología inicial de la enfermedad, y ya, a mediados de nuestra centuria, Simarro Puig y Roca de Viñals, estudiaron la posibilidad de que la existencia de estenosis mitral con

fibrilación auricular pudiera ocasionar encefalitis reumáticas embolígenas; mientras que F. Vega Díaz consideró que la variabilidad auscultatoria de los tonos cardíacos constituía un dato casi patognomónico de la carditis reumática, y que ulteriormente su estabilización sería un indicador del período de inactividad y del establecimiento de lesiones cardíacas residuales, así como que la coexistencia de embriocardia con soplo sería patognomónica de la enfermedad. Con respecto a la semiología auscultatoria E. Tatafiore, en los años cuarenta, creyó pautar el criterio diferencial entre los soplos fisiológicos infantiles y los de comienzo de la enfermedad, pero en opinión de Vega Díaz su sistematización exploratoria sólo sería aplicable para los casos de lesiones valvulares antiguas y los soplos fisiológicos, coincidiendo con Costa Bertani en que el soplo inicial de la enfermedad tendría características análogas a las de los funcionales (27).

Durante el primer cuarto del siglo XX, diversos estudiosos postularon que el reumatismo cardíaco evolutivo cursaba con pancarditis, caso de Ribierre, Pichon, Durosiez, etc., criterio no compartido por C. Cortés y D. Ferrer que consideraron que esta circunstancia no era indispensable en la enfermedad, y que predominaría la endocarditis; para Bezançon y Philibert las manifestaciones cardíacas se debían considerar como un proceso esencial de la afección, recomendando la auscultación cardíaca diaria del paciente, en el sentir de Danielopolu y Marañón la afectación cardiológica también sería una característica constante. En este orden de ideas, dice Marañón, en su primer libro de reumatología:

"Estos hechos muestran los dos caracteres típicos de la lesión cardíaca, a saber: 1º, su constancia, que no puede apreciarse con el criterio clínico clásico, que sólo era capaz de poner de relieve las grandes lesiones orificiales u otras alteraciones groseras del centro circulatorio; y 2º, la totalidad de la afectación del órgano (peri, mio y endocardio, y no solamente endocardio); trátase, pues, de una carditis y no de una endocarditis, como suele escribirse."

Para afirmar en su Manual de diagnóstico etiológico de 1946:

"La lesión endocárdica es constante; puede denunciarse durante algún tiempo sólo por un simple refuerzo del segundo tono pulmonar; luego aparece el soplo sistólico en la punta, soplo de endocarditis mitral; sin embargo, la lesión cardíaca puede no dar síntomas endocárdicos si no están afectadas las válvulas (endocarditis parietal); en otros casos hay sólo miocarditis."

A. Fischer cuantificó que el 60% de las valvulopatías se deberían a endocarditis reumáticas. La importancia de las pruebas complementarias electrocardiográficas fue encarecida por estudiosos como C. Lian y B. Calcena que analizaron, a comienzos de los años treinta, los trastornos miocárdicos revelados por electrocardiografía, que ya habían sido objeto de análisis por A. Clerc y Lévy en La Presse Médicale de 1930, y por Vialard en su tesis de 1930 titulada Les troubles du rythme cardiaque dans le cours du rhumatisme articulaire aigu, etc., constatando las alteraciones que aparecían durante las crisis de la enfermedad (alargamiento del intervalo PR, atipias de las ondas R, T isoeletrica o negativa, desnivelación del segmento ST, fibrilación auricular, disociación auriculoventricular, bradicardia sinusal y escape ventricular); y los trastornos electrocardiográficos postcrisis (alargamiento del PR y atipias de las ondas R y T), destacando especialmente el frecuente hallazgo de registros bradicárdicos sinusales, y los alargamientos del PR a diferencia de lo comunicado por Clerc y Vialard; Master y Jaffe llegaron a recomendar la práctica diaria de electrocardiogramas para detectar el inicio de los trastornos miocárdicos, aspecto destacado en el Congreso de Moscú del año treinta y cuatro por Gelstein y otros. Posteriormente, J. Kahn, E. Shapiro y M.L. Lipkis publicaron, en California Medicine de 1948, un trabajo sobre la interrelación entre las alteraciones electrocardiográficas y la clínica de la fiebre reumática, concluyendo que tanto la morfología de los segmentos como el ritmo electrocardiográfico se podían afectar, siendo el hallazgo más frecuente la prolongación del intervalo P-R; mientras que Sokolow encontró alteraciones electrocardiográficas hasta en el 60% de los pacientes, y otros como Pardee, Porto, Shapiro, etc., le otorgaron gran valor, por su parte, Vega

Díaz en su destacada labor como estudioso del reumatismo cardioarticular sistematizó los hallazgos más significativos en: trastornos de la conducción aurículoventricular (alargamiento del PR, bloqueos incompletos...), trastornos del complejo ventricular, prolongación del sístole eléctrico y arritmias (auriculares) (28).

T.D. Jones y E.F. Bland publicaron un artículo, en J.A.M.A. en el año treinta y cinco, sobre la significación clínica del corea como una manifestación de la fiebre reumática, observando que la incidencia de cardiopatía era menor en los pacientes que la padecían, también constataron la circunstancia de la posible regresión o desaparición de los signos cardíacos en la evolución de la enfermedad, publicando en 1939 un estudio sobre la enfermedad cardíaca, en el que comprobaron que ésta se asociaba claramente con la coexistencia de signos de fiebre reumática recurrente o persistencia subclínica de actividad reumática. En este contexto, el reumatismo cardíaco primitivo, caracterizado por tener como primera manifestación clínica la cardíaca, fue estudiado en el primer tercio de nuestra centuria por G. Silva, Etienne, Hanus y Warter, Faure, etc. (29).

En lo que atañe a otras manifestaciones de la enfermedad, E. Holtz y G. Friedman publicaron un artículo, en 1934 en The American Journal of Medical Sciences de Philadelphia, constatando la aparición de enantemas hemorrágicos en mucosas bucales y faríngeas en pacientes reumáticos con afectación valvular mitroaórtica. El germano Fischer, en su Reumatismo y afecciones análogas, observó la aparición de eritema multiforme y nudoso en las fases agudas de la afección; mientras que el anglosajón W.W. Spink encontró una relación causal entre la infección por el estreptococo hemolítico y el eritema nudoso, ligando la clínica del reumatismo poliarticular agudo y las manifestaciones dérmicas. Nuestro autor, en su segunda fase reumatológica, constata la presentación infrecuente de nódulos subcutáneos de hasta un centímetro de diámetro, preferentemente en niños, localizados en las superficies extensoras y huesos planos, de aparición sobre todo en las agudizaciones de la enfermedad, que conllevaría mal pronóstico, y que habría que diferenciar del eritema nudoso de los miembros superiores e inferiores; Steinbrocker, que admitió una prevalencia de nódulos subcutáneos en los Estados Unidos de entre el 2 y el 10% de estos enfermos, constató también la presentación de eritema multiforme, púrpura,

eritema marginado y eritema nudoso; para S. de Sèze la aparición de las nudosidades subcutáneas de Meynet implicaría un mal pronóstico, constituyendo junto con el eritema marginado las manifestaciones cutáneas más importantes de la enfermedad, pudiendo presentarse también púrpuras, urticarias, eritemas escarlatiniformes, edemas, erupciones polimorfas, etc.; con respecto a los nódulos del eritema nudoso, Truelore, en 1960, comunicó haber hallado más de un 70% de casos asociados a síntomas articulares en los adultos afectados (30).

Con lo dicho, el trinomio clásico fiebre-poliartritis-carditis constituiría uno de los complejos sintomáticos más frecuentes.

K. Stone observó que por lo común un dolor de garganta precedería a la enfermedad, existiendo un período de silencio de varios días entre éste y el comienzo de la fiebre reumática, para él la modalidad clínica más frecuente sería el reumatismo subagudo, que tendría un diagnóstico más difícil y conllevaría las mismas posibilidades de cursar con cardiopatías, cursando con unos síntomas infantiles consistentes en los dolores articulares transitorios o los pseudo-dolores del crecimiento (31).

Desde los años veinte se dio importancia a la frecuente afectación pleuropulmonar (pleuritis reumática), como forma visceral y atípica de la enfermedad, siendo otorgada la denominación de pulmón reumático por Naish al estudiar la fase aguda, y por Lyall, al hacer lo propio con las crónicas; también se destacaron los síndromes peritoneales, estudiados por Costedoat, Sklodowski, Lesne y Launay, Worms, etc., y los que afectaban a otros aparatos como el digestivo. Dada la variabilidad de la expresión clínica de la enfermedad, para Duque, López Morales y Lafuente, la infección reumática podía interesar a todos los aparatos del organismo; y en esta línea de pensamiento, Mosler dio el nombre de poliserositis reumática a la afectación múltiple de serosas, pleural, pericárdica, etc.

En lo que atañe al corea, para Sydenham que hizo una extensa descripción de la afección, a finales del siglo XVII, en Schedula monitoria, esta entidad clínica no estaba relacionada con las afecciones reumáticas, y recurrió a tratarla con laudanum. También cabe mencionar las aportaciones de ciertos autores decimonónicos, así, en la obra de Ch. Scudamore, Treatise on the Nature and Cure of Gout, aparecida en la segunda década del siglo XIX, se menciona la observación de casos de corea

después de reumatismo agudo, su coetáneo B.G. Babington constató la asociación entre *murmillos mitrales* y *ataques de corea*, T. Addison intuyó la existencia de correlación entre enfermedades *cardio-pericárdicas* y *corea*, de manera similar a R. Bright cuando, en 1837, subordinó los *ataques coreicos* a la existencia de *inflamación pleural y pericárdica*; para J. Begbie, a mediados de esa centuria, habría una *diátesis* que podría llevar a manifestaciones reumáticas o a *corea*, de modo que ambos síndromes serían distintos pero derivados de la misma causa; para el francés J.P. Botral, el *corea* era una *infección reumática con basamento fisiológico en un reumatismo del sistema nervioso central*; y ya en el período finisecular, A. Garrod expuso, en *Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis*, su idea de que tanto el *corea* como la *endocarditis* eran manifestaciones de algún proceso morboso relacionado con el reumatismo; G. Sée y E. Roger se constituyeron en paladines de la naturaleza reumática coreica, y Targowla, en el primer tercio de la centuria, sugirió su pertenencia a las variedades nerviosas de la *infección reumática anarticular*; E. García del Real, en su *Tratado de Patología Médica*, en el tomo tercero sobre las enfermedades del aparato circulatorio de 1916, conceptuó al *corea* como una *afección del sistema nervioso, infecciosa y con rasgos comunes con el reumatismo, susceptible de complicarse con endocarditis, coincidiendo con Sibson en la mayor frecuencia de producción de lesiones irreparables valvulares, en el caso de darse esta eventualidad*; por su parte, nuestro autor no se abstrae de estas consideraciones históricas, así en colaboración con Pardo y Martínez Díaz presenta una comunicación, en una sesión celebrada en el Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid en abril de 1930, en la que expone que las formas coreicas atenuadas son mucho más frecuentes de lo que se piensa y recomienda el estudio del *corea* en *endocárdicos*, recogiendo observaciones realizadas por Duque y López Morales consistentes en la existencia de un *nexo de unión entre ciertas endocarditis y ataques reumáticos levísimos que cursaban con dolor pasajero monoarticular y febrícula*; para ya en sus *Once lecciones sobre el reumatismo*, interrelacionar patogenéticamente el reumatismo *cardioarticular agudo*, con las *anginas* y el *corea*, considerando a éste como una *localización encefalopática de la enfermedad, sobre todo subtalámica, para el que habría una hipotética predisposición específica de ciertas estructuras anatómicas que favorecerían*

la fijación del agente etiológico, o su selectividad neurótropa o artrótropa. En contrapartida, Steinbrocker afirmó, a mitad de siglo, que se presentaba de forma infrecuente con afectaciones articulares, y no así cardíacas; mientras que F. Vega Díaz, en las diecisiete lecciones, destacó su aparición tardía, su excepcionalidad en el varón, la inusual coexistencia con poliartritis y su tendencia a las recaídas durante el embarazo, amén de las afectaciones del sistema neurológico periférico y psiquiátricas de la índole del reumatismo psicogénico de Reich. La denominación de enfermedad cerebral reumática fue dada por W.L. Bruetsch a trastornos vascularíticos, tromboembólicos o encefalíticos, correspondiéndose con el término francés añejo de reumatismo cerebral. Flater, Kimmelstiel, Winkelman y Ekel, etc., estudiaron las encefalitis vasculares reumáticas en los años veinte, apareciendo en la década siguiente otras investigaciones de Diamond, Von Santha, etc., interconexionando la afectación del sistema nervioso central con trastornos vasculares, endocarditis de mala evolución. En cuanto se refiere a la etiopatogenia, cabe decir que el agente etiológico poseería predilección por la sustancia gris, Jiménez Díaz valoró la hipótesis de la etiología coreica por mecanismos tóxicos degenerativos basándose en los hallazgos de alteraciones diecéfalo-corticales de autores como Lewy, Wilson, etc.; se supuso también que existiría una predisposición familiar estudiada, entre nosotros, por Duque, López Morales y Lafuente quienes además creyeron que tras la pubertad el corea sólo afectaría a las mujeres, engarzando esta opinión con la noción del corea gravidarum, variedad clínica adulta que remitiría tras el parto. Por otro lado, Bruetsch estudió pacientes con psicosis secundaria a la enfermedad, encontrando un 5% de casos psiquiátricos con endocarditis reumática, y constatando que cuando la patología reumático-vascular cerebral se acrecentaba con la involución, podía surgir una psicosis melancólica, y que habría un nexo de unión entre crisis epilépticas y cardiopatía reumática como también comprobó Foerster. Para G.R. Lafora la afectación tisular nerviosa sería de naturaleza ultraviral inflamatoria pudiendo estar condicionada secundariamente por un mecanismo de hipersensibilidad alérgica, en su opinión, la fiebre reumática podía conllevar secuelas polineuríticas, y tan solo el reumatismo infeccioso produciría localizaciones lesivas en el sistema nervioso; esquematizando estos síndromes neuropsiquiátricos, en Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, al destacar

la existencia de diversas formas evolutivas: variedades agudas (reumatismo cerebral agudo o meningoencefalitis aguda, corea minor de Sydenham, mielitis reumática subaguda, neuritis y polineuritis reumáticas recidivantes), y modalidades evolutivas psicóticas subagudas y crónicas (encefalitis evolutiva crónica, modalidades embolígenas y trombóticas de la vascularitis cerebral reumática, verbigracia epilepsia reumática, síndrome esquizofrénico vascularítico reumático, modalidades demenciales con síndromes neurológicos varios); siguiendo este hilo conductor, Jiménez Díaz reseñó la importancia de ciertas formas clínicas por su gravedad, caso del reumatismo cerebral y del reumatismo psicótico hiperpirético; y B.M. Kagan y B. Mirman defendieron, en un artículo publicado en 1947 en J. Pediat., la existencia de dos tipos de corea con distinta significación etiológico-pronóstica, uno que cursaría en el primer brote con elevación de la velocidad de sedimentación, con síntomas reumáticos o antecedentes de reumatismo, y con frecuentes complicaciones cardíacas, a diferencia de otro en el que no se darían estas circunstancias; a raíz de estas observaciones se concibió la posibilidad de que la modalidad que cursaba sin ascenso de la velocidad de sedimentación fuera la de menor actividad reumática, con lo que las cardiopatías o no se producirían o no alcanzarían expresión clínica. Para S. de Sèze, el reumatismo cerebral y el corea reumático serían las manifestaciones nerviosas de la enfermedad, Copeman estudió la sintomatología del proceso coreico concluyendo que generalmente se presentaba de forma insidiosa, cursando con incoordinación de movimientos exacerbados con los actos volitivos, adoptándose posturas típicas como la mano coreica, y acompañándose de alteraciones psicológico-psiquiátricas sobre todo humorales y del ritmo del habla, pudiendo haber algias en los miembros y respuestas reflejas modificadas, amén de tener en términos generales buen pronóstico. De los estudios de Jones y Bland se deduce que el corea sería menos predisponente a las lesiones cardíacas que las otras variedades del reumatismo infeccioso; y en cuanto a la epidemiología, se asignó el doble de prevalencia en niñas que en niños, con predominio en pacientes de constitución psicomotora (32).

En otro orden de hechos, Jiménez Díaz subrayó, en los años treinta, la existencia de una estrecha relación entre los reumatismos agudos musculares y los articulares, estando en una línea de pensamiento similar a Brosteker, destacando

también el componente neurítico y vascular de la afección. Con respecto al binomio radiculalgias-reumatismo cardioarticular, R. Cirera Voltá, en La ciática. Su significación clínica, diagnóstico y tratamiento de 1941, rechazó el concepto de ciática reumática, al no haber encontrado nunca una ciática troncular originada por la enfermedad de Bouillaud, situándose en la misma corriente de opinión que J. Hagueneau, en el informe presentado en el año treinta y seis a la Asamblea de la Liga Francesa contra el Reumatismo; de lo que discrepó Marañón en su Manual, al incluir el reumatismo cardioarticular entre las causas infecciosas generales de ciática (33).

II.7. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARIAS:

Los progresos en el conocimiento de la reacción inflamatoria en general, repercutieron en el de esta enfermedad en particular, una sucinta recopilación de los hechos más destacados obliga a mencionar los trabajos del investigador decimonónico Cohnheim sobre las modificaciones vasculares mediadoras de los exudados e infiltraciones, el postulado de Starling de 1896 basado en el aumento de la presión de los vasos sanguíneos, y en las nociones que Landis estudió unos años después, consistentes en que los factores básicos de la reacción de inflamación eran los fundados en este postulado y en el aumento de la permeabilidad vascular; en los años veinte de nuestra centuria, Krogh, Lewis, etc., sugirieron la intervención de mediadores químicos, caso de la sustancia H de Lewis; Ungar, a mediados de siglo, conceptuó que las modificaciones vasculares en la zona de reacción inflamatoria eran esenciales para la liberación de otras sustancias que intervendrían en el proceso flogístico, mientras que coetáneamente se produjeron descubrimientos de polipéptidos que intervendrían en la liberación exudativa inflamatoria, caso de Rocha y Silva, Werle, Armstrong y col, Menkin, etc.

Ciñéndonos a las manifestaciones analíticas de esta enfermedad, Bezançon y Philibert, en los años veinte, observaron la existencia de anemia verdadera,

leucocitosis con polinucleosis, hiperfibrinemia y ligera azotemia; mientras que O. Damsch desechó las hipótesis alusivas a la hiperfibrinemia, hiperuremia e hiperlactacidemia. R.R. Struthers y H.L. Bacal, en un artículo publicado en Canadian Medical Association Journal en 1933, titulado "Determination of Activity of Rheumatic Infection in Childhood", afirmaron que la fiebre reumática aguda no complicada cursaba con elevación de la velocidad de sedimentación y leucocitosis, signos que no se producían en los coreicos sin carditis, observando leucocitosis en la fiebre reumática complicada con carditis, y no en la asociación corea-carditis. Al año siguiente C.B. Perry aseveró, en la publicación londinense Archives of Disease in Childhood, que la elevación de la velocidad de sedimentación globular habría de ser considerada como un indicador de la actividad de la carditis reumática, de no existir otras causas que la justificaran, y con posterioridad W.L. Bruetsch detectó, en pacientes ingresados en instituciones sanitarias cerradas con afectación reumática tanto cerebral como cardíaca, la elevación de la velocidad de sedimentación globular en un 85% de los casos.

V.V. Pezharskaya publicó, en el año treinta y cuatro en Sovetskaya Vrachebnaya Gazeta de Leningrado, un artículo sobre las alteraciones morfológicas sanguíneas en el reumatismo agudo, en el cual afirmó que estos trastornos analíticos no revelaban la naturaleza de la enfermedad, pese a que encontró, en los casos en que había una manifiesta afectación cardíaca, una neutrofilia relativa y una linfocitopenia, así como inconstantemente eosinofilia y monocitosis; Raschewskaja y Genkin otorgaron a la trombocitosis un valor diagnóstico, evolutivo y pronóstico.

Sus coetáneos, Duque, López Morales y Lafuente comprobaron que era frecuente hallar cifras bajas de hemáties con valor globular y hemoglobina descendidos, leucocitosis en las fases agudas, y ascensos de la velocidad de sedimentación que sólo se normalizaría en la fase estacionaria o curativa; siendo éste el parámetro de más aceptación para seguir la evolución y la respuesta terapéutica de la enfermedad; en cuanto a Marañón, cabe decir que ya en su primer libro reumatológico confirma sus hallazgos de anemia reumática, hipocrómica, que después relaciona ocasionalmente con la yatrogenia saliciloterápica, y en su Manual de diagnóstico etiológico, señala la aparición de polinucleosis en la fase de comienzo. Durante la segunda etapa productiva

reumatológica marañoniana, Taran constató la presencia de actividad de la enfermedad con valores de hemoglobina normales en un 40% de los casos, así como un porcentaje similar con la velocidad de sedimentación globular, y halló un 10% de situaciones en que no había leucocitosis pese a que la afección estaba en fase evolutiva.

En el siglo XIX, autores como Charcot, Nasse, Simon, Becquerel, Rodier, etc., observaron el carácter resistente y retrasado del coágulo sanguíneo en el reumatismo articular agudo, parafraseando a Sydenham, constataron su riqueza en fibrina y la existencia de *inopexia* o coagulabilidad excesiva fibrinosa; frente a esta opinión surgió un criterio opuesto mantenido por autores como Vogel, que sostuvieron que la enfermedad estaba mediada por un posible factor desencadenante diatélico hemorrágico. En la primera fase productiva reumatológica marañoniana, Bezançon y Weil con su trabajo de 1926 en Annales de Médecine, Knapp, y algunos de los colaboradores en su Servicio de Patología Médica, estudiaron la fibrinemia y la consideraron como un indicador de ayuda diagnóstica, pronóstica y de respuesta terapéutica, infiriéndose que en casos de descenso la evolución se presumía favorable y viceversa, existiendo correlación con la velocidad de sedimentación globular y objetivándose una disminución de su valor por la acción del salicilato, en opinión de A. Duque; Morata fijó el rango de la normalidad de la concentración de fibrina sanguínea entre 2 y 4 gramos por 1.000, cifras que se encontrarían elevadas en el reumatismo poliarticular agudo, mientras que O. Damsch desechó la importancia del papel desempeñado por la hiperfibrinemia (34).

Otros parámetros considerados indicadores de actividad reumática fueron la disminución de la albuminemia y el aumento de las fracciones gamma y alfa 2 globulinas sanguíneas, así como el acortamiento de la banda de coagulación de la reacción de Weltmann, estudiada en los años cuarenta. Estas modificaciones del equilibrio proteico plasmático sanguíneo también fueron estudiadas por Morata, Tareef y Storik, etc., que además de ratificar la existencia de una elevación de la fibrina sérica, objetivaron un descenso del cociente albúmina/globulina, en las fases de evolutividad.

También se propusieron algunas pruebas diagnósticas diferenciales, a partir de los años veinte, P. Reznikoff y otros investigadores consideraron el test de

Schilling como un indicador de la intensidad y del pronóstico de procesos infecciosos, y entre ellos de la fiebre reumática; autores norteamericanos como Cooke y Ponder, recurrieron al cálculo de la proporción relativa de leucocitos polinucleares neutrófilos jóvenes o sin filamentos internucleares para el diagnóstico de enfermedades infecciosas, artritis reumatoide, etc., adhiriéndose a esta iniciativa Lafora, que detectó cifras superiores al 16% en la infección reumática. La prueba amigdalár de Vigo Schmidt, basada en la aparición de leucocitosis posterior a masaje amigdalár, fue valorada favorablemente por autores como Rocha, Berini y P. Durán en un artículo, aparecido en la Revista Médica de Barcelona en 1931, donde se consideraba su utilidad en las infecciones focales, así como por J. Cuatrecasas, en Nuevos puntos de vista sobre reumatismo cardioarticular de 1933, al atribuirle valor diagnóstico y patogénico, disintiendo de esta opinión Marañón. Mester en un trabajo, publicado en Wiener medizinische Wochenschrift en febrero de 1937, concibió una reacción coloidoclástica para el diagnóstico diferencial de la enfermedad, basada en el descenso del recuento leucocitario tras la administración intradérmica de un centímetro cúbico de solución de ácido salicílico al uno por mil, objetivándose a la media hora y/o a la hora de la inyección una bajada de al menos un 15 % del contaje leucocitario previo; el interés de esta prueba fue ratificado por las experiencias de Lenocho, Braglia, Aronson, Moranyi, y por T. Cerviá y J. García López que consideraron que además de la elevada especificidad, su validez era independiente del grado de actividad de la enfermedad así como de la terapia salicílica, y al año siguiente comunicaron una modificación en la realización de la misma que la hacía más funcional, basada en la utilización de una solución al cuatro por mil de salicilato sódico isotónica con cloruro sódico. El test de la serocoagulación de Weltmann fue conceptualizado por H.G. Nelson y J.R. Seal, en un artículo publicado en The Journal of Laboratory and Clinical Medicine de 1950, como indicador de la actividad de la enfermedad. Para L. Calandre y D. Quesada la proteína C reactiva sería un parámetro analítico de ayuda para el diagnóstico del reumatismo cardioarticular agudo, pese a que no tendría más sensibilidad que la velocidad de sedimentación ni más valor como indicador evolutivo; infiriéndose que si en procesos agudos febriles con ascenso de la velocidad sanguínea y con dudas en cuanto a la etiología, nos encontráramos con la negatividad de la

proteína C reactiva probablemente no estaríamos ante la afección que nos ocupa. Y ya en las postrimerías de la obra de Marañón, S. de Sèze consideró que los signos biológicos que reflejaban la actividad de la enfermedad reumática eran: el aumento de la velocidad de sedimentación globular, la hiperfibrinogenemia, cambios en las fracciones protídicas electroforéticas, ascenso de fracciones séricas ricas en polisacáridos y positividad de la proteína C reactiva; observando además la existencia en la médula ósea de linfo-plasmocitosis, disminución del hierro intraeritroblástico y aumento del de reserva (35).

Los dos métodos más empleados para la detección de la infección estreptocócica fueron el aislamiento del estreptococo beta hemolítico del grupo A en faringe, y la determinación sérica de la elevación de anticuerpos contra los productos estreptocócicos. Lancefield, que identificó al estreptococo hemolítico A como el agente causal, realizó una clasificación de los estreptococos beta hemolíticos por procedimientos inmunológicos; Dawson y col, Lichtman y Groos, en Archives of Internal Medicine de 1932, encontraron que la existencia de estreptococemia podía detectarse en la sangre sin tener necesariamente implicación etiológica, y Marañón en su Manual, recomienda recurrir al hemocultivo en base a la posible detección de estreptococos, como medio diagnóstico diferencial con las artropatías (artritis) agudas estreptocócicas, no encontrando el germen en el reumatismo cardioarticular agudo, e incluso preconiza la realización de urocultivos en caso de existir hematuria.

Se concibieron medios selectivos para mejorar el aislamiento, como el de Pike, y Maxted encontró que concentraciones de bacitracina que no inhibían el crecimiento de otros estreptococos hemolíticos sí lo hacían con los del grupo A.

K.M. Howell y E.P. Burton hicieron un estudio sobre la disociación de las cepas de estreptococos obtenidas de pacientes con fiebre reumática, presentado en 1934 en el Journal of Infectious Diseases de Chicago, concluyendo que fueron incapaces de obtener mutaciones bacterianas transmisibles a ulteriores generaciones.

Los tests de los anticuerpos, antiestreptolisinas y posteriormente antiestreptoquinasas y antiestreptodornasas, tuvieron gran aceptación en el estudio de la existencia de infecciones estreptocócicas, como representan los casos de Ander, Kuttner, Krumwiede, etc. Para hacer una breve mención de las aportaciones más

destacadas hay que decir que en los años treinta, E.W. Todd estudió la antiestreptolisina O y concibió un método de determinación, con el que se logró detectar títulos elevados hasta en un 90% de los enfermos, deduciéndose de sus trabajos que la antiestreptolisina O disminuye en la fase de inactividad al tiempo que la antiestreptolisina S aumenta, y viceversa. En las investigaciones de autores como A.F. Coburn y R.H. Pauli, que hallaron precipitinas sanguíneas antiestreptococos hemolíticos, Rantz y col, etc., se comprobó que el título de antiestreptolisina era más alto y más prolongado en pacientes afectos de fiebre reumática; a finales de los años cuarenta, Quinn constató lo mismo en relación con la antihialuronidasa y la antiestreptoquinasa, en las etapas más iniciales de la enfermedad; C.S. Keefer y W.K. Myers encontraron antiestreptolisinas con una titulación notoriamente superior en los pacientes afectos respecto de los sanos, amén de la detección de sustancia antifibrinolítica, y posteriormente se fueron identificando, en los experimentos llevados a cabo con filtrados de cultivos de estreptococos hemolíticos in vitro, por parte de Nichols y Stainsby, Tillet, y otros, la presencia de aglutininas estreptocócicas, antifibrinolíticas, etc., corroborándose la influencia de estos productos tóxicos estreptocócicos; la disociación clínica-laboratorio, referente a las titulaciones inmunológicas antiestreptolíticas, sirvió para que autores como Wilson refutaran esta génesis bacteriana. Los estudios hematoinmunológicos realizados por Anderson y col, Quinn y Liao, etc., en los años cuarenta, coincidieron en que en las fases activas de la afección se incrementaban los títulos de anticuerpos, que no los de aglutinación; para Quinn, Harris, y otros, la determinación de la antihialuronidasa debería ser de importante valor para el diagnóstico de la fiebre reumática, discrepando de ellos LeRoy Steinberg. Por otra parte, De Sèze ratificó que la modificación en la titulación de los anticuerpos estreptocócicos era más significativa y duradera en los enfermos de fiebre reumática. En general, y sintetizando las aportaciones relacionadas con los anticuerpos estreptocócicos, fue la determinación del ASLO la más empleada, utilizándose, asimismo la antihialuronidasa y la antiestreptoquinasa que estaría aumentada con menos frecuencia según los estudios de G.H. Stollerman, A.J. Lewis, I. Schultz y A. Taranta, F. Ortiz Maslloréns; en 1956, G.H. Stollerman y col comprobaron que no existía interconexión entre la elevación y la curva de los anticuerpos y la gravedad-

estado clínico evolutivo del proceso, mientras que en 1958 proliferaron estas investigaciones, teniendo menos aceptación la detección de la antidesoxirribonucleasa, de la antiproteinasa estudiada por C.A. Ogburn, T.N. Harris y S. Harris en un trabajo presentado en J. Immunol., y de la antidifosfopiridin nucleotidasa propuesta por A. Kellner, E.B. Freeman y A.S. Carlson, en The Journal of Experimental Medicine; y también ese mismo año, aparecieron otros métodos diagnósticos como el descrito por K. Polzer y C. Steffen, en un artículo de Klin. Wschr., basado en el test de consumo de antiglobulina con homogenizado de corazón humano, asociada con la formación de autoanticuerpos, y M.D. Moody, E.C. Ellis y E.L. Updyke desarrollaron un método fundamentado en la técnica de anticuerpos fluorescentes, con el que se podía realizar una rápida identificación de los estreptococos del grupo A. En cuanto a la implantación de estas técnicas en España, cabe mencionar que J. Rotés-Querol, en Tratamiento actual de los reumatismos (para el médico práctico) de 1960, lamentaba el que aún no se detectaran en nuestro país la antiestreptokinasa, antifibrinolisisina y antihialuronidasa (36).

En la década de los treinta, se comenzó a valorar la titulación del complemento sérico, observándose que la enfermedad cursaba con una intensa disminución, tal y como constataron Veil y Buchscholz.

En otro orden de ideas, en el año cuarenta y cuatro, L.M. Taran, J.M. Jablon y H.N. Weyr publicaron los resultados de unas investigaciones inmunológicas sobre la respuesta cutánea a la proteína específica del estreptococo hemolítico y a las combinaciones de proteínas M de variedades seleccionadas de estreptococo hemolítico, concluyendo que la incidencia de la reacción cutánea positiva a la fracción M era mayor en los niños afectados de la enfermedad en relación con los sanos, y que en aquéllos disminuía ligeramente en el lapso de tiempo posterior al episodio reumático agudo (37).

Dentro de las pruebas diagnósticas complementarias, la radiología no tuvo un lugar preponderante en esta enfermedad. Jaugeas generalizó la expresión radiológica de las afecciones articulares agudas, diciendo que cursaban con un sombreado que correspondía al aumento del tamaño de la sinovial, no viéndose con total nitidez los contornos de las extremidades óseas. Entre los años cuarenta y

cincuenta, Vaubel mantuvo que en la fase activa de la enfermedad no existía ninguna expresión radiológica específica; y Marañón afirma en su manual:

"La radiografía demuestra la inflamación de las partes blandas, la hidrartrosis y la ausencia de lesiones óseas y cartilaginosas; sólo tardíamente aparecen osteofitos: este predominio de la lesión periarticular sobre la articular, osteofítica, la encontraremos en todas las artropatías de origen infeccioso, por oposición a las degenerativas."

Por su parte, Vega Díaz, en las diecisiete lecciones, mencionó la existencia de una discreta osteoporosis en el adulto (38).

El estudio radiológico cardíaco tuvo más aceptación y fue más fructífero que el articular, así, el agrandamiento de la silueta cardíaca en pacientes con signos de actividad reumática fue de importancia para diagnosticar la carditis, en opinión de autores como LeRoy Steinberg, y de forma análoga los exámenes fluoroscópicocardiológicos fueron pautados y estudiados detenidamente por M. Wilson.

II.7.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Entre los antecedentes históricos de este problema cabe mencionar que, en la segunda mitad del siglo XVIII, proliferó la práctica de autopsias, describiéndose casos de cardiomegalia supuestamente debidos a reumatismos articulares de curso agudo; y que en el último cuarto del siglo XIX, S. West hizo estudios necrópsicos sobre las afectaciones cardíacas reumáticas agudas, miocarditis, etc., E. Neumann en 1880 observó la aparición de degeneración fibrinoide, y W.B. Cheadle, en The Various Manifestations of the Rheumatic State as Exemplified in Childhood and Early Life de

1889, arguyó que la endopericarditis, el corea y las nudosidades subcutáneas adquirirían mayor relevancia que las artritis. Con estos prolegómenos llegamos al 1904, cuando K.A.L. Aschoff describió los nódulos granulomatosos, que luego tomaron su nombre, como pequeñas lesiones específicas intersticio-conjuntivales características de la miocarditis reumática, observando también las arteritis nodosas en los vasos coronarios, para dos años después afirmar junto con S. Tawara que estos nódulos podían interferir en el ritmo cardíaco y ocasionar bloqueos, en Die heutige Lehre von den pathologischen anatomischen Grundlagen der Herzschwäche; en 1905 Geipel confirmó los hallazgos de Aschoff, pero resaltando la procedencia conjuntivo-celular de los nódulos, a diferencia de lo que creyó Aschoff al decir que derivaban de elementos leucocitoides adventiciales añadiendo que la aparición de degeneración fibrinoide no era esencial. W.T. Talalajew, en 1929, y F. Klinge en publicaciones del año siguiente y en Der Rheumatismus de 1933, discreparon de Aschoff en el sentido de que conceptualizaron al granuloma como una alteración hística que comenzaría con fenómenos exudativos (inflamatorios), refutando la idea aschoffniana de que sólo se produciría un proceso productivo sin exudación; así para Klinge el **infiltrado precoz reumático** (lesión primaria) consistiría en una tumefacción fibrinoide de la sustancia fundamental sin proliferación celular que constituiría la lesión característica del proceso morboso, y después se produciría la destrucción fibrilar y la proliferación histiocitaria, mientras que para Fahr los nódulos producidos por experimentación alérgica eran dudosamente equiparables a los formados en la enfermedad real.

En la literatura científica norteamericana de los años treinta, los cambios anatomopatológicos observados en la fiebre reumática se agruparon en dos variedades: lesiones exudativas (articulares, pleurales) y proliferativas (cardiovasculares); A. Gross, en Reumatismo muscular y mialgias de 1945, afirmó que el proceso morboso reumático siempre se producía en el mesénquima; mientras que en la década siguiente, Horder y E.G.L. Bywaters, en el Tratado de enfermedades reumáticas de Copeman, defendieron la idea de que la reacción inflamatoria tisular conjuntival tenía una vertiente proliferativa y otra exudativa, finalizando en fibrosis, coincidiendo con W.P. Holbrook, en Artritis y estados afines de J.L. Hollander y col. El origen de las células gigantes fue objeto de estudio por numerosos autores, verbigracia de Tawara, Wächter,

Kimura, Saigo, Fiedler, Saltykok, Husella, Tacki, Mc Ewen, etc.; y la existencia de las llamadas células de Anitschkow fue observada por patólogos norteamericanos. Para F. Fernández Rubio, en un artículo publicado en Actualidad Médica de Granada en 1954, tanto Marañón como sus colaboradores destacaron la importancia de la presencia de las células de Anischkow en el nódulo de Aschoff. Con respecto a la significación etiopatogénica del granuloma, hubo dos posturas bien diferenciadas, una representada por Aschoff, Fahr, Graeff, etc., que consideraron que era una lesión específica; y otra por Klinge y Rössle entre otros, que opinaron que sólo era un sustrato anatómico de una disposición reaccional orgánica de naturaleza hiperérgica; también hubo dos actitudes diferentes ante el hecho de la formación del nódulo de Aschoff, una defendía la especificidad de la agresión que concedería individualidad clínica a la afección, y otro, la de la respuesta histológica que podría ser similar ante diferentes noxas, entre los que se encontró Tello en un artículo publicado en el año 1933 en Medicina Latina; por su parte, Marañón, en Once lecciones sobre el reumatismo, afirma que la existencia o no de este nódulo, no permite hacer un diagnóstico seguro de la enfermedad, y Arteta, en las diecisiete lecciones, afirmó que no era posible decantarse sobre el significado de estas manifestaciones anatómicas, mientras que no se aclarara la etiopatogenia de la misma. Con las experimentaciones de Wehrsig, Weil, Fischer, etc., basadas en inoculaciones, inmunizaciones, etc., estreptocócicas a animales, no se logró obtener unas alteraciones histológicas análogas al reumatismo específico. Como se deduce de todo lo expuesto, el nódulo de Aschoff se convirtió en la estrella de los estudios de los patólogos, hasta el punto de que aún en 1958 W. Boyd, en Pathology of the Physician, se esforzó por realizar una exacta y clara descripción (necrosis central, células pericentrales de Aschoff, presencia del monocito de Anitschkow en el corazón, aparición de linfocitos, polimorfonucleares y células plasmáticas, y proliferación de fibroblastos) (39).

Estudios sobre otras localizaciones nodulares, verbigracia cardiovasculares, los llevaron a cabo entre otros Swift, Mac Callum, Glahn y Pappenheim; las articulares fueron analizadas por Fahr, Coombs, etc. En sintonía con estos trabajos, E. Vaubel dijo, en Reumatismo articular agudo (fiebre reumática) de 1941, que la lesión reumática podía demostrarse en todo el organismo aunque

preferentemente asentaba en el corazón y las articulaciones; para Hueck el hecho de que el reumatismo afectara sólo al mesénquima constituía una ley, criterio admitido también posteriormente cuando en una revisión hecha por el Comité Clínico de la Universidad de Columbia en 1957, se sugirió que aquellos lugares en los que se manifestaba la enfermedad es donde se debía sospechar el asentamiento de la agresión primigenia, siendo el tejido conectivo libre el lugar de reacción en el que se produciría la formación de un depósito fibrinoide inespecífico no derivado de la colágena; con lo que estuvieron de acuerdo R. Barroso-Moguel, I. Costero, etc., al propugnar que habría que tomar una noción unitaria de la patología conjuntivo-tisular, admitiendo que las lesiones asentarían en todo el organismo.

Las características flegmáticas articulares fueron objeto de un amplio estudio sincrónico y diacrónico, durante la evolución conceptual de los conocimientos sobre la enfermedad, con las consiguientes adopciones de posturas encontradas. A guisa de ejemplo, para F. Bezançon y A. Philibert, en los años veinte, se trataría de una inflamación ligera de tipo fibroso fluxionaria que no produciría supuración; análogamente, E. Vaubel, en la edición de 1941 de su libro Reumatismo articular agudo, afirmó que en las articulaciones no quedaban lesiones residuales necróticas o inflamatorias crónicas, así como ratificó el añejo criterio de que nunca cursaba con supuración articular, coincidiendo básicamente con él K. Stone; no obstante persistieron opiniones discordantes, como la de P. Farreras, al pensar que podía producirse anquilosis articular con las recaídas.

Con respecto al estudio anatomopatológico amigdalario cabe hacer los siguientes comentarios, S. Graeff consideró, en Pathologische Anatomie und Histologie des Rheumatismus de 1928, y en Rheumatismus und rheumatische Erkrankung de 1936, que el anillo linfático de Waldeyer era el posible foco inicial desencadenante del reumatismo específico caracterizado por la formación de nódulos de Aschoff; Jiménez Díaz y col comunicaron sus conocimientos amigdalinos en un artículo aparecido en Anales de Medicina Interna en 1934, y para Marañón, en sus once lecciones, la lesión histológica consistiría básicamente en una peritonsilitis reumática; también Klinge y col estudiaron la histopatología amigdalaria publicando sus descubrimientos, a comienzos de los años treinta, en trabajos como "Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus",

aparecidos en Virchows Archiv für Pathologische Anatomie, y éste junto con Vaubel llegó a la conclusión de que las alteraciones tisulares-vasculares eran secundarias a un trastorno bacteriano-tóxico; mientras que E. Roda observó la existencia de trastornos específicos pero no necesariamente la presencia constante de nódulos de Aschoff.

Jiménez Díaz describió alteraciones conjuntivales faríngeas similares a los nódulos de Aschoff, mientras que J. Cuatrecasas las catalogó de inespecíficas. Marañón coincide con Pemberton al no considerar estas formaciones como patognomónicas, mientras que Jiménez Díaz mantuvo su criterio de que el granuloma específico conllevaba la existencia de una reacción hiperérgica que sería básica en el reumatismo, discrepando posteriormente Zamorano al no hallar los típicos granulomas en necropsias de enfermos fallecidos por enfermedad del suero (40).

El estudio histológico de los nódulos de Meynet realizado por Jacki, Swift, Mac Callum que además constató la ubicación del tejido de granulación en los órganos derivados del mesénquima, etc., confirmó el carácter reumático de la localización en el tejido celular subcutáneo. Para Carey Coombs y Mac Callum estos nódulos serían la manifestación más genuina de la enfermedad, coincidiendo al otorgarle la condición de especificidad con Coates y otros, pese a que encontraron gran analogía entre los nódulos de la fiebre reumática, artritis reumatoide y enfermedad de Still, caso de Dawson Boots, Freund, J.C. Navarro y E. Beretervide en la década de los veinte, o como hizo posteriormente Wetherby, al relacionarlos con las artropatías crónicas; baste recordar que ya habían sido interpretados por algunos autores como similares a los de la artritis reumatoide, sugiriendo un parentesco etiológico, así para Hairthorne en 1900, ambas enfermedades se deberían a un mismo proceso fundamental, coincidiendo con las ideas de Vick y discrepando de las de Garrod junior que no admitió esta posibilidad; no obstante las investigaciones realizadas entre los años treinta y cuarenta por Collins, G. Bennet, J.W. Zeller y W. Bauer llevaron a corroborar la diferenciación de las nudosidades de la poliartritis crónica por el predominio en éstas de grandes zonas de necrosis, región en empalizada destacada y menor cantidad de tejido fibrinoide; su topografía variaría pudiendo localizarse ora en el cuero cabelludo, ora perióseos (escápula, cúbito, etc.), tendinosos, vasculares (Aschoff, Fahr, Klinge, Klotz, Chiari, Vaubel, Jiménez Díaz, Ratschow, etc.), cardíacos

(Aschoff), encefálicos, periamigdalinos (Klinge, Graeff), etc., hallando Clawson una gran semejanza estructural histológica con el nódulo de Aschoff. Por otra parte, en 1937 Collins hizo un diagnóstico diferencial histológico, en un trabajo titulado "The Subcutaneous Nodule of Rheumatoid Arthritis", aparecido en J. Path. and Bact. Con respecto al reumatismo nudoso, considerado antaño como una forma clínica del reumatismo cardioarticular por el aspecto macroscópico de las granulaciones nudosas, debe decirse que Hillier ya hizo una descripción en 1868, seguida en las décadas siguientes por las de Meynet que publicó un artículo sobre el tema, en Lyon Médicale en 1875, donde los asoció con la enfermedad, y Bang que hizo un estudio histológico de los nódulos; cursaría con la aparición de nudosidades subcutáneas de localización fundamentalmente periarticular tendinosa, por lo común regresivas, floreciendo en la fase activa de la afección; Lichwitz los interpretó como el resultado del trastorno reumático neurocentral. A comienzos de los años treinta, Marañón afirma que la periarteritis nudosa es una afección que no se diagnostica en España, a diferencia de otros países donde sería relativamente frecuente, citando los trabajos de Sánchez Lucas y López Morales (41).

En relación con las manifestaciones cardiovasculares, Klotz fue uno de los pioneros en el estudio clínico e histopatológico de las aortitis reumáticas; Lobstein, Andral, Guenau de Mussy, Quincke, etc., establecieron un parangón entre las endarteritis reumáticas y las arteritis reumáticas obliterantes; por su parte, Geipel observó la formación de nódulos de Aschoff en los vasos coronarios, mientras que en 1934 A.D. Fraser publicó un trabajo, en el londinense Archives of disease in childhood, describiendo la infección viral de las arterias coronarias, abundando en el estudio de las afecciones cardíacas Warjen, Chiari, Klinge, Slatter, Graeff, etc. Entre nosotros, y en los años veinte, Mena destacó la frecuente aparición de endocarditis verrugosas, vegetantes o exudativas; con posterioridad, C. Jiménez Díaz, deslindó los cuadros clínicos de las localizaciones vasculares reumáticas (neurosis vasculares reumáticas, arteritis localizadas de órganos, arteritis agudas reumáticas y arteritis de evolución crónica obliterante) e hizo hincapié en la existencia de formas cardiovasculares, correlacionando patogénicamente el foco séptico con la posible aparición de arteritis ocluyentes; ulteriormente, Duque Sampayo y Ortiz Vázquez analizaron, en la sesión

clínica del Instituto del 5 de mayo de 1945, publicada al año siguiente en Medicina Práctica, las diferentes variedades de endocarditis, concluyendo que la nítida distinción tradicional entre reumáticas (benigna con secuelas mecánicas, sin detección de gérmenes y con formación de tromboendocarditis superficial sin ulceraciones) y sépticas, no era tan evidente (42).

Durante su primera etapa reumatológica, Marañón hace observaciones anatomopatológicas, así en 1921, alude a la congestión de la serosa sinovial, y a una cavidad articular caracterizada por un líquido amarillo viscoso y con proliferación de células cartilaginosas superficiales, para en la década de los treinta, prestar atención a la afectación de los centros nerviosos y a la inflamación de las tres capas cardíacas.

El carácter inespecífico de la anatomía patológica fue constatado por D. Ferrer y C. Cortés, al igual que por Tello en un artículo publicado en Medicina Latina. Graeff fue de la opinión de que el único criterio para definir la infección reumática era la reacción humoral-celular. Por su parte, Schottmüller creyó que la cardiopatía reumática no era la localización esencial de la enfermedad; Kalbfleisch sostuvo que los hallazgos morfológicos eran inespecíficos, al igual que Swift para quien la histopatología estaba caracterizada por la presentación de exudación y proliferación.

Duque, López Morales y Lafuente distinguieron tres estadios evolutivos en la enfermedad (infiltrativo, de granulación, evolutivo cicatricial de la lesión de granulación), de forma análoga a Helmerich, los cuales podían coexistir en un momento determinado de la misma, al no evolucionar secuencialmente; y coincidiendo también básicamente con A. Fischer, en los años treinta, cuando afirmó que se trataba de una enfermedad del mesénquima, que cursaba en tres períodos sucesivos (inicial-exudativo, granulomatoso-proliferativo y cicatricial), incluyendo el granuloma reumático entre las reacciones inflamatorias específicas del grupo de las granulomatosis infecciosas; ulteriormente, S. de Sèze y A. Ryckewaert diferenciaron, asimismo, entre otras tres etapas evolutivas sucesivas (exudativa, celular o granulomatosa y regresiva), cuya evolución duraría entre seis meses y un año según Klinge (43).

Los principales estudios histopatológicos sobre el corea datan de principios de nuestro siglo, de las aportaciones de Orczechowsky y de Alzheimer al observar la formación de nodulitos neuróglícos en zonas correspondientes al cuerpo

estriado y al subtálamo, amén de lesiones vasculares trombóticas o no; destacando también los trabajos de investigadores como P. Marie y Trettiakoff, Urechia y Mihalescu, J. Ayala y Altschul, R. Lenz al describir una poliencefalitis con trastornos vasculares, corroboradas por Klinge quien también estudió la afectación neurológica periférica, de forma análoga a como hicieron Doyle, Koeppen y Junghans; en los años cuarenta, I. Costero y col estudiaron las alteraciones anatomopatológicas de la encefalopatía reumática; mientras que J. Simarro Puig y R. Roca de Viñals comunicaron sus hallazgos sobre encefalitis reumáticas embolígenas, concepto avalado por Chavany al admitir la existencia de infección consecutiva a la detención de los émbolos en el cerebro, identificando nódulos de Aschoff en la sustancia cerebral y añadiendo que el tratamiento en estos casos era desalentador. Klinge y Von Santha hallaron en el sistema nervioso signos de poliencefalitis inespecífica, con posible afectación de los pequeños vasos meníngeos y corticales, cursando con una endarteritis obliterante y la subsiguiente afectación cerebral, llamando a esta entidad enfermedad reumática cerebral, y estableciendo un diagnóstico diferencial con la tromboangiitis obliterante, en la misma línea conceptual que W.L. Bruetsch en 1947, y como ya había hecho cuatro años antes M.R. Castex en un trabajo, en Prensa Médica Argentina, sobre el reumatismo cerebral crónico (44).

De todos los trabajos realizados sobre el tema se deduce que en síntesis se diferenciaron dos tipos de lesiones, degenerativas e inflamatorias.

En lo que atañe a otras alteraciones vasculares, las endarteritis obliterantes de los vasos renales fueron estudiadas por R.L. Hutton y C.R. Brown, en un artículo del año 1944 en Annals of Internal Medicine, y por Pappenheimer y Von Glahn que hallaron la existencia de lesiones específicas renales análogas a la periarteritis nodosa; la afectación vascular pulmonar, que cursaría con la formación de cuerpos de Masson equivalentes a los nódulos de Aschoff cardíacos, fue estudiada por K.T. Neuburger, E.F. Geever y E.K. Rutledge, en un trabajo publicado en Arch. Path. en 1944; así como por Frasser que observó los nódulos de Aschoff en el tejido intersticial pulmonar, y Naish que aludió al pulmón reumático como una modalidad específica neumónica.

II.8. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Hasta que se aceptaron unánimemente los criterios de T.D. Jones, cada autor sistematizaba el diagnóstico de la enfermedad siguiendo concepciones personales o de escuela, haciendo mayor hincapié en la clínica y/o en las pruebas complementarias. El susodicho Jones presentó sus criterios para el diagnóstico de la fiebre reumática, en un artículo publicado en J.A.M.A. el año 1944, clasificando los signos y síntomas en: mayores (carditis, artralgia: poliartritis migratoria, corea, nódulos subcutáneos y recurrencias de fiebre reumática) y menores (fiebre, dolor abdominal, dolor precordial, rashes: eritema marginado, epistaxis, hallazgos pulmonares y de laboratorio: anemia microcítica, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular), y concluyendo que un criterio diagnóstico razonable estaría constituido por: alguna combinación de las manifestaciones mayores, combinación de un criterio mayor con al menos dos de los menores, o la presencia de enfermedad reumática cardíaca que aumentaría el significado diagnóstico de las manifestaciones menores de no existir otra causa justificante de éstas; Jones afirmó que en las circunstancias en que coincidieran artralgia, fiebre y alguna anomalía de laboratorio, sería de valor para establecer el diagnóstico de fiebre reumática la existencia de historia de infección respiratoria previa o de exposición al estreptococo hemolítico epidémico y/o el desarrollo de anticuerpos antiestreptococo hemolítico. Estos criterios serían modificados posteriormente por la American Heart Association, manteniéndose los mayores con la admisión de la denominación de corea minor o de Sydenham y de eritema marginado de Lenndorf-Lewer, y quedando los menores de esta forma: fiebre, sudoración, taquicardia, palidez de piel, astenia, artralgias migratorias, mialgias abdominales, torácicas o cefálicas, prolongación electrocardiográfica del intervalo P-R, existencia de antecedentes infecciosos estreptocócicos beta-hemolíticos, elevación de la velocidad de sedimentación globular, leucocitosis o proteína C reactiva positiva, fiebre reumática previa o cardiopatía reumática inactiva; y también serían revisados por G.H. Stollerman y col en un artículo publicado en Circulation el 1965, concluyéndose que un paciente con dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores,

tendría una elevada probabilidad de padecer fiebre reumática, reforzándose la posibilidad de existir fiebre reumática aguda, en el caso de darse la circunstancia de haber una infección estreptocócica previa, siendo dudoso el diagnóstico en su ausencia, a excepción de que el enfermo tuviera corea de Sydenham o carditis de larga evolución.

Por su parte, L. Taran sistematizó el diagnóstico clínico en: datos clínicos generales (alteraciones del estado general), manifestaciones clínicas de lesiones estructurales (trastorno de las estructuras de soporte, sistema nervioso, viscerales) y datos de laboratorio (hemáticos, inmunológicos y otros) (45).

Por lo que concierne al diagnóstico diferencial, también cabe decir que en un principio cada autor siguió su propio criterio, en base a su experiencia clínica y al plurimorfismo de la enfermedad, para con el devenir del tiempo ir sistematizándose y generalizándose una pauta diferenciadora; de esta forma, en el siglo XIX, en el Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, E. Besnier hizo la diferenciación del reumatismo articular agudo con: raquitismo sobreagudo y febril, periostitis sobreaguda de las extremidades, osteitis epifisaria, abscesos yuxtaepifisarios, infecciones purulentas articulares, reumatismo articular subagudo, reumatismo articular crónico, reumatismos articulares secundarios, artropatías pseudorreumáticas (reumatismo blenorragico, disentérico, escorbútico, etc.), etc.; J.M. Charcot puso la tilde en la necesidad de no confundirlo con la gota y el reumatismo articular subagudo de Garrod y Copland, o capsular de Mac Leod, para lo cual se basó en criterios catapnélicos, semiológicos y cronológicos, y también incidió en la conveniencia de separarlo del crónico, pese a que fiel a su noción unitaria del reumatismo consideró que existía una gradación secuencial (agudo-subagudo-crónico); su coetáneo Bouchard lo distinguió de los pseudorreumatismos sintomáticos infecciosos (tifoideos, escarlatinosos, etc.). R.W. Lovett y E.H. Nichols afirmaron, a comienzos de nuestro siglo, que podían aparecer complicaciones articulares concomitantes con la gota y procesos infecciosos, susceptibles de diferenciarse de la fiebre reumática, que irían desde viriasis hasta infecciones bacterianas, pasando por artritis secundarias yatrogénicas por manipulaciones diagnóstico-terapéuticas del tracto urinario, mientras que H. Winternitz y A. Machol, en el Tratado de terapéutica general y aplicada de 1914, centraron la distinción con enfermedades infecciosas articulares, afecciones

reumatoideas o seudorreumatismos (erisipela, blenorragia, piemia, etc.); los seudorreumatismos fueron especialmente sopesados por E. García del Real junto con los dolores del crecimiento, y por A. Martinet, para quien la frecuente localización genicular del reumatismo articular agudo debía diferenciarse fundamentalmente de la blenorragia y de la tuberculosis; por su parte, E. Suñer y Ordóñez, en el año veintiuno, también diferenció el reumatismo poliarticular agudo del pseudorreumatismo (escarlatinoso, sifilítico, raquíptico, tuberculoso), así como de la artritis infecciosa (gonocócica, neumocócica). En caso de dudas diagnósticas, Bezançon, Philibert, y otros concedieron un valor diagnóstico *ex juvantibus* para la enfermedad que nos ocupa a la respuesta saliciloterápica favorable, distinguiéndolo básicamente de los pseudo-reumatismos, reumatismo tuberculoso, gota aguda, osteomielitis infantil y mal de Pott cervical o suboccipital. En los años treinta, A.M. Master y H. Jaffe lo diferenciaron de la artritis reumatoide (infecciosa) en base a que consideraron que ésta no era una afección que afectase genéricamente al corazón, para ya en la segunda mitad de la centuria, D. Scherf y L.J. Boyd, y Egelms y col, abundando sobre el tema, afirmar que la aparición de mioendocarditis no era significativa en los artríticos reumatoideos, a diferencia de la fiebre reumática, y F. Vega Díaz, E.D. Engleman, etc., esquematizaron las distinciones clínicas entre ambas entidades (46).

Entre las diferenciaciones limitadas a la patología reumática o parareumática, cabe señalar a autores como M. Matthes y H. Curschmann que, en Diagnóstico diferencial de las enfermedades internas de 1937, establecieron la separación con afecciones articulares sépticas, dengue, enfermedad de Still, gota, reumatismos (gonocócico, sifilítico, tuberculoso, artritis tuberculosa de Poncet); C. Jiménez Díaz, en sus Lecciones de patología médica, deslindó con criterio anatomopatológico, el denominado reumatismo infeccioso específico de Graeff, del no específico, equivalente al seudorreumatismo de Lasègue, a los reumatoides de Gerhardt, o al reumatismo inespecífico por infección focal, e incluyó entre los equivalentes reumáticos, la talalgia, los dolores de crecimiento y las neuritis. H. Horsters, entre los años treinta y cuarenta, y específicamente en Manual de diagnóstico clínico, distinguió la poliartritis reumática aguda de los reumatoides de tipo séptico por enfermedades virales o bacterianas (escarlatina, lúes, gripe, etc.); Steinbrocker estableció, en Las

artritis en la práctica moderna, el diagnóstico diferencial con: artritis reumatoide, artritis gonocócica, gota poliarticular aguda y enfermedad del suero; K. Stone, indicó la conveniencia en los adultos de establecer un diagnóstico diferencial con afecciones como: poliartritis tóxica aguda asociada con infecciones específicas (disentería, etc.), gota poliarticular aguda, artritis gonocócica o artritis infecciosa aguda de origen desconocido; G. Costa Bertani, en Reumatismos crónicos y afecciones concomitantes de 1947, independizó la existencia de una forma clínica del reumatismo séptico focal análoga en su comienzo a la fiebre reumática (inicio agudo, poliarticular, febril y grave), y se basó para distinguir ambas entidades morbosas en la prueba de respuesta terapéutica al salicilato de sodio durante las primeras 48 horas, de modo que si se tratase de fiebre reumática se apreciaría una notable mejoría con la administración de este fármaco, lo que no ocurriría con el reumatismo focal; también para J. Rotés-Querol y D. Roig-Escofet sería necesario diferenciar el reumatismo focal verdadero, que cursaría con estreptolisinas dentro de la normalidad, de todas las entidades reumáticas bien definidas, y entre ellas del reumatismo poliarticular agudo y del reumatismo subagudo del adulto (variedad de la fiebre reumática). Hubo partidarios de la hipótesis etiopatogénica infecto-viral que sostuvieron que una infección viral latente, mediada por factores desencadenantes, podría dar lugar a fiebre reumática o artritis reumatoide, por lo que habría que distinguir estas viriasis de ambas afecciones.

El reumatismo palindrómico, estudiado por Hench y Rosenberg, debería ser objeto de diferenciación en el sentir de Calvo Melendro (47).

O. Damsch recomendó la distinción con las formas reumatoideas, peliosis reumática, eritema polimorfo, tuberculosis articular múltiple, neurosis articulares de B. Brodie, y artropatías hemofílicas; mientras que S. Laache, al igual que Gross, encontró muchas analogías en las manifestaciones cutáneas con la púrpura reumática; entre los años veinte y treinta, numerosos autores independizaron el reumatismo cardioarticular del tuberculoso, caso de Grenet en el Congreso Internacional contra el Reumatismo celebrado en París en 1932, Jonesco, Stefanenco, Nanu, y de Marañón en una ponencia en las Jornadas Médicas Aragonesas; por otro lado, A. v. Domarus estableció una diferenciación fundamentalmente con afecciones deformantes e infecciosas (artritis deformante, gota, reumatoides, osteomielitis aguda, tuberculosis,

sífilis secundaria, gonococia, septicemias, dengue); mientras que Fischer hizo hincapié sobre todo en la distinción con los reumatoides, la septicemia lenta de Umber y Loewenhardt, y el reumatismo por cocos de Graeff (48).

En el Manual de Medicina interna de 1921, Marañón señala la existencia de una forma clínica de la enfermedad, el reumatismo cervical infantil, entidad que considera conveniente distinguir de la tortícolis, así como establece la necesidad de diferenciación con diversas afecciones morbosas (gripe, procesos eruptivos, procesos articulares febriles básicamente pseudorreumatismos infecciosos, reumatismos sífilíticos, gonocócicos, tuberculosos, osteomielitis, gota aguda, anginas estreptocócicas, enfermedad del suero, meningitis cerebroespinal); durante los años veinte, incide en la diferenciación con la poliartritis de origen séptico (focal colecistítica, etc.), haciendo lo propio A. Duque con la poliartritis gonocócica, y en su primer libro de reumatología establece la distinción básicamente con la poliartritis gotosa aguda y la focal (estreptocócica), tabla II.

	CARTIOARTICULAR	POLIARTRITIS FOCAL (estreptocócica)
<i>Edad</i>	<i>Juvenil</i>	<i>Indiferente</i>
<i>Contagiosidad</i>	<i>Positiva</i>	<i>Negativa</i>
<i>Lesión de comienzo</i>	<i>Angina</i>	<i>Angina u otro foco</i>
<i>Lesión cardíaca</i>	<i>Constante. Total (carditis)</i>	<i>Inconstante Endocárdica</i>
<i>Lesiones serosas e iritis</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Negativas</i>
<i>Tendencia a la supuración</i>	<i>Negativa</i>	<i>Positiva</i>
<i>Fiebre</i>	<i>Cíclica, alta</i>	<i>Irregular, moderada</i>
<i>Intensidad de la artropatía</i>	<i>Muy grande</i>	<i>Moderada</i>
<i>Evolución de la artropatía</i>	<i>Raramente hacia la cronicidad</i>	<i>Habitualmente hacia la cronicidad</i>

<i>Hemocultivo</i>	<i>Siempre negativo</i>	<i>A veces positivo</i>
<i>Acción del salicilato</i>	<i>Positiva</i>	<i>Negativa</i>

Tabla II: Diagnóstico diferencial del reumatismo cardioarticular. (MARAÑÓN, G. (1934): "Reumatismo cardioarticular", lección tercera, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 83).

Para afirmar en trabajos de su primera época que siguiendo criterios clínicos ciertas manifestaciones articulares del término obsoleto clorosis, podrían entrar en un hipotético diagnóstico diferencial con esta enfermedad, así como los supuestos dolores del crecimiento, que en ocasiones pueden deberse a infecciones reumáticas atenuadas producidas en los tejidos articulares de jóvenes displásicos especialmente susceptibles a los ataques infecciosos (reumatismo o infecciones focales), llegando incluso a ocasionar endocarditis, circunstancia que se prevendría con el empleo de foliculina (49).

En relación con las hemopatías, Scherf y Boyd la distinguieron de la anemia de células falciformes, B.C. Halpern y H.K. Faber fijaron, en los años cuarenta, la distinción entre cardiopatía por anemia de células falciformes y carditis reumática; mientras que Ch. K. Friedberg, W.S.C. Copeman, etc., la diferenciaron de las leucemias, y J.W. Beattie y col lo hicieron concretamente con la leucemia monocítica crónica.

T.D. Jones, a mediados de la década de los cuarenta, consideró que el diagnóstico diferencial habría de ser amplio, abarcando las afecciones médicas internas que pudieran cursar con síntomas concomitantes, como: apendicitis, poliomiелitis, osteomiелitis, dermatosis, nefritis, enfermedad de Still, lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoide, tuberculosis, fiebre ondulante, septicemia meningocócica, artritis gonocócica, gota, coccidiomicosis, etc., y J.D. Keith, en un artículo en Canad. Jour.

Pub. Hearsh del año cuarenta y siete, pautó sistemáticamente algunos signos y síntomas que podían confundirse con la enfermedad. Por su parte, A.E. Hansen concluyó que un tercio de los diagnósticos iniciales infantiles eran inexactos, y estudió las entidades morbosas más susceptibles de confusión, de forma análoga a como hizo Holbrook durante los años cincuenta.

Con respecto a los criterios diagnósticos seguidos, J. Navlet Rodríguez, a finales de los años cuarenta, los pautó en base a la clínica, ritmo sindrómico estacional, afectación mesenquimal (amígdalas, corazón), ausencia de otras posibles patologías y respuesta a la saliciloterapia; Vega Díaz diferenció la afección de otras entidades, siguiendo características cronológico-evolutivas, así en la fase inicial lo hizo con las enfermedades infecciosas de vías respiratorias altas, gripe, tuberculosis, anemias secundarias, leucemias, enfermedades infantiles focales, síndromes febriculares; los casos de afectación séptica visceral los deslindó de las enfermedades localizadas en cada estructura anatómica, desde tuberculosis pulmonares hasta ileítis, pasando por poliserositis; la modalidad clínica poliartrítica la distinguió de la enfermedad de Still, osteomielitis, tuberculosis ósteoarticular, poliomielitis, hemofilia, brucelosis, artralgias disentérico bacilares, poliartritis alérgicas, enfermedad de Reiter, etc.; recomendando deslindar la variedad monoartrítica de afecciones como la artritis gonocócica; por otra parte, valoró la posibilidad de confusión con la artritis reumatoide atípica en el adulto, mientras que las modalidades que cursaran con síntomas cutáneos debían distinguirse de peliosis reumática, lupus eritematoso diseminado, escorbuto, meningococemia aguda, eritema nudoso, periarteritis nodosa, tromboangitis obliterante, y en definitiva de las enfermedades parareumáticas de Klemperer. En función de las diversas expresiones clínicas de la fiebre reumática, F.J. Poynton, durante los años cuarenta, recomendó eliminar la posibilidad de poliomielitis, y su coetáneo W.L. Bruetsch sugirió la diferenciación con la tromboangeítis obliterante cerebral; a mediados de siglo, se siguieron estableciendo diagnósticos diferenciales como el S. de Sèze y A. Ryckewaert que hicieron hincapié en la diferenciación con la poliartritis crónica reumática, artritis gonocócica, lupus eritematoso diseminado, endocarditis de Osler, pericarditis con derrame inespecífico, leucemia aguda, miocarditis aguda primitiva, anemia de células falciformes, enfermedad del suero, manifestaciones de

sensibilización a la penicilina, tuberculosis, poliomiélitis, fiebre de Malta y septicemias; el de Ch.K. Friedberg, en Enfermedades del corazón 1958, para quien habría que hacer una distinción con la ileítis regional y la colitis ulcerosa; o el posterior de D. Scherf y L.J. Boyd, en Enfermedades cardiovasculares 1961, donde indicaron la conveniencia de descartar las meningitis (50).

Por otra parte, los dolores del crecimiento fueron objeto de atención de un elevado número de autores, así, J.C. Hawksley, en los años treinta, comprobó que no cursaban con carditis reumática, por lo que no los asoció con el reumatismo poliarticular agudo; posteriormente, W. Sheldon, en Diseases of Infancy and Childhood de 1946, no encontró una relación estadísticamente significativa entre las algias del crecimiento y la fiebre reumática o el corea. Por otro lado, Horder y E.G.L. Bywaters distinguieron estos dolores de los de la fiebre reumática, con criterios clínicos, en base a que tendrían una presentación extraarticular, de ritmo mecánico y predominantemente localizada en miembros inferiores; añadiendo Copeman que estas algias no cursarían con sensibilidad en el sitio doloroso, ni con nudosidades, y tampoco con elevaciones de la velocidad de sedimentación globular, yendo más lejos en la semiología diferencial al extenderla a las fibrositis, defectos o disestatismos anatómico-posturales, etc.; los citados investigadores también recomendaron la distinción con apendicitis, escorbuto infantil, osteomielitis, poliomiélitis, tuberculosis miliar, bacteriemia meningocócica, hepatitis infecciosa, afecciones sanguíneas (leucemia linfática aguda, leucemia monocítica crónica, anemia de células falciformes, mielosclerosis, reticuloendoteliosis infecciosa), neuroblastoma, sarcoma primario cardíaco, púrpura de Schönlein-Henoch; enfermedades del colágeno (poliarteritis nodosa, lupus eritematoso generalizado agudo, enfermedad de Still); y en los adultos habría que pensar en la gota, la gonococia, el reumatismo palindrómico y sobre todo en la poliartritis crónica.

Con respecto a las carditis, se convino en recurrir a la diferenciación con cardiopatías congénitas, la sífilis cardiovascular, las infecciones tífico-paratíficas, y según L. Trías de Bes, en Endocarditis agudas y subagudas de 1947, con la endocarditis abacteriémica.

En otro orden de hechos, la afectación cerebral debía distinguirse, en

el sentir de numerosos estudiosos del tema, de otras entidades meningoencefálicas, del espasmo habitual, de la tromboangitis cerebral obliterante, etc.; en cuanto al corea fue objeto de diferenciación por parte de Copeman, en su Tratado de enfermedades reumáticas, aconsejando deslindarlo, en las etapas iniciales, de cuadros de inestabilidad infantil hiperquinética y espasmos comunes, y en las etapas de estado, de la atetosis, encefalitis, diplejías, meningitis tuberculosa, tumores cerebrales, cuadros histérico-histriónicos, casos delirantes neumónicos agudos, envenenamientos, parálisis de las alteraciones vasculares, neuritis postdiftéricas, etc. (51).

II.9. EVOLUCIÓN, PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES:

Grittith, en un artículo aparecido en J.A.M.A. en 1947, dividió en cuatro etapas el devenir de la enfermedad reumática (infecciosa por estreptococo beta-hemolítico, latente, activa e inactiva).

Nuestro autor, en Once lecciones sobre el reumatismo, dice:

"creemos que el portador del agente reumático es enfermo durante períodos de larguísima cronicidad y que las fases de reumatismo poliarticular agudo son sólo brotes de la infección latente, que en los largos períodos de aparente salud permanece estacionada, o evolucionando en silencio en la faringe, en el endocardio o en otros tejidos. "

Y en su Manual afirma:

"Es excepcional que el acceso sea único; al cabo de un cierto tiempo,

que puede ser muy largo, recidiva, apareciendo nuevos brotes, febriles y articulares, de la misma o de menor intensidad, ya de punto de partida amigdalino, si ha quedado una amigdalitis crónica, ya sin angina; y entonces hay que pensar en la existencia de focos secundarios que sirven de punto de partida a las nuevas septicemias; la misma endocarditis es, con frecuencia, este nuevo foco de origen. Es raro, aunque posible, que, a pesar de los ataques repetidos, se formen artropatías crónicas: precisamente es éste un carácter diferencial con las artropatías debidas a otras septicemias, por ejemplo, estreptocócicas, que fácilmente se convierten, al recidivar, en crónicas. La confusión más frecuente es con las poliartritis que aparecen en el curso de las infecciones agudas."

Marañón, en su primera etapa reumatológica, manifiesta que la localización cardíaca es la primaria tras la inoculación, así como que el reumatismo cardioarticular agudo no tiene tendencia a la cronificación coincidiendo con Mathieu-Pierre-Weil, para él estos supuestos casos serían realmente poliartritis focales o bien se deberían a la mediación de causas patógenas que se comportarían como espinas de fijación (pie plano, traumatismo, infección, gota, decalcificaciones subarticulares latentes, etc.), o incluso la génesis podría deberse a evolución hacia la cronicidad por indefensión orgánica, caso de las Hurdes como zona endémica cretínica en donde predominarían la casuística de cronificación focal, como manifiesta en El bocio y el cretinismo endémico, en 1929; para Bauer intervendría en la cronificación reumática un estado constitucional individual y colectivo. No obstante, se adoptaron posturas dicotómicas, de este modo H.F. Swift describió en un artículo, aparecido en New England Journal of Medicine de Boston, el año treinta y cuatro, los signos que hacían posible el diagnóstico de cronicidad de fiebre reumática (antecedentes familiares, antecedentes personales de ataques anteriores y/o infecciones del tracto respiratorio superior, febrícula, elevación de la frecuencia del pulso, inestabilidad del centro de regulación de la temperatura, artritis persistente o recurrente, eritema marginado y progresivo, valvulitis persistente, lesiones granulomatosas, nódulos fibrosos subcutáneos, trastornos electrocardiográficos, leucocitosis y elevación de la velocidad de sedimentación globular); mientras que C. Jiménez Díaz señaló, en sus Lecciones de Patología Médica, la posibilidad de aparición de deformidades articulares

(retracciones capsulares, anquilosis) indicadoras de cronicidad; según Freund esta situación debía ser harto frecuente, a juzgar por lo que ya había expresado en Gelenkerkrankungen en el año 1929, análogamente otros autores alemanes como Fischer, Klinge, etc., defendieron la existencia poliartrítica crónica relacionada con el reumatismo articular agudo; noción rechazada genéricamente por un ingente número de investigadores franceses, y en los años treinta por Chiari, Brogsitter, Fahr y Kress, entre otros, al constatar la reversibilidad de los trastornos lesivos (carácter eritematoso de la sinovial durante el ataque, aumento de la concentración en albúmina del líquido sinovial, infiltración periarticular con degeneración fibrosa conjuntival, etc.), destacando en España las aportaciones realizadas por Del Río Horteiga. Por otra parte, Bastos aludió a la cronificación de la enfermedad, y Barceló de forma similar a Cecconi encontró que era poco común esta circunstancia cronificadora; a su vez, Roche, situándose en un punto intermedio, observó la aparición de trastornos músculo-esqueléticos fundamentalmente espondilíticos, denominándolos artralgias postreumáticas (52).

Las perspectivas evolutivas con la práctica de técnicas quirúrgicas, como la ablación tonsilar infantil, conllevaría una reducción de casi un 50% del índice de mortalidad, en el caso de realizarse en el inicio del primer ataque, según el criterio sostenido en la década de los treinta por el norteamericano A.D. Kaiser.

A mediados de la centuria, se convinieron los indicadores de buen curso de la enfermedad, relacionados con el complejo clínico-sintomático (asintomatología, ganancia de peso, estado afebril), la normalización analítica (fórmula y recuento leucocitario, velocidad de sedimentación globular) y la supresión de medicación salicilica. Asimismo se analizó el papel desempeñado por el factor cronológico en la catapnesis de la afección, de esta forma, E.M. DeLise, y K.G. Dodge y C. McEwen escribieron un artículo, en American Heart Journal en el año cuarenta y tres, sobre el significado pronóstico de la edad de inicio de los primeros ataques de fiebre reumática, en el que concluyeron que las lesiones cardíacas residuales eran mucho menos frecuentes en la edad adulta. La Metropolitan Life Insurance Company publicó los resultados de sus investigaciones sobre el desenlace de la enfermedad, Studies in rheumatic fever en 1944, concluyendo que la fiebre reumática era la principal causa

de muerte en las edades comprendidas entre 5 y 18 años; afirmándose con posterioridad, en una sección de la editorial de J.A.M.A., de enero de 1949, que la causa más frecuente de recurrencias poliartísticas febriles en jóvenes era la fiebre reumática, y asimismo, para W.P. Holbrook casi la mitad de todos los enfermos de reumatismo poliarticular agudo sufrirían recidivas en un período de varios años, cifras que se elevarían hasta el 85% entre los niños.

La tendencia a recurrir de la enfermedad, con la consiguiente afectación cardíaca, fue objeto de estudio prospectivo por investigadores norteamericanos y británicos, así en 1937, apareció un trabajo en American Heart Journal sobre cardiopatía infantil en el que sus autores, I.R. Roth, C. Lingg y A. Whittemore, comunicaron la aparición de recurrencias en un 68% de los casos de pacientes jóvenes afectos, cifra similar a la constatada por T.D. Jones y E.F. Bland unos años después, ocupándose también del tema Ash, Wilson y Lubschez, Grant, etc. Para Miguel Ríos Mozo, la catapnesis estaría en función de la fase de actividad de la enfermedad en la que se instaurara la terapéutica, del tipo de evolución y de las localizaciones anatómicas, así como de la edad de presentación coincidiendo con la opinión generalizada de que sería en la infancia la más ominosa (53).

Las nociones generales sobre el curso evolutivo de la fiebre reumática, se sintetizan en opiniones como las de Bezançon y Philibert, para los que sería una afección que evolucionaría lentamente pudiendo tener exacerbaciones y recidivas; la de T.N. Harris que en 1946 propuso la noción de meseta para indicar la detención de la evolutividad de la enfermedad, basada en la estabilización de los resultados exploratorios; o la de De Sèze que afirmó que la mayoría de las manifestaciones de la crisis reumática terminaban por desaparecer incluso sin tratamiento, destacando entre sus características la tendencia recidivante.

Con respecto al pronóstico, E. Besnier afirmó en el decimonónico Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, que la afectación cardíaca dejaba su impronta más grave en la infancia, y que en esta fase de la vida la posibilidad de padecer corea habría de tenerse siempre en cuenta con independencia del período evolutivo de la enfermedad.

En el primer cuarto del siglo, para Bezançon y Philibert el pronóstico

quo ad vitam era favorable, mientras que Besnier opinó que el *exitus letalis* afectaría del 1 al 4% de los pacientes por complicaciones cardíacas o cerebrales; en opinión de Osler, Debré, etc., el reumático cardíaco era susceptible de padecer infecciones estreptocócicas endocárdicas y las consecuentes endocarditis malignas crónicas. Para E. Suñer, el pronóstico estaba condicionado por la elevada proporción de casos que cursaban con lesión cardíaca permanente; asimismo, el reumatismo cardioarticular infantil especialmente analizado por Kissel, Miller, Morquio, etc., fue considerado por Duque, López Morales y Lafuente como una infección grave tanto *per se* como por la producción de carditis evolutiva, susceptible de profilaxis familiar; por su parte, O. Damsch observó lo infrecuente de la letalidad de la enfermedad, pero coincidió con Besnier en el papel ominoso de las complicaciones cardiológicas y cerebrales.

Marañón, en su primera etapa reumatológica, considera que la duración media de la enfermedad oscila entre 3 y 4 semanas, y que si se prolonga durante meses estamos ante una forma clínica grave; para nuestro autor, esta afección se caracteriza por tener un curso tendente a una remisión sindrómica gradual, siendo lo último en desaparecer la fiebre.

En lo que atañe a las complicaciones, opina que las derivadas directa o indirectamente de un trastorno cardíaco o cerebral serían las más graves, comprobando la existencia de hasta un 41 % de casos recidivantes, eventualidad que conllevaría un mayor riesgo de afectación endocárdica.

Fischer subrayó el peligro de recidivas infantiles, así como el empeoramiento del pronóstico si se producía cardiopatía especialmente en los niños; para él el reumatismo infantil se caracterizaría por un aumento de las manifestaciones clínicas, cardíacas, coreicas y cutáneas. S.A. Levine, en Clinical Heart Disease de 1936, consideró que la edad media de fallecimiento en pacientes con carditis reumática estaba en los treinta años; en esta misma corriente de opinión, el norteamericano Wolff, concluyó en un estudio realizado entre 1939 y 1941, que la fiebre reumática y las enfermedades cardíacas estaban entre las tres causas más frecuentes de muerte infantil comprendidas entre las edades de 5 y 19 años; por su parte, el anglosajón M.G. Wilson concedió importancia a este apartado en su obra de 1940, Rheumatic Fever, encontrando un 85% de pacientes infantiles con cardiopatía al año del inicio del

reumatismo poliarticular agudo; para Steinbrocker la carditis sería la que determinaría sobremanera la gravedad de la enfermedad, considerando que las recaídas aparecerían en más del 50% de los casos en los años próximos al ataque inicial lo que conllevaría una disminución de la reserva cardíaca. Vega Díaz destacó diversas circunstancias que incidirían negativamente sobre el pronóstico: recaídas, polivalvulopatías y dilatación cardíaca, aparición precoz infantil de la carditis, presentación en ambientes socioeconómicos deprimidos, etc.; De Sèze también se adhirió a la idea de que el pronóstico de severidad de la enfermedad estaba condicionado por la frecuencia y gravedad de las alteraciones cardíacas; por su parte, Horder y E.G.L. Bywaters afirmaron que de producirse el *exitus letalis* era generalmente por insuficiencia cardíaca congestiva, mientras que E.F. Bland y T. Duckett Jones dieron un pronóstico ominoso en afectos de carditis grave o de dilatación cardíaca progresiva, así como en los casos caracterizados por ataques de gran duración o recurrentes y en los que cursan con formación profusa nodular; siguiendo este hilo conductor, L.M. Taran estableció unos criterios, de base clínico-analítico-electrocardiográfica, para la evaluación de la severidad de la carditis, agrupando la intensidad de la afectación en cuatro estadios de gravedad creciente (54).

Con respecto a la expresión dermatológica de la afección, debe decirse que en 1934, los norteamericanos W. Chester y S.P. Schwartz publicaron un artículo sobre las lesiones cutáneas en la fiebre reumática, en *American Journal of Diseases of Children*, considerando que la aparición por lo común de erupciones purpúricas máculo-papulares, podría conceptuarse como un criterio de reactivación de la enfermedad en la infancia. La formación de nódulos subcutáneos reumáticos no implicaría un pronóstico grave, a no ser que se acompañara de elevación de la velocidad de sedimentación globular, tal y como mantuvieron F. de A. Estapé y A. Estapé, en el Ecuador del siglo; sin embargo, en este aspecto tampoco hubo unanimidad de criterios, el valor predictivo evolutivo de la aparición de los nódulos subcutáneos fue invocado por autores, como Vega Díaz, que consideraron que su aparición se producía en el inicio del retroceso de la inflamación visceral interna, siendo característica de los casos de marcada invasibilidad (55).

En lo que se refiere a las complicaciones, ya en el siglo XIX, Burrows,

Mesnet y Griesinger describieron la locura reumática, que según Charcot se presentaba frecuentemente en las formas subagudas del reumatismo, por otra parte, el propio Charcot constató la existencia de afecciones cutáneas, ya descritas por Bazin (eczema, psoriasis numular, liquen, prúrigo artrítico). E. Suñer, en su obra Enfermedades de la infancia. (Doctrina y Clínica) de 1921, las agrupó sistemáticamente en: cardíacas (endopericarditis), respiratorias (pleuritis, pleuresía), neurológicas, otras (eritema polimorfo, edematosas, ganglionares) (56).

Con respecto a la auscultación de soplos cardíacos, ya fue practicada por autores como Potain, Widal, Jaccoud, Peter, etc., llegándose a recomendar la auscultación cardio-respiratoria diaria para detectar precozmente la aparición de posibles complicaciones. En este sentido y desde los inicios de su producción reumatológica, Marañón adopta una postura clara al considerar que la endocarditis es la complicación más importante, siguiendo las estadísticas de Pribam y Roger, opina que en la infancia es más frecuente, y que aparece preferentemente durante la sintomatología articular, produciendo sobre todo valvulopatía mitral, ante lo cual aconseja, en 1921 en Manual de Medicina interna, recurrir a la siguiente pauta exploratoria:

"El criterio debe ser: auscultar a diario, atentamente; ponerse en guardia a la menor alteración (apagamiento o soplos) y no dar por segura la endocarditis sino cuando estas alteraciones sean muy persistentes y coincidan con fenómenos subjetivos (opresión, dolor, etc.), pulso frecuente u otros signos físicos de alteración circulatoria (refuerzo del segundo tono pulmonar, extensión de la matidez cardíaca, etc.)." (57).

Nuestro autor, en su primera época reumatológica, recopila todas las posibles complicaciones en: cardíacas (endo, peri y miocarditis), flebitis ya citadas por Bouillaud y Vaquez, pulmonares (congestiones agudo-generales, parciales y latentes en el sentir de autores franceses; pleuritis), neurológicas (reumatismo

cerebral postulado por Trousseau y Fernet; reumatismo espinal; neuritis y neuralgias, corea de origen ignoto), musculares (miositis, mialgias, atrofas), nefrológicas (nefritis, albuminuria, etc.), cutáneas (sudaminas, eritemas, edemas, púrpuras, nudosidades subcutáneas de Meynet), tiroideas (inflamaciones), oculares (iritis, episcleritis, embolismo de la arteria central de la retina) y otras dudosas (ascitis, orquitis, hidrocele, cistitis, adenitis, anginas, osteítis); además estudia casos clínicos que cursan con aparición de eritemas sintomáticos estreptocócicos recomendando su distinción con los de otras posibles etiologías, verbigracia la tuberculosa. Dada la importancia clínica de las secuelas cardiovasculares, numerosos autores se ocuparon del tema, así, en el Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, se dedicaron sesiones clínicas a evaluar el estado de esta cuestión, a guisa de ejemplo, Mena, en el año veintisiete, comunicó un caso clínico de un varón maduro que padeció reumatismo articular agudo en la adolescencia y que sufrió hasta su muerte de glomerulonefritis y endocarditis vegetante proliferativa que interesaba al orificio aórtico. Vega Díaz, en la segunda etapa productiva marañoniana, destacó las complicaciones cardíacas (insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, endocarditis bacteriana subaguda, embolismos, angor, hipertensión arterial y arteriosclerosis) y neurológicas (psicopatías, neuritis y síndromes hipertiroideos basedowianos hipotalámicos) (58).

Un punto de vista diferente fue el de O. Damsch, al defender la idea de que las secuelas estaban constituídas por afecciones que no tenían nexo etiológico con la enfermedad (neumonías, procesos embólicos), considerando como alteraciones consecutivas a la afección las residuales de los trastornos orgánicos (valvulopatías, atrofia muscular, anquilosis articular, reumatismo articular crónico, corea, psicosis, etc.), para W. Ebstein el reumatismo articular agudo era la primera causa de pericarditis y pleuresía, mientras que S. Rosenstein atribuyó a causas microbianas la infrecuente nefritis que podía producirse en el curso de la afección (59).

Finalmente cabe recordar que entre otras alteraciones inherentes al curso evolutivo del reumatismo cardioarticular agudo, se incluyeron afecciones abarticulares (mialgias, etc.), y respiratorias, caso del asma, defendida en el siglo XIX por Charcot, de la laringitis, etc.

II.10. TRATAMIENTO:

II.10.1. GENERAL:

Puede remontarse el estudio retrospectivo de las medidas terapéuticas al siglo XVI, época en la que ya se conocía la enfermedad, pese a no estar individualizada nosotáxicamente. Inicialmente la terapéutica se caracterizó por el empirismo, verbigracia Baillou prescribió sangrías, conducta seguida posteriormente por T. Sydenham; en el siglo XVIII, Van Swieten preconizó además el uso de purgativos, vomitivos y sudoríficos en una línea de actuación neo-hipocrática; en el siglo XIX, el mismo Bouillaud recurrió a la práctica de sangrías, Potain prescribió yoduro sódico para combatir los soplos cardíacos; mientras que T. Watson recomendó básicamente el reposo para los cardiopatas; Chomel, consciente de la limitación conceptual y terapéutica que existía sobre la enfermedad, dijo que la incertidumbre en cuanto a la duración y evolución del reumatismo articular agudo podía hacer suponer efectos terapéuticos que en ocasiones no eran tales. En este orden de ideas, a mediados del siglo XIX, P.M. Latham dijo que ninguna enfermedad se había tratado de formas tan dispares enumerando algunos de los remedios terapéuticos empleados (venosección, opio, cólchico, purgantes, etc.), hasta esa fecha las sangrías fueron la estrella terapéutica; amén de los diaforéticos, y medicamentos como los nitratos, mercuriales, antimoniales y alcalinos de la índole de la trimetilamina de Avenarius; en el Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, Besnier afirmó que no existía un tratamiento genérico sistemático para la enfermedad, haciendo una cita recopilatoria de los métodos terapéuticos más en boga en la época: sangrías, ventosas secas, deplecciones seroacuosas, evacuantes, diuréticos, diaforéticos, revulsivos, modificadores químicos sanguíneos y humorales (alcalinos, acidificantes), modificadores del sistema nervioso (quinina, propilámicos, cólchico, atropina y análogos, ácido salicílico, ácido fénico), anestésicos generales y locales (opio, bromuro de potasio, cloral,

inmovilización articular, electroterapia), fármacos antitérmicos (métodos refrigerantes), fármacos diversos (ioduro de potasio, percloruro de hierro), terapéutica de las localizaciones viscerales (aguas termales, etc.), y atención especial a la piedra angular constituida por régimen-convalecencia-cuidados secundarios-profilaxis. Dando un salto en el tiempo y sintonizando con estas terapias decimonónicas, B. Aschner, en Tratamiento de la artritis y del reumatismo en la práctica general de 1948, preconizó la síntesis entre los remedios modernos y el empleo de los recursos empíricos clásicos, verbigracia los métodos antiflogísticos, antidiscrásicos, antipletóricos, espasmolíticos, tonificantes, amén de la terapia constitucional (60).

Mediante la fitoterapia se recurrió al empleo de plantas diversas para combatir los signos articulares cardinales de Celso, cabiendo mencionar: la cereza (prunus avium L.), orujo en fermentación tomado en baños, rododendro (rhododendron ferrugineum L.) ingerido como tisanas, hierba mora (solanum nigrum L.) en forma tópica con los cocimientos de las hojas, pinillo (ajuga chamaepitys Schreber) en cocimiento o infusión, ortiga mayor (urtica dioica L.) hervida y sazónada, gatuña (ononis spinosa L.) en tisanas, ruda (ruta graveolens L.) tópicamente en emplastos, ruda montesina (ruta montana L.) en emplastos, espino cerval (rhamnus cathartica L.) con la toma de los frutos al natural, apio (apium graveolens L.), estramonio (datura stramonium L.) en forma de cataplasmas de hojas machacadas, coronilla de fraile (globularia alypum L.) por vía oral, olivo (olea europea L.) ingestión del cocimiento de hojas, la raíz de la escorzonera (scorzonera hispanica L.), la raíz cruda del salsifí (tragopogou pornifolius L.), etc. (61).

En lo que atañe a las terapias termales, tanto la hidroterapia como la crenoterapia fueron propugnadas como preventivos en la centuria decimonónica por Besnier, entre otros; X. Arnozan y H. Lamarque, en su Manual de Hidrología Médica de 1914, recomendaron para los pacientes convalecientes aguas sedantes con poca mineralización, sulfurosas sedantes o clorurado sódicas; H. Winternitz y A. Machol prescribieron, para las fases subagudas, y las formas hiperpiréticas y cerebrales, las diversas técnicas hidroterápicas con/sin aditivos farmacológicos combinadas con otros procedimientos fisioterápicos, O. Damsch aconsejó medidas profilácticas de endurecimiento a base de procedimientos hidroterapéuticos; Bezançon recomendó las

curas termales calientes para las variedades tórpidas; en los años veinte, E. Suñer hizo lo propio con los baños calientes y de vapor, H. Rodríguez Pinilla, en su Manual de Hidrología Médica de 1925, aconsejó las aguas mineromedicinales hipertermales sulfuradosódicas, siempre que la enfermedad no estuviera en fase aguda, actitud que contrastó con la mayoritariamente sostenida por los hidrólogos, verbigracia Casado Torreblanca, Daza, J. García Ayuso, etc., que era favorable al empleo de aguas sedantes oligometálicas a temperaturas indiferentes y con métodos de administración no estimulantes; en 1926, J. García Viñals, en Climatología e hidrología, prescribió el empleo de técnicas crenoterápicas en los convalecientes, administradas con prudencia y progresividad en lo referente a la temperatura y el tiempo de aplicación; por su parte, A. v. Domarus prescribió curas diaforéticas enérgicas, siempre que no existiera afectación cardíaca, y balneoterapia general en convalecientes, L. Krehl también consideró de interés la balneación; en los años cuarenta, J. Grinda prescribió aguas mineromedicinales radioactivas acratotermas y cloruradosódicas de pobre mineralización, transcurridas seis semanas desde el fin de la fase aguda, con el paciente afebril y con una velocidad de sedimentación globular normal, coincidiendo con T. Alcober Coloma y A. Ventura Cervera en dar valor orientativo a la cuantificación de la velocidad de sedimentación, y subordinando el empleo de la crenoterapia a su normalización, para J. García Ayuso las indicaciones serían análogas a las citadas por Grinda; Siebeck y otros emplearon aguas cloruradas débiles en la primera fase de sedación de los cardiópatas reumáticos. La climatoterapia, uno de los remedios terapéuticos más antiguos y profusamente empleado, fue propugnada, en el siglo XX, por estudiosos anglosajones para prevenir las recurrencias de la enfermedad, en el sentido de que lo más conveniente sería permanecer en los trópicos durante las estaciones frías; por su parte, Vega Díaz recomendó los climas caracterizados por temperaturas moderadas y con un elevado número de horas de sol, e incluso, a mediados de nuestra centuria, autores norteamericanos como Holbrook ensalzaron la conveniencia de recurrir a la profilaxis climática (62).

En el siglo pasado, se prescribió tratamiento con alcalinos, A. Haig recomendó una dieta libre de ácidos, criterio que en cierto modo influenció el de autores contemporáneas como E. Suñer partidario de la dieta láctea; por otra parte,

la quinina fue recetada profusamente desde la época de Sydenham, así T. MacLagan y Haygarth recurrieron a ella al relacionar la malaria con el reumatismo agudo. No obstante, E. Besnier afirmó que la naturaleza de la alimentación y de las bebidas no tenía ninguna relación particular con el desarrollo del reumatismo articular agudo. Nuestro autor, en su primera fase reumatológica, aconseja la ingesta de una alimentación variada, y la bebida de leche, café, infusiones, líquidos acidulados, agua mineral, etc. E. Vaubel dijo, en 1941, que no era necesaria una dieta especial, refutando las curas de ayuno propugnadas por los naturistas como Brauchle, Grote, etc.; otros autores coetáneos, como R.L. Jackson, coincidieron en que además de suplir las necesidades nutricionales de los pacientes, había que adaptarse a sus gustos; Vega Díaz propugnó las dietas ricas en proteínas, líquidos y vitaminas (A, B, D 2, E), mientras que A.F. Coburn y L.V. Moore creyeron encontrar un nexo de unión entre los pacientes y la baja ingestión proteica; para P. Farreras la alimentación habría de ser blanda, abundante y rica en vitaminas, entre ellas la C, recomendándola junto con la ingestión de hierro en forma ferrosa, en caso de anemias secundarias ferropénicas.

La terapéutica integral de la enfermedad fue abordada por numerosos autores, siguiendo diferentes criterios y pautas, sirva de botón de muestra la siguiente enumeración: H. Winternitz y A. Machol, en la segunda década de nuestro siglo, prescribieron tratamientos tópicos (fomentos, fricciones o pincelaciones hidroterápicas, alcohol, disoluciones alcohólicas de ácido salicílico, salicilato de metilo, salita, espirosal, mesotán, ictiol, tigenol, etc.); Marañón en 1921, menciona la bonanza de los resultados conseguidos con esta terapéutica, a base de aplicaciones de bálsamos y otros productos (salicilato de sosa, salicilato de metilo también prescrito por E. Suñer, mesotán, espirosal), calor local seco o húmedo, congestión pasiva de Bier, no recomendando los baños. En relación a las complicaciones, nuestro autor destaca que las cardíacas son susceptibles de descanso total en cama, dieta láctea, aplicación de bolsas precordiales con agua muy caliente o hielo, y de medicación (salicilato, digitalina, espartaña, inyección de aceite alcanforado, etc.), y para las neurológicas recomienda la balneación fría y las fricciones, sin soslayar las medidas a adoptar durante y después de la convalecencia (dieta, tonificantes, helioterapia, masoterapia, crenoterapia y evitación de la exposición a irritantes); abundando sobre el tema, en

sus once lecciones, se refiere a la conveniencia de realizar una profilaxis basada en el aislamiento del paciente, la saliciloterapia continuada, la desinfección faríngea con/sin amigdalectomía. B. Fantus, en J.A.M.A. de 1934, sistematizó la terapéutica de la fiebre reumática, y para ello distinguió entre medidas profilácticas (dieta nutritiva, vitaminas, aceite de hígado de bacalao, vida al aire libre, hidroterapia fría, evitación de las condiciones meteorológicas frías, reposo absoluto en cama, aislación de los pacientes con catarrros febriles, eliminación de los focos infecciosos) y terapéuticas (descanso absoluto en cama, evitación del frío, analgésicos: salicilatos, amidopirina, morfina; álcalis, shockterapia proteínica; terapia local: reposo absoluto de la articulación afecta, calentamiento, compresas, técnicas de rubefacción, vejigatorios, aspiración articular; régimen general: agua abundante, dieta libre, laxantes; convalecencia: hierro, yodo, aceite de hígado de bacalao; prevención de las recaídas); R.L. Cecil en un artículo sobre la terapéutica de la fiebre reumática, publicado en J.A.M.A. el año 1940, hizo tres distinciones, tratamiento etiológico (vacunación estreptocócica intravenosa, vacunación tifoidea intravenosa, suero polivalente antiestreptocócico, sulfanilamida), basado en la patología (reposo en cama, almohadones, aplicaciones tópicas de soluciones saturadas de sulfato de magnesio, mentol con salicilato de metilo, bolsas de agua caliente, diatermia, hidroterapia, infrarrojos, rayos ultravioleta), sintomático (dieta, fármacos: salicilatos, cincófono y neocincófono, aminopirina, sulfato de morfina, fosfato de codeína, digital), añadiendo unas medidas complementarias como el tratamiento de las complicaciones (diuréticos, oxigenoterapia), de la convalecencia preferentemente en casas de convalecencia (reposo en cama, hierro y arsénico para el tratamiento de las anemias) y medidas preventivas (extirpación del foco, protección contra el frío y la humedad, climatoterapia, vacuna estreptocócica, higiene personal, administración de vitamina C, sulfanilamidas), Cecil resumió las tres obligaciones terapéuticas sintomáticas básicas en: descanso en cama, confortabilidad mediada por aplicaciones tópicas térmicas y farmacoterapia, coincidiendo básicamente con lo postulado por O. Steinbrocker.

En este mare mágnum de pautas terapéuticas, Jiménez Díaz afirmó que la clave del tratamiento de la enfermedad residía en la elección de la técnica y en la persistencia de la terapéutica, más que en el medicamento en sí, y H.F. Roberson, R.E.

Schmit y W. Feiring, en un trabajo, publicado en 1946 en The American Journal of the Medical Sciences, sobre el reumatismo poliarticular agudo y el concepto del reposo, postularon que no era aconsejable el reposo absoluto sino el logro de una máxima comodidad y tranquilidad física, mental y emocional. A mediados de siglo, Steinbrocker sistematizó el tratamiento de la enfermedad en cuatro líneas de actuación: profilácticas, paliativas, reposo y seguimiento de la cardiopatía, y terapéutica constitucional; para R.L. Jackson el tratamiento precoz y un plan terapéutico mantenido (cuidado emocional, descanso, nutrición, fármacos: salicilatos, terapia endocrina, digital, oxigenoterapia, diuréticos, sulfonamidas, etc.) eran lo más aconsejable para disminuir la morbi-mortalidad; L.M. Taran incidió en la conveniencia del manejo integral de la fiebre reumática y de la enfermedad reumática cardíaca. Por otra parte, en los años cincuenta, Debré, Mozziconacci, M. Caramanian, etc., se mostraron convencidos de la existencia de dos remedios eficaces para tratar la enfermedad, la hormonoterapia suprarrenal en las crisis agudas, complementada por los salicilatos y los antibióticos penicilínicos preventivos de las recaídas; Ch. LeRoy Steinberg, en Arthritis and rheumatism de 1954, sintetizó las medidas terapéuticas básicas: descanso en cama, salicilatos, digital, cortisona y corticotropina; mientras que F. Vega Díaz pautó, en Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, los remedios terapéuticos, de la siguiente forma: ambiente y género de vida (reposo, clima, oxígeno), alimentación (dieta y vitaminas), fármacos específicos antirreumáticos (salicilatos y análogos, cortisona, ACTH, pregnanelona y antibióticos), otras drogas (digital, diuréticos mercuriales, glucosa, anestésicos y piretoterapia), fisioterapia (radioterapia, diatermia, bolsa de hielo), cirugía (paracentesis, ablación focal); e hizo lo propio con la profilaxis dirigiéndola en cuatro frentes: enfermedad, lesiones residuales, recaídas y complicaciones; W.P. Holbrook, en Artritis y estados afines de 1956, pautó la terapéutica del reumatismo poliarticular agudo en: general (reposo en cama, saliciloterapia, tratamiento local articular, ablación de los focos infecciosos, transfusiones y aporte de hierro, ingesta adecuada calórico-vitamínica, prevención con sulfamidas o penicilinas, ubicación geográfica), adicional (asistencial, reposo, analgesia de las cardialgias, hidratación, férulas, medidas específicas para el derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca congestiva y corea), transición reposo-actividad,

y medidas profilácticas (higiénico-socio-sanitarias, dietéticas, empleo de sulfamidas o penicilinas, climatoterapia); y posteriormente, M. Ríos Mozo, en su obra La fiebre reumática de 1965, esquematizó las medidas terapéuticas globales (régimen de vida y de alimentación, suplementado con psicoterapia, salicilatos y similares, hormonas, profilaxis, antibióticos preventivo-terapéuticos, y otros) (63).

Los salicilatos fueron la medicación estrella, recopilando los hitos fundamentales en su historia, cabe citar que los efectos positivos de la corteza de sauce, cuyo principio activo es la salicina, ya fueron observados por E. Stone, cuando en la segunda mitad del siglo XVIII descubrió las propiedades febrífugas y analgésicas de la corteza del sauce blanco; P.J. Leroux en 1829 aisló la salicina, dos años después Pagenstecher obtuvo por destilación de las flores de la *spiraea ulmaria* el aldehído salicílico, y en el año treinta y cinco, Lovig logró un derivado de este aldehído, el ácido salicílico o spírico, mientras que su coetáneo R. Piria lo consiguió a partir de la salicina, gracias a que a finales de los años treinta se logró la extracción del glucósido de salicina; en 1843, el norteamericano W. Procter obtuvo el salicilato de metilo de la *gaultheria procumbens*, y el francés A. Cahours logró el ácido salicílico del salicilato de metilo. En lo referente a la síntesis del ácido, se pudo industrializar gracias a las aportaciones realizadas a mediados de la centuria por Kolbe que obtuvo el salicilato de sodio a partir del ácido fénico, así como el ácido salicílico por métodos económicos, Lauteman, y el francés Ch.F. Gerhardt que preparó por primera vez el ácido acetilsalicílico en 1853, facilitando el que años después von Gilm y Kraut lo produjeran. En cuanto a las indicaciones de su empleo, paradójicamente Bouillaud no encontró efecto antiflogístico con el uso del ácido salicílico, mientras que en 1874, T.J. Mac Lagan logró buenos resultados con la salicina en los cuadros febriles y algícos de pacientes afectos de reumatismo articular agudo, publicando sus resultados en Rheumatism: Its Nature, Its Pathology, and Its Successful Treatment; el alemán H. Senator lo recomendó en terapéutica, al igual que la salicina, al año siguiente, Riess y Stricker, en Alemania, constataron los efectos analgésicos del ácido salicílico, llegándose a prescribir 20 gramos diarios de ácido salicílico en polvo puro; y Buss también lo empleó en el tratamiento de la enfermedad, siendo el francés G. Sée el que difundió con sus trabajos el uso de esta sustancia, verbigracia con el publicado en el

Bulletin de l'Académie de Médecine de Paris en 1877, titulado "Etudes sur l'acide salicylique et les salicylates; traitement du rhumatisme aigu et chronique, de la goutte et de diverses affections du système nerveux sensitif par les salicylates". Ya a finales del siglo XIX se recetó genéricamente el acetilsalicilato de sodio, y Hoffmann obtuvo un ácido acetilsalicílico puro.

En relación con la conveniencia del uso de salicilatos, por su acción analgésica y antipirética, hubo numerosos estudios a partir de la segunda década de nuestra centuria, a guisa de ejemplo J.L. Miller publicó un trabajo en J.A.M.A., en el año catorce, sobre la acción específica de los salicilatos en el reumatismo articular, y ese mismo año, H. Winternitz y A. Machol pautaron el salicilato sódico en dosis decrecientes, así como los enemas con salicilatos y los ésteres del ácido salicílico (salol también recomendado por Sahli, etc.) cuando se querían evitar los efectos secundarios gástricos; R. Ehrström y J. Wahlberg ensalzaron el empleo de la saliciloterapia en las poliartritis, en la revista Acta Medica Scandinavica del año 1923 (64).

En el primer tercio del siglo XX, se convino que la posología idónea saliciloterápica oscilaba entre 4 y 6 gramos diarios, Krause llegó a dar hasta 14 gramos pro die, Danielopolu hasta 30 gramos de salicilato de sodio per os preprandial, en los adultos, y hasta 15 en los niños, en asociación con alcalinos, tal y como defendió en un artículo publicado en La Presse Médicale en 1923; mientras que Bezançon partidario del salicilato de sodio, optó por utilizar altas dosis en las fases iniciales, recomendando llegar progresivamente hasta los 16 gramos diarios, en combinación con bicarbonato sódico al doble de dosis; A. v. Domarus prescribió el ácido salicílico, mesotán y reumasán, junto con el bicarbonato sódico, por las vías oral, rectal y tópica; por su parte, Jiménez Díaz recomendó el aumento progresivo de la dosis, dando como mínimo de 8 a 10 gramos diarios en adultos, y tras remitir las artralgias y la fiebre aconsejó proseguir con la terapia de mantenimiento en función de los valores de la velocidad de sedimentación, prescribiendo la asociación salicilato-bicarbonato en la proporción 1:2, como expresó en sus Lecciones de patología médica. L. Krehl, en Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades internas de 1936, dio de 5 a 6 gramos de salicilato sódico diarios, recurriendo tanto a la vía oral como a las

irrigaciones; y en general, los autores alemanes se mostraron más partidarios del ácido salicílico, a dosis de 6 gramos pro die; como sustitutivos de éste y de los salicilatos se aconsejó la aspirina, en dosis medias de 4 a 5 gramos diarios, e incluso mayores, según el criterio de Vaubel, etc.

En esa época fue frecuente la asociación de los salicilatos con el bicarbonato sódico, para contrarrestar los efectos secundarios digestivos, tal es el caso de Marañón que prescribe salicilato de sosa con bicarbonato de sodio y jarabes o aguas azucaradas, sistematizando la posología en 1921, de manera que la dosis se disminuiría progresivamente en función de la remisión de los dolores, y ponderando las diversas vías de administración, oral, cutánea, enteral, intravenosa, ésta última prescrita especialmente por Mendel, J.S. Covisa, etc. En su primera fase reumatológica, Marañón emplea preferentemente la vía oral, o la intravenosa en caso de intolerancia digestiva, circunstancia estudiada por López Morales y Moreno entre otros, coincidiendo genéricamente con González Suárez, y apostillando:

"La medicación salicílica debe prolongarse hasta unos días después de la desaparición de la fiebre, y además debe repetirse, como ya hemos indicado, periódicamente, en las fases de aparente salud del enfermo. Por ejemplo, aconsejamos que el paciente tome todos los meses, e indefinidamente, durante diez días, dos dosis de un gramo de salicilato asociado con igual cantidad de lactato de cal."

En los años cuarenta, P. Farreras Valentí prescribió el salicilato sódico a dosis comprendidas entre 8 y 12 gramos diarios, manteniendo las mismas precauciones digestivas; por otro lado, el norteamericano A.F. Coburn constató que los álcalis aumentaban en gran medida la tasa de excreción de los salicilatos, y Parker, comprobó que los niveles elevados de salicilemia se obtenían produciendo una acidificación urinaria con ácido para-aminobenzoico que retardaría el mecanismo de excreción. H.R. Butt y col estudiaron los efectos fisiológicos del salicilato de sodio en un artículo publicado en J.A.M.A. en 1945, concluyendo que esta sustancia asociada al bicarbonato de sodio en dosis terapéuticas (10 gramos diarios) conllevaría un

aumento en el tiempo de protrombina de Quick sin aparición de hemorragias secundarias, así como que los salicilatos no tendrían efectos deletéreos sobre el parénquima hepático y que su administración continuada con altas dosis se seguiría de un pequeño descenso en el número de hemáties y en la hemoglobina; J. Martínez Díaz afirmó, en las diecisiete lecciones, que la asociación salicilato-bicarbonato tendía a desecharse; para Coburn el empleo de dosis masivas de salicilatos en el primer ataque de fiebre reumática aguda era seguido de un rápido descenso en la velocidad de sedimentación globular, hecho no observado por Butt y col en ataques recurrentes, y las secuelas cardíacas de la enfermedad se podrían modificar si se mantenían niveles salicilémicos superiores a los 350 microgramos por centímetro cúbico. Durante los años cuarenta proliferaron trabajos sobre el empleo de la saliciloterapia, caso de Coburn, J.D. Keith y A. Ross, etc., L.M. Taran y M.H. Jacobs en un trabajo sobre las indicaciones infantiles, aparecido en J. Pediat. en 1945, afirmaron que la administración oral de esta droga era tan efectiva como la intravenosa y menos peligrosa; en este orden de ideas, W.S. Hoffman y col recomendaron la administración de hidróxido de aluminio junto con la aspirina, para evitar los secundarismos producidos con el bicarbonato, al igual que Vega Díaz, y otros. Por su parte, S. de Sèze proscribió la asociación de la aspirina con bicarbonato de sodio, debido al aumento que se experimentaba en la eliminación urinaria de los salicilatos y con la consiguiente disminución de la salicilemia (65).

Con respecto a J. Cuatrecasas hay que decir que tuvo un criterio discordante del de Marañón, en lo referente a su concepción de que toda lesión cardíaca o articular que respondiera al salicilato no sería específica, por otra parte, prescribió tratamientos precoces, progresivos y prolongados basados en la moderación terapéutica, a guisa de ejemplo aconsejó no sobrepasar los 15 gramos pro die en las manifestaciones articulares agudas, y entre 4 y 6 gramos diarios administrados en las fases subagudas y crónicas, siguiendo la pauta de Pichon. En opinión de Taran, Bullrich, Costa Bertani y otros, con la utilización del salicilato sódico en las seis primeras semanas de la afección, se conseguiría abortar la evolutividad de un elevado número de casos así como la desaparición de los trastornos cardíacos. Nuestro autor, en su Manual, persiste en conceder valor diagnóstico a la sensibilidad en la respuesta

terapéutica al salicilato de sosa por parte de estos pacientes, y J. Martínez Díaz, uno de sus colaboradores en Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, recomendó el empleo de dosis altas de salicilatos hasta alcanzar salicilemias de 36 miligramos por 100, añadiendo que no se podía concretar el mecanismo de actuación de esta droga; siendo la opinión mayoritaria, entre los años cuarenta y cincuenta, que la salicilemia efectiva habría de llegar a 350-500 gammas por l c.c., para De Sèze se deberían mantener unos niveles sanguíneos terapéuticos comprendidos entre 300 y 350 mgrs por litro; mientras que LeRoy Steinberg, que consideró al ácido acetilsalicílico como el salicilato de elección en la mayoría de los niños, recomendó el empleo de la dosis mínima eficaz.

Cuando no se lograban efectos favorables con este grupo de fármacos, se emplearon compuestos fenólicos como el ácido pirocatecol carboxílico, y el gentisato sódico sustancia que inhibe *in vitro* la hialuronidasa, con los que se requerían dosis menores y se minimizaban los efectos tóxicos, según los trabajos de autores como Guerra, Pike, Dorfman y col, Meyer, Ragan, etc., aparecidos en los años cuarenta; también se recurrió, como segundo escalón terapéutico alternativo, y especialmente en casos de tratamiento prolongado, a una amplia gama de medicamentos, así, a finales del siglo XIX, F. Stolz obtuvo el piramidón o aminopirina, fármaco de la familia de las pirazolonas; para años después Schottmüller, en un artículo publicado en 1929 en Münchener medizinische Wochenschrift, introducirlo en el tratamiento tanto de la sintomatología articular como de la cardíaca llegando a recetar hasta cinco gramos diarios; siendo difundido su empleo, por parte de autores como Kunstler, Swift, Vaubel que recomendó un choque energético inicial de tres gramos pro die y la secundaria retirada progresiva, R. del Valle y Adaro, Pedro Pons, Farreras, Vega Díaz que prescribió para la fase aguda entre 2 y 5 gramos pro die, para pasar a una dosificación de mantenimiento de 1,5 gramos diarios, de forma análoga a como recomendaron Sánchez de la Cuesta, Zamanillo y otros; con la finalidad de conseguir mejores efectos, M. Ríos Mozo suplementó esta pauta con corticosteroides y ácido acetilsalicílico; en el año cuarenta y ocho, Wilhelmi, Stettbach y Stenzyl lograron un disolvente adecuado para la administración parenteral, lo que dio paso a la obtención de la irgapirina, y después de la butazolidina, fármaco éste que fue objeto de estudio por parte de autores españoles, a mediados de siglo, verbigracia por J. Gimena, J.M. Rodríguez San Pedro

y L. Llanos constatando sus ventajas y la necesidad de vigilar la dosificación por sus efectos secundarios y contraindicaciones, así como la conveniencia de hacer controles periódicos clínicos y analíticos, hemáticos y urinarios. Otros fármacos de la familia de las pirazonas que también se utilizaron, fueron la melubrina, novalgina, gardan, etc. (66). Una vez que se obtuvo la fenilbutazona, en los años cuarenta, se convino que la posología más adecuada era la administración de 6-12 miligramos por kilogramo de peso en la fase aguda, reduciéndola a 3-6 miligramos en la de mantenimiento; entre los prescriptores de esta droga cabe destacar a W. Barczyk y G. Roth; Ratti y Amira, E. Barth, Shragel, y G. Ablard y col que opinaron que su utilidad como profiláctico de las cardiopatías era superior a la de otros fármacos de uso común. También se recurrió al ácido 2-fenilquinolin-4 carboxílico, cincófeno o atofán ya empleado por Nicolaier y Dohrn en 1908, y al neocincófeno o novatofán, éstos sin sobrepasar los 6 gramos pro die, fármacos cuyo empleo fue más polémico, siendo refutados por Jiménez Díaz, etc. En este orden de ideas, se concibieron combinaciones de fármacos con objeto de conseguir mejores y más duraderos efectos, caso de Fischer que recurrió a asociaciones de atofán y salicilato inyectables; de I. Zenoff que hizo un trabajo, para Wiener klinische Wochenschrift en 1934, sobre la terapia cálcica en los desórdenes reumáticos, constatando que un tratamiento con gluconato de calcio por vía parenteral y altas dosis de salicilato sódico per os conllevaba una normalización de la velocidad de sedimentación globular; de Thiroloix que combinó salicilatos con sulfato de magnesia por vía parenteral; también se ensayó la administración intravenosa de sales mercuriales por parte de Maragliano, Bacelli, Huertas, etc., por lograrse buenos efectos analgésicos y antitérmicos; de Loeper y Vahram que hicieron lo propio con el azufre coloidal endovenoso, al igual que Grenet con el oro coloidal según comunicó, en un artículo aparecido en 1915 en La Presse Médicale. A su vez se emplearon asociaciones de ácido acetil salicílico, cafeína y fenacetina, ésta especialmente recomendada por F. Müller prescribiendo entre 50 centigramos y un gramo tres veces diarias; mientras que la antipirina fue recomendada por Busulla, Curschmann, a dosis de 3-4 gramos diarios, mostrándose, O. Damsch, cauto en la posología por sus posibles efectos sobre el músculo estriado cardíaco, Lutembacher la prescribió endovenosa en solución fisiológica al 1 por 200, y en dosificación de 1 a 2 gramos diarios, Mozota

Vicente defendió su empleo en pacientes salicilo-resistentes, mientras que Meyer, Ragan y otros recurrieron a la salicilamida. Del mismo modo, Cuatrecasas utilizó la plurifarmacia para intentar obtener mejores resultados, verbigracia la antipirina con aspirina y bromhidratos de quinina, administrada en sellos conteniendo 0,5-0,6 gramos de cada droga, y a su vez recomendó la urotropina y la tripaflavina en endocardíacos.

Por su parte, Taran consideró que el tratamiento antirreumático genérico habría de llevarse a cabo con dosis masivas, siendo partidario del empleo de vitaminas, complementadas con la administración de hormonas, potasio, régimen hiposalino y proteínas.

También fueron profusamente utilizados analgésicos codeínicos y morfínicos, sedantes, barbitúricos y compuestos bromurados, y otros medicamentos como el salógeno, mesotán, ulmareno, quinina, etc., e incluso cuando las manifestaciones articulares cursaban con poliartritis intensas, se recurrió a inyecciones periarticulares analgésicas, caso de Schwarz que inyectó soluciones de salilazosulfopiridina, no faltando autores como Vaubel para el que la terapéutica local articular quedó relegada al último plano.

Al desconocerse el mecanismo de acción de los salicilatos, surgieron varias hipótesis, verbigracia la que le asignaba un efecto antiespecífico genérico o una acción particular sobre la clínica del aparato locomotor, también se divulgó la creencia de que actuarían como desensibilizantes, o bien como la ACTH dimanada de observaciones como la constatación de efectos secundarios de tipo cushingoide en los pacientes tratados, según comunicaron Cochram y col; en los años cincuenta, B.S. Hetzel y D. Hine creyeron comprobar, la existencia de disminución de la concentración de ácido ascórbico en las suprarrenales de ratas sometidas a saliciloterapia, de forma análoga a como hizo Roskan, circunstancia no corroborada por sus contemporáneos Smith y col, R.L. Bauer, etc.; su coetáneo Van Cauwenberge mantuvo la hipótesis de una actuación sobre el eje hipófiso-suprarrenal, y por otro lado, Copeman y Pugh sugirieron que su acción se produciría a través de mecanismos de deshidratación.

Sergent prescribió en el reumatismo poliarticular agudo una terapéutica previa con tiroidina en caso de intolerancia al salicilato, siguiendo las ideas propugnadas por Roger y M. Garnier que constataron la reacción defensiva tiroidea

ante enfermedades infecciosas, por Babinski que propuso el tratamiento de los basedowianos con salicilato de sosa en base a la frecuencia con que encontraba en éstos antecedentes de reumatismo poliarticular, por Berbunhay, por Vincent y Sergent que observaron la aparición de reacciones hipertiroideas defensivas en estos pacientes, y otros investigadores que comprobaron que los hipertiroideos toleraban dosis elevadas de este fármaco. En síntesis se consideró que en las personas con rasgos hipotiroideos aumentaban los casos de intolerancia a la aspirina mientras que en la situación opuesta ocurría lo contrario, circunstancia que llevó a Marañón, en los años veinte, a considerar la medicación tiroidea como mordiente terapéutica, de manera que hubo investigadores que creyeron que los hipertiroideos resistían grandes dosis de salicilatos, como expuso Duque Sampayo en una comunicación en la Academia Médico-Quirúrgica Española en el año veintiocho, y a éste con López Morales en un artículo, publicado en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades el mismo año, con el título: "La tiroidina en el reumatismo poliarticular agudo", mostrándose partidarios de añadir tiroidina a la terapéutica salicilica en pacientes muy susceptibles a esta droga, para obtener buenos resultados, e incluso en situaciones en las que el salicilato o no era bien tolerado, o su eficacia no era todo lo rápida que se desearía; estando en la misma línea de pensamiento de Cortés LLado, vertida en un artículo publicado en los Anales del Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, e influídos por los trabajos de Vincent que al administrar tiroidina a pacientes con ciertas afecciones reumáticas tórpidas, sin clínica tiroidopática, logró mejorías (67).

La prevención prescrita con salicilatos fue preconizada por Coburn, llegando a emplear 10 gramos intravenosos en un litro de suero fisiológico, haciéndola extendible a la carditis de forma similar a como hicieron Durán-Reynals y Kendall, y siendo Marañón asimismo partidario de ella para evitar recaídas reumáticas, mediante el empleo de 2 gramos diarios, durante diez días mensualmente; no siendo unánime la aceptación genérica de esta entidad terapéutica, surgiendo discrepancias por parte de González Suárez, T.N. Harris, etc.

En la década de los treinta, proliferaron en Estados Unidos e Inglaterra las casas de convalecencia, destinadas al cuidado de los niños con afecciones en fases subaguda, crónica o convaleciente, basadas en la búsqueda de la armonía entre los

cuidados paramédicos (dieta-descanso-sol-ordenación de la vida) y la supervisión médica; los hipotéticos y controvertidos buenos resultados, fueron hechos públicos en revistas por diversos autores, caso de M. Campbell y E.C. Warner en Lancet en 1930.

La vitaminoterapia fue propugnada genéricamente por autores como Steinbrocker, una vez superada la fase aguda; de este modo, Gibert Queraltó, Wang, Glas, R.L. Jackson, etc., recurrieron a la A, amén de R.E. Shank y col que comunicaron, en un artículo de The Journal of Clinical Investigation el año cuarenta y cuatro, que encontraron bajos niveles de esta vitamina en niños con fiebre reumática aguda; también se aconsejó la ingesta de complejo B, y sobre todo de la B6, en cuanto a la C su consumo fue postulado en los años cuarenta por M.G. Wilson, R. Lubschez, y otros, y en la década siguiente por J.A. Johnston, B.F. Massell y col, W.P. Holbrook que recomendó 200 miligramos orales diarios en los adultos y la mitad en los niños, etc.; el aporte de la D2 generalmente se asoció con el de calcio y anabolizantes, la E fue recomendada por T.W. Gullickson y C.E. Calverley, en la década de los cuarenta; la asociación de la vitamina K con la saliciloterapia (1 miligramo vitamina K / 1 gramo de salicilato), fue aconsejada por Shapiro, asimismo se administraron otras vitaminas como la P (68).

El suero antiestreptocócico polivalente preconizado por A. Menzer, en Ztschr. f. Klin. Med. de 1902, en el artículo titulado: "Serumbehandlung bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus", obtenido por la inmunización de caballos con cepas de estreptococos procedentes de los exudados amigdalíticos humanos y administrado por vía subcutánea, fue utilizado por H. Winternitz y A. Machol en las formas subagudas y crónicas de la afección, atribuyéndole sus efectos a una acción bacteriotrópica que facilitaría la fagocitosis bacteriana, también Herry observó buenos resultados con la utilización de suero equino inmunizado con la inyección de toxinas provenientes del diplococo reumático; pese a que otros, como R.L. Cecil cuestionaron su utilidad; además, V.P. Wasson y E.E. Brown emplearon vacunas con dosis crecientes de toxina del estreptococo hemolítico N.Y.5, comunicando buenos resultados, de forma análoga a como hicieron, a partir de los años treinta, H. Swift y M.G. Wilson con las estreptocócicas, encontrando el primero resultados desalentadores en la carditis reumática evolutiva, aspecto en el que coincidió con Coburn. A este respecto, Fischer

recomendó la inmunización activa con auto o heterovacunas estreptocócicas por vía subcutánea o endovenosa, en las fases subagudas de la enfermedad, de forma especial si previamente se presentaba resistencia a la saliciloterapia, refutando la utilidad de los sueros, mientras que Jiménez Díaz prescribió la vacunación en casos evolutivos tórpidos, en sus Lecciones de patología médica, y González Suárez preconizó especialmente la inmunización de los pacientes afectos de cardiopatía, mediante la vacunoterapia estreptocócica polivalente precoz, administrada durante años, y realizada tras la ablación de los focos sépticos, coincidiendo con Cuatrecasas que fue partidario de las autovacunas, así como con F. Soria Ramírez que constató buenos resultados en la profilaxis y terapéutica de las carditis reumáticas; por su parte Vega Díaz sólo concedió utilidad a la vacunoterapia como preventiva de recaídas, de forma análoga a C.M. Kurtz, y con cierta similitud con Debray y col que prescribieron inyecciones intraarteriales de un anavacin estreptocócico, supuestamente efectivo en los brotes agudos y en la reducción de las recidivas, y discrepando de W.P. Holbrook. No obstante con el transcurso del tiempo fue retrocediendo la aceptación de este método terapéutico, así M. Ríos Mozo sólo consideró que podría tener cierta utilidad en la prevención de recaídas, y J. Rotés-Querol, en 1960, constató su desacreditación, sintonizando con las ideas de Walter y Levinthal, quienes afirmaron, en la segunda etapa reumatológica de Marañón, que las desensibilizaciones reumáticas eran infructíferas, y con la opinión de S. de Sèze y A. Ryckewaert vertida en Maladies des os et des articulations, de que la inmunización antiestreptocócica había sido un fiasco (69). La cura proteínica fue prescrita entre nosotros, en los años treinta, por Cuatrecasas y Jiménez Díaz quien también aconsejó la piretoterapia para combatir los procesos tórpidos. Marañón, en Once lecciones sobre el reumatismo, se limita a mencionar la existencia de tratamientos modificadores generales, coadyuvantes (quimioterapia, proteinoterapia, yodo y yoduros, productos sulfurados, mesotorium, torium X, etc.) (70).

La protección ante las condiciones peristáticas, meteorológicas, sociolaborales, etc., fueron valoradas por autores como Lereboullet y J. Sáenz Criado, durante el primer tercio de nuestro siglo, e igualmente por Marañón que prescribe medidas higiénicas de protección ante las adversidades meteorológicas, y por G.

Pittaluga cuando al comentar el libro de C. Costa Bertani, Fiebre reumática (enfermedad de Bouillaud) de 1934, resaltó la importancia dada por éste al factor profiláctico sanitario; si bien otros, como C. de Gassicourt, fueron más partidarios del favorecimiento del estímulo de las respuestas inespecíficas del organismo ante las condiciones ambientales adversas, pretendiendo lograr una acción preventiva de la enfermedad (71).

El descubrimiento y la posterior utilización de los corticosteroides en la terapéutica del reumatismo cardioarticular agudo, marcó un hito importante; P.S. Hench y col, en el año cuarenta y nueve, utilizaron la cortisona satisfactoriamente en la fiebre reumática aguda, y en otro trabajo también en colaboración constataron que tanto ésta como la ACTH revertían su sintomatología y la de la carditis reumática (fiebre, taquicardia, poliartritis, disturbios proteicos plasmáticos, elevación de la velocidad de sedimentación y trastornos electrocardiográficos); Ph.S. Hench, Ch.H. Slocumb, H.F. Polley y E.C. Kendall afirmaron que la cortisona o la ACTH generalmente abolían con rapidez las manifestaciones de la enfermedad, actuando por un mecanismo desconocido, y siendo útiles en la prevención de las lesiones cardíacas crónicas si se suplementaba la hormonoterapia de la fase aguda con una quimioprofilaxis prolongada con penicilina oral; a partir de entonces proliferaron los trabajos corroborando el efecto favorable obtenido con estos fármacos sobre la clínica de la fiebre y la carditis reumática; así J.R. Elkinton y col, C. McEwen y col, G.W. Thorn y col, B.F. Massell y J.E. Warren, en 1950 en J.A.M.A., etc., comprobaron la eficacia del empleo de la ACTH en los dos primeros ataques en ausencia de lesiones cardíacas importantes, B.F. Massell, J.E. Warren y col constataron que además de la buena respuesta en lo referente a fiebre y sintomatología articular, los nódulos subcutáneos y la pericarditis respondían favorablemente, afirmando que el mecanismo de acción era desconocido, para Massell la terapéutica precoz con cortisona o ACTH, mantenida entre 6 y 8 semanas, modificaría positivamente las secuelas cardíacas de forma análoga a lo constatado por Wilson que fue partidario de acortar la duración del tratamiento a costa de aumentar la dosis, en este sentido Holbrook consideró que la duración media de la corticoterapia habría de ser de 2-3 semanas; J.L. Hollander también encomió la instauración precoz de la terapia, controlando sus efectos con la

prueba de Thorn, el recuento de eosinófilos y la respuesta clínica temprana, y asimismo se convino en asociarla a restricción en la ingestión sódica. A medida que fueron aumentando los conocimientos sobre esta cuestión, se fueron fijando la posología y el empleo de otras hormonas corticoideas, de modo que en líneas generales, la dosificación oscilaría entre 5 y 7,5 mgrs de ACTH, cuatro veces al día, en los niños pequeños, y de 10 a 12,5 mgrs en los mayores, con instauración y retirada lenta y progresiva de la medicación.

Por otra parte, J.R. Dordick y E.J. Gluck, en un artículo publicado en J.A.M.A. en 1955, observaron efectos similares con la ACTH, cortisona y prednisona. M. Ríos Mozo, pautó la dosificación con prednisona, oral e intravenosa; B.F. Massell y col obtuvieron resultados equiparables con la dexametasona y la prednisona; pese a que la utilización de la hidrocortisona fue retrocediendo con el tiempo, autores como Ch.K. Friedberg, en Enfermedades del corazón de 1958, la recomendaron a dosis iniciales de 300 miligramos diarios por vía parenteral; utilizándose también la 5-delta pregnenolona, en base a los efectos favorables logrados en la artritis reumatoide, así como prednisolona, 6-metil prednisolona, triamcinolona, etc. Por contra, Hahn y col manifestaron su opinión de que la cortisonoterapia en las infecciones agudas faringoamigdalinas no variaba la sintomatología de la enfermedad (72).

En lo que atañe a la sulfamido y antibioterapia, debe decirse que en 1938, aparecieron varios artículos en revistas norteamericanas que coincidían en que los supuestos beneficios del tratamiento con sulfanilamida durante el curso de la fiebre reumática aguda y del corea no eran tales, y que se producían síntomas generales de toxicidad (hipertermia, taquicardia, rash), concluyendo que el empleo de esta droga no estaba indicado en la fiebre reumática aguda, este fue el caso de trabajos como los de H.F. Swift, J.K. Moen y G.K. Hirst, en J.A.M.A., B.F. Massell y T.D. Jones en New England Journal of Medicine, de W.P. Holbrook que afirmó que incluso podían ser perjudiciales; llegándose a refutar su utilidad, por la limitación de su acción bacteriostática en la prevención de la enfermedad, cuando se utilizaban en infecciones estreptocócicas ya desarrolladas. Entre 1939 y 1941, se publicaron numerosos trabajos en revistas estadounidenses sobre la terapéutica con sulfanilamidas y su acción profiláctica, apuntando a que ésta sólo sería útil como preventiva durante el tiempo que

durara su administración; aunque hubo autores sobre todo alemanes que no corroboraron su utilidad, y otros como R.L. Cecil que opinaron que la sulfanilamida administrada después del inicio de la infección estreptocócica faríngea no prevenía las recrudescencias de la enfermedad; también P. Farreras consideró que la sulfanilamidas no ejercían una influencia destacable sobre el reumatismo poliarticular agudo, y LeRoy Steinberg mantuvo que las sulfonamidas no estaban indicadas para uso terapéutico, pero sí para prevenir las infecciones estreptocócicas; en las postrimerías de la obra marañoniana, J. Rotés-Querol se adhirió a la opinión mayoritaria de que la profilaxis con sulfamidas estaba obsoleta, y S. de Sèze afirmó que no tenían ningún poder preventivo en la enfermedad, a diferencia de la penicilina. De la profusión que alcanzó este tema en la literatura científica, puede deducirse que a partir de los años treinta, se produjeron avances en el tratamiento preventivo gracias al empleo de sulfonamidas (sulfanilamida, sulfopiridina, sulfadiazina, etc.) como constataron A.F. Coburn y L.V. Moore, C.B. Thomas y R.A. France, y éstos mismos al año siguiente en M. Clin. North America, y en 1941 en J.A.M.A.; así como, A.G. Kuttner y G. Rayersbach, Glazebrook, R.W. Quinn, J.S. Baldwin, R.L. Jackson, etc. C.B. Thomas, R. France y F. Reichsman que publicaron, en J.A.M.A. en 1941, un artículo sobre la conveniencia del empleo preventivo de la sulfanilamida frente a las recrudescencias de la afección, administrada en pequeñas dosis diarias y durante un largo período de tiempo; mientras que Horder y E.G.L. Bywaters mantuvieron, en el Tratado de enfermedades reumáticas de Copeman y col, que tanto la sulfadiazina como la penicilina tenían la misma utilidad en la profilaxis de las recaídas-recidivas (73).

La antibioterapia se fue abriendo paso, pese a que aún existían opiniones contrarias a la génesis estreptocócica del reumatismo agudo, derivadas de los nulos resultados obtenidos con la terapia penicilínica por autores como: R.F. Watson, H.F. Swift y S. Rothbard, Ranz y col, F.P. Foster y col que, en sendos artículos presentados en J.A.M.A. en 1944, concluyeron que la penicilinoterapia con la pauta de dosificación empleada era ineficaz al no alterar el curso de la enfermedad, sugiriendo la razón en la persistencia de focos estreptocócicos. Poco a poco se llegó a un estado de opinión, avalado por la experimentación clínica y de laboratorio, basado en la aceptación mayoritaria del empleo terapéutico de penicilina, siendo más discutida su utilidad

profiláctica; en 1957, P. Mozziconacci y J. Labesse expusieron los resultados obtenidos con sulfamida, penicilina oral y penicilina benzatina manifestando que los mejores eran los de esta última, la relación accidente inicial-tiempo de profilaxis fue estudiada en la década de los cincuenta por los norteamericanos E.F. Bland y T.D. Jones, M. Wilson, G.H. Stollerman, por su lado, Ch. Jr. Rammelkamp y F.W. Denny recomendaron mantener el tratamiento penicilínico durante toda la vida del paciente. En la actualidad la penicilina benzatina parenteral es administrada mensualmente como profilaxis durante cinco años, en pacientes con fiebre reumática sin cardiopatía, e indefinidamente de existir carditis evolutiva. Ciñéndonos especialmente a la penicilina, cabe citar los trabajos aparecidos en la literatura médica mundial desde 1945, caso de B.F. Massell y col, en New England Journal of Medicine y J.A.M.A., de F.W. Denny y col sobre la prevención de la fiebre reumática, en J.A.M.A. en mayo de 1950, de Rammelkamp cuando en 1953 demostró que la fiebre reumática se podía prevenir tratando las faringitis estreptocócicas con antibióticos; de Stewart que consideró que la antibioterapia estaba indicada siempre que existieran procesos focales; de W.C. Robbins que prescribió la asociación de penicilina y estreptomina en la fase aguda de la enfermedad; no obstante para Vega Díaz la penicilina no sería un fármaco antirreumático específico, por lo que no convendría emplearlo solo. En lo que se refiere específicamente a la profilaxis de las recaídas con las sulfamidas (sulfadiacina, sulfametoxipiridazina), penicilina-benzatina o eritromicina, hubo autores como M. Ríos Mozo que la propugnaron abiertamente; mientras que en la década de los cuarenta, se publicaron trabajos como el de Collen y otros que no encontraron útil la profilaxis masiva penicilínica; para pasar a ser unánimemente aceptada en los años cincuenta, tal fue el caso de J.M. Miguel Marcos que comprobó que la profilaxis con penicilina G benzatina parenteral era útil, de J.M. Alés Reinlein que se mostró partidario de la profilaxis continua con penicilina benzatina G, a dosis de 1.200.000 unidades por vía intramuscular mensualmente, mantenido al menos durante cinco años después del ataque, dejando para los casos de intolerancia, el uso de la penicilina V o G tamponada oral, y en su defecto el de eritromicina o tetraciclina; adoptando una actitud similar Stollerman cuando comunicó que la penicilina benzatina G a la dosis de 1.200.000 unidades cada mes, constituía un método eficaz para controlar las

infecciones por estreptococos beta hemolíticos en la población reumática (74).

*No faltaron propuestas terapéuticas que podrían denominarse folklóricas, verbigracia la de J.F. Baldor que publicó un artículo, en Gaceta Médica Española de 1951, en el que defendió la bonanza de los compuestos catalizadores de oxidación de Koch, llegando a afirmar que sus efectos eran muy superiores al de los esteroides; también se empleó la tioseminocarbazona, las transfusiones sanguíneas cuyo empleo fue encarecido por Schwarz; Sánchez de la Cuesta utilizó la glucurona, la apitoxina y la heparina que también fue empleada como antiinflamatoria en las manifestaciones exudativas; la glucosa hipertónica fue empleada por su acción tonificante general; con respecto a la metaloterapia, cabe señalar el uso de plata, cobre, sales mercuriales (sublimado) endovenosas, sales de oro, en relación a las cuales Marañón, en sus once lecciones, confiesa no tener suficiente experiencia para valorarlas, pese a que parecían de utilidad, y Deville las contraindicó en niños con lesiones endocárdicas. Nuestro autor observa respuestas favorables con el uso del **filacógeno reumático**, coincidiendo con Madinaveitia, Fernández Iruegas, Calandre, Catalina, etc. Y, en este contexto, cabe puntualizar que recoge en su cuaderno de notas de uno de sus viajes a Las Hurdes, remedios que podrían denominarse folkmedicos, y que es lícito suponer que algunos de ellos se aplicarían a pacientes con reumatismo cardioarticular, verbigracia dice que los hurdanos recurrían para combatir el reuma de sus convecinos, a técnicas como: Meter en sudor; arroparle y darle puñasates hasta que sude, y que para el tratamiento analgésico utilizaban la siguiente mezcla: Cogollo de la jara; lo calientan y lo aplican sobre el dolor. Cocimientos de raíz de ortigas: para lo mismo, o remedios mágico-religioso-sugestivos: Beber el aceite del Santísimo (se lo da el cura a cambio de que convide) (75).*

Por otra parte, en relación con la terapéutica de la afectación del sistema nervioso central, a inicios de nuestro siglo, F.J. Poynton y A. Paine creyeron haber demostrado que el corea era una meningoencefalitis reumática, para la que Poynton prescribió además de dieta y farmacoterapia (aspirina, sedantes, refutando el arsénico), reposo psicofísico; por su parte, H. Winternitz y A. Machol aconsejaron para el reumatismo cerebral con estados de excitación, los preparados bromurados, opio o un compuesto a base de esta sustancia denominado pantopón inyectado

hipodérmicamente, además de morfina, hidrato de cloral, veronal, etc.; Bezançon y Philibert prescribieron hidroterapia fría, para que ya en los años cuarenta, L.M. Taran pensara que la termoterapia en el corea agudo constituía sólo una forma de tratamiento sintomático, sin influencia en el curso de la enfermedad; actitud análoga a la adoptada para con la piretoterapia en general, por L.P. Sutton, Bauer, Steinbrocker, etc. Walbum y H. Boas difundieron el empleo genérico de la metaloterapia en las infecciones crónicas, y siguiendo esta línea de actuación, se trató el corea menor hasta comienzos de nuestro siglo con arsénico. Bokay ensayó favorablemente el salvarsán, mientras que las sales de oro fueron propugnadas genéricamente en el reumatismo cardioarticular en general por Secher, Loewy, K. Landé, Fehlow, Freund, D. Huhn, etc., y en el corea reumático en particular, entre nosotros durante los años treinta, por López Morales, Duque Sampayo y Lafuente, comunicando buenos resultados con pautas de dosificación progresiva. Lafora propugnó el empleo asociativo de altas dosis de salicilato de sosa, seguido de vacuna antirreumática y alternativamente de preparados de oro (76).

Copeman pautó una terapéutica integral en coreicos infantiles, consistente en: reposo en cama, distracción, alimentación rica y variada con alto contenido vitamínico, sedantes (bromuros, barbitúricos, nembutal y los del grupo del cloral, feniletilhidantoína), hidroterapia calmante, masoterapia, piretoterapia, radiación ultravioleta y tonificación general; Miller recurrió a la combinación de adalina y aspirina para obtener un efecto sedante, y Horder y E.G.L. Bywaters recurrieron al paraldehído en casos de especial gravedad; por su lado, W.P. Holbrook se decantó preferentemente por el luminal, ponderando asimismo el valor de los factores psicoterápicos y de la piretoterapia. Actualmente, cuando la enfermedad está en claro retroceso, se da especial importancia a la psicoterapia y la terapia por el juego que permite la reeducación muscular del paciente (77).

II.10.2. TERAPÉUTICA DE LAS CARDITIS:

En el siglo XIX, hubo autores que negaron el efecto positivo del salicilato sobre el corazón, caso de Senator, Jaccoud, o que no lo consideraron indicado en el caso de las cardiopatías graves, como Ribierre. Para ya en el primer cuarto de nuestra centuria, aceptarse mayoritariamente que la saliciloterapia habría de instaurarse de forma precoz e intensiva. Así, E. García del Real que abogó por una génesis infecciosa directa ignota o mediada por toxinas que actuarían sobre el endocardio, en ocasiones asociada a infecciones sobreañadidas, prescribió la medicación salicilada para retrasar e incluso evitar esta circunstancia. En la década de los treinta, J. Cuatrecasas se mostró partidario del empleo combinado de salicilatos, proteinoterapia y vacunoterapia para tratar tanto las formas cardíacas patentes como las larvadas (endocarditis con escasas manifestaciones artromiálgicas, endocarditis evolutivas sin manifestación articular), y se acogió a la pauta desarrollada en los años veinte por Carnot y Blamoutier, consistente en la administración intravenosa de 1-2 gramos de salicilato en solución glucosada; para Cuatrecasas las lesiones cardíacas evolutivas serían curables con un tratamiento integral etiológico. Por su parte, hubo datos no tan halagüeños, A.M. Master y A. Romanoff comunicaron que en sus trabajos no encontraron evidencia de que los salicilatos previnieran las complicaciones cardíacas o acortaran la duración de la estancia hospitalaria, pese a su eficacia antipirética y analgésica (78).

En 1949, H. Grenet, en su obra La maladie de Bouillaud, otorgó gran importancia al binomio penicilina-salicilato en las cardiopatías evolutivas graves. La terapéutica de los cardíticos reumáticos fue pautada de diversa forma; a modo de ejemplo, D. Duran Arrom y S. Gómez Jornet en 1950, distinguieron un tratamiento para la fase aguda (reposo en cama, asociaciones salicílico-piramidón, cloruro cálcico-vitaminoterapia, sulfamidas-penicilina, terapéutica focal: mantenimiento, ablación, roentgenterapia) y otra para la latente (extirpación focal, vacunación, quimioprofilaxis sulfamido-penicilínica-antiinflamatoria, control de otras infecciones y de la actividad de la enfermedad) (79). L.M. Taran conceptuó las líneas de actuación en las siguientes premisas, detención precoz de la invasión cardíaca, mejoría de su función y de la anoxia en carditis reumáticas activas exudativas con mínima disfunción,

como expresó en un artículo presentado en American Journal of Medicine en 1948, amén de la prevención de trastornos psicológicos y de la práctica de relajación psicofísica.

La digital constituyó una piedra angular en el tratamiento de las cardiopatías, así en los años veinte, A. Duque recurrió a la administración de altas dosis de esta droga en casos de flutter auricular, discrepando de la postura opuesta mantenida por Fiessinger; y Ch.K. Friedberg, en Diseases of the Heart de 1949, aconsejó la terapéutica con digital para combatir la insuficiencia cardíaca, fármaco con aceptación mayoritaria del gusto de Vega Díaz, Sutton y Wycoff, Walsh y Sprague, Nadas y col. Otros tónicos cardíacos empleados fueron la estrofantina, cafeína, simpatol, cardiazol, etc. También se recurrió a tratamientos complementarios de otras manifestaciones clínicas de la enfermedad, de tal manera que Sánchez de la Cuesta prescribió terapéutica antianemizante en los casos disneicos anémicos; Steinbrocker, en los años cuarenta, hizo hincapié en las posibilidades de combatir la anemia, prescribiendo citrato de amonio y hierro, o bien sulfato ferroso, además de transfusiones sanguíneas, arsénico, solución de Fowler, etc.; discrepando de S.P. Schwarz y J. Levy, quienes anteriormente habían refutado su uso (80).

En España, Vega Díaz empleó diuréticos mercuriales con objeto de contrarrestar el componente exudativo de la afección, y T.N. Harris recurrió a estos fármacos cuando la fiebre reumática cursaba con insuficiencia cardíaca congestiva, obteniendo buenos resultados; mientras que Horder, E.G.L. Bywaters, etc., prescribieron la sangría venosa en insuficiencias cardíacas con importante elevación de la presión venosa central.

La oxigenoterapia fue preconizada y prescrita entre otros por Friedberg, Ellenberg, Cook, Vega Díaz, Taran que la recomendó en las fases de carditis exudativa sin signos de fallo cardíaco, etc. En la década de los cuarenta, con la finalidad de contrarrestar las exudaciones de las afecciones endocárdicas, se ensayó una terapéutica a base de dosis masivas de vitamina D2 e inyecciones endovenosas de cloruro cálcico al 20% y ácido ascórbico (81).

Para disminuir o anular el dolor, se emplearon analgésicos opiáceos, morfina, codeína, petidina, cloruro potásico, etc. En caso de pericarditis intensamente

dolorosas se utilizaron pulverizaciones precordiales de cloruro de etilo, así como bolsas de hielo, diatermia, etc.

L.M. Taran y col comprobaron, en los años cincuenta, que la cortisona y la ACTH parecían mejorar la sintomatología de la carditis sólo durante el período en que se administraban, produciéndose con la supresión un retroceso de la sintomatología a su nivel de pretratamiento, efecto rebote, concluyendo que la hormonoterapia ayudaría a suprimir la supuesta respuesta alérgica aguda pero no influiría en el curso de la enfermedad; por otra parte, F. Coste expuso en el VIII Congreso Internacional de Enfermedades Reumáticas, celebrado en Ginebra en 1953, que entre las aportaciones francesas al tema habría que destacar el logro de la prevención o mejoría de las cardiopatías reumáticas con la terapia hormonal, y Holbrook recomendó, para combatir la insuficiencia cardíaca congestiva, las siguientes medidas: dieta hiposódica, empleo de ácido clorhídrico diluido o cloruro amónico, así como xantinas o diuréticos mercuriales, y ACTH o cortisona en las carditis agudas (82).

En la Academia Médico-Quirúrgica Española, en una sesión celebrada el 8 de enero de 1934, F. González Suárez disertó acerca de "Las nuevas ideas sobre la etiología, evolución y tratamiento de la enfermedad reumática", defendiendo la génesis estreptocócica, y la conveniencia de la terapéutica a base de vacunas estreptocócicas polivalentes o autovacunas coincidiendo con la experiencia de Trías de Bes y Vialle, lo que conllevó la discrepancia de Duque Sampedro que sostuvo que no era posible afirmar esta condición; y, a mediados de siglo, el propio González Suárez recomendó la extirpación focal, así como la vacunoterapia como agente inmunógeno y profiláctico de las recidivas, y por lo tanto de las cardiopatías, al igual que hicieron autores coetáneos como A. Werber y Loeve, Watson y Brown, Kurtz, Jaubert, o los españoles Lorenzo Velázquez, Hijon, Egido, Balanzat, Pedro Pons, etc.

Finalmente, debe decirse que la radioterapia profunda fue utilizada con aparentes buenos resultados por R. Levy y Golden, especialmente en las etapas subclínicas de las carditis reumáticas.

II.10.3. CIRUGÍA:

Aunque las discusiones teóricas surgieron a finales del siglo XIX, fue en los años veinte de nuestra centuria cuando los anglosajones E. Cutler y S.A. Levine realizaron la primera intervención quirúrgica con éxito en la estenosis mitral, siguiéndoles H.C. Southar, en una estenosis mitral complicada con regurgitación. Con el devenir del tiempo, y gracias a las técnicas hipotérmicas desarrolladas entre la década de los cuarenta y cincuenta, se llegó a la cirugía a corazón abierto y a la circulación extracorpórea (83).

El papel evolutivo nocivo desempeñado por los focos sépticos activos y la conveniencia de su ablación, fue estudiado por una pléyade de autores de diversas nacionalidades, ora en la primera mitad de nuestra centuria, casos de Glahn y Pappenheimer, Clawson y Bell, González Suárez, Duque, López Morales y Lafuente, ora en la segunda, por M. Caramanian quien recomendó la cobertura penicilínica del acto operatorio, y otros; la extirpación amigdalara, con el convencimiento de que con la eliminación del foco infeccioso primario se evitarían reinfecciones, fue prescrita: por H. Winternitz y A. Machol que consideraron conveniente su ablación en casos de amigdalitis crónica, y después en la década de los treinta por A. v. Domarus, por A.D. Kaiser al comprobar que la tonsilectomía infantil reducía los casos de fiebre reumática y afectación cardíaca, sirviendo de botón de muestra su trabajo Children's Tonsils In or Out de 1932, por Fischer que se decantó por la tonsilectomía profiláctica tras el tratamiento médico al encontrar en estos casos un menor número de recaídas, mientras que desechó la extracción preventiva dentaria; por Swift que también se confesó partidario de la amigdalectomía en las situaciones infectadas; por L. Krehl que la prescribió en circunstancias consideradas muy graves y tendentes a la cronificación, siendo también partidarios de esta técnica quirúrgica, G. Tapia, J. Cuatrecasas, C. Jiménez Díaz que recomendó la profilaxis en las formas moderadas de la afección y la supresión del reservorio de gérmenes por lo que propugnó la amigdalectomía siguiendo los postulados de Kaiser, J. Duerto que la defendió en las Primeras Jornadas Médicas

Aragonesas celebradas en 1932, P. Farreras que recomendó esperar al menos seis semanas con objeto de practicar la intervención quirúrgica en la fase de convalecencia, para Farreras las poliartritis reumáticas subagudas eran las más susceptibles de tratamiento antifocal, considerando de menos valía la aspiración purulenta amigdalara, la terapéutica tópica y la roentgenterapia tonsilar, etc.; además, Sánchez de la Cuesta preconizó la amigdalectomía doble y los raspados de cavum infantiles con finalidad preventiva, y Vaubel en su libro sobre la fiebre reumática resaltó la importancia de la supresión de los focos infecciosos, llegando a aconsejar la tonsilectomía sistemática en los convalecientes. Entre los que propugnaron la intervención quirúrgica amigdalara los hubo que la practicaron en plena fase aguda, casos de Hofer y Levinger, mientras que Marañón se decanta por esperar al menos un mes tras la remisión de la agudización; también Keith valoró favorablemente la prevención basada en la eliminación de focos infecciosos, especialmente los bucofaríngeos, complementada con el régimen alimenticio y reposo adecuados; nuestro autor, en su primer libro de reumatología, hace puntualizaciones sobre esta cuestión, diciendo:

"En conclusión, nosotros indicamos la operación: 1º, cuando la lesión amigdalina es muy llamativa; y 2º, cuando han fracasado los recursos internistas. Y decidida la intervención, la realizamos: 1º, cuando está alejado el acceso agudo; y 2º, cuando disponemos de un práctico experto en esta operación."

La actitud inicial pro ablación amigdalara fue transformándose en otra de rechazo, a medida que iba avanzando el siglo, así apareció una corriente escéptica deducible de las conclusiones de trabajos como el de Wilson y col aparecido en el American Heart Journal de 1928. Posteriormente Hunt, Osman, y otros creyeron constatar una mayor frecuencia de fiebre reumática en amigdalectomizados; Marañón, tanto en una conferencia dada en el Instituto Ibyes en abril de 1950, como en sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, la desecha como práctica genérica rutinaria coincidiendo con Vega Díaz, para quien la extirpación focal habría de realizarse de

existir una relación causa-efecto, si los focos interferían en la evolución de la enfermedad, o si podían inducir a error al evaluar la respuesta terapéutica, y en caso de intervenir habría de hacerse en fases inactivas y con cobertura antibiótica adecuada, siguiendo unos criterios similares a los expuestos por Steinbrocker; en este mismo libro, J. Martínez Díaz refutó el dogmatismo de antaño en lo referente a esta cuestión, por su lado, Jiménez Díaz, en el II Congreso Luso-Español de Cardiología de 1956, tomó una actitud análoga; al igual que mantuvieron unos años después, P. Boncompagni y col, Höder y E.G.L. Bywaters que recomendaron la amigdalectomía únicamente en casos de dolor de garganta o amigdalitis repetitivas, y Holbrook, que pese a que se mostró escéptico con la eliminación de los focos sépticos en lo referente a la influencia evolutiva sobre la enfermedad, aconsejó la extirpación de las amígdalas si estaban infectadas y una vez superada la fase aguda.

Abundando sobre el tema, M. Jiménez Quesada, en su libro de 1951, afirmó que la ablación amigdalar habría de realizarse en amigdalitis sépticas focales y no como profilaxis; y J. Rotés-Querol aconsejó recurrir a la amigdalectomía si se producía una evolución negativa de la enfermedad, la cual podría acompañarse de radioterapia faríngea en el caso de que conllevara irritación de esta mucosa, según aconsejaron Torres Carreras y J.R. Guix (84).

Fruto del devenir conceptual relacionado con la intervención quirúrgica de las amígdalas, aún a mediados de nuestra centuria, la radioterapia periamigdalina y del anillo linfático de Waldeyer tuvo numerosos adeptos y fue prescrita como sustitutivo de la ablación amigdalar, pese a que como toda corriente de opinión tuvo detractores, entre los que se encontró M. Ríos Mozo; convirtiéndose en un método que fue postergado con el paso del tiempo.

III. RESUMEN DE LAS APORTACIONES DE MARAÑÓN AL CONOCIMIENTO DEL REUMATISMO CARDIOARTICULAR:

Marañón que cree necesaria la unificación de nomenclaturas, rechaza las denominaciones vigentes de la enfermedad y aporta la suya propia, reumatismo cardioarticular, teniendo gran aceptación entre los médicos de lengua española y sobre todo entre sus colaboradores del Instituto de Patología Médica, adoptando una postura similar a la de autores como E. Vaubel. La amplitud de miras de su pensamiento científico-médico, y su capacidad de previsión e intuición de las líneas de desarrollo en la investigación de la enfermedad, se comprueban con el hecho de que subraya la importancia de los trabajos norteamericanos sobre esta materia, lamentándose de la poca difusión que tienen en España, e instiga al profundizamiento en el estudio de la enfermedad impulsando la constitución de la Liga Española contra Cardíacos y Reumáticos.

En su primera fase productiva, expresa las características definitorias de la afección, pasando de considerar la endocarditis reumática como una complicación de la enfermedad, en el Manual de Medicina interna de 1921, a una localización cardíaca constante, en sus Once lecciones sobre el reumatismo; además sitúa la puerta de entrada del agente etiológico en la rinofaringe, y subraya la respuesta favorable de los pacientes al salicilato, como hechos más destacables en el conocimiento de la enfermedad. También inicialmente aborda temas tan importantes como su contagiosidad, resaltando el carácter epidémico y la transmisibilidad familiar en un tercio de los casos, la mayor frecuencia de cardiopatías en el sexo femenino y la expresión clínica encefalítico-coreica supuestamente mediada por predisposición y/o neurotropismo; junto con Pardo y Martínez Díaz defiende el origen coreico de ciertas endocarditis.

Con respecto a la etiopatogenia del reumatismo cardioarticular, en la Manual de Medicina interna, destaca la intervención de causas determinantes bacteriológicas y precipitantes endógeno-exógenas, coincidiendo parcialmente con lo postulado por C. Jiménez Díaz, en Lecciones de Patología Médica, al distinguir la

existencia de factores cronificantes, causales y desencadenantes. El eclecticismo y la ponderación marañonianas se ponen de manifiesto al no descartar la posibilidad etipatoagénica mixta, alérgico-infecciosa, a la que eran proclives en los años treinta C. Jiménez Díaz y E. Roda, retomando en este sentido las ideas de Klinge y Gudzent.

Nuestro autor que coincide con la noción de Graeff de que un reumatismo infeccioso específico de agente desconocido produciría la enfermedad y los nódulos de Aschoff, en un principio no atribuye la génesis de la afección al estroptococo, decantándose más por la hipótesis focal y constatando tanto la contagiosidad del proceso como el valor de la lucha epidemiológica.

Valora la influencia hormonal, especialmente tiroideo-hipogonadal, en la predisposición y el condicionamiento evolutivo de la enfermedad, tema del que también se ocuparon sus colaboradores A. Duque, J.M. Pardo y J. López Morales, con especial dedicación en la década de los años treinta. Con respecto a la creencia tiroidea su postura fue modificándose con el tiempo, así en los años veinte pensó que la incidencia y prevalencia tanto de poliartritis como de infecciones focales locales aumentaba en los bociosos, para en la década siguiente considerar que la insuficiencia tiroidea conllevaría un aumento de la resistencia antiinfecciosa, llegando a proponer un índice de resistencia bioquímico basado en el binomio hipercolesterolemia-hipometabolismo, e incluso a afirmar, a mediados de siglo, que las influencias hormonales actuarían como moduladores de la producción y la catapnesis de las infecciones reumáticas.

Los aspectos epidemiológicos son objeto de estudio por parte de Marañón durante toda su producción reumatológica, en su Manual de diagnóstico etiológico realza la elevada tasa de artropatías exógeno-infecciosas en las clases sociales altas, cursando con anginas y corea, asimismo menciona el retroceso que experimenta su prevalencia en los países desarrollados con el avance del siglo.

La nosotaxia marañoniana distingue básicamente entre una modalidad clínica clásica y otra abortiva o atenuada, coincidiendo con la mayoría de las clasificaciones realizadas sobre la enfermedad en las que predominaron los criterios mixtos, clínico-evolutivos.

Estudia integralmente la enfermedad, concediendo valor a las pruebas complementarias, así, entre los datos de laboratorio destaca la aparición de anemia

hipocrómica y refuta el valor de la prueba amigdalár; en cuanto a la radiología, subraya el predominio de las lesiones periarticulares sobre las articulares como criterio diferencial de las artropatías infecciosas con respecto a las degenerativas, y, por otra parte, debido a su concepción unitaria de las afecciones reumáticas, cree encontrar osteofitosis en casos de cronificación. Con respecto a la anatomía patológica, en su primer libro de reumatología, afirma que la presencia del nódulo de Aschoff no implica un diagnóstico seguro de la enfermedad, y que las nudosidades subcutáneas no son patognomónicas del reumatismo cardioarticular, coincidiendo con la noción de Pemberton, además, comprueba que la periarteritis nudosa es mucho menos frecuente en España en relación con la prevalencia en otros países occidentales.

A lo largo de su obra modifica su concepción sobre la imbricación de la enfermedad con el reumatismo crónico, manteniendo que el reumatismo cardioarticular agudo no produce reumatismo crónico, de forma análoga a lo defendido por Weil, para posteriormente, en su Manual de diagnóstico etiológico, admitir la infrecuente posibilidad de esta contingencia.

En lo que atañe a la afectación cardíaca pasa de considerarla como constantemente pancardíaca, en sus Once lecciones sobre el reumatismo, a admitir casos en los que no se involucraran las tres capas del corazón, en su Manual de diagnóstico etiológico.

Considera la cardiopatía como una complicación de la enfermedad, recomendando, en el Manual de Medicina interna, la auscultación diaria de los pacientes, y coincidiendo con Pribam y Roger en resaltar el carácter ominoso de las endocarditis infantiles complicadas con valvulopatías.

Durante su segunda etapa productiva, asigna a la aparición de nódulos subcutáneos un valor pronóstico negativo, y describe la existencia de una ciática secundaria al reumatismo cardioarticular. Realiza un análisis detallado de las complicaciones y de las entidades morbosas susceptibles de diagnóstico diferencial, haciendo especial hincapié, durante su primera fase reumatológica, en el reumatismo tuberculoso, los reumatismos focales y la poliartritis gotosa aguda.

Marañón situándose en la corriente sistematizadora de su época, elabora una pauta terapéutica completa, en la que valora las medidas higiénico-sanitarias

preventivas, y destaca la importancia de la saliciloterapia, así como de los medios para evitar sus secundarismos gastroerosivos (vías de administración alternativas, alcalinos), otorgando valor diagnóstico a la sensibilidad de la respuesta terapéutica a esta droga, por lo que se sitúa en la línea de pensamiento de Bezançon y Philibert, y discrepa de J. Cuatrecasas, sin llegar al maximalismo de conceptuarla como prueba de diagnóstico ex juvantibus. Especialmente en su primera fase productiva, considera a la medicación tiroidea como mordiente terapéutico, al opinar que con ella se facilita el aumento de dosificación y de tolerancia de los salicilatos.

Da importancia en la convalecencia al empleo de terapias naturales, climato-creno-fisioterápicas, y preconiza, especialmente en su primer libro reumatológico, la conveniencia de la realización de un tratamiento periódico de mantenimiento para los reumáticos cardiovasculares, aún en los casos asintomáticos.

Con respecto a las medidas quirúrgicas, pauta los casos en que debe realizarse la amigdalectomía, desmarcándose desde un comienzo de los radicalismos intervencionistas y fijando los criterios que indicarían la ablación, en consonancia con las ideas propugnadas posteriormente por Vega Díaz en las Diecisiete lecciones sobre el reumatismo.

ABRIR CAPÍTULO CUARTO



NOTAS BIBLIOGRAF.



ABRIR CAPÍTULO CUARTO (INICIO)

NOTAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. MURPHY, G.E. (1943): "The Evolution of Our Knowledge of Rheumatic Fever: An Historical Survey with Particular Emphasis on Rheumatic Heart Disease", Bulletin of the History of Medicine, 14, July, 123-147; MEYNET, P. (1875): "Rhumatisme articulaire subaigu", Lyon Médicale, 19, 495-499.

2. RAVAUULT, P.; LEJEUNE, E. et MAITREPIERRE, J. (1956): "Arthropathies chroniques et séquelles articulaires de la maladie de Bouillaud. A propos de trois nouvelles observations de rhumatisme disloquant", Lyon Médicale, 5, 849-859; RAVAUULT, P.; VIGNON, G. et BERTHIER, L. (1950): "Aux confins de la maladie de Bouillaud. Le rhumatisme articulaire subaigu de l'adulte", Revue du Rhumatisme, 17, 290-295.

3. VAUBEL, E. (1941): Reumatismo articular agudo (fiebre reumática), Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 22; VERDÚ, R. (s.a.): La patogenia hiperérgica en Reumatología, 5ª edición, Editorial Tres Fronteras, Argentina, 120.

4. MARAÑÓN, G. (1921): "Reumatismo articular agudo", en fascículo II, en: HERNANDO, T.; MARAÑÓN, G. y col: Manual de Medicina interna, tomo III, Librería Gutenberg de José Ruiz, Ruiz Hermanos, sucesores, Madrid, 667; BEZANÇON, F. et PHILIBERT, A. (1926): "Rhumatisme articulaire aigu", IX, en: BEZANÇON, F.; LABBÉ, M.; BERNARD, L.; SICARD, J.A. et coll: Précis de Pathologie Médicale, première partie, tome I, Masson et Cie, Editeurs, Libraires de l'Académie de Médecine. Coulommiers. Imp. Paul Brodard, Paris, 425.

5. MARAÑÓN, G. (1934a): "Reumatismo cardioarticular", lección tercera, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 66; DUQUE, LÓPEZ MORALES y LAFUENTE (1936): "Concepto actual del reumatismo cardioarticular", Anales de Medicina Interna, V, 1, 79-100; DUQUE SAMPAYO, A. (1951): "Reumatismo cardioarticular.-Problemas epidemiológico y social.-Problema etiopatogénico", lección IV, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 51; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939a): "Reumatismo poliarticular agudo: concepto moderno de esta afección.- Las lesiones específicas reumáticas", lección XLVIII, en: JIMÉNEZ DÍAZ, C.: Lecciones de Patología Médica, Editorial Científico-Médica, Madrid-Barcelona, 493.

6. MARTINET, A. (s.a.): Diagnóstico clínico. Exámenes y síntomas, segunda edición francesa, traducida por el Dr. F. Corominas, Hijos de J. Espasa, Editores, Barcelona, 180; COSTA BERTANI, G. (1947a): "Cuadros articulares secundariamente crónicos al reumatismo poliarticular agudo o enfermedad de Bouillaud", capítulo III, en: COSTA BERTANI, G.: Reumatismos crónicos y afecciones concomitantes, El Ateneo, Buenos Aires, 45-52; TARAN, L.M. (1967): "Previously unpublished data", en: TARAN, L.M.: Collected works on rheumatic fever, International Professional Publications, Inc., New York, 226; STEINBROCKER, O. (1946): "Fiebre reumática", capítulo VI, en: STEINBROCKER, O. y KUHNS, J.G.: Las artritis en la práctica moderna, primera edición, Salvat Editores, S.A., Barcelona-Buenos Aires, 117; STONE, K. (1947): Diseases of the joints and rheumatism, William Heinemann. Medical Books. Ltd., London, 102 y 155; SCHÜLLER, A. (1959): "Algunas consideraciones etiopatogénicas sobre la fiebre reumática", Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, tomo III, 1957-58, Industrias Gráficas España, S.L., Madrid, 44.

7. COPEMAN, W.S.C. (1957): "Corea. (Baile de San Vito)", capítulo VIII, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, editorial Alhambra, S.A., Madrid, 169.

8. ANÓNIMO (1934): "Allergy in Relation to Rheumatism", J.A.M.A., 102, 22, 1862-1863; RODA, E. (1933): "Amígdalas y reumatismo", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVII, núm. 36, año XIV, núm 640, 1037-1039, sesión científica celebrada en el Instituto de Patología Médica del Dr. Marañón el 21 de enero de 1933; DURAN ARROM, D. y GÓMEZ JORNET, S. (1950): "La carditis reumática", Gaceta Médica Española, XXIV, VII, 239-245; GROSS, A. (1945): "Hallazgos anatomopatológicos en el reumatismo", capítulo III, en: GROSS, A.: Reumatismo muscular y mialgias, versión española por el Dr. J.M^a Cañadell, Ediciones B y P, Talleres Gráficos de Relieves Basa y Pagés, S.A., Barcelona, 17; STONE, K. (1947), 109-110; CONDE GARGOLLO, E. (1951): Reumatismo. (Folleto para médicos), Gráficas González, Madrid, 28; VERDÚ, R. (1961): La patogenia hiperérgica en Reumatología, editado por el autor, impreso en Talleres Gráficos Martínez, Rodríguez y Cía, Bahía Blanca, Argentina, 19 y 97.

9. SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954): "Rhumatisme articulaire aigu. (Maladie de Bouillaud)", en: SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A.: Maladies des os et des articulations, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 648-651, mise à jour 1961; PERET RIERA, J. (1991): "Reflexiones sobre las secuelas de un viejo problema: la fiebre reumática", Jano, XXXIX, 932, 11.

10. KAISER, A.D. (1934): "Factors that influence rheumatic disease in children. Based on a study of 1.200 rheumatic children", J.A.M.A., 103, 12, sept. 22, 886-892, read before the Section on Pediatrics at the Eighty-Fifth Annual Session of the American Medical Association, Cleveland, June 14, 1934; MÜLLER, F. von (1933): "Forschung und Klinik. Ueber den Rheumatismus", Münchener medizinische Wochenschrift, 80 Jahrgang, Nr. 1, 6 Januar, 1-5; LOVETT, R.W. y NICHOLS, E.H. (1911): "Cirugía de las articulaciones", capítulo XXV, en: KEEN, W.W. y col: Cirugía. Tratado teórico-práctico de patología y clínica quirúrgicas, tomo II, traducido directamente del inglés por el Dr. D.L. Cardenal, Salvat y C^a, S. en C., Editores, Barcelona, 311;

RODRÍGUEZ BALANZAT, J. (1957): "Trabajos sobre investigación reumática", Gaceta Médica Española, XXXI, 6, 231-232.

11. REITTER, C. und LÖWENSTEIN, E. (1930): "Akuter Gelenkrheumatismus und Tuberkelbazillämie", Münchener medizinische Wochenschrift, 36, 5 September, 1522-1523; REITTER, C. und LÖWENSTEIN, E. (1931): "Akuter Gelenkrheumatismus und Tuberkelbazillämie", Münchener medizinische Wochenschrift, 48, 27 November, 2033-2034; AMERSBACH, K.; LÖWENSTEIN, A. und LÖWENSTEIN, E. (1931): "Ueber symptomloses Vorkommen von Tuberkelbazillen im Tonsillengewebe bei rezidivierendem Gelenkrheumatismus und bei Neuritis retrobulbaris", Münchener medizinische Wochenschrift, 26, 26 Juni, 1078-1080; CARRASCO MARTÍNEZ, P. (1930): Etiología y transmisibilidad del reumatismo poliarticular agudo, Javier Morata, editor, Madrid, 17-54 y 62-63; GIMENA (1930): "Endocarditis lenta maligna por estafilococos", La Medicina Ibera, año XIV, tomo XXIV, volumen II, núm. 662, 77-78, sesión clínica celebrada el 24 de mayo de 1930, en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, Hospital General de Madrid; MARAÑÓN, G. (1921), 668; KREHL, L. (1936): Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades internas, traducción Dr. J. Rof Carballo, Editorial Labor, S.A. Talleres Gráficos Ibero-Americanos S.A., Barcelona, 502.

12. MARAÑÓN, G. (1924): "Notas sobre la patología de las Hurdes", La Medicina Ibera, año VIII, tomo XVIII, volumen I, núm. 331, 8 de marzo, 232-235, artículo también recogido en: VARIOS AUTORES (1993): Viaje a Las Hurdes. El manuscrito inédito de Gregorio Marañón y las fotografías de la visita de Alfonso XIII, Ediciones El País, S.A. y Aguilar S.A. de Ediciones, Madrid, 159-163; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939b): "Etiología y patogenia del reumatismo poliarticular agudo", lección XLIX, en: JIMÉNEZ DÍAZ, C.: Lecciones de patología médica, Editorial Científico Médica, Madrid-Barcelona, 494, 497-499; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939c): "La importancia de los focos de infección local en el reumatismo poliarticular agudo.-La acción paralérgica

de los focos", lección L, en: JIMÉNEZ DÍAZ, C.: Lecciones de patología médica, Editorial Científico Médica, Madrid-Barcelona, 508-509; RODA, E. (1933a): "Amígdalas y reumatismo", La Medicina Ibera, año XVII, número 827, tomo XXVII, volumen II, 16 de septiembre, 388-390, también el mismo año en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, número 36, año XIV, número 640, 9 de septiembre, 1037-1039, sesión clínica celebrada en el Instituto de Patología Médica del Dr. Marañón, Hospital General de Madrid, el 21 de enero de 1933; RODA, E. (1933b): "Contribución al estudio bacteriológico y anatómo-patológico del reumatismo", Anales de Medicina Interna, II, 5, 387-403, comunicación presentada con el título de "Amígdalas y reumatismo" en la sesión del Instituto de Patología Médica, el 21 de enero de 1933; JIMÉNEZ QUESADA, M. (1951): Nuevas orientaciones en la Patología y Clínica Otorrinolaringológica, Artes Gráficas Faure (Oteiza), Madrid, 36; GRUMBACH (1934): "Etiología del reumatismo", La Medicina Ibera, año XVIII, tomo XXVIII, volumen I, núm. 851, 276-277, referencia al artículo del autor: "Die Aetiologie des Rheumatismus", Schweizerische medizinische Wochenschrift, Basilea, 18 de noviembre de 1933, núm. 46, Curso de reumatismo en Zurich, mayo de 1933; VAUBEL, E. (1941), 143.

13. DAMSCH, O. (s.a.): "Enfermedades de los músculos, huesos y articulaciones", en: EBSTEIN, W.; SCHWALBE, J. y col: Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica, tomo III, traducido: Dres. José Góngora y Tuñón y José Coll y Bofill, segunda edición completamente modificada, José Espasa e Hijos, Editores. Barcelona, 1006.

14. BAUER, J. (1929): Fisiología, patología y clínica de las secreciones internas, Javier Morata, Editor, Madrid, 559-560; PENDE, N. (1937): Endocrinología, patología y clínica de los órganos de secreción interna, tomo primero, primera edición española, traducida de la 4ª edición italiana por el Dr. Fernando Primo de Rivera, Salvat Editores, S.A., Barcelona-Buenos Aires, 421-422; DUQUE y LÓPEZ MORALES (1929): "Intolerancia para el salicilato e insuficiencia tiroidea", en: VARIOS

AUTORES: Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año III, 1927-28, Ruiz Hermanos, editores, Tipografía Artística Cervantes, Madrid, 82-84, sesión del 18 de febrero de 1928; DUQUE, A. (1930): "Casuística sobre el reumatismo poliarticular", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año IV, 1928-1929, redactado por G. Marañón, M. Izquierdo y A. Palacios, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.), Compañía General de Artes Gráficas, Madrid, 26-29, sesión clínica del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, celebrada el 27 de octubre de 1928; LÓPEZ MORALES, DUQUE y PARDO (1933): "Los factores constitucional y endocrino que actúan sobre la frecuencia y la evolución de la enfermedad reumática", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, número 22, año XIV, número 626, 642-643, sesión clínica celebrada en el Instituto de Patología Médica del Dr. Marañón, Hospital General de Madrid, el 19 de noviembre de 1932, también como extrait du Recueil des Communications présentées au IIIe Congrès International du Rhumatisme, Paris, 1932: DUQUE, A.; PARDO, J.M. y LÓPEZ MORALES, J.: "Les facteurs constitutionnels et endocriniens agissant sur la fréquence et l'évolution de la maladie rhumatismale", 377-379; DUQUE, A.; PARDO URDAPILLETA, J.M. y LÓPEZ MORALES, J. (1933): "Los factores constitucional y endocrino que actúan sobre la frecuencia y la evolución del reumatismo cardio-articular", Anales de Medicina Interna, II, 1, 59-71; MARAÑÓN, G. (1928): "El bocio en España y sus condiciones patogénicas", Anales de la Academia Médico-Quirúrgica Española, XV, XV, 1927-28, Imp. Gráfica Universal, Madrid, 60, discurso extractado en la Revista Española de Medicina y Cirugía, 1927, 725-726; MARAÑÓN, G. (1926): "Fiebre y secreciones internas", Gaceta Médica Española, 1, 2, 60-64; DUQUE SAMPAYO, A. y CUBILLO, J. (1947): "Reumatismo familiar", Boletín del Instituto de Patología Médica, II, 3, 49-50; MARAÑÓN, G. (1966): "Contestación al discurso de ingreso, en la Real Academia Nacional de Medicina, de don Jacinto Megías", Obras Completas, tomo II, "Discursos", Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 462, discurso de contestación al de ingreso, en la Real Academia Nacional de Medicina, del excelentísimo señor don Jacinto Megías y Fernández, leído el 21 de febrero de 1951.

15. SCHÜLLER, A. (1959), 49.

16. JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939d): "Relaciones de los reumatismos focales con los otros reumatismos infecciosos.-Papel del foco y de los restantes factores etiológicos", lección LVII, en: JIMÉNEZ DÍAZ, C.: Lecciones de patología médica, Editorial Científico Médica, Madrid-Barcelona, 583; HOLBROOK, W.P. (1956): "Reumatismo poliarticular agudo. (Fiebre reumática)", capítulo XXXII, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, traducción revisada por P. Barceló, primera edición, SALVAT EDITORES, S.A. Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 582-585; HORDER y BYWATERS, E.G.L. (1957): "Fiebre reumática", capítulo VII, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, editorial Alhambra, S.A., Madrid, 138.

17. MARAÑÓN, G. (1920): "Papel del médico práctico en la lucha epidemiológica", La Medicina Ibera, tomo XII, volumen II, año IV, número 149, 427-429, volumen III, número 150, 447-450, volumen III, número 151, 467-469, y tomo XIII, número 152, 5-71; MÜLLER-SEIFERT (1930): Manual de exploración clínica y de diagnóstico médico, vigésimocuarta edición alemana (segunda española), Manuel Marín, Editor, Imprenta La Neotipia, Barcelona, 379-380; DUQUE SAMPAYO, A. y LÓPEZ MORALES, J. (1929): "Contagiosidad del reumatismo poliarticular", en: VARIOS AUTORES: Libro-Homenaje a Marañón, Editorial Paracelso, Madrid, 435-438; DUQUE SAMPAYO, A. y LÓPEZ MORALES, J.M. (1931): "Etiología y transmisibilidad del reumatismo poliarticular", Los Progresos de la Clínica, números 230 y 231, 3-61, separata; MARAÑÓN, G.; DUQUE, A. y LÓPEZ MORALES, J. (1934): "Contagiosité du rhumatisme polyarticulaire", extrait du Recueil des Communications, Masson et Cie, Éditeurs, Libraires de l'Académie de Médecine, Paris, 374-376, communication au IIIe Congrès International du Rhumatisme, Paris, 1932, président F. Bezançon; LAFUENTE, DUQUE y LÓPEZ MORALES (1933): "Familia de coreicos y reumáticos", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades,

tomo XXXVI, núm. 43, año XIV, núm. 647, 1225, sesión científica del Instituto de Patología Médica del Dr. Marañón, Hospital General de Madrid, 11 de febrero de 1933, también en 1933 en el número del 28 de octubre de La Medicina Ibero, año XVII, núm. 833, tomo XXVII, volumen II, 585.

18. MARAÑÓN, G. (1934a), 70-71.

19. MARAÑÓN, G. (1950): Crítica de la Medicina Dogmática, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 93; MARAÑÓN, G. (1952a): "Crítica de la Medicina Dogmática", Gaceta Médica, Guayaquil-Ecuador, VII, 1, 1-18, separata, Artes Gráficas Senefelder, Guayaquil, Conferencia pronunciada en El Ateneo de Madrid en enero de 1950; MARAÑÓN, G. (1952b): "Critique de la médecine dogmatique", Masson et Cie, Editeurs, Librairies de l'Académie de Médecine, Paris, 34, extrait de La Presse Médicale, 60, 43, 21 de juin, 1952, 957-959, y n° 48, 12 juillet, 1952, 1053-1055; LOUDET, O. (1960): "Gregorio Marañón: un médico humanista", conferencia de 24 páginas numeradas, manuscrita, enviada a B. Houssay para su corrección, fechada la carta acompañante, en Buenos Aires a 26 de mayo de 1960.

20. CATANZARO, F.J.; RAMMELKAMP, C.H. and CHAMOVITZ, R. (1958): "Prevention of rheumatic fever by treatment of streptococcal infections. II. Factors responsible for failure", New England Journal of Medicine, 259, 51-57.

21. ROSEN, G. (1984): "Análisis histórico del concepto de Medicina Social", en: LESKY, E.: Medicina Social. Estudios y testimonios históricos, Colección Textos clásicos españoles de la Salud Pública, volumen complementario I, primera edición, Servicio de Publicaciones, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 252; LEROY STEINBERG, Ch. (1954): "Rheumatic fever", chapter 4, en: LEROY STEINBERG, Ch.:

Arthritis and Rheumatism. The disease and their treatment, Springer Publishing Company, Inc., New York, 82.

22. SCHÜLLER, A. (1959), 41.

23. SUÑER Y ORDÓÑEZ, E. (1921): Enfermedades de la infancia. (Doctrina y Clínica), tomo III, segunda edición, Calpe, Madrid, 652; MOURIQUAND, G. et MICHEL, P. (1922): "Rhumatisme chronique", en: SERGENT, E. et coll: Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique Appliquée, deuxième partie, tome XXIII, A. Maloine & Fils, Editeurs, Paris, 531-532; GUDZENT, F. (1929): Gota y reumatismo, Manuel Marín, Editor. Imprenta La Neotipia, Barcelona, 207 y 243; FERRER CAGIGAL, A. y PERPIÑA ROBERT, B. (1928): "Los conceptos de artritis, reumatismos y seudorreumatismos", Ars Médica, IV, 39, 848-852.

24. BEZANÇON, F. et PHILIBERT, A. (1926): "Rhumatisme articulaire aigu", IX, en: BEZANÇON, F. et coll: Précis de Pathologie Médicale, Masson et Cie, Editeurs, Libraires de l'Académie de Médecine. Coulommiers. Imp. Paul Brodard, Paris, 442-443; FISCHER, A. (1935): Reumatismo y afecciones análogas, Editorial Labor, S.A., Barcelona, Madrid, Buenos Aires, 55-56; MARAÑÓN, G. (1934a), 78-79 y 82; MARAÑÓN, G. (1946): Manual de diagnóstico etiológico, tercera edición revisada, Espasa-Calpe, S.A. Madrid, 433; VERDÚ, R. (s.a.), 93-94 y 117-118; SÈZE, S. de et RYCKEWAERT, A. (1954), 622-623, 625-627 et 635-636.

25. RIESMAN, D. (1921): "El reumatismo articular agudo y sus variantes en la infancia y la adolescencia", J.A.M.A., E.E., 5, 11, 1 de junio, 717-721.

26. MARAÑÓN, G. (1934a), 76-78; MARAÑÓN, G. (1933): "Prólogo", en: CUATRECASAS, J.: Nuevos puntos de vista sobre reumatismo cardioarticular, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 9; MARAÑÓN, G. (1936a): "Costa Bertani (Guido): Fiebre reumática (Enfermedad de Bouillaud)", en: "Bibliografía. Lecturas del año", Anales de Medicina Interna, V, 9, 866; VEGA DÍAZ, F. (1951): "Clínica y tratamiento del reumatismo cardioarticular agudo", lección V, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 53-55.

27. GONZÁLEZ SUÁREZ, F. (1947): "Nuevos puntos de vista en la interpretación y tratamiento de la carditis reumática. (Carditis nodular estreptocócica recidivante)", Boletín del Instituto de Patología Médica, II, 5, 97-100; GONZÁLEZ SUÁREZ (1951): "La carditis recidivante, rescatada de la férula del reumatismo", Ibys, IX, 6, noviembre-diciembre, 218-224; GONZÁLEZ SUÁREZ, F. (1957): "La desintegración clínica del reumatismo y liberación de las diversas afecciones en él recluidas", Gaceta Médica Española, XXXI, 3, 95-100; CUATRECASAS, J. (1933): Nuevos puntos de vista sobre reumatismo cardioarticular, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 322; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939a), 487; ROMBERG, E. (s.a.): "Enfermedades del aparato circulatorio", en: EBSTEIN, W. y SCHWALBE, J., y col: Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica, tomo I, José Espasa, Editor, Barcelona, 661; VEGA DÍAZ, F. (1951), 60-61.

28. CORTÉS, C. y FERRER, D. (1929): "Contribución al estudio del reumatismo cardíaco evolutivo", en: VARIOS AUTORES: Libro-Homenaje a Marañón, Editorial Paracelso, Madrid, 398 y 401; MARAÑÓN, G. (1934), 77; MARAÑÓN, G. (1946), 433; LIAN, C. et CALCENA, B. (1932): "Les troubles myocardiques révélés par l'électrocardiographie pendant et après le rhumatisme articulaire aigu", La Presse Médicale, n° 1, 2 janvier, 1-3; VEGA DÍAZ, F. (1951), 66-68.

29. JONES, T.D. and BLAND, E.F. (1935): "Clinical Significance of Chorea as a Manifestation of Rheumatic Fever", J.A.M.A., 105, 571-577 (Aug. 24); BLAND, E.F. and JONES, T.D. (1936): "Disappearance of the physical signs of Rheumatic Heart Disease", J.A.M.A., 107, 569-572 (Aug. 22); BLAND, E.F. and JONES, T.D. (1939): "The delayed appearance of heart disease after rheumatic fever", J.A.M.A., 113, 15, 1380-1383, read before the Section on Practice of Medicine at the Ninetieth Annual Session of the American Medical Association, St. Louis, May 18, 1939.

30. MARAÑÓN, G. (1946), 170.

31. STONE, K. (1947), 155 y 156.

32. DUQUE, LÓPEZ MORALES y LAFUENTE (1936), 79-100; MARAÑÓN, PARDO y MARTÍNEZ DÍAZ (1930): "Nota sobre el origen coreico de la endocarditis", La Medicina Ibero, año XIV, tomo XXV, volumen I, núm. 654, 701-702; MARAÑÓN, G. (1934a), 71-72; VEGA DÍAZ, F. (1951), 59; LAFORA, G.R. (1951): "El reumatismo infeccioso del sistema nervioso central y periférico y sus formas clínicas", lección VII, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 125; EDITORIALES (1947): "Distintas clases de corea de Sydenham", Revista Clínica Española, XXVII, 4, 30 noviembre, 301-302; COPEMAN, W.S.C. (1957), 170-171.

33. CIRERA VOLTÁ, R. (1941): La ciática. Su significación clínica, diagnóstico y tratamiento, Talleres Gráficos de Relieves Basa y Pagés, S.A., Barcelona, 55.

34. DUQUE, A. (1930), 26-29; MORATA (1930): "Sobre la fibrina de la sangre en los

estados reumáticos", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año IV, 1928-1929, redactado por G. Marañón, M. Izquierdo y A. Palacios, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.), Compañía General de Artes Gráficas, Madrid, 133-136, sesión clínica celebrada en el Servicio de Patología Médica el 2 de febrero de 1929, también en 1929 en La Medicina Ibero, año XIII, número 593, tomo XXIV, volumen I, 23 de marzo, 382-383.

35. REZNIKOFF, P. (1929): "Immature white blood cell counts in infectious diseases", J.A.M.A., 93, 13, sept. 28, 963-967; CERVIÁ, T. y GARCÍA LÓPEZ, J. (1941): "Aportación al estudio de la reacción de Mester en el diagnóstico del reumatismo", Revista Clínica Española, III, I, 20-23; CERVIÁ, T. y GARCÍA LÓPEZ, J. (1942): "La reacción coloidoclástica de Mester modificada en el diagnóstico diferencial de la enfermedad reumática", Revista Clínica Española, IV, 8, 183-185; CALANDRE, L. y QUESADA, D. (1957): "La proteína C reactiva como ayuda para el diagnóstico del reumatismo cardioarticular agudo", Boletín del Instituto de Patología Médica, XII, 7, 207-210.

36. TODD, E.W. (1932): "Antigenic Streptococcal Hemolysin", The Journal of Experimental Medicine, 55, 267-280 (Feb.), TODD, E.W. (1932): "Antihemolysin Titres in Hemolytic Streptococcal Infections and Their Significance in Rheumatic Fever", Brit. Jour. Exper. Path., 13, 248-259; COBURN, A.F. and PAULI, R.H. (1935): "Studies on the Immune Response of the Rheumatic Subject and its Relationship to Activity of the Rheumatic Process", The Journal of Experimental Medicine, 62, 129-178; COBURN, A.F. and PAULI, R.H. (1935): "The Significance of the Antistreptolysin Titre Level in the Development of Rheumatic Activity", The Journal of Clinical Investigation, 14, 755-791; MYERS, W.K. and KEEFER, C.S. (1934): "Antistreptolysin Content of the Blood Serum in Rheumatic Fever and Rheumatoid Arthritis", The Journal of Clinical Investigation, 13, 155-167; ROTÉS-QUEROL, J. (1960): Tratamiento actual de los reumatismos (para el médico práctico), segunda edición, Editorial JIMS,

Barcelona, 4.

37. TARAN, L.M.; JABLON, J.M. and WEYR, H.N. (1967): "Immunologic studies in Rheumatic Fever. I. Cutaneous response to type-specific proteins of the hemolytic streptococcus. A. Response to combinations of "M" proteins from selected types of hemolytic streptococci", en: TARAN, L.M.: Collected works on rheumatic fever, International Professional Publications, Inc., New York, 53, reprinted from: The Journal of Immunology, 49, 4, october, 1944, Williams & Wilkins Company, Publishers, Baltimore.

38. PRUVOST, P. (1930): "Radioscopia y radiografía", XII, en: SERGENT, E. y col: Técnica clínica médica y semiología elementales, cuarta edición española, traducido de la última francesa. Editorial Modesto Usón, Establecimientos Dalmau Oliveres, S.A. Imprenta Moderna, Barcelona, 925; MARAÑÓN, G. (1946), 433.

39. GOERKE, H. (1986): 3.000 años de Historia de la Medicina. De Hipócrates a la medicina bioquímica, Editorial Gustavo Gili, S.A., impresión GRAFOS, S.A., Barcelona, 77; WEST, S. (1878): "Analysis of Forty Cases of Rheumatic Fever", Saint Bartholomew's Hospital Reports, 14, 221-233; ASCHOFF, K.A.L. (1904): "Zur Myocarditisfrage", Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, 8, 46-53; FERNÁNDEZ RUBIO, F. (1954): "Enfermedades del colágeno", capítulo VII, Actualidad Médica (Revista mensual de Granada), año XXX, tomo XL, núm. 354, junio, 330-341; ARTETA, J.L. (1951): "Anatomía patológica del reumatismo específico", lección II, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 26.

40. RODA, E. (1933b), 387-403.

41. NAVARRO, J.C. y BERETERVIDE, E. (1921): "Las nudosidades reumáticas", J.A.M.A., 5, 2, 134, referencia del artículo publicado en la Revista de la Asociación Médica Argentina, en abril-junio de 1920; LÓPEZ MORALES (1931): "Periarteritis nudosa", La Medicina Ibero, año XV, tomo XXV, volumen II, número 736, 774-775, sesión clínica celebrada en el Instituto de Patología Médica del Dr. Marañón, Hospital General de Madrid, el 17 de octubre de 1931.

42. MENA (1929): "Autopsia de un caso de endocarditis reumática", La Medicina Ibero, año XIII, núm. 628, tomo XXV, volumen II, 23 de noviembre, 549-550, sesión celebrada en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, el 26 de octubre de 1929, con intervención de G. Marañón; JIMÉNEZ DÍAZ (1930): "Endarteritis reumática", La Medicina Ibero, año XIV, núm. 683, tomo XXIV, volumen II, 678-680, sesión clínica celebrada el 8 de noviembre de 1930 en la Clínica Médica Universitaria del profesor Jiménez Díaz.

43. DUQUE, LÓPEZ MORALES y LAFUENTE (1936), 79-100; FISCHER, A. (1935), 56 y 59.

44. SIMARRO PUIG, J. y ROCA DE VIÑALS, R. (1950): "Las encefalitis reumáticas embolígenas. Estudio anatomo-clínico, con hallazgo de nódulos de Aschoff en la sustancia blanca cerebral", Revista Clínica Española, XXXVI, 4, 28 febrero, 254-260; BRUETSCH, W.L. (1947): "Rheumatic brain disease. Late Sequel of Rheumatic Fever", J.A.M.A., 134, 5, May 31, 450-454.

45. JONES, T.D. (1944): "The diagnosis of rheumatic fever", J.A.M.A., 126, 8, oct. 21, 481-484, read in a symposium on Rheumatic Fever before the Section on Pediatrics at the Ninety-Fourth Annual Session of the American Medical Association, Chicago,

June 16, 1944; AMERICAN HEART ASSOCIATION (1956): "Report of committee on standards and criteria for programs of care of the council on rheumatic fever: JONES CRITERIA (modified)", Circulation, 13, 617.

46. BESNIER, E. (1877): "Rhumatisme", en: DECHAMBRE, A. et coll: Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, troisième série, tome quatrième, RET-RHU, G. Masson, P. Asselin, Imprimerie de E. Martinet, Paris, 615-616; CHARCOT, J.M. (1883a): "Del reumatismo articular agudo, considerado especialmente en sus relaciones con el reumatismo articular crónico y la gota", lección XIII, en: CHARCOT, J.M.: Lecciones clínicas sobre las enfermedades de los viejos y las enfermedades crónicas, recogidas y publicadas por B. Ball, imprenta de Enrique Teodoro, Madrid, 147-148, 152-155; LOVETT, R.W. y NICHOLS, E.H. (1911), 311-312; GARCÍA DEL REAL, E. (1918): "Parotiditis", en: GARCÍA DEL REAL, E.: Tratado de Patología Médica, tomo quinto, Hijos de Reus, Editores (Impresores), Madrid, 125-126; GARCÍA DEL REAL, E. (1916): "Endocarditis", en: GARCÍA DEL REAL, E.: Tratado de Patología Médica, tomo tercero, Hijos de Reus, Editores (Impresores), Madrid, 317; BEZANÇON, F. et PHILIBERT, A. (1926), 444-446; MASTER, A.M. and JAFFE, H. (1932): "Rheumatoid (infectious) arthritis and acute rheumatic fever. The differential diagnosis", J.A.M.A., 98, 11, march 12, 881-882.

47. MATTHES, M. y CURSCHMANN, H. (1937): "Diagnóstico diferencial de las enfermedades infecciosas agudas", en: MATTHES, M y CURSCHMANN, H.: Diagnóstico diferencial de las enfermedades internas, traducción de la séptima edición alemana: Dr. Antonio Jaumandreu, cuarta edición, Editorial LABOR, S.A., Talleres Gráficos Ibero-Americanos, S.A., Barcelona, 139-142; HORSTERS, H. (1941): "Enfermedades de los músculos, huesos y articulaciones", XII, en: HORSTERS, H.: Manual de diagnóstico clínico, tercera edición refundida y completada, versión española por el Dr. P. Farreras. Ediciones de la Sección Científica Bayer, Artes Gráficas Martí y Marí, Barcelona, 391; COSTA BERTANI, G. (1947b): "Reumatismo

por sepsis focal", capítulo II, en: COSTA BERTANI, G.: Reumatismos crónicos y afecciones concomitantes, El Ateneo, Buenos Aires, 31-32 y 35; ROTÉS-QUEROL, J. y ROIG-ESCOFET, D. (1960): "Reumatismo focal verdadero", en: VARIOS AUTORES: Ponencias y Comunicaciones, III Jornadas Reumatológicas Españolas, Editorial Scientia, Barcelona, 232-235, jornadas celebradas los días 26, 27 y 28 de mayo de 1960, en Bilbao.

48. LAACHE, S. (s.a.): "Enfermedades de la sangre", en: EBSTEIN, W., SCHWALBE, J. y col: Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica, tomo I, José Espasa, Editor, Barcelona, 1034-1035; DOMARUS, A. v. (1930): Manual Práctico de Medicina Interna, Manuel Marín, Editor, Barcelona, 98.

49. GIMENA (1930): "Poliartritis séptica de foco colecistítico", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año IV, 1928-1929, redactado por G. Marañón, M. Izquierdo y A. Palacios, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.), Compañía General de Artes Gráficas, Madrid, 131-133, sesión clínica del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, del 2 de febrero de 1929, con la intervención de Marañón; DUQUE, A. (1930): "Casuística sobre el reumatismo poliarticular", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año IV, 1928-1929, redactado por G. Marañón, M. Izquierdo y A. Palacios, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.), Compañía General de Artes Gráficas, Madrid, 26-29, sesión clínica del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, del 27 de octubre de 1928; MARAÑÓN, G. (1936b): "¿Ha existido la clorosis?", Anales de Medicina Interna, V, 7, 677-700; MARAÑÓN (1937): "Influence de la puberté sur le développement de l'enfant", La Médecine Scolaire, XXVI, 10, 241-259; MARAÑÓN (1938): "Influence de la puberté sur le développement de l'enfant", La Médecine Scolaire, XXVII, 1, 1-3.

50. NAVLET RODRÍGUEZ, J. (1948): "Eritema nudoso. A propósito de seis observaciones", Medicina Clínica, VI, X, 1, 43-47; VEGA DÍAZ, F. (1951), 84-86; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954a), 639.

51. COPEMAN, W.S.C. (1957), 172.

52. MARAÑÓN, G. (1934a), 79-82; MARAÑÓN, G. (1946), 433-434; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939e): "Clínica del reumatismo poliarticular agudo", lección LI, en: JIMÉNEZ DÍAZ, C.: Lecciones de Patología Médica, Editorial Científico-Médica, Madrid-Barcelona, 521.

53. EDITOR (1949): "Convalescence in rheumatic fever", L.A.M.A., 140, 16, 1313; RÍOS MOZO, M. (1965): La fiebre reumática, Editorial Científico-Médica, Gráficas Delriu S.L., Barcelona, 314.

54. TARAN, L.M. (1967), 261.

55. ESTAPÉ, F. de A. y ESTAPÉ, A. (1950): "Nódulos subcutáneos reumáticos (Estudio clínico y anatomopatológico)", Revista Clínica Española, XXXVI, 4, 28 febrero, 245-253.

56. CHARCOT, J.M. (1883b): "De las afecciones viscerales en el reumatismo articular agudo y crónico", lección XIV, en: CHARCOT, J.M.: Lecciones clínicas sobre las enfermedades de los viejos y las enfermedades crónicas, recogidas y publicadas por B. Ball, imprenta de Enrique Teodoro, Madrid, 172; SUÑER y ORDÓÑEZ, E. (1921),

652-654.

57. MARAÑÓN, G. (1921), 673.

58. MARAÑÓN, G. (1921), 672-677; MARAÑÓN y MENA (1927): "El problema de eritema nudoso", en: VARIOS AUTORES: Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid. Curso 1926-1927, año II, imprenta Viuda e Hijos de Jaime Ratés, Madrid, 116-117, pertenece a la 26 sesión celebrada el 7 de mayo de 1927 en el Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, el mismo artículo en Anales del Instituto de Patología Médica, volumen II, 116-117; MENA (1927): "Estrechez aórtica por endocarditis reumática", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid. Curso 1926-27, año II, imprenta Viuda e Hijos de Jaime Ratés, Madrid, 87-89, pertenece a la 20ª sesión científica celebrada en el Servicio de Patología Médica del Dr. G. Marañón, el 18 de marzo de 1927; VEGA DÍAZ, F. (1951), 87.

59. DAMSCH, O. (s.a.), 1014-1015; EBSTEIN, W. (s.a.): "Enfermedades difusas del peritoneo", en: EBSTEIN, W., SCHWALBE, J. y col: Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica, tomo 2, José Espasa, Editor, Barcelona, 575; ROSENSTEIN, S. (s.a.): "Enfermedades de los riñones, de las pelvis renales y de los uréteres", en: EBSTEIN, W.; SCHWALBE, J. y col: Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica, tomo III, José Espasa, Editor, Barcelona, 423.

60. BESNIER, E. (1884), 620-651; ASCHNER, B. (1948): Tratamiento de la artritis y del reumatismo en la práctica general, Editorial Médico-Quirúrgica, Buenos Aires, 413-416.

61. FONT QUER, P. (1985): Plantas medicinales. El Dioscórides renovado, novena edición, Editorial Labor, S.A., Barcelona, 132-133, 344-345, 363-364, 426, 428, 430, 456-457, 468, 487-488, 532, 583-584, 595, 597, 643, 716, 741, 744, 863-864 y 866-867.

62. ARNOZAN, X. y LAMARQUE, H. (1914): "Enfermedades generales", capítulo primero, de la cuarta parte, en: ARNOZAN, X. y LAMARQUE, H.: Manual de Hidrología Médica, Imp. y Lib. Médica Casa Vidal, Madrid, 711-712; WINTERNITZ, H. y MACHOL, A. (1914): "Tratamiento de las enfermedades de los órganos de los movimientos", capítulo VI, tomo III, en: KRAUSE, P.; GARRÉ, C. y col: Tratado de terapéutica general y aplicada, Manuel Marín, Editor, Sociedad Anónima La Neotipia, Barcelona, 540-545; RODRÍGUEZ PINILLA, H. (1925): Manual de Hidrología Médica, Editorial Reus, Madrid, 228-229; GARCÍA AYUSO, J. (1942): Tratado Completo de Hidrología Médica, Climatología y Legislación balnearia, capítulo XVIII, Instituto Editorial Reus, Centro de Enseñanza y Publicaciones (S.A.), Madrid, 280-281; GARCÍA VIÑALS, J. (1926): Climatología e hidrología, Casa Editorial Bailly Baillere, S.A., Madrid, 62; DOMARUS, A. v. (1930), 99-100; GRINDA, J. (1944): "Normas modernas del tratamiento hidromineral del reumatismo", en: VARIOS AUTORES: Guía oficial de los balnearios y aguas minero-medicinales de España, Editada por la Asociación Nacional de la Propiedad Balnearia, Madrid, 35-41; ALCOBER COLOMA, T. y VENTURA CERVERA, A. (1945): "Sobre las aguas termales", Revista Clínica Española, XVII, 6, 426-435; GARCÍA AYUSO, J. (1959): La terapéutica hidromineral, Gráficas González, Madrid, 64.

63. MARAÑÓN, G. (1921), 680-681; FANTUS, B. (1934): "The therapy of the Cook County Hospital. Therapy of rheumatic fever", J.A.M.A., 102, 25, 2100-2101; CECIL, R.L. (1940): "The therapy of rheumatic fever", J.A.M.A., 114, 15, 1443-1447; JACKSON, R.L. (1949): "Treatment of acute rheumatic fever and prevention of recurrences", J.A.M.A., 141, 7, 439-445, read before the Section on Pediatrics at the

Ninety-Eighth Annual Session of the American Medical Association, Atlantic City, N.J., June 8, 1949; TARAN, L.M. (1944): "Problems in management of rheumatic disease in childhood", The Journal of Pediatrics, 24, 1, 62-80, también en: TARAN, L.M. (1967): Collected works on rheumatic fever, International Professional Publications, Inc., New York, 39; VEGA DÍAZ, F. (1951), 89, 100-101; HOLBROOK, W.P. (1956): "Reumatismo poliarticular agudo (fiebre reumática)", capítulo XXXII, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A. Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 615, 617-618 y 623; RÍOS MOZO, M. (1965), 332.

64. MILLER, J.L. (1914): "*The Specific Action of Salicylates in Articular Rheumatism*", J.A.M.A., 63, 1107-1109.

65. MARAÑÓN, G. (1934a), 85; FARRERAS VALENTÍ, P. (1945): "*La terapéutica general y especial de las principales enfermedades reumáticas. Reumatismo poliarticular agudo, artritis y artrosis crónicas*", Revista Clínica Española, XVI, 5, 374-383; BUTT, H.R.; LEAKE, W.H.; SOLLEY, R.F.; GRIFFITH, G.C.; HUNTINGTON, R.W. and MONTGOMERY, H. (1945): "*Studies in rheumatic fever. I. The physiologic effect of sodium salicylate on the human being, with particular reference to the prothrombin level of the blood and the effect on hepatic parenchyma*", J.A.M.A., 128, 17, august 25, 1195-1200; MEYER, O.O. and HOWARD, B. (1943): "*Production of Hypoprothrombinemia and Hypocoagulability of the Blood with Salicylates*", Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 53, 234-237 (june); COBURN, A.F. (1943): "*Salicylate Therapy in Rheumatic Fever: A Rational Technique*", Bull. Johns Hopkins Hosp., 73, 435-464 (Dec.); KEITH, J.D. and ROSS, A. (1945): "*Observations on Salicylate Therapy in Rheumatic Fever*", Canad. M.A.J., 52, 554-559.

66. GIMENA, J.; RODRÍGUEZ SAN PEDRO, J.M. y LLANOS, L. (1953): "La Butazolidina. Nuestra experiencia con este nuevo medicamento antirreumático", Boletín del Instituto de Patología Médica, VIII, 7, 129-136.

67. MARAÑÓN, G. (1929a): "La medicación tiroidea, mordiente terapéutico", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, volumen III, 1927-28, Madrid, 223-228, sesión clínica celebrada en el Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, el 7 de julio de 1928, también en La Medicina Ibero, año XII, número 559, tomo XXIII, volumen II, 28 de julio, 1928, 97-98; MARAÑÓN, G. (1929b): "La opoterapia tiroidea como medicación mordiente", La Medicina Ibero, año XIII, tomo XXIV, volumen II, núm. 609, 55-57; MARAÑÓN, G. (1930): "L'opothérapie thyroïdienne comme médication mordante", La Clinique, 3, 117-118; DUQUE SAMPAYO (1928): "La tiroidina en el reumatismo poliarticular agudo", Anales de la Academia Médico-Quirúrgica Española, año XV, 1927-1928, tomo XV, Imp. Gráfica Universal, Madrid, 698-704, vigésima sexta sesión científica celebrada el 4 de junio de 1928, bajo la presidencia del Dr. Slocker; DUQUE SAMPAYO, A. y LÓPEZ MORALES, J. (1929): "La tiroidina en el reumatismo poliarticular agudo", La Medicina Ibero, año XIII, núm. 597, tomo XXIV, volumen I, 538, artículo publicado íntegramente en 1928 en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXIX, núm. 3, año IX, número 372, 76-78.

68. MASSELL, B.F.; WARREN, J.E.; PATTERSON, P.R. and LEHMUS, H.J. (1950): "Antirheumatic Activity of Ascorbic Acid in Large Doses: Preliminary Observations on 7 Patients with Rheumatic Fever", New England Journal of Medicine, 242, 614-615 (April 20).

69. WINTERNITZ, H. y MACHOL, A. (1914), 539; GONZÁLEZ SUÁREZ, F. (1947): "Nuevos puntos de vista en la interpretación y tratamiento de la carditis reumática.

(*Carditis nodular estreptocócica recidivante*)", Boletín del Instituto de Patología Médica, II, 5, 97-100; SORIA RAMÍREZ, F. (1953): "Tratamiento de la carditis reumática", Gaceta Médica Española, XXVII, 3, 591.

70. MARAÑÓN, G. (1934b): "Tratamiento de los reumatismos", lección undécima, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 240-241.

71. SÁENZ CRIADO, J. (1928): "Reuma y corazón en la infancia y en la juventud", España Médica, XIX, 531, 1 de enero, 2; PITTALUGA, G. (1934): "Revista de libros: C. Costa Bertani: Fiebre reumática (enfermedad de Bouillaud)", Anales de Medicina Interna, III, 12, 1147.

72. HENCH, P.S.; SLOCUMB, C.H.; BARNES, A.R.; SMITH, H.L.; POLLEY, H.F. and KENDALL, E.C. (1949): "The Effects of the Adrenal Cortical Hormone 17-hydroxy-11-Dehydrocorticosterone (Compound E) on the Acute Phase of Rheumatic Fever: Preliminary Report", Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 24, 277-297 (May 25); HENCH, P.S.; KENDALL, E.C.; SLOCUMB, C.H. and POLLEY, H.F. (1950): "Effects of Cortisone Acetate and Pituitary ACTH on Rheumatoid Arthritis, Rheumatic Fever and Certain Other Conditions: A Study in Clinical Physiology", Archives of Internal Medicine, 85, 545-666 (April); HENCH, P.S.; SLOCUMB, C.H.; POLLEY, H.F. and KENDALL, E. C. (1950): "Effect of cortisone and pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on rheumatic diseases", J.A.M.A., 144, 16, december 16, 1327-1335, read in the Symposium on ACTH and Cortisone before the Section on Experimental Medicine and Therapeutics at the ninety-ninth Annual Session of the American Medical Association, San Francisco, June 28, 1950; BARNES, A.R. and SMITH, H.L. (1950): "The Effects of the Administration of Cortisone and ACTH on Patients with Acute Rheumatic Fever", Mod. Concepts Cardiovas. Dis., 19, 59-60 (Feb.); BARNES, A.R.

(1950): "Effects of Cortisone and ACTH in 14 Patients with Acute Rheumatic Fever, Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 25, 478-479 (Aug. 16); ELKINTON, J.R.; HUNT Jr., A.D.; GODFREY, L.; McCRORY, W.W.; ROGERSON, A.G. and STOKES Jr., J. (1949): "Effects of Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) Therapy", J.A.M.A., 141, 18, 1273-1279 (Dec. 31); McEWEN, C., and others (1950): "The Effect of Cortisone and ACTH on Rheumatic Fever", Bull. New York Acad. Med., 26, 212-228 (April); THORN, G.W.; FORSHAM, P.H.; FRAWLEY, T.F.; HILL, S.R., Jr.; ROCHE, M.; STAEHELIN, D. and WILSON, D.L. (1950): "The Clinical Usefulness of ACTH and Cortisone" New England Journal of Medicine, 242, 783-793 (May 18), 824-834 (May 25) 1950, 865-872 (June 1) 1950; MASSELL, B.F.; WARREN, J.E.; STURGIS, G.P.; HALL, B. and CRAIGE, E. (1950): "Clinical Response of Rheumatic Fever and Acute Carditis to ACTH", New England Journal of Medicine, 242, 641-647 (April 27), 692-698 (May 4) 1950; MASSELL, B.F. and WARREN, J.E. (1950): "Effect of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on rheumatic fever and rheumatic carditis", J.A.M.A., 144, 16, Dec. 16, 1335-1341, read in the Symposium on ACTH and Cortisone before the Section on Experimental Medicine and Therapeutics at the Ninety-Ninth Annual Session of the American Medical Association, San Francisco, June 28, 1950; ACTHAR (ACTH ARMOUR) (s.a.): "Terapéutica estimulante por la hormona adrenocorticotropa", Laboratorios farmacéuticos Rovi S.A., Madrid, 10-11.

73. SWIFT, H.F.; MOEN, J.K. and HIRST, G.K. (1938): "The Action of Sulfanilamide in Rheumatic Fever", J.A.M.A., 110, 426-434 (Feb. 5); MASSELL, B.F. and JONES, T.D. (1938): "The Effect of Sulfanilamide on Rheumatic Fever and Chorea", New England Journal of Medicine, 218, 876-878 (May 26); COBURN, A.F. and MOORE, L.V. (1939): "The prophylactic use of sulfanilamide in streptococcal respiratory infections, with especial reference to rheumatic fever", The Journal of Clinical Investigation, 18, 147-155 (Jan.); THOMAS, C.B. and FRANCE, R.A. (1939): "A Preliminary Report on the Prophylactic Use of Sulfanilamide in Patients Susceptible to Rheumatic Fever", Bull. Johns Hopkins Hosp., 64, 67-77 (Jan.); KUTTNER, A.G. and REYERSBACH, G. (1943): "The Prevention of Streptococcal Upper Respiratory

Infections and Rheumatic Recurrences in Rheumatic Children by the Prophylactic Use of Sulfanilamide", *The Journal of Clinical Investigation*, 22, 77-85 (Jan.); THOMAS, C.B.; FRANCE, R. and REICHSMAN, F. (1941): "The prophylactic use of sulfanilamide in patients susceptible to rheumatic fever", *J.A.M.A.*, 116, 7, february 15, 551-560.

74. WATSON, R.F., ROTHBARD, S. and SWIFT, H.F. (1944): "The use of penicillin in rheumatic fever", *J.A.M.A.*, 126, 5, 274-280; FOSTER, F.P.; McEACHERN, G.C.; MILLER, J.H.; BALL, F.E.; HIGLEY, C.S. and WARREN, H.A. (1944): "The treatment of acute rheumatic fever with penicillin", *J.A.M.A.*, 126, 5, sept. 30, 281-282; EDITORIALES (1945): "Intentos quimioterápicos en el reumatismo agudo", *Revista Clínica Española*, XVI, 2, 125-126; MIGUEL MARCOS, J.M. (1956): "La penicilina en la profilaxis del reumatismo cardioarticular", *Boletín del Instituto de Patología Médica*, XI, 5, 97-99; ALÉS REINLEIN, J.M. (1959): "Progresos en el conocimiento etiológico y profilaxis de la fiebre reumática", en: JIMÉNEZ DÍAZ, C. y col: *Curso de avances en el diagnóstico y terapéutica*, Editorial Paz Montalvo, Madrid, 439-440.

75. BALDOR, J.F. (1951): "Alergia, reumatismo y cardiopatías bajo los agentes catalíticos", *Gaceta Médica Española*, XXV, XI, 417-427, también publicado en *Revista Médica Cubana*; MARAÑÓN, G. (1993): "Cuaderno de notas de Marañón", en: VARIOS AUTORES: *Viaje a Las Hurdes. El manuscrito inédito de Gregorio Marañón y las fotografías de la visita de Alfonso XIII*, Ediciones El País, S.A. y Aguilar S.A. de Ediciones, Madrid, 99-100.

76. WINTERNITZ, H. y MACHOL, A. (1914), 545; MARAÑÓN, G. (1911): "Acción del arsenobenzol en las enfermedades no sifilíticas", Centro Gráfico-Artístico, Imprenta, Madrid, 10; LÓPEZ MORALES, DUQUE SAMPAYO y LAFUENTE (1933): "El tratamiento de la corea reumática por las sales de oro", *Anales de Medicina Interna*.

II, 6, 563-570; LAFORA, G.R. (1951), 131.

77. COPEMAN, W.S.C. (1957), 172-174.

78. GARCÍA DEL REAL, E. (1916), 318; CUATRECASAS, J. (1933), 43-44; MASTER, A.M. and ROMANOFF, A. (1932): "Treatment of rheumatic fever patients with and without salicylates. A clinical and electrocardiographic study", J.A.M.A., 98, 23, 1978-1980.

79. DURAN ARROM, D. y GÓMEZ JORNET, S. (1950). "La carditis reumática", Gaceta Médica Española, XXIV, VII, 239-245.

80. STEINBROCKER, O. (1946), 127; DUQUE, A. (1930): "Casuística cardiológica", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año IV, 1928-1929, redactado por G. Marañón, M. Izquierdo y A. Palacios, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.), Compañía General de Artes Gráficas, Madrid, 288-290, sesión clínica celebrada en el Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, el 17 de junio de 1929.

81. TARAN, L.M. (1967): "The treatment of acute rheumatic fever and acute rheumatic heart disease in children", en: TARAN, L.M: Collected works on rheumatic fever, International Professional Publications, Inc., New York, 117, reprinted from The Medical Clinics of North America, W.B. Saunders Company, Publishers, Philadelphia, may, 557-580, 1947.

82. TARAN, L.M.; GULOTTA, G.A.; SZILAGYI, N.; JABLON, J.M. and LANE, W.K. (1967): "Effect of cortisone and ACTH on the protracted phase of rheumatic carditis in children", en: TARAN, L.M.: Collected works on rheumatic fever, International Professional Publications, Inc., New York, 173, reprinted from The American Journal of Medicine, XIV, 3, 275-283, 1953, Reuben H. Donnelley Corporation, Publishers, New York; TARAN, L.M.; GULOTTA, G.A.; CHAND, D. and ANGELOS, P.H. (1967): "The effect of cortisone and ACTH on protracted rheumatic carditis in children", en: TARAN, L.M.: Collected works on rheumatic fever, International Professional Publications, Inc., New York, 184, reprinted from The Bulletin of the St. Francis Sanatorium, 11, 1, 1-28, 1954, published by St. Francis Hospital, Roslyn.

83. MCGREW, R.E. and MCGREW, M.P. (1985): Encyclopedia of Medical History, The MacMillan Press Ltd., London, 328.

84. KAISER, A.D. (1930): "Results of tonsillectomy. A comparative study of twenty-two hundred tonsillectomized children with an equal number of controls three and ten years after operation", J.A.M.A., 95, 12, sept. 20, 837-842; KAISER, A.D. (1934): "Factors that influence rheumatic disease in children. Based on a study of 1.200 rheumatic children", J.A.M.A., 103, 12, sept. 22, 886-892, read before the Section on Pediatrics at the Eighty-Fifth Annual Session of the American Medical Association, Cleveland, June 14, 1934; KREHL, L. (1936), 503; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939f): "Formas abortivas del reumatismo agudo.-Bases y práctica de la profilaxis de la enfermedad.-Tratamiento", lección LII, en: JIMÉNEZ DÍAZ, C.: Lecciones de patología médica, Editorial Científico-Médica, Madrid-Barcelona, 529-530; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939d): "Relaciones de los reumatismos focales con los otros reumatismos infecciosos.-Papel del foco y de los restantes factores etiológicos", lección LVII, en: JIMÉNEZ DÍAZ, C.: Lecciones de patología médica, Editorial Científico-Médica, Madrid-Barcelona, 578; MARAÑÓN, G. (1934a), 83-84; MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1951): "Terapéutica general de los reumatismos", lección XV, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 286.

CAPÍTULO QUINTO: ARTRITIS REUMATOIDEA:

I. EVOLUCIÓN HISTÓRICA:

*La artritis reumatoidea es una enfermedad más antigua de lo que se creía, existen hallazgos de civilizaciones desaparecidas que sugieren la existencia de la afección, los autores clásicos como Hipócrates, Areteo de Capadocia, Galeno, Paul de Egina, etc., parece ser que la conocieron y la denominaron con el término genérico de artritis, distinguiéndola de la gota, Sorano de Efeso describió un caso de artritis crónica en una mujer de menos de 35 años; también hay citas de enfermedades de personajes famosos que apoyan esta hipótesis. El siglo XVII constituye el alba de la poliartritis gracias a la descripción realizada por T. Sydenham, actitud continuada por Boerhaave, Musgrave, etc. (1). En 1763, F.B. Sauvages citó el reumatismo nudoso, acuñando asimismo el concepto de *rheumatismus vulgaris*; A.J. Landré-Beauvais le otorgó carta de naturaleza, en 1800, al establecer la semiología distintiva entre esta enfermedad y la gota, proscribiendo las sangrías; W. Heberden la llamó reumatismo crónico, como consta en la primigenia edición francesa de sus Commentaires sur l'histoire des maladies, o en la inglesa de 1816, Commentaries on the History and Cure of Diseases; en 1805, J. Haygarth citó la nudosidad de las articulaciones, y durante la segunda mitad del siglo XIX, Charcot y Trousseau retomaron el término de reumatismo nudoso, el propio Charcot en 1853 estudió su evolución clínica, y llegó a diferenciar entre un reumatismo articular crónico progresivo, que equivaldría a la artritis reumatoide, y otro parcial, que correspondería a la osteoartritis; B. Brodie en su Observations on Diseases of the Joints, 1819, hizo hincapié en la inflamación de la membrana sinovial, amén de describir la enfermedad, Bouillaud deslindó el reumatismo crónico del agudo en 1836. En lo referente a las alteraciones anatomopatológicas, J. Cruveilhier describió las anquilosis articulares en su Atlas d'anatomie pathologique, Brodie señaló la existencia de un espesamiento sinovial y Weichselbaum en 1878 describió el pannus sinovial llamándole *fungöse synovialis*; por otra parte, Garrod diferenció la poliartritis crónica reumática de la gota, en 1890. Durante el primer decenio del siglo actual proliferaron los estudios anatomopatológicos, tal fue el caso*

de A.E. Garrod que atribuyó la génesis de las lesiones viscerales a enfermedades intercurrentes con la poliartritis crónica, de Goldthwaite, Hoffa, Wollenberg, etc. (2). Dando un salto en el tiempo, y en lo que respecta al laboratorio, en 1931 Coste, Forestier y Lacapère deslindaron las poliartritis de las artrosis, gracias a los valores de la velocidad de sedimentación. Con relación a las complicaciones, J. Forestier resaltó la alta incidencia de las coxitis ya en 1936; la importancia de las lesiones tendinosas se destacó a partir de 1948, sus roturas fueron constatadas por Vaughan-Jackson, Laine y Vanio, etc.; las luxaciones atloaxoideas ya fueron comunicadas empíricamente por Garrod, siendo Ely el primero en identificarlas en 1913; las alteraciones cardíacas fueron valoradas por Charcot en el tomo VII de sus Oeuvres complètes, en Leçons cliniques sur les Maladies des Vieillards, 1890, al observar la aparición de adherencias fibrosas pericárdicas, al igual que hicieron mucho después en 1941 Baggenstoss y Rosenberg; las neuritis periféricas fueron observadas por Pitres y Vaillard en 1887, Bannantyne en 1898, Sergent y Mamou en 1933, etc.; los trastornos musculares, atróficos o no, fueron especialmente considerados en la década de los cuarenta por autores como Curtis y Pollard, siendo objeto de trabajos en colaboración dirigidos por Freund, Gibson, Forest y Morrisson, amén de otros como los de Horwitz; en 1950 Klemperer produjo un punto de inflexión en los conocimientos sobre esta enfermedad en particular y de la reumatología en general, al concebir el término de degeneración fibrinoide del colágeno (3).

II. LA APORTACIÓN DE MARAÑÓN AL CONOCIMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA:

II.1. EL PROBLEMA DE LA SINONIMIA:

El estudio etimológico de la poliartritis reumatoidea tuvo varios hitos

importantes, destacando sobremanera la denominación e individualización de la afección bajo el nombre de *gota asténica primitiva*, dada por A.J. Landré-Beauvais en su tesis de 1800, *Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte sous la dénomination de goutte asthénique primitive ?*, a ésta la precedieron acepciones como la acuñada en Francia de *reumatismo crónico*, la *artrodinia* de Cullen o el *rheumatismus vulgaris* de Sauvages; sucediéndola la de *goutte rhumatismale* de A. Chomel, el *reumatismo crónico de las articulaciones* de Todd, la *arthritis reumatoide* establecida por A.B. Garrod en la segunda mitad del siglo XIX, la *arthritis deformans* de Virchow, y el *reumatismo articular crónico progresivo* de Charcot concebido entre 1882 y 1889. En 1922, el Ministerio de Sanidad Británico le otorgó la denominación de *arthritis reumatoide*, término aceptado por la A.R.A. en 1941, y convenido en 1957 por parte de la Liga Internacional contra el Reumatismo, desechándose otras acepciones como la de *arthritis focal* concebida por Gordon, Thomson y Pringle en 1926, y la de los franceses F. Coste, J. Forestier y J. Lacapère de *poliartritis crónica evolutiva*, dada en 1931.

Entre las denominaciones que se le han otorgado, aparte de las ya mencionadas, cabe destacar la siguiente enumeración, extraída de la consulta de tratados de medicina interna decimonónicos y contemporáneos, así como de libros reumatología, a saber: *arthritis anquilosante*, *arthritis atrófica* y *arthritis atrófica reumatoide*, *arthritis crónica infecciosa*, *arthritis crónica inflamatoria*, *arthritis infecciosa crónica*, *arthritis infecciosa no específica*, *arthritis primaria progresiva*, *arthritis proliferativa*; Adams la denominó *arthritis de los pobres* y *arthritis reumática crónica* en 1857, *A Treatise of rheumatic gout*, para posteriormente designarla como *poliartritis*; Munk acuñó el término de *arthritis seca*, *arthritis simétrica*, *artropatía estreptocócica*, *artropatía focal*; Goldscheider le dio la denominación de *gota atípica*, *gota de los pobres*; Geist citó en 1860 una *gota senil* como variedad de *reumatismo crónico edematoso* que a su vez estaría incluido en el *reumatismo crónico progresivo* de Charcot; *multiartritis deformante*; *nudosidades articulares* de Haygarth que serían una forma de *reumatismo crónico progresivo*; *osteocondritis reumatismal crónica*, *periartritis endocrina destructiva* de Umber; *poliartritis crónica*, *poliartritis crónica evolutiva*, *poliartritis crónica primaria o secundaria*, *poliartritis crónica progresiva*,

poliartritis crónica progresiva de evolución deformante, poliartritis crónica reumática, poliartritis crónica simétrica progresiva, Jaccoud la designó como poliartritis deformante, poliartritis infecciosa activa; el término de poliartritis primaria gozó de gran aceptación en Alemania, poliartritis secundaria, His aludió a ella como poliartritis primaria de origen progresivo, Forestier la denominó poliartritis progresiva; poliartritis reumatoide progresiva; poliartritis simétrica progresiva; pseudorreumatismo nodoso de Legendre; reumatismo articular crónico, reumatismo crónico deformante de Teissier y Roque, reumatismo crónico deformante en su forma generalizada, de Marinesco; reumatismo crónico progresivo deformante de Weissenbach y Françon, reumatismo crónico óseo, reumatismo crónico multiarticular; reumatismo deformante progresivo como subdivisión del reumatismo crónico poliarticular; reumatismo crónico nudoso, reumatismo crónico primitivo; Charcot, Legendre, L. Lévi, H. Rothschild, y numerosos autores alemanes la denominaron reumatismo crónico progresivo; reumatismo crónico progresivo generalizado; Besnier optó por los términos de reumatismo crónico óseo multiarticular y reumatismo óseo progresivo, Hoffa y Wollemborg la denominaron reumatismo articular crónico destructivo, Pribram la llamó reumatismo articular crónico progresivo primario; reumatismo gotoso, reumatismo nodoso en el sentir de Cruveilhier, Trousseau, etc., reumatismo de los pobres, y reumatoide crónico de Gerhardt en 1896 (4).

Marañón fiel a su quehacer en pro de la unificación y simplificación de las nomenclaturas hace la siguiente aseveración en sus Once lecciones sobre el reumatismo, situándose en la línea del pensamiento predominante en los años treinta proclive a la hipótesis etiopatogénica infecciosa focal:

"También corresponde la artritis focal a la casi totalidad del concepto de las "artritis reumatoideas" de los ingleses, nombre especialmente desgraciado que debemos eliminar definitivamente de la nomenclatura reumática."

En esta misma obra introduce un vocabulario de la terminología reumática, referente a afecciones relacionadas histórica y conceptualmente, de forma

más o menos específica, con la noción y la denominación de artritis reumatoidea (tabla I).

DENOMINACIONES HISTÓRICAS	DENOMINACIONES DE MARAÑÓN
<i>Artritis (Müller)</i>	<i>Artritis infecciosas, inflamatorias por oposición a las artosis, degenerativas</i>
<i>Artritis adhesiva (Schmann)</i>	<i>Artritis infecciosa (etapa anquilosante)</i>
<i>Artritis atrófica (Nichols)</i>	<i>Artritis infecciosas crónicas</i>
<i>Artritis crónica</i>	<i>Artritis infecciosas crónicas, gota crónica, artropatía crónica deformante</i>
<i>Artritis crónica irritativa (Hoffa)</i>	<i>Artritis infecciosas crónicas (fase hidrarrtrósica).</i>
<i>Artritis deformante</i>	<i>Artritis infecciosas crónicas, artropatía deformante progresiva</i>
<i>Artritis interapofisaria lumbar</i>	<i>Artropatía infecciosa lumbar, origen frecuente de funiculitis y ciática</i>
<i>Artritis nudosa (SCHUCHARDT)</i>	<i>Artritis infecciosa crónica con nódulos reumáticos</i>
<i>Artritis proliferativa</i>	<i>Artritis infecciosa crónica</i>
<i>Artritis reumatoide</i>	<i>Artritis infecciosa crónica</i>
<i>Artritis supuradas</i>	<i>Artritis infecciosa aguda supurada</i>
<i>Artritis vellosa</i>	<i>Artritis infecciosa crónica</i>
<i>Artropatía deformante</i>	<i>Artritis infecciosa crónica, artropatía crónica progresiva</i>
<i>Enfermedad de CHARCOT</i>	<i>Reumatismo crónico progresivo</i>
<i>Enfermedad de STILL</i>	<i>Poliartritis con adenitis</i>
<i>Enfermedad de STILL-CHAUFFARD</i>	<i>Idem</i>
<i>Enfermedad de STRÜMPELL-MARIE</i>	<i>Espondilitis y artritis coxofemoral</i>

<i>Espondilitis reumática</i>	<i>Reumatismo vertebral infeccioso</i>
<i>Espondiloartrosis anquilopoyética</i>	<i>Idem</i>
<i>Espondilosis rizomélica (STRÜMPELL-MARIE)</i>	<i>Espondilitis y artritis coxofemoral</i>
<i>Meniscoligamentitis osificante (LÉRI)</i>	<i>Espondilitis infecciosa</i>
<i>Poliartritis crónica exudativa</i>	<i>Artritis infecciosa crónica (fase hidrartrósica)</i>
<i>Poliartritis crónica progresiva de marcha infecciosa (ABAMI)</i>	<i>Artropatía deformante progresiva infecciosa</i>
<i>Poliartritis crónica seca</i>	<i>Artritis infecciosa crónica (fase final)</i>
<i>Poliartritis progresiva exudativa</i>	<i>Poliartritis infecciosa crónica (fase hidrartrósica)</i>
<i>Poliartritis progresiva seca</i>	<i>Poliartritis infecciosa crónica (fase final)</i>
<i>Pseudorrumatismo nudoso</i>	<i>Artropatía crónica con nódulos reumáticos; artropatía crónica progresiva</i>
<i>Reumatismo anquilosante</i>	<i>Artritis infecciosa (fase final)</i>
<i>Reumatismo crónico primario</i>	<i>Artritis infecciosas focales</i>
<i>Reumatismo crónico progresivo</i>	<i>Reumatismo crónico deformante</i>
<i>Reumatismo crónico progresivo generalizado</i>	<i>Idem</i>
<i>Reumatismo crónico secundario</i>	<i>Reumatismo crónico consecutivo o poliartritis aguda</i>
<i>Reumatismo crónico simple de BESNIER</i>	<i>Reumatismo infeccioso crónico</i>
<i>Reumatismo fibroso</i>	<i>Reumatismo infeccioso crónico</i>
<i>Reumatismo nudoso</i>	<i>Artropatía infecciosa con nódulos reumáticos</i>
<i>Reumatismo plástico</i>	<i>Artritis infecciosa crónica (fase final)</i>
<i>Reumatismo osteálgico</i>	<i>Artropatía crónica dolorosa</i>

<i>Reumatismo secundario</i>	<i>Reumatismo crónico secundario a las poliartritis agudas</i>
<i>Rigidez anquilosante de BECHTEREW</i>	<i>Espondilitis</i>
<i>Rigidez anquilosante de la columna vertebral</i>	<i>Espondilitis de BECHTEREW</i>
<i>Rigidez anquilosante de STRÜMPELL, PIERRE MARIE</i>	<i>Espondilitis de STRÜMPELL-MARIE</i>
<i>Sinartrosis (RAYMOND)</i>	<i>Espondilitis y artritis juvenil</i>
<i>Sinovitis</i>	<i>Fase inicial de las artropatías infecciosas</i>
<i>Sinovitis exudativa</i>	<i>Fase hídrica de las artropatías infecciosas</i>
<i>Sinovitis fibrosa seca</i>	<i>Fase seca de las artritis infecciosas</i>

Tabla I: MARAÑÓN, G. (1934): "Vocabulario de la terminología reumática", en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, 269-274.

Posteriormente, en sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo continúa mostrándose contrario al término de artritis reumatoide, por considerar que su concepto clínico-semiológico correcto es el de *archirreumática* (5).

II.2. DEFINICIÓN:

Marañón define la enfermedad, en su segunda fase reumatológica, de diversas formas, una básicamente descriptivo-clínica fue la recogida en sus diecisiete

lecciones:

"En suma, la artritis reumatoide podría definirse como una poliartritis crónica, de causa desconocida, que, de preferencia, lesiona a las articulaciones pequeñas, en forma simétrica y progresiva, con mal estado general y típico aumento de la velocidad de sedimentación."

Esta definición tiene muchos elementos comunes con la concepción de la enfermedad difundida por Gudzent en 1929, cuando la describía como una artritis simétrica, originada en los dedos, de evolución progresiva, con exacerbaciones febriles o apiréticas, y sin previa invasión de reumatismo articular agudo; y también conserva gran similitud en cuanto a connotaciones esenciales se refiere, con la noción que desarrolla K. Stone en 1947, al hacer hincapié en que es un proceso morboso específico con poliartritis crónica progresiva simétrica. Otra definición dada en la misma obra tiene un cariz fundamentalmente etiológico-clínico, como se deduce de lo siguiente:

"En resumen: podemos entender la artritis reumatoide como un proceso poliarticular de marcha crónica con brotes subagudos, debido, probablemente, a etiologías varias, entre las que las agresiones emanadas de los focos sépticos pueden tener importancia grande. Pero estas etiologías no actúan hasta que no se quebranta el sistema de defensa genérico del organismo, del que constituye el núcleo primordial la actividad de determinados esteroides de la corteza suprarrenal, regulados, a su vez, por la prehipófisis."

Pero se aleja de los pronunciamientos anatomopatológicos sostenidos por diversos autores coetáneos, dimanados de esta noción de enfermedad infectohumoral mesenquimatosa con curso crónico-progresivo. (6).

II.3. ETIOPATOGENIA:

*En opinión de J. Borrachero del Campo, las principales teorías etiopatogénicas desarrolladas a lo largo de la historia son las siguientes: infecciosa, metabólica, endocrina, la basada en la existencia de trastornos vasculares periféricos, neurológica, hipersensibilidad, psicógena, adaptativa y autoinmune. Cabe añadir la noción del origen de los reumatismos (*Te Thap o Pei*) de la medicina tradicional china, basada en la intervención de energías perversas cósmicas del tipo viento, frío o humedad, que se fijarían en los meridianos principales y secundarios, particularmente en músculos y huesos produciendo la enfermedad (7).*

Partiendo tanto de la deficiente definición decimonónica de reumatismo que figura en el Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales de Dechambre y col, según la cual éste es una entidad morbosa especial mal circunscrita con alteración del tejido laminoso y del aparato locomotor, como de la importancia que cobró el concepto de terreno y constitución individual en la etiopatogenia de esta enfermedad, puede deducirse la heterogeneidad de nociones que sobre ella se produjeron, entre las cuales los factores hereditarios fueron profusamente tenidos en cuenta en lo que atañe a la producción bibliográfica; así consta en la obra de Le Gendre donde se equipara herencia y artritis, e incluso en obras de los años cuarenta y posteriores como la de K. Stone en la que se defiende el concepto de disposición vagotónica, en la De Sèze que alude a casos de gemelos univitelinos, en la de Stecher que aboga por una transmisión hereditaria dominante con penetrancia de un sesenta por cien en la mujer, etc. (8).

Revisando sucintamente los caracteres más importantes de esta cuestión, se encuentra que ya Landré-Beauvais valoraba eclécticamente la influencia de factores extrínsecos (la pobreza, al igual que Adams y Cruveilhier, los fisicometeorológicos, el frío-humedad relacionándolos con la trofoneurosis de forma similar a como lo hicieron Charcot, Niemeyer, Noël G. de Mussy, Beau y otros) e intrínsecos, dependientes fundamentalmente de la vida genital, criterio éste que tuvo muchos seguidores, como Le Gendre quien también entroncó esta afección con las enfermedades

de la nutrición (9).

El origen infeccioso de ciertos procesos morbosos reumáticos ya fue defendido históricamente por autores como Paracelso, Cullen, Kush y Strickland, pero fue bajo el influjo de la obra de Pasteur cuando en 1884 W. Waldmann se decantó en favor de la teoría infecciosa que genéricamente cursaría con septicemia crónica, y Besnier hizo lo propio con la toxiinfecciosa imbricada en la trofoneurótica, idea aceptada en la década siguiente por el francés Bouchard, el alemán M. Schüller y el inglés G. Bannatyne; también fueron paladines de esta teoría Aschoff y Graff que la extendieron al síndrome de Felty y a la enfermedad de Still; la génesis de esta enfermedad llegó incluso a ser atribuída a parásitos, caso de la lamblia intestinalis, etc.

Durante las primeras décadas de nuestro siglo, tuvo gran predicamento una variedad de la teoría infectiva primigenia, la del foco infeccioso, que arrancó de las experimentaciones de 1801 de A. Rush, de los postulados de Slauck que fue valedor de una hipótesis mixta infecto-tóxico-vásculo-nerviosa, según la cual las toxinas focales afectarían a la médula espinal y secundariamente se producirían trastornos vasomotores, de las ideas de Mitchel manifestadas en 1851, así como de las nociones defendidas por Teissier y Mayet; fue retomada genéricamente por Pain, en 1904, y adquirió cuerpo de doctrina con los trabajos de los autores anglosajones, sobre todo estadounidenses, como Paessler que en 1909 se refirió a la artropatía de origen dentario, F. Billings en 1913, E. C. Rosenow quien un año después atribuyó la etiología al estreptococo hemolítico, micrococcus rheumaticus, y H. W. Crowe que pensó que la génesis de la afección se debía al staphylococcus epidermidis albus variedad deformans o a su toxina, chocando con las resistencias iniciales de estudiosos alemanes que la encuadraban dentro del reumatismo crónico primario de etiología generalmente estreptocócica. E. C. Rosenow influyó en la obra de numerosos autores como Coleman, Hibbs, Pemberton, Payr, y en los trabajos de Dawson, Olmstead y Just, de Dawson, Boots y colaboradores, McEwen y asociados, etc. En 1932, E. W. Todd constató la elevación del parámetro ASLO en estas infecciones, Triboulet y Coyon aislaron el diplococo, Kalbak identificó una estreptolisina, y aparecieron otros estudios como los de Sabin, Dienes, etc.; por su parte, R. Burbank también asignó el papel etiopatogénico

al estreptococo, Lautenschläger en 1938 recalcó la importancia de la cavidad bucofaríngea en la fisiopatología de los reumatismos crónicos, así como hizo Krebs en el Congreso de medicina interna alemana de ese mismo año, y el alemán Han al año siguiente. Estos conceptos fueron refutados ulteriormente por autores que en un principio los avalaron, como fue el caso de R.L. Cecil, que en 1929 defendió la hipótesis etiológica del estreptococo viridans y en 1938 la abandonó, entroncándose en el criterio terapéutico no intervencionista que sería mayoritario en los años siguientes, al igual que sucedió con D.M. Angevine.

Hubo quien equiparó el origen de la enfermedad con el de la tuberculosis, valorando la existencia de un terreno escrofuloso y retomando concepciones decimonónicas, como sucedió sobre todo a partir de 1904, y especialmente después con Nicholls, Stainsby y Berger, los dos primeros autores imbricaron esta génesis con la estreptocócica; asimismo, se postuló la intervención etiológica de otros microorganismos como el gonococo, las viriasis, etc., lo que catalizó la aparición de una actitud reactiva basada en la noción de la existencia de una infección ignota defendida por Forestier, Coste que no obstante adoptó una postura ambigua limitando el concepto de reumatismo focal en su libro de 1933 Traitement des Rhumatismes chroniques des jointures, Mac Ewen, Currier, Alexander, etc. (10).

Marañón y Tapia fueron los pioneros de la teoría focal española, como se constata en su monografía La Odontología de 1924, en la que además recoge la bibliografía nacional conocida hasta la fecha; nuestro autor en el prólogo al libro de J. Pons La piorrea alveolar, 1926, reseña la importancia del papel representado por la boca séptica en la etiopatogenia poliartrítica y la conveniencia de la vacunoterapia prescrita ya por Besredka y Goldenberg, en sus Once lecciones sobre el reumatismo resalta la importancia de las colaboraciones etiológicas como hicieron Froment y Rachet en el Paris Médical de 1932, adoptando una posición ecléctica al igual que habían hecho M.G. Marinesco con el reumatismo crónico primitivo o esencial, Laffitte y May, Wilkie, Weill y otros; a guisa de ejemplo, y coincidiendo con la publicación de Lowe, en el British Medical Journal de 1929, en la que afirmó que predominaban los casos multifocales, habla de la posible coexistencia entre éstos, ponderando la intervención del foco cefálico, del colecistítico crónico (al igual que Wilkie en un

artículo en el British Medical Journal en 1929), del diverticular (como defiende en el trabajo aparecido en Nutrition en 1932 junto con Mathieu-Pierre-Weil, y estando en sintonía con el presentado por Burbank en 1932 en J.A.M.A. en el que postulaba el origen estreptocócico al aislar el germen en heces), del prostático (estudiado por la escuela de Mayo, y en España por Peña, Pardo, Pineda, Gómez Acebo, etc., al practicar el masaje de la próstata con finalidad diagnóstica), del torácico (como el caso de las bronquiectasias estudiadas por L. Bernard y Lamy), etc. Marañón sistematiza el estudio para intentar detectar la localización inicial del foco, llegando a la conclusión de que mayoritariamente asienta en estructuras faringodentarias tal y como comunica en una ponencia, en las Jornadas Médicas de Zaragoza celebradas en 1932, titulada "Concepto actual del Reumatismo", admitiendo también la posibilidad de mediación de otros aspectos en la etiopatogenia de la enfermedad, como la tensión focal de los gérmenes encerrados en un mínimo espacio con la subsiguiente producción de septicemia o reacción anafiláctica ante los antígenos proteicos bacterianos. Además señala que hay diversos factores patogénicos que pueden comportarse como predisponentes, fijadores o de otra forma y que juegan un papel fundamental en la producción de la enfermedad; entre los primeros alude a los constitucionales, de preferencia la constitución juvenil asténica e infantil hipoplásica con amplia base familiar, a la acción de la humedad y del frío, la fatiga física y/o psíquica y a las circunstancias endocrinas que determinan una mayor prevalencia en la mujer fundamentalmente pícnico-climatérica, amén de estados de insuficiencia tiroidea; entre los fijadores destaca los traumáticos, verbigracia el frío, con/sin alteraciones esqueléticas estáticas del tipo del pie plano, que serían ensalzados por M. Kelly en 1948 como causa de la simetría en las lesiones articulares, y se hace eco del trabajo que Wetherby publicó en 1932 en Archives of Internal Medicine, en el que valoraba la fatiga física por sobreuso y el efecto del frío; también los asocia con plurietiologías en las que entraran a formar parte incluso enfermedades tumorales. Para Marañón, en el que queda un poso de la teoría braditrófica de Bouchard, el hipometabolismo basal es un factor predisponente importante que influiría sobre el terreno en el origen de enfermedades reumáticas infecciosas y poliarticulares deformantes, sustrato etiopatogénico que pudo constatar *in situ* en sus viajes a las Hurdes... (11). Otros

estudiosos del tema también consideraron la intervención de circunstancias favorecedoras de la aparición y/o evolución de la enfermedad, designándolas de otra forma, éste fue el caso de J. Kovacs cuando en 1934 consideró como factor agravante la existencia de venas varicosas; de O. Steinbrocker que asignó la condición de predisponentes a las situaciones de pobreza y a los disturbios vasomotores; de Bach que en 1949 distinguió entre factores precipitantes (*fenómeno trigger*) relacionados con la gravedad del proceso, y factores secundarios que ora actuarían sobre el origen de la enfermedad, por ejemplo una gripe, ora sobre el curso, como el clima o estados de stress, y a su vez recurrió a interpretaciones de las hipótesis de Selye de la índole de que los corticoides en general actuarían como condicionantes y su acción mineralotropa como determinante de las enfermedades del colágeno (12). El eclecticismo de Marañón, en lo que respecta a los posibles mecanismos etiopatogénicos, también se deja ver a partir de su segunda etapa productiva en autores como Copeman que incluye entre sus factores intrínsecos y extrínsecos gran parte de los mencionados por nuestro autor; y también más adelante en J. Borrachero del Campo que acepta la interacción de dos factores, uno determinante o perpetuador, quizá genético (predisponente, exógeno, por agresión infecciosa, nutritiva o ambiental) y otro desencadenante, endógeno, por degeneración (13).

Para nuestro autor las circunstancias del foco juegan un papel fundamental en la etiopatogenia, siendo dignos de consideración los aspectos referentes a su tensión, estado septicémico y posibles fenómenos anafilácticos con intoxicación focal, éstos últimos preconizados por Magrazi, entre otros, en el III Congreso Internacional del Reumatismo celebrado en París en 1932; no obstante en su segunda etapa reumatológica, Marañón afirma que el origen de la artritis reumatoide es desconocido pese a poseer una dependencia relativa de los focos sépticos, decantándose más hacia las hipótesis humorales.

La teoría alérgica tuvo entre sus principales valedores a: Weintraud cuando en 1912 subrayó ciertas semejanzas clínicas entre la enfermedad del suero y el reumatismo articular agudo, Rössle, Gerlach, Klinge, Vaubel, Gudzent, etc.; en 1934 Roch y Martin publicaron en *La Presse Thermale et Climatique* un artículo titulado "Les troubles humoraux et l'allergie", en el que defendieron la idea de que el estado

alérgico predisponía a las afecciones reumáticas crónicas; en la década de los cuarenta alcanzaron una amplia aceptación ciertas ideas, como la de que diferentes causas infecciosas podrían ocasionar el mismo síndrome, y la de que serían los antígenos bacterianos los responsables de la reacción hiperérgica. Por otra parte, C. Jiménez Díaz expresó en sus Lecciones de Patología Médica que en estos pacientes no se encontraba un hemocultivo positivo con más frecuencia que en otros individuos, y ayudado de sus colaboradores publicó en 1941 un trabajo en el que manifestaba su opinión de que el estreptococo hemolítico no era un agente específico en esta afección, coincidiendo con publicaciones posteriores de L.S.P. Davidson y col entre 1949 y 1957, del Consejo de Reumatismo del Imperio en 1950, etc., en las que se refutaba la etiología infectiva; mientras que J. Rof Carballo aún en 1950 se decantaba a favor de la teoría infecciosa, relanzada también por De Sèze. En este contexto, hubo estudiosos del tema que aún sin inclinarse abiertamente en favor de una disreacción alérgica tampoco desecharon esta posibilidad, debido a la acción favorable que se lograba con la ACTH a la que se le asignó una intervención sobre el mecanismo defensivo del organismo, caso de Pickering, Archer, C. Jiménez Díaz y col, etc. (14).

En los años treinta autores como Pemberton retomaron la teoría basada en la disendocrisia, entroncada con las referentes a mecanismos de autointoxicación y alergia, ésta se produciría por un trastorno gastrohepatointestinal e intervendría en la etiopatogenia de los reumatismos crónicos, los cuales serían secundarios a un tracto intestinal grande, sobre todo colónico, de donde provendría la conveniencia de tratarlo con irrigaciones altas; el mismo Pemberton valoró la posibilidad de que una disminución en el aflujo sanguíneo de los capilares periféricos jugara un papel patogénico, amén del representado por un exceso dietético en hidratos de carbono y/o un retardo metabólico glucogenado con curva de glucemia elevada (que para él constituía un útil test diagnóstico de las afecciones reumáticas con focos sépticos), por lo cual habría que restringir estos principios inmediatos en la dieta de los enfermos, además concibió un cuadro plurifactorial etiológico donde las infecciones (colecistitis crónicas y otras), la exposición al frío y a la humedad, los trastornos interglandulares y de la función respiratoria sanguínea, junto a los estados intestinales crónicos, actuarían como noxas que secundariamente requerirían un tratamiento específico.

También hubo quien imbricó en la etiología factores relacionados con otros trastornos dietético-metabólicos, principios inmediatos, proteínas y preparados vitamínico-minerales, así Helfet apuntó la posibilidad de la existencia de un aumento en la asimilación del fósforo, Epstein y McDonald la relacionaron con un descenso en el contenido mineral del organismo, Hall, Bayliss y Soutter hicieron lo propio con una disminución en la vitamina A, mientras que otros la atribuyeron bien a una falta de vitamina B, posibilidad no ratificada experimentalmente por Snyder en los años treinta, bien de la C, etc. J. Chabás en 1957 defendió la postura de que se produciría una acidificación del terreno articular mediada por la histamina (15).

La intervención de factores psicógenos-emocionales fueron defendidos el siglo pasado por Garrod y J.M. Charcot en sus Leçons Cliniques sur les Maladies des Vieillards de 1867, al relacionar la presencia de factores neuropsíquicos con la instalación y/o agravación de las poliartritis; y en los años veinte de nuestra centuria, por el británico J.A. Glover y por S.E. Jelliffe, para ser retomados posteriormente por M. Smith, L.T. Swaim, G. Thomas; H.A. Nissen y K.A. Spencer en 1936, G.C. Booth en 1937; J.L. Halliday en 1944, y en definitiva por la escuela psicósomática anglosajona que a partir de los años cuarenta estableció la existencia de unas características de personalidad propias de los enfermos de poliartritis; aunque obviamente no faltaron actitudes claramente opuestas como fue la de E. Weiss en 1947, o la sustentada por organismos británicos como el Consejo Reumático del Imperio en 1950 (16).

Con respecto a la teoría neurológica, L. Beauvais quiso correlacionar esta contingencia patológica con lesiones de los nódulos optoestriados, A. Blum y Vulpian defendieron el origen neurológico de las artropatías en 1875, Durand-Fardel consideró que el reumatismo diatéxico equivalía a una neuropatía reumática constitucional, y también se decantaron en este sentido Bouchard, Teissier y Roque y Massalongo, en consonancia con el concepto de trofoneurosis. En 1928, Laffitte y May destacaron, dentro de su eclecticismo etiopatogénico, el papel desempeñado por el sistema simpático, mientras que Goering y Gudzent apuntaron la existencia de la posible lesión del centro del suelo del tercer ventrículo. Aún se alzaron voces en favor de esta hipótesis en 1939, caso de S. Cobb, W. Bauer e I. Whiting, basadas en que un

supuesto trastorno del sistema nervioso central sería el responsable de la simetría de las lesiones articulares; opinión parcialmente compartida por Kelly en 1951 al conexas la topografía lesional con factores traumáticos (17).

La teoría endocrino-humoral tuvo amplio predicamento durante la época productiva marañoniana, abarcando también las concepciones sobre los factores constitucional y hereditario, Umber había descrito su periartritis endocrina destructiva; en el libro de L. Lévi y H. Rothschild de 1908 se citan las supuestas conexiones existentes entre el fallo de algunas secreciones internas y las alteraciones articulares, por ejemplo entre la pituitaria y el reumatismo nudoso, el hipotiroidismo y el reumatismo crónico, la inestabilidad tiroidea y el neuroartrismo; E. Kirstein constató una mejoría clínica del reumatismo crónico durante el embarazo, situación observada también por Hench en 1938, Barsi en 1941, etc., hablándose de un binomio protector embarazo-ictericia debido a una supuesta sustancia X antirreumática, idea que conllevó opiniones críticas como la de J. Lansbury. La existencia de una diátesis artrítica endocrina fue propugnada entre otros por Watson, Pende y Massalongo quien la asoció con un distiroidismo. Entre los años veinte y treinta se establecieron relaciones entre el hiperparatiroidismo y la poliartritis anquilosante, como sucedió con Oppel y Ssamarin. En 1931, J. Forestier comunicó su opinión de que una infección lenta estreptocócica actuante sobre un terreno humoral especial, podría ser la causa de esta enfermedad (18). En relación con los corticoides se produjo el boom suprarrenal en los años cuarenta con los estudios que relacionaban el eje hipófiso-suprarrenal, aunque ya en 1932 Curschmann había inferido la existencia de una artropatía de este género en los addisonianos, y en 1938 Hench constató la remisión de la enfermedad en los últimos meses del embarazo; en la segunda mitad de la década de los cuarenta, H. Selye, apoyado en experimentos con ratas, estableció la hipótesis etiopatogénica artrítica por desequilibrio en el metabolismo electrolítico mediado por la doca, y en el glucoproteico determinado por la cortisona, el primero produciría una acción artropática y el segundo no; de sus postulados se infiere que la deficiencia de esteroides suprarrenales conllevaría una indefensión del organismo ante las agresiones reumatógenas, con lo cual la artritis reumatoide sería una enfermedad de adaptación, tal y como plasmó en su obra Stress en 1950; en este orden de ideas J.J.R. Duthie y

L.S.P. Davidson correlacionaron la insuficiencia córticosuprarrenal con la artritis reumatoide. En las Diecisiete lecciones sobre el reumatismo Marañón se posiciona en este tema de la siguiente manera:

"En otras palabras, la artritis reumatoide sería una enfermedad debida al fallo de las defensas genéricas, fallo que dejaría al organismo sin amparo ante las etiologías específicas, reumatógenas."

Y atribuye a las etiologías reumatógenas una acción constante que actuaría sobre las defensas del individuo, citando noxas tan variadas como las hormonales, infecciosas, tóxicas con inclusión de drogas, mala ventilación, transgresiones dietéticas, stress por esfuerzos excesivos, depresión reactiva afectiva, constitución biotípico-sexual con predisposición familiar, etc., coincidiendo básicamente con la síntesis de las teorías etiológicas recogida por Bach en su libro de 1949 y con los factores intrínsecos y extrínsecos de Copeman, para concluir en estos términos:

"En resumen: podemos entender la artritis reumatoide como un proceso poliarticular de marcha crónica con brotes subagudos, debido, probablemente, a etiologías varias, entre las que las agresiones emanadas de los focos sépticos pueden tener importancia grande. Pero estas etiologías no actúan hasta que no se quebranta el sistema de defensa genérico del organismo, del que constituye el núcleo primordial la actividad de determinados esteroides de la corteza suprarrenal, regulados, a su vez, por la prehipófisis."(19).

Fue numeroso el elenco de autores que apuntaron la acción reumatógena de la doca en los addisonianos, pudiendo producir artritis reumatoide; a guisa de ejemplo lo hicieron: Dejean, Guy Laroche, De Gennes, Rozpide, Villiaumey, Caughey y McCoy. Por su parte, Marañón y Pozuelo, al igual que los dos últimos autores citados, se decantaron en favor de la posibilidad de que las hormonas corticales (doca, etc.) pudieran reactivar procesos patógenos antiguos, e incluso propusieron la idea de

que la cortisona a dosis eficaces produjera artropatías probablemente de naturaleza bacilar tuberculosa por reactivación de procesos latentes; no obstante, en 1959 Marañón refrendó la opinión de la acción favorecedora de los corticosteroides sobre los procesos generales defensivos, retomando un criterio ya defendido en 1932, cuando afirmó en la Academia Médico-Quirúrgica Española:

"La corticalina aumenta la resistencia orgánica contra las infecciones, lo cual hace que quizá podamos emplearla como una de las mejores medicaciones antiinfecciosas". (20).

Otros, Sommerville, Marrian, etc., defendieron la posibilidad de que existiera una alteración en el metabolismo de los esteroides.

En cuanto a las hormonas gonadales, la relación con la menstruación fue avalada por Albert, Coulson, Schmidt, Schlesinger, Bauer, etc.; mientras que Fletcher asoció lo que denominó artropatía mixta con la menopausia.

Con respecto a la hipótesis inmunitaria puede decirse que se basó en la concepción de la existencia de una respuesta autoinmune o disinmunitaria ante infecciones con/sin relación con mecanismos alérgicos, y que fue defendida por Duthie, Davidson y De Sèze entre otros (21).

II.4. CLASIFICACIÓN:

II.4.1. NOSOTAXIA GENERAL:

Los franceses fueron prolíficos en el estudio de las nosotaxias reumáticas,

cabe mencionar a Deville, Broca, Charcot, Trastour, E. Vidal, Fuller, Cornil, Ranvier, Besnier, Jaccoud, etc. Charcot hizo tres grandes divisiones dentro del reumatismo crónico (el reumatismo articular crónico progresivo, el parcial y el de Heberden), siendo el primero el que se correspondería con la artritis reumatoidea. Garrod, en 1876, distinguió una variedad aguda, otra crónica general o local, y otra irregular; ya en nuestro siglo Pribram concibió una nosotaxia mixta para las afecciones reumáticas crónicas y diferenció entre poliartritis primarias y secundarias, Dieulafoy independizó las siguientes variedades reumáticas crónicas (nudosa que equivaldría a la artritis reumatoide, simple, parcial, fibrosa, abarticular, infecciosa o pseudorreumatismo); en los años veinte, M.G. Marinesco incluyó diversas entidades dentro de lo que sería la forma generalizada del reumatismo crónico deformante, la artritis reumatoidea, el reumatismo nudoso, el reumatismo progresivo y la poliartritis deformante; Gudzent diferenció una poliartritis crónica exudativa, con derrame, y otra seca, degenerativa, que pertenecería a la artritis deformante y aparecería más frecuentemente en la mujer menopaúsica, siendo equiparable a la gota atípica de Goldscheider (22).

Según Marañón, nos encontramos con conceptos erróneos e imprecisos, que por tanto no son de su agrado, aunque tampoco les encuentra una solución nosotáxica; así, en la tercera edición revisada de 1946 de su Manual de diagnóstico etiológico, al dividir en cuatro grupos las artropatías, incluye en el segundo, dedicado a las artropatías exógenas (infecciosas), en el apartado D, las artropatías por infecciones focales desestimando la denominación de seudorreumatismos infecciosos; mientras que en el grupo cuarto dedicado a las artropatías de etiología dudosa, en el apartado B, introduce las artropatías múltiples infecciosas con poliadenia y esplenomegalia, de Still-Chauffard, y en el epígrafe D las hidrartrosis de rodilla; para en la undécima edición de 1961 de su Manual, ubicar en el epígrafe segundo dedicado a las artropatías exógenas, en el apartado D, a la artritis reumatoide, artritis subaguda progresiva o seudorreumatismo infeccioso, considerando que todas estas denominaciones son incorrectas. En sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, agrupa los reumatismos inflamatorios en tres grupos: reumatismo cardioarticular, reumatismo secundario a infecciones específicas y artritis reumatoide (23).

En la década de los cuarenta, O. Steinbrocker mencionó la existencia de

diversas formas especiales de la enfermedad (atípica, mixta, psoriásica, enfermedad de Still, síndrome de Felty y enfermedad de Marie-Strümpell); Ragan dejó entrever en 1949 la posibilidad de que se tratara de más de una entidad morbosa y la diferenció de la enfermedad de Marie-Strümpell; mientras que ese mismo año Bach citó que había distintas variedades clínicas (enfermedad de Still, síndrome de Felty, artritis psoriásica, periartritis y enfermedad de Marie-Strümpell); C. Jiménez Díaz, que juzgaba insuficiente el criterio etiológico nosotáxico, consideró que esta afección estaba a caballo de cuatro grandes grupos nosológicos: artritis, alergia, enfermedades de adaptación y enfermedades del colágeno; por su parte, Barceló y Vilaseca Sabater deslindaron diversas modalidades clínicas (poliartritis de curso rápido, enfermedad de Charcot, reumatismo crónico fibroso, poliartritis crónica infantil, enfermedad de Chauffard-Still, poliartritis trófica o mutilante, forma mixta vertebral, poliartritis crónica progresiva y síndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, poliartritis crónica y psoriasis, oligoartritis y monoartritis subaguda y crónica, hidrartrosis, reumatismo crónico fibroso con periartritis fibrosa y miotendinitis esclerosante, y poliartritis crónica secundaria); mientras que De Sèze agrupó las formas clínicas en etiológicas (con el síndrome de Caplan-Colinet), sintomáticas (con lesiones articulares particulares, como las hidartrosiales, la pseudopoliartritis rizomélica y la acroosteólisis, o con lesiones extraarticulares, como la enfermedad de Chauffard-Still, el síndrome de Felty o las afecciones oculares), evolutivas, relacionadas con el terreno, y síndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren (24).

Dada esta situación, en 1958 se llevó a cabo una nosotaxia estandarizadora en aras de conseguir una mayor simplificación, claridad y unificación de criterios.

II.4.2. VARIANTES CLÍNICAS:

Entre las diversas modalidades que se admitieron de artritis reumatoidea, sólo algunas conservan vigencia actual, aquí únicamente señalo los criterios mantenidos durante la época productiva marañoniana, reseñando que nuestro autor no presta especial atención a estas subdivisiones y que no admite el síndrome de Felty, mientras que agrupa bajo la denominación de síndrome de Sjögren a diferentes entidades con características comunes (enfermedad de Mikulicz, síndromes de Besnier-Boeck-Schauman y de Heerford).

Las afecciones consideradas como artrítico-reumatoideas o afines, en el devenir de la presente centuria, fueron:

1. Poliartritis crónicas juveniles de las escuelas europeas, o artritis reumatoidea juvenil de los autores anglosajones:

Estas afecciones pertenecen a un grupo nosológico heterogéneo, con distintos inicios, ora sistemático, ora poliarticular o bien oligoarticular, y con diferentes edades de presentación (25).

De forma tangencial aludieron a esta entidad autores como Beau, Bonvier, Picot, Charcot, Daby y Bloss, Stoicesco, Smith, Moncorvo, etc., pero fue Cornil en 1864 quien comunicó el primer caso; seguido después por M.S. Diamantberger quien en su tesis de 1891, Du rhumatisme nouveau chez les enfants, describió las tres variedades conocidas en la actualidad; G.W.F. Still presentó una tesis, en 1896, con el estudio de varios casos de la que se conoce hoy, en las escuelas reumatológicas europeas, como forma de comienzo sistemático de la enfermedad, y la diferenció tanto del reumatismo cardioarticular agudo como de la artrosis, haciendo

una publicación recopiladora al año siguiente, que con posterioridad fue completada semiológicamente por Boldero en 1933, una vez descrita la erupción fugaz morbiliforme; en 1922 Rohmer destacó en el estudio de esta entidad. Los autores franceses se convirtieron en valedores de la enfermedad, destacando en 1930 R. Debré y M. Lamy; por otra parte, Kienböck observó casos con hipoplasia perióstica, Wissler describió en 1944 lo que pensó que era una nueva modalidad clínica, llamándola subsepsis hiperérgica, siendo denominada por Fanconi, dos años después, subsepsis alérgica, entidad que según su opinión evolucionaría naturalmente a una curación sin secuelas; constituyendo en la actualidad un concepto polémico denominado síndrome de Wissler-Fanconi; en los años setenta se acuñó el término de enfermedad de Still del adulto o forma adulta de la variedad de inicio sistémico de la poliartritis crónica juvenil (26).

Por otra parte, Debré y col individualizaron en 1938 el reumatismo crónico anquilosante y deformante, la actual forma de inicio poliarticular. Esto conllevó que en Francia se admitieran tres variedades clínicas entre los pediatras, a diferencia del unicismo postulado por los reumatólogos y termalistas en consonancia con la mayoría de los autores anglosajones y escandinavos que admitían una sola entidad, conocida en Gran Bretaña como enfermedad de Still, en los Estados Unidos como artritis reumatoide juvenil, y en Alemania como forma juvenil de la poliartritis primaria. En este orden de ideas surgieron actitudes encontradas, como la mantenida por H.J. Gibson al manifestar que con arreglo a la anatomía patológica habría que considerar a la enfermedad de Still como una poliartritis crónica progresiva grave dependiente de la edad del enfermo; con este estado de la cuestión triunfó el criterio unitario en la reunión de la O.M.S. celebrada en Oslo en 1977, al convenirse que la artritis crónica juvenil era una enfermedad única (27).

Por ser una afección de etiología ignota, hubo hipótesis etiopatogénicas dispares, de este modo B. Schlesinger creía que estaría relacionada con alguna forma de insuficiencia corticosuprarrenal o algún mecanismo alérgico (28).

Con respecto a la clínica (fiebre, manifestaciones locomotoras y sistémicas) y a la analítica cabe decir que fueron objeto de atención por los autores más prestigiosos; en los años cincuenta Copeman incidió en el carácter autolimitado

de la enfermedad, en que podía cursar con/sin anquilosis, en los signos y síntomas que permitían su diagnóstico diferencial y en sus rasgos radiológicos semejantes a los de la artritis reumatoide del adulto; mientras que el francés De Sèze, hizo una sistematización de los diversos períodos clínicos (inicial, evolutivo y terminal) estudiando sus posibles complicaciones: amiloidosis, bronconeumonía, endocarditis maligna lenta, y distinguiendo dos modalidades reaccionales y evolutivas, una sería la típica poliartritis simétrica y centrípeta y otra una poliartritis crónica deformante y anquilosante. Asimismo resaltó la disparidad de criterio existente entre los pediatras franceses y los autores anglosajones, en cuanto a la evolución se refiere, tildando a éstos de ser más optimistas; para él la anatomía patológica de esta entidad morbosa sería similar a la de la poliartritis crónica evolutiva adulta. La forma de abordarla terapéuticamente diferiría dentro de ciertos criterios homogéneos favorables a la corticoterapia ya contrastados por Stillman y Bayles en un congreso celebrado en Chicago en octubre de 1950, mientras que De Sèze prescribía derivados cortisónicos con discontinuidad, B. Schlesinger sistematizó el tratamiento resaltando la conveniencia de su precocidad, y yendo desde las medidas higiénicas hasta las ortopédicas, pasando por la fisio y la farmacoterapia, recomendando la miocrisina, la butazolidina, los corticosteroides con moderación, e incluso en casos graves la terapia endocrina (29).

2. La enfermedad de Chauffard-Still y el Síndrome de Felty:

En 1896, Chauffard y Ramond observaron en el reumatismo crónico poliartrítico del adulto la asociación con adenopatías y esplenomegalia, signo este último constatado un año después por Still en los niños, atribuyéndole un origen infeccioso específico, lo que indujo a la suposición de la existencia de una falsa enfermedad de Chauffard-Still; la hipótesis infecciosa tuberculosa prevaleció entre autores como Pollitzer y Strauss. Felty describió en 1924 un síndrome consistente en la asociación de artritis reumatoide, esplenomegalia y leucopenia granulocitopénica,

admitida actualmente como una modalidad clínica independiente; lo que llevó a la toma de posturas encontradas entre los partidarios de la existencia de una enfermedad de Still en el adulto, caso de Goldstein, y los que refutaban esta posibilidad, por ejemplo Price y Shoenfeld (30). Durante la primera mitad de los años treinta, proliferaron las opiniones de los autores que recomendaron la esplenectomía terapéutica en el síndrome de Felty, tal fue el caso de Hanrahan, Miller y Craven. En 1931, Wiessenbach y Françon atribuyeron la etiopatogenia de la enfermedad a una perturbación endocrina o a una reacción alérgica por sepsis lenta, hipótesis esta última en sintonía con el pensamiento de Loewenghardt, Leichentritt y Singer y Levy. Curtis y Pollard observaron en 1940 que había en la musculatura estriada de pacientes afectos de este síndrome, los mismos focos celulares que en la poliartritis crónica progresiva.

En su primer libro de reumatología, Marañón coincide con Bauer en la conveniencia de eliminar este término de la nosología reumática, expresando su opinión contraria a darle un rango distintivo y peculiar ya que considera que tan sólo es una variedad de las artropatías infecciosas múltiples, locales, acompañada de una reacción intensa hematopoyética, coincidiendo con J. Gimena que no le concede la denominación de enfermedad sino la de síndrome, con Debré, Fahr, Klinschmidt, etc., expresándose en sus once lecciones en los siguientes términos:

"El llamado síndrome de Still o de Still-Chauffard consiste en una poliartritis acompañada de adenopatías que afectan primero a los territorios correspondientes a las articulaciones inflamadas, pudiendo generalizarse después. El bazo suele hipertrofiarse también. Las lesiones articulares son idénticas a las de cualquier reumatismo poliarticular infeccioso, con lesión osteocartilaginosa tardía."(31)

En 1946, se publica en España la obra de G. Fanconi y H. Wissler, El reumatismo en la edad infantil, en la que se estudia la afección; P. Martínez García, en la Revista Española de Reumatismo, trata la cuestión trabajando en la misma línea en que lo hizo A. Ballabriga Aguado el año precedente, y asimismo J. Díaz y col quienes defienden la existencia de una única enfermedad que habría de llamarse de

Still-Chauffard-Felty, asignándole la condición de artritis reumatoide de etiología diversa, reticulosis infecciosa con poliartritis o reumatoide retotelial, contrastando con la opinión mantenida por Marañón en ese mismo año, en su Manual:

"Muchos autores suponen que se trata de una enfermedad especial; yo me inclino a suponer que se trata de una poliartritis banal, infecciosa - tuberculosa o estreptocócica, o de otro origen - con la particularidad de las fuertes reacciones hemolinfáticas, probablemente ligadas a peculiaridades constitucionales: lo demuestra el que, a veces, se observa en varios hermanos." (MARAÑÓN, G. (1946): Manual de diagnóstico etiológico, tercera edición revisada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 440).

Según el criterio de otros autores de esa misma época, caso de Copeman, el síndrome de Felty sería una variedad evolutiva de la artritis reumatoide, o bien un síndrome de Still-Chauffard del adulto, para J. Gimena (32).

3. Reumatismo palindrómico:

La primera comunicación sobre la existencia de la hidrartrosis intermitente se debe a E.R. Perrin, en 1845, siendo Schlesinger quien la divulgó, en 1903; el reumatismo palindrómico como tal fue identificado por Hench y Rosenberg en 1941, y fue aceptado semiológicamente y como variedad evolutiva por autores del reconocido prestigio de Copeman (33).

4. Síndrome de Caplan-Colinet y el pulmón reumatoide:

Los británicos Ellman y Ball describieron en 1948 el primer caso de pulmón reumatoide, lo que ocasionó la aparición de artículos sobre el tema, verbigracia de Hart y Mackenzie, Tomasi, etc., y la aceptación de la realidad de esta afección. En 1953 se acuñó la denominación de síndrome de Caplan-Colinet, al ser identificado separadamente por el británico Caplan y el belga Colinet en trabajadores de minas de carbón en las que se hallaba presente el silicio, constituyendo una entidad que mantiene su vigencia; el mismo De Sèze la conceptuó como una modalidad clínico-etiológica de la artritis reumatoide (34).

5. Reumatismo psoriásico:

Ha sido históricamente considerado como una variedad de la poliartritis crónica evolutiva. En 1818, Alibert constató la coexistencia de psoriasis cutánea y afecciones reumáticas inflamatorias, siendo posteriormente impulsado el desarrollo de los conocimientos sobre esta entidad por la escuela dermatológica de San Luis; en los años siguientes Gibert y Cazenave hicieron observaciones similares; P. Bazin acuñó el término de psoriasis artrítica, en su libro de 1860 Théoriques et cliniques sur les affections cutanées de nature arthritique et arthreux; C. Bourdillon hizo su tesis médica en 1888 sobre este tema, titulándola Psoriasis et arthropathies. Entre las hipótesis etiopatogénicas, la infecciosa fue la que tuvo más aceptación, hasta el extremo de que autores como Boutelier por un lado, que apoyó su opinión en el ascenso de la velocidad de sedimentación globular de estos pacientes, y Gougerot, Coste, Sáenz y Costil, por otro, defendieron esta posibilidad en sendas comunicaciones presentadas en el III Congreso Internacional de Reumatismo celebrado en París en 1932, yendo más lejos los últimos al sugerir la causa tuberculosa; Marañón, en sintonía con estas ideas, afirma en sus Once lecciones sobre el reumatismo que la clínica y la radiología de la artropatía psoriásica es igual que la de otras afecciones articulares crónicas infecciosas. En 1951 surgió la denominación de psoriasis artropática, por parte de

Villanova y Pinol, para después recibir el nombre de reumatismo psoriásico por otros autores franceses. Con respecto a la terapéutica, Gubner, en 1951, lo trató con methotrexato, y después comenzaron a proliferar comunicaciones sobre sus efectos secundarios (35).

Ni que decir tiene que en la actualidad esta entidad morbosa está deslindada de la artritis reumatoide.

6. Otros:

- Síndrome de Sjögren:

Se comenzó a conocer como un proceso ocular, en 1889 Fisher y en 1893 Wagenan y Leber describieron la queratitis filamentosa, en 1903 Schirmer comprobó la disminución de la secreción lagrimal en estos enfermos, durante los años veinte Gougerot y Houwes asociaron respectivamente la queratoconjuntivitis seca con la xerostomía, y éstas con la aparición de poliartritis; pero no es hasta 1933 cuando Sjögren habló de la stomato-keratoconjuntivitis sicca o dacriadenopatía infecciosa, y se constató que el cuadro nosológico se acompañaba frecuentemente de otras manifestaciones clínicas, tales como artropatías, que en un 60 % de los casos eran artritis reumatoides, así como de manifestaciones periféricas tipo Raynaud, etc.; al año siguiente, Van der Hoeve mencionó la existencia de escleromalacia perforante, entidad que en los años cincuenta sería deslindada por De Sèze del síndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren. En la década de los cuarenta, Stenstan y Holm observaron una incidencia de queratoconjuntivitis seca en enfermos artríticos reumatoideos del orden del 15 % .

Durante la época de Marañón se pensaba que la etiología sería múltiple (hereditaria, infecciosa, carencial hipovitamínica A o B, neurovegetativa, endocrina,

etc.), Godwin en el año cincuenta y dos comprobó anatomopatológicamente la existencia de infiltración de células linfocíticas, reticulares y plasmáticas, lo que influyó en la formación de hipótesis etiopatogénicas basadas en la probable producción de autoanticuerpos secundarios a ataques virales, tal y como sostuvo en esos años B.R. Jones.

Nuestro autor, fiel a su línea de pensamiento simplificadora y nosotáxica, incluyó en el mismo grupo del síndrome de Sjögren, a la enfermedad de Mikulicz y a los síndromes de Besnier-Boeck-Schauman y de Heerford. En cuanto a otras aportaciones españolas, cabe citar a J. Martínez Díaz que estudió el que denominó síndrome de glándulas arracimadas tipo Sjögren en los años cincuenta. Esta década se caracterizó por la proliferación de estudios epidemiológicos, así Coverdale comunicó que esta entidad morbosa podía aparecer en jóvenes, Rotés Querol y Roig Escofet constataron una mayor prevalencia en mujeres y que podía debutar antes de la menopausia. En 1959, Heaton comprobó que el síndrome de Sjögren era susceptible de coexistir con el lupus eritematoso diseminado, al igual que Bain al año siguiente.

En lo referente a la terapéutica, los corticosteroides fueron los fármacos que mejor resultado produjeron, así Frenkel y colaboradores recomendaron la ACTH en 1951, y al año siguiente Marañón junto con M. Fernández y Fernádes se decantaron por la cortisona a dosis moderadas, estableciendo una pauta de tratamiento gradual con la que obtuvieron efectos excelentes y duraderos en relación con la sintomatología lagrimal, salival y reumática, aseverando en el artículo publicado en el Boletín del Instituto de Patología Médica:

"La frecuente coincidencia del síndrome de Sjögren en la artritis reumatoide y esta eficacia del ACTH y de la cortisona, inducen a incluirlo decididamente en el grupo de las enfermedades sensibles a estas drogas, grupo cuyas características patológicas todavía no se pueden establecer." (36).

- Poliartritis trófica o mutilante:

Esta presunta variedad clínica fue objeto de consideración por parte de diversos autores, así en 1913 P. Marie y Wergeldt describieron la main en lorgnette, siendo estudiada por Sturberg en 1935, Wassing en 1936, y posteriormente por F. Coste, M. Morin, E. Sevilleano, etc. Barceló la asoció con psoriasis, y L. van Bogaert abogó por la independización de una artropatía simétrica de extremidades inferiores (37).

- Poliartritis crónica secundaria:

El conocimiento de la existencia de este proceso morboso lo podemos encontrar retrotrayéndonos en el tiempo, así en 1642 Ballonius ya diferenció una forma de reumatismo agudo de otra crónica; Hutchinson en 1880 citó la posibilidad de transformación de un cuadro reumático agudo en otro crónico. En nuestro siglo hicieron estudios sobre el tema autores como Ceconi, Flechter en 1947, Barceló que incidió en el valor diagnóstico de las lesiones valvulares cardíacas, etc. (38).

II.5. CLÍNICA:

En el siglo XIX se produce la eclosión de las descripciones clásicas semiológicas de la enfermedad, tal fue el caso de Adams, de Charcot que en su tesis defendida a mediados de la centuria y en obras posteriores, observó un reumatismo crónico progresivo de curso rápido en los jóvenes, la aparición de contracciones musculares espásticas, etc., de Mussy, de A. Trousseau, etc. En lo referente a la

evolución de la enfermedad, Olavide deslindó cuatro períodos en su *reumatiti*, que se sucederían secuencialmente (*pródromos*, *invasión*, *afección articular crónica deformante* y *afección visceral*); Baryon citó la existencia de una primera fase articular, seguida de una *neurotrófica* y otra *mielopática*; Lancereaux acuñó el término de *herpetismo*, como *disturbio trófico cutáneo constitucional*, y Bazin describió las artrítides como *dermatosis artríticas*; Besnier destacó la frecuencia de aparición de *parestesias*, *dolores*, *contracciones musculares*, *deformaciones* y *anquilosis*, siendo un *avanzado en la semiología aceptada genéricamente en el siglo XX*, *verbigracia en las descripciones del cuadro articular y del síndrome muscular seguidas por Jiménez Díaz*.

También las observaciones de alteraciones vasomotoras de las manos proliferaron en la etapa finisecular decimonónica, adelantándose a las descripciones de Leriche y Policard cuando en 1929 introdujeron entre los síntomas distintivos del *reumatismo crónico las perversiones vasomotrices*, y a las de G. Marañón y C. Jiménez Díaz; por su parte, Le Gendre hizo especial hincapié en la *evolución centrípeta de la enfermedad*, mientras que la *osteopatía hipertrofiante néumica de Pierre Marie* fue atribuida a un *foco séptico torácico*. En las primeras décadas de nuestro siglo, Massalongo resaltó la *cronicidad del cuadro clínico que conducía a afecciones viscerales y a anquilosis articular*; Dieulafoy reseñó las características básicas de este *reumatismo crónico (progresividad, progresión centrípeta, simetría y deformidad)*, diferenciando formas *crónicas, agudas e intermedias*; Sangregorio en su libro publicado en 1914, atribuyó al *reumatismo articular crónico progresivo primitivo* las connotaciones de *anquilosis y simetría*, mientras que consideró que el *reumatismo articular crónico secundario y el fibroso de Jaccoud*, eran propios de *jóvenes* y cursaban con *anquilosis, atrofia muscular y subluxaciones*; Pierre Marie y A. Léri estudiaron durante los primeros años de nuestra centuria la existencia de *deformaciones en las manos*, y en 1913 describieron una *afectación en una enferma añosa, la main en lorgnette*, en el artículo aparecido en *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit.* con el título de "*Une variété rare de rhumatisme chronique: la main en lorgnette*". (39).

En la obra de 1921 de Suñer y Ordóñez, se resaltó la existencia en el *reumatismo crónico infantil de alteraciones digitales secundarias al reumatismo deformante progresivo o a las nudosidades de Haygarth*; en 1922, G. Mouriquand y P.

Michel mezclaron conceptos semiológicos de lo que actualmente se conoce como artritis reumatoide y artrosis; en el libro de Lesné y Langle de 1924, se describió con el término de pseudorreumatismo deformante, una entidad morbosa caracterizada por cursar con una forma plástica y anquilosante, ese mismo año M.G. Marinesco destacó la rigidez y las deformaciones articulares (40). En esta época los períodos evolutivos de la enfermedad básicamente se redujeron a tres fases (pródromos, estado y terminal), introduciéndose subdivisiones sobre todo en el estadio intermedio, verbigracia la etapa de artritis y la deformante, tal y como fue concebida en las diversas publicaciones, desde las de Teissier y Roque hasta las de Rathéry y Marinesco. Marañón, en sus Once lecciones sobre el reumatismo equipara la clínica articular de las artritis focales con la de las artropatías infecciosas, describiendo cuatro fases sucesivas (poliálgica, sinovítica-perisinovítica, lesiva cartilaginosa y anquilósica deformante), que reduce a tres en su segundo libro reumatológico (poliálgica, exudativa y fibrosa) equiparando el predominio de las fases exudativas o fibrosas con las denominaciones de antaño de reumatismo crónico exudativo y reumatismo fibroso respectivamente, recogiendo las ideas de Bunim y col vertidas en J.A.M.A. en 1949 sobre la existencia de una alteración bioquímica precoz de la musculatura estriada justaarticular; ya en su primera etapa confecciona una pauta sistémica y racional para diagnosticar el foco séptico, en la que no incluye las curvas de glucemia altas no diabéticas a las que tanta importancia otorgó Pemberton en 1933, considera que hay unos síntomas generales y otros articulares que en conjunto caracterizan a esta artropatía, así hace hincapié en signos y síntomas como la febrícula generalmente presente en los recrudescimientos del cuadro articular, constatando también la posible aparición de todo tipo de fiebres según publicó en la Revista Médica de Málaga en 1927, da especial relevancia al síndrome de intoxicación focal atribuyéndolo básicamente al estreptococo, aspecto especialmente abordado en el III Congreso Internacional de Reumatología de 1932, coincide con Schottmüller en la rareza de las complicaciones cardíacas y en su defecto en la limitación al endocardio a diferencia del reumatismo cardioarticular agudo, constata que la incapacidad funcional es mayor que el dolor y/o deformidad articular, y estudia la predilección en la localización de la afección por ciertas articulaciones como las de la mano sobre todo de las interfalángicas medias con producción de imágenes en huso

remedando las lesiones tuberculosas, e imitando el ritmo álgico inflamatorio de las sifilíticas en los casos de predominio nocturno (tabla II); la división sindrómica en local y general persiste a lo largo de toda su obra, añadiendo cifras estadísticas en sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, referente a que es la mujer en un 78 % de los casos la afectada, comenzando entre los quince y los treinta y cinco años en un 56 %, poseyendo el 67 % de los pacientes una constitución hipoplásico-asténica.

SINTOMATOLOGÍA DE LAS ARTRITIS FOCALES:

A) GENERALES:

*Falta el antecedente infeccioso general.
Existen, casi siempre, antecedentes de foco latente.
Temporadas de febrícula.
Mal estado general (intoxicación focal).
Rareza de las complicaciones cardíacas.
Aumento de la velocidad de sedimentación.
Mononucleosis.*

B) ARTICULARES:

*1 Fase poliálgica. (Es decir, los mismos síntomas del cuadro general de las artropatías infecciosas).
2 Fase sinovítica y perisinovítica con osteoporosis inicial.
3 Fase de lesión cartilaginosa.
4 Fase anquilósica deformante.*

Tabla II: Marañón, G. (1934): "Reumatismos focales", en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, 118-119.

Por otra parte, y debido a las ideas vertidas en sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, nuestro autor fue tildado póstumamente por G. Uribarri de presuponer un diagnóstico excesivamente fácil de la enfermedad (41). A mediados del siglo, Duthie y Davidson dividieron el curso de la enfermedad en tres fases clínicas, prodromos, comienzo y evolutiva que cursaría con rigidez, deformaciones y anquilosis; mientras que De Sèze deslindó varias etapas (inicial de prodromos, factores desencadenantes, período de debut y período de estado), siendo destacable que entre las circunstancias desencadenantes hizo referencia al estado emotivo, el surmenage, la infección y el traumatismo, que ya habían sido enumerados por Marañón.

En los años cuarenta, R. Cirera Voltá, estudioso de las ciáticas, constató que podían presentarse las modalidades funiculares, tronculares o ramificadas; mientras que Unger y colaboradores destacaron la frecuente asociación con la amiloidosis (42).

Con respecto a los trabajos estadísticos, menciono dos de características dispares: el de De Sèze que halló una frecuencia de la artritis reumatoidea comprendida entre el 0,5 y el 2,7 % de la población total adulta, y el estudio realizado en España, en la década de los cincuenta, por San Román, Grinda y Castillo Ojugas, en el que encontraron que entre los pacientes reumáticos asistentes a los balnearios españoles, los artríticos reumatoideos constituían un 14,77 % del total (43).

II.6. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARIAS:

II.6.1. LABORATORIO:

La determinación de la velocidad de sedimentación globular marcó un hito en el conocimiento de esta afección, en particular, y de la reumatología en general; esta técnica fue estandarizada por el sueco A.W. Westergren en 1924, teniendo un ajejo precedente histórico en Musgrave cuando en 1703 concibió el buffy clot, y en los pasos iniciales dados por Biernacki en 1893 y por Fahrens en 1917. En 1924, H. Herrmann hizo la primera gran investigación sobre este parámetro, siendo también de interés las publicaciones de Kahlmeter, Race y Ditges en la década de los años veinte, y de Dawson, Sia & Boots en 1930; así como las de Bassadone y Yuste, Nichols, Weil, etc. Ch.L. Short y col le otorgaron el máximo valor predictivo evolutivo en la enfermedad, por encima del conteo de Schilling, el test de Vernes y la reacción de aglutinación estreptocócica.

Marañón en sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo resalta su importancia, manifestando al respecto:

"aumento de la velocidad de sedimentación. No falta casi nunca. Su intensidad es, en general, paralela a la intensidad del proceso y sus variaciones paralelas a las fases de la evolución reumática, así como a su respuesta ante los medicamentos." (44).

Mantiene su criterio sobre la tipicidad de su elevación aún en la edición póstuma de su Manual de diagnóstico etiológico, en 1961, coincidiendo con el criterio de Copeman, y no así con el defendido por K. Stone cuando en su libro de 1947 resaltó el hecho de la posible existencia de una disociación clínica-laboratorio.

Por otra parte, se concibieron otras técnicas para diagnosticar la artritis reumatoidea o su estado evolutivo: Ditges en 1929, concedió importancia al número de leucocitos polimorfonucleares jóvenes, mientras que R. Pemberton, en el mismo año,

afirmó que el recuento diferencial de los leucocitos no tenía valor diagnóstico discriminativo en las artritis crónicas, algo similar ocurrió con el test de V. Schilling, al que no obstante C. Jiménez Díaz le otorgó valor predictivo por considerar que la existencia de formas jóvenes conllevaba un peor pronóstico; Steinbrocker y Hartung en 1933 simplificaron y revitalizaron este método con la concepción de la prueba filamento-no filamento, a la que atribuyeron un cien por cien de efectividad en el diagnóstico de la artritis reumatoide. En Francia, se desarrolló el test de Vernes, prueba del resorcinol, posteriormente aparecieron estudios metabólico-enzimáticos, en los que se concluía que tanto la capacidad del uso de la glucosa como la función del ATP estaban disminuídos en estos enfermos, mientras que se hallaba acrecentada la actividad enzimática tisular desorganizada. Se estudiaron las variaciones porcentuales de las fracciones proteicas plasmáticas, R. Weltmann expuso la idea de que la artritis reumatoide cursaba con una desviación a la izquierda, y que de ser a la derecha implicaba una evolución favorable; C. Jiménez Díaz y Copeman coincidieron, con otros autores, en observar en el proceso evolutivo de la enfermedad un aumento de globulinas séricas y una disminución de la albúmina (45).

En lo referente a los factores reumatoides, la historia de los estudios se inició en 1930 en los Estados Unidos, con los trabajos de Cecils, Nicholls y Stainsby, basados en la teoría etiológica infecciosa y en la aglutinación sérica del estreptococo hemolítico, siendo continuados por Dawson, Lamont-Havers y otros; mientras que el desarrollo de los conocimientos sobre la prueba de la aglutinación de los glóbulos rojos de carnero sensibilizados, comenzó con la observación realizada por el alemán K. Meyer en 1922, seguida de la comunicación de Waaler en el segundo Congreso de Microbiología de 1940, y culminó con las aportaciones de Rose y colaboradores en 1948, con lo que se pasó a llamar a esta reacción, de Waaler-Rose; en 1954 el test fue titulado por Heller, dos años después Epstein y col perfeccionaron el método, y en 1957 Jacqueline y col lo modificaron.

Paralelamente J.M. Singer y C.M. Plotz desarrollaron otra variedad técnica en el año cincuenta y seis, la prueba del látex, en la que utilizaron partículas de látex recubiertas pasivamente por Ig G de procedencia humana. El aislamiento del factor reumatoide se produjo en 1957, los artífices fueron N. Svartz y Schlossmann, por

una parte, y Franklin y col por otra. De Sèze constató que la determinación del factor reumatoide podía conllevar falsos positivos, y que podía darse el caso de la positividad del método de látex y a su vez la negatividad del de Waaler Rose, señalando la utilidad de la determinación de las células de Hargraves y posteriormente de los anticuerpos antinucleares; siguiendo esta línea de pensamiento E. Dresner y P. Trombly en el año cincuenta y nueve publicaron un artículo sobre la reacción de fijación del látex en enfermedades no reumáticas, constatando que en ciertos procesos disproteinémicos y paraproteinémicos podían hallarse títulos elevados (46). Dentro del concepto etiopatogénico infeccioso que se tuvo de la artritis reumatoide, aún en la década de los cuarenta existían posturas contrapuestas, así O. Steinbrocker se mostraba partidario de la determinación del ASLO para evaluar el progreso de la enfermedad, mientras que Ragan era de la opinión contraria.

En otro orden de hechos, en 1930 González Aguilar y Busto constataron la posible existencia, en casos de poliartritis anquilosantes deformantes, de hipercalcemia sin hiperparatiroidismo, circunstancia que ya había sido señalada por Gudzent al mencionar las investigaciones de A. Lindemann, Weil, Mathie-Pierre y Guillaumin (47).

También cabe citar la prueba de Smith, desarrollada en plena época de la teoría focal, consistente en la determinación de la fórmula leucocitaria y de la temperatura antes y después del masaje amigdalár, practicada por los colaboradores de Marañón, Jiménez Quesada, Benítez y Moya cuyos resultados fueron publicados en los Anales del Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, entre 1931 y 1932.

En los años cincuenta se prestó especial atención al efecto de la terapéutica con corticosteroides, este fue objeto de numerosos estudios experimentales, comprobándose un descenso en la velocidad de sedimentación, en el número de eosinófilos sanguíneo y en la fibrinemia. J. Lansbury defendió la hipótesis de que la poliartritis crónica cursaba con una disminución en la excreción total de esteroides, y con la formación de un esteroide anormal, la 17-hidroxipregnenolona, mientras que otros autores se mostraron en disconformidad con las pruebas que pretendían demostrar esta situación, verbigracia el test de los 17-cetosteroides urinarios (48). Durante la

segunda fase de la época reumatológica de Marañón, I. Gimena negó la utilidad del test de Thorn, ácido úrico-creatinina, mientras que Jiménez Díaz y col refutaron ciertas pruebas serológicas basadas en la reacción de las precipitinas, como la técnica de colodión y la prueba de desviación del complemento. Completando este orden de ideas cabe añadir la concepción peculiar de J. Chabás, según la cual el reumatismo sería un trastorno bioquímico general con repercusión hemática que cursaría con hipoxia y acidosis, lo que conllevaría la aparición de una dishepatía y un trastorno metabólico (49).

En Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Marañón señala la aparición transitoria de hiperuricemias e hiperuricurias secundarias a la acción de las hormonas antirreumáticas, siguiendo la comunicación de H.M. Margolis y R.J. Caplan presentada en J.A.M.A. el año cincuenta, y enlazando con la concepción clásica de que todo reumatismo estaría ligado con un trastorno metabólico del ácido úrico (50).

Haciendo una sucinta recopilación de otros estudios sobre las alteraciones observadas en el laboratorio, aparecidos en la segunda etapa productiva de nuestro autor, cabe señalar las modificaciones de la serie roja y blanca hemáticas; así la anemia normocítica fue destacada por K. Stone, Copeman y De Sèze, entre otros, si bien Marañón se decantaba más hacia el predominio de la hipocrómica; también fueron objeto de análisis los cambios en la fórmula y el recuento leucocitarios, tanto en su elevación como en su disminución, constatándose la posible aparición bien de linfocitosis, bien de eosinofilia constitucional en el sentir de Spiro y Pfanner, los ascensos en la fórmula y el recuento de la serie blanca ya habían sido expuestos por Kahlmeter en el Congreso de Aix-les-Bains de 1934; Loeper destacó la existencia de casos con oxalemia, De Sèze realizó trabajos sobre las alteraciones observadas en el líquido sinovial, amén de una supuesta disfunción hepática, de una disminución en la tolerancia a los hidratos de carbono, etc.

II.6.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

*En las obras de ciertos autores de los siglos XVIII y XIX, como la de Ph. Pinel Nosographie philosophique, 1798, el Tratado de las membranas en general, y de las diversas membranas en particular de J. Bichat, en la edición española de 1826, o la edición francesa de 1843 de J. Hunter Oeuvres complètes de John Hunter, se desarrolló el cuerpo teórico de la patología tisular, según la cual las diferentes membranas y tejidos que constituyen los aparatos se verían afectadas por flegmasias de diversa índole basadas en las características de los distintos tejidos; así para Bichat la membrana sinovial es una membrana serosa, y para J. Hunter las articulaciones contraerían difícilmente la inflamación adhesiva, ya que esto conllevaría la pérdida de movilidad razón *princeps* de su existencia, para él estas flegmasias serían diferentes según los diversos tejidos que la componen y tendrían una difícil curación, afirmó que en todas las inflamaciones articulares habría hinchazón a causa de la extravasación producida en el tejido celular y en la cavidad articular, siendo en éstas de peor pronóstico que en otras membranas serosas. Durante el siglo XIX y parte del inicio del XX, hubo una errónea mezcolanza conceptual en la que se sumaban signos que en la actualidad se sabe que pertenecen a la artrosis y otros propios de la artritis reumatoide, así al exponer los rasgos distintivos anatomopatológicos se combinaban la velvetización, eburnación, osteofitosis, formación de cuerpos extraños intraarticulares, con la hipertrofia sinovial, la luxación y la anquilosis articular. Atendiendo a las características histológicas surgieron nuevas entidades nosotácicas, tal fue el caso de Besnier que deslindó un reumatismo crónico simple superficial, de otro con lesiones profundas; de Jaccoud con su reumatismo crónico fibroso; de O. Damsch que distinguió en el reumatismo articular crónico una variedad serosa (vellosa con afectación simétrica poliarticular) y otra mixta (serosa y anquilosante). La histopatología articular ha sido estudiada fundamentalmente por autores germanos y anglosajones, destacando entre los primeros Munk, Umber, Assmann, Müller y Gudzent quien además elaboró una nosotaxia, y entre los segundos Nichols y Richardson durante la primera decena del siglo, Golwait, Painter, Osgood, Pemberton, etc. M.G. Marinesco en 1924*

citó la existencia de trastornos sinoviales, cartilaginosos y óseos, destacando la importancia de los primeros; Laffitte y May consideraron que en esta afección se producía una estimulación sinovial y ósea; Fisher en 1929 también prestó atención a esta cuestión; ese mismo año, Gudzent afirmó que no había alteraciones específicas anatomopatológicas en la enfermedad, y describió la presencia de sinovitis, osteofitosis, anquilosis, etc.; en 1931, Allison y Ghormley consideraron como patognomónicos los acúmulos focales de linfocitos en la membrana sinovial. En la década de los cuarenta ya estaba fijada la sucesión secuencial de trastornos articulares, así partiendo de la inflamación sinovial, atribuída por algunos a sustancias tóxico-microbianas, se produciría un pannus y la ulterior anquilosis. En 1951 apareció un avance técnico consistente en el empleo de agujas especiales que facilitaban la práctica de las biopsias, comunicado por H.F. Polley y W.H. Bickel; en esta década De Sèze, que estaba en la misma línea de pensamiento de Gudzent, manifestó que la biopsia sinovial mostraba una sinovitis crónica reumática inespecífica pero con ciertas características entre las que resaltó la formación del pannus; mientras que Kellgren y Ball describieron en 1950 alteraciones inespecíficas tendinosas. En lo que respecta a la expansión extraarticular de la artritis reumatoide, Collins comunicó en 1937 el hallazgo de una afección semejante a los nódulos subcutáneos en el granuloma anular, en 1953 Sokoloff y col atribuyeron a los vasos sanguíneos un papel etiopatogénico importante en la producción de estos nódulos (51); las nudosidades reumáticas que ya habían sido estudiadas por Hillier, Jaccoud, Meynet y otros, fueron equiparadas con los granulomas por Wick, Gräff, Fahr, Welz, etc., y su localización subcutánea fue estudiada por De Sèze con posterioridad, verificándose también que podían producirse en el perineuro de los nervios periféricos, según lo comprobaron Freund y colaboradores entre 1942 y 1945; así como en la musculatura estriada tal y como lo describieron Curtis y Pollard en 1940, aunque Cruickshank consideró en 1952 que su hallazgo era de escaso valor. Con relación a las afecciones viscerales, se constató la posible existencia de afectación cardíaca, por lo que la carditis dejó de ser un aspecto fundamental en el diagnóstico diferencial entre poliartritis crónica progresiva y reumatismo cardioarticular agudo, tal y como observaron Baggenstoss y Rosenberg en 1944; Sokoloff y col encontraron en 1951 una arteritis en el tejido muscular estriado y le otorgaron especificidad en la

poliartritis crónica progresiva; por otra parte, en 1946 Sorby y Gormaz constataron la asociación estadísticamente significativa con iritis.

Marañón en sus Once lecciones sobre el reumatismo aboga por la existencia de afecciones articulares mixtas, como constata en las siguientes citas:

"Pero aún hay más: los estudios anatomopatológicos recientes demuestran que no es exacta la diferenciación en la lesión primitiva de una y otra clase de artropatías, ya que en las crónicas deformantes la alteración inicial no sólo radica en el cartílago, como venía creyéndose, sino también en los tejidos blandos, en la sinovial."

Añadiendo:

"En resumen, en la patología reumática, como en la renal, y en general en todos los demás sectores de la Medicina, es peligroso empeñarse en delimitar netamente las lesiones inflamatorias - ítis - de las degenerativas - osis -, pues puede haber, sin duda, predominio de unas o de otras, pero casi nunca una separación radical entre ambas." (52).

En 1951 se ratifica en que la artritis reumatoidea no tiene lesiones específicas.

II.6.3. RADIOLOGÍA:

Durante el primer cuarto del siglo actual, cabe señalar las aportaciones de Barjon y Desternes, el primero estableció tres etapas evolutivas que iban desde las lesiones articulares (desaparición cartilaginosa, pinzamiento de la interlínea articular y contacto, soldadura o desplazamiento de los extremos óseos) hasta la rarefacción del

tejido óseo, pasando por la previa condensación; el segundo publicó, el 15 de mayo de 1912, en Le Journal médical français, un artículo titulado "Radiodiagnostic des rhumatismes chroniques", y deslindó la existencia de tres variedades en las formas de inicio del reumatismo deformante expresadas en imágenes radiológicas (forma osteoarticular atrófica, destructiva ósea e hipertrófica ósea), lo que le sirvió de base conceptual para establecer una nosotaxia radiológica; también es de interés citar el artículo de G.S. Scott, aparecido en La Presse Médicale en 1931, titulado "Note préliminaire sur la classification radiographique et le diagnostic du rhumatisme articulaire chronique", en el que agrupó la artritis reumatoide de manos y muñecas entre las afecciones atróficas.

Hubo estudios ajenos al aparato locomotor en los que se contemplaron alteraciones viscerales en el seno de la enfermedad, como sucedió con R. Pemberton y E.W. Spackman y col al describir un colon aumentado de longitud y calibre, idea no admitida por nuestro autor en 1934 (53).

En su primer libro sobre reumatología, Marañón describe radiológicamente con el nombre de reumatismo focal femenino lo que actualmente se conoce como artritis reumatoidea; cada fase clínica, equiparable a la de las artropatías infecciosas generales, la correlaciona con unas manifestaciones radiológicas, influenciado por Gudzent que hizo lo propio según estuviera la afección en estado agudo o crónico, éstas van desde la normalidad inicial hasta la anquilosis con deformación y destrucción articular, pasando por la hiperdensificación de las partes blandas, la osteoporosis subarticular ya destacada por Gilbert-Scott en el British Medical Journal de 1932, la aparición del velo osteoarticular, etc.; y nuestro autor establece un criterio diferencial radiológico atendiendo a las formaciones quísticas articulares, en los siguientes términos:

"formaciones quísticas subarticulares, por lo común rodeadas de un contorno ebúrneo, de tamaño discreto y sin comunicación con la cavidad articular, lo cual las distingue, dentro de ciertos límites, de los quistes gotosos."

Por otra parte, Marañón valora especialmente la radiología como prueba diagnóstica complementaria de los focos sépticos, admitiendo el hecho de que en ocasiones localizaciones sinusales paranasales sépticas, sólo podrían determinarse de este modo, estando en sintonía con las ideas vertidas en Laringoscope, el año treinta y dos, por Snyder, Fineman y Traeger.

En esta época, C. Jiménez Díaz hizo hincapié en la aparición de estos quistes en estadios avanzados, al igual que Copeman posteriormente; K. Stone en 1947 aún hablaba de erosiones marginales en sacabocados y de osteofitosis (54).

En su segundo libro sobre reumatología y en el Manual de diagnóstico etiológico, Marañón reincide en la descripción de la existencia de tres fases evolutivas clínicas con sus consiguientes manifestaciones radiológicas, la primera sería la etapa poliálgica con normalidad radiológica, la segunda o exudativa, se caracterizaría por hidrartrosis, decalcificación yuxtaarticular e inflamación de partes blandas, y la tercera o seca, cursaría con destrucción de la línea articular y ulterior anquilosis. Durante los años cincuenta los trabajos sobre estos aspectos radiológicos proliferaron, siendo claros exponentes los de E. Fletcher, K.A. Rowley, J. Forestier y col, J.H. Kellgren, J.S. Lawrence, etc. (55).

II.7. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

En sus Once lecciones sobre el reumatismo establece unas pautas diagnósticas del foco séptico al que considera productor de las artropatías séptico-focales, en ellas rastrea las zonas anatómicas accesibles desde la dentadura hasta el tracto gastrointestinal, pasando por localizaciones supuestamente excepcionales (tabla III).

**PAUTA PARA EL DIAGNÓSTICO DEL FOCO SÉPTICO
RESPONSABLE DE LAS ARTROPATÍAS SÉPTICAS:**

- 1ª Examen de la dentadura. (*Granuloma apical. Piorrea*)
- 2ª Examen de la faringe. (*Amigdalitis, periamigdalitis*).
- 3ª Examen de los senos cráneofaciales. (*Sinusitis*).
- 4ª Examen de los focos respiratorios. (*Bronquiectasia. Abscesos pulmonares. Pleuresías*).
- 5ª Examen de los focos digestivos. (*Colecistitis. Perigastritis. Tiflitis. Colitis*).
- 6ª Examen de los focos génitourinarios. (*Prostatitis. Anexitis. Pielitis*).
- 7ª Localizaciones focales excepcionales. (*Diverticulitis. Perivisceritis. Supuraciones dérmicas, etc.*)

Tabla III: Marañón, G. (1934): "Reumatismos focales", en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, 130.

Los primeros criterios estructurados y con amplia aceptación fueron los de Ropes y col, de 1957, y los del año siguiente de la American Rheumatism Association, en la que se defendieron once criterios complementados con otros seis, de índole clínica, radiológica, biológica o histológica, con los que se podía hacer el diagnóstico de poliartritis reumatoide clásica, definida, probable o posible, amén de las exclusiones; en 1961 se acordaron los criterios de Roma, en un Simposium Internacional sobre Reumatismo Crónico celebrado en esta localidad, que equivalían a los ocho de la A.R.A. a excepción de los histológicos; cinco años después en Nueva York, y según convenio, se redujeron a cuatro, para ya en la década de los setenta iniciarse las investigaciones genéticas que dieron lugar a otras bases diagnósticas (56).

Con respecto al diagnóstico diferencial, desde un punto de vista clínico-semiológico ya a finales del siglo XIX, se diferenció de la gota, la fiebre reumática y la artrosis.

Fueron numerosos los autores que abordaron antes que Marañón este aspecto de la enfermedad, la mayoría coincidió en una serie de procesos comunes con

los que habría que efectuar la diferenciación, principalmente con los reumatismos crónicos óseos de naturaleza secundaria o no, Lobstein y Colles incidieron en su distinción con la artrosis, al igual que se hizo durante el primer decenio del siglo XX, y de la misma manera que Goldthwait, Nichols, Richardson, Forestier, Coste, etc.; también se diferenció de la gota, caso de F. Umber en 1928; las manifestaciones osteoarticulares de afecciones neurológicas; las artritis infecciosas fundamentalmente sifilíticas y tuberculosas, a las que prestó especial atención K. Stone en 1947; el reumatismo muscular, etc. M.G. Marinesco en su obra de 1924 remarcó también la diferencia con la acromegalia y la enfermedad de Pierre Marie, ésta fue objeto de confusión por parte de los autores anglosajones ya que tradicionalmente incluyeron la espondilitis anquilopoyética en la artritis reumatoide vertebral, en 1929 Gudzent deslindó de esta afección la rigidez anquilosante de la columna vertebral, pero cabe atribuir a los franceses el máximo empeño en diferenciar estas dos entidades, al igual que hicieron con el reumatismo psoriásico que fue incluido por británicos y norteamericanos en la artritis reumatoidea. Marinesco, a su vez, introdujo un factor distintivo con las denominadas artritis múltiples, C. Jiménez Díaz, en sus Lecciones de Patología Médica prestó más atención a lo que él llamó formas de reumatismo crónico infeccioso, entre las que incluyó además de la artritis reumatoide, el reumatismo focal, el secundario crónico y el crónico específico; O. Damsch se centró en los signos distintivos del reumatismo articular agudo, al modo de O. Steinbrocker cuando en 1946 lo extendió a las fibrositis. R. Vela Guillén sistematizó las diferencias atendiendo a síndromes semiológicos y clínicos, dando cabida también a la distinción entre las diversas formas clínicas de la artritis reumatoidea y a sus características anatomopatológicas; en tanto que De Sèze, ya avanzada la década de los cincuenta, recalcó la necesidad de hacer una diferenciación con las artropatías seronegativas y las conectivopatías (57).

Nuestro autor hace especial hincapié en las diferencias entre artrosis y artritis, como consta en su primer libro reumatológico (tabla IV).

DIFERENCIACIÓN ENTRE LAS ARTROSIS Y LAS ARTRITIS:

	ARTROSIS	ARTRITIS
<i>Comienzo</i>	<i>Tardío, presenil</i>	<i>Edad juvenil o madura</i>
<i>Antecedentes infecciosos</i>	<i>Negativos</i>	<i>Positivos</i>
<i>Velocidad de sedimentación</i>	<i>Normal</i>	<i>Aumentada</i>
<i>Antecedentes traumáticos</i>	<i>Positivos</i>	<i>Negativos</i>
<i>Fiebre o febrícula</i>	<i>Negativa</i>	<i>Positiva</i>
<i>Articulaciones afectadas</i>	<i>Principalmente las grandes</i>	<i>Principalmente las pequeñas</i>
<i>Curso</i>	<i>Muy Progresivo Anquilosis tardía</i>	<i>Reversible Anquilosis precoz</i>
<i>Radiografía</i>	<i>Ausencia de lesión de las partes blandas. Lesión precoz del cartilago. Osteofitos precoces</i>	<i>Lesión de las partes blandas. Lesión tardía del cartilago. Osteofitos tardíos</i>
<i>Tratamiento</i>	<i>Paliativo</i>	<i>Causal</i>

Tabla IV: Marañón, G. (1934): "Reumatismos crónicos deformantes", lección octava, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, 180.

En este orden de ideas, afirma:

"la distinción entre esos dos grupos de artropatías crónicas es muchas veces extremadamente difícil. En efecto, el cuadro clínico de la

artrosis, de la osteoartropatía deformante, con todas sus características sintomáticas y anatomopatológicas, puede aparecer en reumáticos antiguos, como final de artropatías infecciosas - artritis - indudables."

En su segunda fase productiva, generaliza la distinción con todas las formas de afecciones reumáticas, al igual que Copeman, haciendo especial reseña con la cardioarticular recidivante, el reumatismo secundario a infecciones específicas y las artrosis degenerativas y metabólicas, realzando la vigencia del valor del binomio artritis-artrosis en el seno de la noción de artropatía mixta; Marañón, dada su cualidad de buen semiólogo, no es ajeno al carácter distintivo de la localización articular cuando se produce en la columna vertebral, de una parte por lo poco frecuente de ésta y de otra por el predominio en pacientes masculinos, dejando entrever la posibilidad defendida por autores como Ragan, en un trabajo publicado en J.A.M.A. en 1949, de que estas espondilitis no se trataran de artritis reumatoideas (58).

II.8. EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES:

Tradicionalmente la noción de esta enfermedad se fue configurando, gracias a las observaciones de numerosos autores, con las connotaciones de cronicidad, progresividad, incurabilidad e invalidez anquilosante, enriqueciéndose con las aportaciones de los diversos estudiosos del tema, como Fishberg, Spackman, Gudzent quien le asignó una acción tóxica general y vislumbró una mejor evolución en casos poco frecuentes de afectación en mujeres menopáusicas y en jóvenes con neuralgias articulares, pudiendo llegar incluso a la curación. Hench en 1940 citó la existencia de un reumatismo recurrente o palindrómico, atípico; en 1949, Elkinton y col se mostraron especialmente pesimistas en lo relacionado con la catapnesis de la enfermedad, por su parte Duthie y Davidson destacaron su impredecibilidad evolutiva, considerando que los casos con pronóstico bueno o excelente podían llegar al 75% del total, siendo tributarios de peor desenlace los que cursaban con alteraciones simétricas

precoces y gran duración en su curso; De Sèze siguió los criterios de Steinbrocker de 1949 sobre la actividad de la enfermedad, capacidad funcional y respuesta terapéutica, previó una evolución negativa en los pacientes con un inicio clínico ominoso acompañado de una sintomatología general florida y/o un Waaler Rose notablemente elevado, y diferenció formas graves y benignas (59).

Marañón, en su primera fase productiva ya le atribuye un curso muy progresivo, pero destaca la existencia de una disociación entre la afección clínica objetivable y el modo de vivenciarla, resaltando el papel desempeñado por el aspecto psicógeno en la enfermedad (60).

Las complicaciones viscerales ya fueron destacadas en el siglo XIX por Charcot y Le Gendre entre otros, éste destacó las afectaciones renales, neurológicas, cutáneas, respiratorias y cardiológicas, siendo las últimas objeto de consideración especial por Beau y Romberg; Auerbach describió las cefaleas en casco, y Kahlmeter se centró en los trastornos neurovegetativos; Dieulafoy también dio relevancia a las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, mientras que Gudzent y años después K. Stone resaltaron las oculares (iritis, iridociclitis, episcleritis, etc.); C. Jiménez Díaz consideró de valor diagnóstico la no existencia de trastornos cardíacos en la artritis reumatoide, criterio que quedó obsoleto años después al comprobarse la posible existencia de alteraciones cardiológicas en estos enfermos, apuntadas por Marañón en sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo y estudiadas por Ortiz Vázquez; De Sèze, en la década de los cincuenta ya hizo una amplia recopilación de complicaciones metaarticulares que iban desde las endocrinas hasta la amiloidosis, pasando por afecciones ganglionares, esplélicas, etc., y cifrando las principales causas de muerte en procesos infecciosos, renales y cardiovasculares,... (61); en 1951 E. López Vidriero y M. Fernández y Fernandes llamaron la atención sobre las expresiones analíticas de la enfermedad, las alteraciones en los elementos formes sanguíneos (disminución del número de leucocitos y plaquetas) y en la bioquímica (aumento tanto de la colesterinemia como de la uricemia). También pueden destacarse las comunicaciones de algunos autores españoles en relación con las complicaciones secundarias a la terapia corticosteroidea, verbigracia la depresión del eje hipotálamo-hipofisario, el efecto rebote tras la supresión en la administración del medicamento, etc. (62).

En lo estrictamente referente a la obra marañoniana, en su primera etapa, nuestro autor distribuye en tres grandes grupos las complicaciones de la enfermedad, uno de ellos lo constituyen las propias de la artropatía focal (atrofas musculares, deformaciones, rigidez, impotencia funcional, alteraciones anatómicas de la índole del pie plano postinfeccioso), otro la afectación de partes blandas (bursitis, vaginitis tendinosas y nódulos reumáticos de predominio infantil), y el tercero los fenómenos tróficos (pilosidades, pigmentaciones, trastornos de las uñas en sintonía con Israelski y Mussio-Fournier, y alteraciones relacionadas con factores del sistema nervioso central del tipo de la esclerodermia, retracción de la aponeurosis palmar y asfixia local de los dedos); en su segundo libro de reumatología, más rico en datos estadísticos sobre esta cuestión, afirma que casi los dos tercios de las invalideces producidas por la patología reumática general son debidos a esta enfermedad, y alude a la conveniencia de buscar los nódulos reumáticos subcutáneos cifrando su frecuencia de aparición en un 20 % de los pacientes.

II.9. TRATAMIENTO:

II.9.1. GENERAL:

Basado históricamente en el fatalismo de que su curso era imprevisible y frecuentemente invalidante, hubo una reacción para intentar modificar este estado de hechos sobre todo desde finales del siglo XIX y durante el XX apoyado en el basamento terapéutico higiénico-dietético, farmacológico, quirúrgico y fisioterápico.

La profilaxis higiénico-dietética de cariz neohipocrático fue una constante en la literatura médica de la enfermedad, retomada por nuestro autor que preconizó la necesidad de regularizar la vida con conductas saludables y eliminando los estados tóxicos, y que además concedió importancia capital a la psicoterapia que justificarla la mejoría que experimentaban los pacientes con remedios empíricos y propios de la

folkmedicina, estando en una línea de pensamiento similar a la de Ragan y Bach, y más posteriormente a la de M. Hochrein (63).

En el siglo XIX, Bazin pretendió realizar una terapia curativa integral general y local, coincidiendo en parte con Le Gendre que la basaba en una mezcla de procedimientos secundaria a la confusión nosológica-nosotóxica que existía, así los tratamientos conllevaron medidas de prevención especialmente de factores meteorológicos como el frío, junto con combinaciones medicamentosas empíricas a base de colchico, antipirina, opio, yodo, arsénico, etc., y prescripción de masajes, baños y/o electroterapia (64).

El charlatanismo tuvo gran predicamento hasta el siglo XIX, a guisa de ejemplo, F. Broussais en L'histoire des phlegmasies de 1803 aseveró que la mayoría de las enfermedades crónicas eran secundarias a inflamaciones no curadas, y susceptibles de tratamiento con sanguinismo; al comienzo de la centuria E. Perkins diseñó unos tractores de metal que supuestamente tenían una acción salútfera entroncada con la electroterapia, de estas prácticas acientíficas dimana la reacción ulterior de autores como Gudzent que recomendaron ojo avizor frente a los pseudotratamientos.

Con el devenir del tiempo se observa la toma de posturas dicotómicas o encontradas entre diferentes autores en relación con los diversos remedios terapéuticos; así, los venenos de abeja y cobra fueron tildados de poseer dudosa utilidad en los años cuarenta, por Bach, Flechter, Talkov, Bauer, P. Barceló, etc., mientras que Ainley los prescribía en aplicaciones extraarticulares (65).

La fitoterapia, la dietética, los purgantes y los enemas, fueron métodos basados en el empirismo y utilizados clásicamente, baste recordar la difusión que tras el descubrimiento de América tuvieron los bálsamos como el de Tolú, empleados para tratar los reúmas y dolores de junturas, así como la cañafistola utilizada como purgante para combatir las fluxiones humorales orgánicas, siguiendo la interpretación galenista del origen de las enfermedades, la aplicación tópica de hojas de tabaco, la inhalación de polvo de cortezas de árboles, etc.; aún en 1952, B. Lorenzo-Velázquez albergaba la hipótesis del efecto favorable obtenido con el ajo en los procesos reumáticos por la liberación de pequeñas cantidades de ACTH; algunos de estos

remedios comenzaron a alcanzar renovada relevancia con la obra de Gudzent de 1929 en la que se resalta la importancia de combatir la obesidad y la hipersensibilidad, y en los años treinta fundamentalmente con el libro de Pemberton de 1933, Le rhumatisme chronique, en el que entre otras prescripciones figura la restricción en la ingesta de hidratos de carbono (actitud no compartida por Marañón que era partidario de la alimentación rica, variada y adaptada al gusto de cada paciente), la utilización de lavados intestinales, purgantes, etc., pero siempre valorando las características personales de cada paciente; a su vez H.W. Meyerding y otros autores coetáneos también consideraron la eficacia de la dietoterapia; con posterioridad G. Haydu en 1949 aconsejó el aumento del aporte proteico, L.R. Grote prescribió una asociación entre ayuno, dieta vegetariana cruda y zumos, y Bach en esa época aconsejó que los pacientes con enfermedad de Still fueran sometidos a una dieta rica y que se les suministrara aceite de hígado de bacalao, actitud parcialmente contrapuesta a la propugnada por Marañón en Once lecciones sobre el reumatismo donde no se muestra partidario de poner cortapisas a los hábitos dietéticos de los enfermos pero sí de favorecer la sobriedad y la ingesta de lípidos, coincidiendo con lo postulado por K. Stone en los años cuarenta quien además recomendaba un aumento de la ingesta de proteínas y vitaminas; por su parte, Duthie y Davidson llegaron a prescribir insulina para favorecer el apetito y la consiguiente ingesta de nutrientes (66).

La climatoterapia fue un recurso históricamente muy socorrido, baste recordar las alusiones a ella por parte de Bazin y otros médicos en el Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales de Dechambre y col, así como en las obras de Le Gendre de 1891, de H. Weber, de F. Lalesque durante la segunda década del siglo actual, de A. Manquat o de Gudzent en los años veinte, en las que de forma genérica se preconizaba la conveniencia de evitar el frío y la humedad, promoviendo los lugares con ambientes secos, calurosos, soleados y de pequeña altura; F. Lalesque proscribió la talasoterapia basándose en los criterios de Verneuil, Calot y Ovion. La importancia del clima en la artritis reumatoidea fue perdiendo valor entre los autores de lengua inglesa, como corroboraron L. Hill en 1939, Hench en 1940, O. Steinbrocker en 1946, y W.P. Holbrook en los años cincuenta, pese a que otros aún lo consideraban de interés como coadyuvante, verbigracia Duthie y Davidson, y los españoles P. Barceló

y J.M. Vilaseca Sabater en la década de los cincuenta (67). A su vez, la crenoterapia fue ampliamente utilizada especialmente en las fases no agudas de la enfermedad, y aunque en el sentir de J.L. Hollander, ya avanzada nuestra centuria, no existieran pruebas científicas de que el contenido mineral del agua tuviera efecto terapéutico específico, no faltaron los que recomendaron su empleo como coadyuvantes en los procesos artropáticos crónicos, tal fue el caso de: F. Frankenhäuser, H. Rieder y H. Machol en 1914; L. Landouzy y P. Carnot, Gudzent y los españoles G. Camaleño, J. García Viñals, quien además prescribió desde aguas hipertermales estimulantes hasta oligometálicas acratotermas, de modo parecido a M. Luengo en 1932 y J.F. de la Vega entre 1946 y 1954; en los años veinte, M. Manzanque aplicó la crenoterapia en las dermatosis, y Vila Barberá también recurrió a ella; en la década de los treinta, preconizaron su uso M.F. Lautman, C.W. Buckley y A.W. Wallace, y posteriormente H.W. Haggard, H. Vogt, G.A. Schoger, P. Barceló y J.M. Vilaseca Sabater, e incluso hubo quien se apoyó en su prescripción siguiendo criterios más científicos que empíricos, tales como la existencia de elementos indicios de actividad biológica en el agua mineromedicinal, caso de O. Baudisch en 1943. Hubo autores españoles, entre los que se encontró San Román, que expusieron la idea de la existencia de una selección natural que regiría la especificidad del binomio balneario-afección, amén de recomendar especialmente ciertos tipos de aguas mineromedicinales (sulfatadas, clorurado sulfuradas y bicarbonatadas) con una intensidad en su aplicación terapéutica inversamente proporcional al grado de eretismo del cuadro clínico del paciente, y que estuvieron en la línea de pensamiento dominante partidaria de no emplear esta terapéutica en las fases agudas; en este orden de ideas, Alvaro Aguirre de Carcer retomó las nociones de Creys referentes a la utilización de las aguas oligometálicas y radiactivas, Tomás de Benito Landa prescribió las aguas cloruradas fuertes, Antonio Castillo de Lucas también recomendó éstas últimas, amén de las sulfurosas, entre otras, aplicadas idealmente en un clima de mediana altura y seco, de forma parecida a como lo hicieron J. Oliveros Alvarez y R. Vela Guillén en los años cincuenta, E. Romero abogó por la balneoterapia en las poliartritis reumáticas crónicas basándose en los buenos resultados obtenidos con ella y en su economía.

Para Marañón el efecto del agua mineromedicinal es fundamentalmente

psicoterápico, al igual que el de otras técnicas como la reflexoterapia, aunque en sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo sugiere la posibilidad de una mediación de las hormonas antirreumáticas, basándose en los efectos fisiológicos que intervienen en el stress. En las décadas de los años treinta y cuarenta proliferaron trabajos que trataron desde diversos aspectos la peloidoterapia, destacando los de C.I. Singer, E. Neuwirth y H. Krusen, a los que cabe adherir con posterioridad los de San Román que los prescribió preferentemente en las evoluciones tórpidas anquilósicas, y los de A. Castillo Ojugas que los aconsejó en el seno de la crenoterapia (68).

La estimulación inespecífica del sistema defensivo del organismo, con métodos como la proteinoterapia, tuvo su base conceptual en el siglo XIX, de una parte en la ley de Weigert desarrollada entre 1871 y 1873, que se basaba en que las lesiones locales originaban procesos de reparación excesivos en relación con las necesidades del organismo leso, y en la idea postulada por Pflüger en 1877, de que la lesión es un incentivo para la supresión de otro proceso lesivo. Dentro de esta estimulación general inespecífica hubo partidarios y detractores de ciertas técnicas, así la piretoterapia, que fue empleada experimentalmente en humanos con la inoculación de gérmenes productores del paludismo por J. Wagner-Jauregg en 1917, fue desaconsejada por Short, Bauer, Krusen y Elkins en los años treinta, y prescrita por M. Losada, O. France, C. Jiménez Díaz y De Sèze entre los cuarenta y cincuenta; Gudzent recomendó como modalidad de este método, la proteinoterapia parenteral. El uso de las vacunas fue defendido por partidarios de la hipótesis etiopatogénica focal que consideraban que con ellas se podían lograr aumentos en la capacidad de respuesta defensiva del organismo contra los microorganismos agresores, caso de H.W. Crowe que primero prescribía la vacuna y después la extirpación focal, de forma similar a como lo propugnaron Rudback, Coste y Willcox, por su parte N.W. Jones también hizo estudios sobre la vacunoterapia en los años veinte decantándose por el empleo de la variedad autógena, tal llegó a ser la aceptación de esta terapéutica que incluso fue valorada y pautada como medida de choque a mediados de siglo por González Suárez, De Sèze, y otros; en lo que respecta a Marañón, cabe decir que prefiere las plurimicrobianas de stock a las específicas, comunicando resultados variables. Las revulsiones caloríficas logradas con cataplasmas y similares fueron propugnadas por algunos autores

*heterodoxos, caso de J. Chabás que en los cincuenta aseveró que la mayoría de los fármacos eran desaconsejables ya que sus supuestos efectos benéficos no constitulan si no una mera coincidencia con fases benignas de la evolución natural de la enfermedad, coincidiendo en parte con las recomendaciones de moderación y objetivación de los logros terapéuticos hecha por Marañón en sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo; por su parte A. Vander, que atribuyó el origen de los reumatismos a venenos microbianos u otras sustancias perturbadoras que actuarían como causas provocadoras o desencadenantes de las noxas fundamentales, la vida y la alimentación malsanas, aconsejó su eliminación por medios basados en la medicina natural, entre los que encontramos estas estimulaciones inespecíficas, y R. Lezaeta Pérez-Cotapos abogó por un origen funcional de las dolencias prescribiendo una terapéutica destinada a obtener un equilibrio térmico dentro del concepto genérico de la *natura medicatrix*; como polo opuesto a estos criterios, puede indicarse la posición escéptica adoptada por Copeman en esta misma época (69).*

En relación con el empleo de específicos, en 1856 Lasègue defendió la bonanza de la tintura de yodo, haciendo lo propio Le Gendre en 1891, siendo después utilizado profusamente por médicos franceses y norteamericanos, destacando Thirolaix y col, H. Winternitz, A. Machol, Dieulafoy, Laffitte y May, para posteriormente generalizarse su uso, como sucedió con Gudzent, O. Damsch, Young, Youmans, H. Assmann, Bach, P. Barceló, J.M. Vilaseca Sabater, M. Hochrein, etc. Otra modalidad de aplicación de yodo fueron las forminas yodadas.

El azufre asimismo tuvo mucha aceptación tanto en su forma coloidal, caso de A. Manquat en 1921, como en otras, caso de M.G. Marinesco, Laffitte y May, W. His, H. Assmann, A. Burkardt, M. Hochrein, etc., aunque también hubo autores que cuestionaron su utilidad, así Gudzent en 1929 expresó sus dudas sobre la conveniencia de prescribirlo parenteralmente, y en la década de los cuarenta O. Steinbrocker y Bach y col no se mostraron partidarios de su aplicación. En este orden de ideas también se recurrió a las aguas mineromedicinales sulfuradas y sulfatas ya mencionadas. Por otra parte, el arsénico se utilizó asiduamente hasta los años veinte, esto ocurrió con Le Gendre, H. Winternitz, A. Machol, Dieulafoy, Gudzent que destacó su efecto vasodilatador indirecto, O. Damsch, y otros, aunque en los años cuarenta

cuando ya declinaba su empleo todavía hubo autores que lo prescribieron, verbigracia G. Haydu y Bach. Además, cabe citar entre los remedios quimioterápicos empleados, los derivados del ácido ortoiodoxibenzoico, la salazopirina, las transfusiones sanguíneas prescritas incluso en los años cincuenta por autores de reconocido prestigio, tal fue el caso de Duthie, Davidson y De Sèze (70).

La utilización de analgésicos ha sido una constante en la historia de la reumatología en general, y de esta enfermedad en particular, a modo de ejemplo Le Gendre preconizó el uso de una amplia y variada farmacopea a base de antipirina, cólchico, opio, salol, etc.; A. Manquat recomendó la aplicación tópica del aceite de castaño de Indias, en 1921. La analgesia en su sentido amplio y como primer escalón terapéutico la prescribieron Laffitte, May, O. Damsch, M. Hochrein, etc., Gudzent en 1929 pautó combinaciones de antineurálgicos y antiflogísticos, con atofán, morfina, etc.; W.P. Holbrook & D.F. Hill recurrieron en 1934 tanto a la belladona como a sedantes; y durante la segunda etapa de la obra marañoniana, O. Steinbrocker puso en duda la acción favorable de los analgésicos inyectables, Bach aconsejó también la utilización de sedantes, Copeman y Ragan prescribieron especialmente la codeína, P. Barceló y J.M. Vilaseca Sabater aconsejaron recurrir a sedantes e hipnóticos... Entre las innovaciones terapéuticas, cabe señalar el empleo de disoluciones de novocaína y adrenalina al 0,5-1 % periarticulares, llegando Payr a utilizarlas intraarticularmente, así como de la procaína intravenosa propugnado por Graubard y Peterson en 1949.

Nuestro autor no fue una excepción, en su segundo libro monográfico sobre reumatología, encarece su uso genérico y cita especialmente el tetraetilamonio puesto en boga en esos años por estudiosos del tema como T.H. Howell. Como consecuencia del interés creciente en la farmacoterapia antidolor, aparecieron estudios dirigidos al intento de objetivación de la utilidad de los medicamentos empleados, con/sin cuantificación de la sensación dolorosa, cabiendo citar en esta línea de investigación los trabajos estadounidenses de K.D. Keele, H. Beecher y J.E. Denton (71).

En lo que atañe a los fármacos antiinflamatorios, el grupo estrella lo representan los componentes de la familia de los salicilatos, que ya se utilizaron empíricamente en la época de Hipócrates; el reverendo Stone usó la corteza de sauce

en 1785 como febrífugo, ignorando que su acción se debía al principio activo del ácido salicílico que después se denominaría salicina, como constataron, en 1819 J.A. Buchner y en 1872 Leroux; en 1821 R. Piria aisló el ácido salicílico; en 1853, von Gerhardt obtuvo el ácido acetilsalicílico de la combinación del acetyl cloruro y del salicilato sódico, H. Kolbe y Lautemann sintetizaron siete años después el ácido salicílico a partir del fenol; L. Riess y F. Stricker constataron entre 1875 y 1876 que el ácido salicílico actuaba positivamente en la clínica de ciertas afecciones reumáticas, siendo a finales de esa centuria cuando F. Hoffmann consiguió el ácido acetilsalicílico por métodos más simples, pudiendo comprobar sus propiedades analgésicas y antipiréticas en artríticos, éste y Dreser instigaron a la fabricación del compuesto, dando el nombre comercial de aspirina al producto elaborado por los laboratorios Bayer desde 1899. Entre los médicos prescriptores de salicilatos, coetáneos de Marañón, que contribuyeron a convertirlos en fármacos de primera elección con aceptación general, se puede destacar a: H. Winternitz, A. Machol, O. Damsch, W.P. Holbrook & D.F. Hill, H. Assmann, G. Haydu, Bach, Ragan, y en España P. Barceló y J.M. Vilaseca Sabater, entre otros.

A mediados de la centuria, autores británicos defendieron la hipótesis de que estos medicamentos estimulaban la corteza suprarrenal, con lo que sus efectos serían similares a los de los corticosteroides, aún muy valorados, idea también sustentada por el belga J. Roskam (72).

Por otra parte, el primer compuesto derivado de la fenilpirazolona ensayado clínicamente data de 1844, fue la antipirina o fenazona de acción principalmente antipirética; la fenilbutazona se sintetizó en 1949, y sus efectos beneficiosos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, fueron ensalzados por Currie en 1951 al catalogarla como fármaco de segunda elección, de modo similar a como lo hicieron Copeman, De Sèze, y los españoles J. Gimena y col; con respecto a los derivados del para-amino-fenol, ya en 1886 Cahn y Hepp señalaron la acción de la anilina y acetanilida como antitérmicos (73).

Los norteamericanos pusieron en boga durante varias décadas la teoría del foco infeccioso y la necesidad de su erradicación, siguiendo postulados defendidos en el primer decenio de nuestro siglo por L. Lévi y H. Rothschild quienes recomendaron especialmente la vacunoterapia, actitud corroborada más tarde por A. Wright y W.

Willcox. En los años treinta la vacunación alcanzó el cénit de su popularidad, siendo Crowe un paladín de esta técnica en 1932, y se le supuso la producción secundaria de una acción piretoterápica. En cuanto a Marañón se refiere, hay que decir que modifica su postura al respecto, así su actitud ante las enfermedades infecciosas, entre las que hipotéticamente incluía a esta afección, pasa por dos etapas, la inicial en la que se muestra partidario de la erradicación focal en sintonía con las ideas de P. Ehrlich, y en un orden de ideas análogo al expresado en Once lecciones sobre el reumatismo, donde manifiesta su preferencia por el término de artritis focal y se decanta a favor de la administración de vacunas antiestreptocócicas o antisépticas plurimicrobianas de stock, al igual que Gómez Acebo en su artículo en Revue Médicale Française de 1934, y la secundaria en la que opta por la inclusión de algunos de estos procesos morbosos dentro del concepto de enfermedades respetables, en base a la existencia de un supuesto equilibrio entre los microorganismos del cuerpo humano, postura mantenida durante su segunda etapa. Siguiendo este leit-motiv, Hench recomendó en 1942 la práctica de inyecciones intravenosas de proteínas, mientras que M. Debray partidario de la hipótesis etiológica infeccioso-arterial defendió la vacunoterapia específica, llegando De Sèze a prescribir estreptomina y penicilina para combatir la presunta infección causal (74).

*En lo que atañe a la auroterapia, cabe destacar la obra de J.C. Burnett editada en Londres en 1879, Gold as a Remedy in Disease, donde ya se alude a sus aplicaciones generales, publicada con anterioridad a los trabajos de R. Koch. El mecanismo de acción desconocido de los preparados áuricos favoreció la profusión de diferentes criterios de actuación, se creyó que podrían actuar ora como antiinfecciosos, ora en procesos hísticos, bien como iones metálicos que originarían una aceleración en la resorción de los procesos morbosos, como efecto estimulante inespecífico, etc.; las bases teóricas del empleo de la crisoterapia en la artritis reumatoidea se apoyaron sobre el error de que esta enfermedad era de origen infeccioso, tuberculoso, en base a que R. Koch preconizó la acción antituberculosa de las sales de oro, al comprobar que el aurocianuro potásico altamente diluído (1:2.000.000) inhibía *in vitro* a estos bacilos, hallazgo que divulgó en una comunicación presentada en el 10º Congreso Internacional de Medicina celebrado en 1890, en Berlín. En la segunda década del*

siglo actual Junker y Feldt utilizaron sales de oro para tratar la tuberculosis; en 1924 Moellgaard también comprobó el efecto benéfico del aurotiosulfato sódico en esta enfermedad, y aún en 1932 se publicaron artículos relacionados con la infección tuberculosa, tal fue el caso de A. Pelle con "La crisoterapia en el reumatismo tuberculoso" aparecido en Paris Médical; además en 1926, Lewy y Freund comprobaron la eficacia terapéutica de la aurotioglucosa en las infecciones estreptocócicas, mientras que Hedenius constató resultados positivos en las artritis sépticas; al año siguiente Landé publicó en Münchener medizinische Wochenschrift, el artículo "La influencia favorable del Solganal sobre las infecciones crónicas tórpidas", dando a conocer que utilizó la aurotioglucosa como antiséptico tanto en este tipo de infecciones como en artritis de diferente filiación, observando una notoria mejoría; en 1929 el francés Forestier hizo su primera comunicación, en la Sociedad Médica de los Hospitales de París, sobre los logros con el aurotiopropanol sulfonato de sodio aplicado en la poliartritis crónica progresiva de evolución deformante; siendo también experimentado el mismo preparado y el mismo año por el alemán Umber, al año siguiente Zimmer, y Feldt y col constataron sus buenos resultados, al igual que hicieron en esta década los británicos Slot, Deville y Buckley quien además comprobó que el riesgo de aplicación de esta terapéutica era similar al del shock proteínico. A medida que fue aumentando su experiencia con la crisoterapia, Forestier fue dando a conocer pautas terapéuticas con la posología que creía más aconsejable, sistematizando las diversas series de tratamiento y de mantenimiento, con respecto a la analítica los marcadores evolutivos a los que más valor atribuyó fueron la velocidad de sedimentación globular y la leucocitemia, recomendando su determinación cada tres o seis meses, Forestier pensó que el mecanismo de acción de la alocrisina podría basarse en una estimulación de las defensas del paciente que se vería potenciada con la adicción de azufre. Siguiendo el mismo hilo conductor, Marañón en 1934 ya es un abierto partidario de la crisoterapia asignándole una acción antiinfecciosa general, reseña las aportaciones que realizaron en este terreno autores como Forestier, y F. Coste quien entre otros aspectos hizo hincapié en la necesidad de los controles hematológicos, nuestro autor, a su vez, recomienda el empleo del oro en la poliartritis crónica anquilosante, ya que constata mejoría clínica y radiológica con el orosanil a

dosis menores que las utilizadas por los investigadores daneses, llegando a un total de 4,15 gramos en dos meses y medio, y aconseja en los casos de una mala evolución recurrir a la ablación del foco. Marañón no se fia de las estadísticas ya que cree ver en ellas actitudes tendenciosas, y como buen conocedor de la literatura científica internacional cita algunos de los últimos trabajos sobre la vía per os, como el de Secco o el de K. Secher, Traitement des maladies rhumatismales par la sanocrycina (75); finalmente, en su segundo libro de reumatología recomienda el empleo de dosis áuricas continuadas pero no intensas, debido a la causa ignota de su respuesta variable. Como quiera que Forestier, entre 1934 y 1935, dio a conocer un gran estudio realizado con el aurotiomalato sódico con datos alentadores obtenidos de su casuística, atendiendo a las variables evolutiva, posológica y yatrogénica, de modo similar a como hizo Pemberton, los autores anglosajones se interesaron más por esta terapia, verbigracia los norteamericanos W.P. Holbrook, D.F. Hill, y también R.T. Phillips y H. Oren quienes en 1936 dieron a conocer sus resultados referentes a la toxicidad de estos productos, negativos para el primero, y favorables para el segundo; Hartfall, Garland y Goldie, en 1937, y a su vez, Snyder y col presentaron la primera comunicación sobre el tema a la A.R.A., manifestando que obtuvieron un 48 % de casos en los que se objetivaba mejoría clínica, datos equiparables a los publicados por Keys en 1938. De esta forma, se promovieron las realizaciones de estudios comparativos con grupos placebo y control, datando el primero de 1940, y siendo realizado por Ellman, Lawrence y Thorold; también se hicieron trabajos con doble ciego y macroestudios, caso de S. Davidson y luego de Fraser en 1945, que corroboraron los datos obtenidos por Forestier, siendo utilizado por Fraser el aurotiomalato de sodio sin obtener resultados suficientemente convincentes, no obstante este fármaco también fue prescrito por K. Stone, Duthie y Davidson, etc. La riqueza de estas drogas no era uniforme, mientras que este preparado poseía un cincuenta por ciento de oro, el aurotiopropanol sulfato sódico tenía un treinta por cien, y fue recetado por De Sèze en pacientes afectos de poliartritis de mal pronóstico, y que no tuvieran contraindicaciones. Además, persistieron actitudes críticas durante la década de los cincuenta que cuestionaban la utilidad de estos medicamentos, tal fue el caso de Ragan, Merliss y col, Brown y Currie, Short y col, etc.; Bach llegó a afirmar que la crisoterapia era utilizable en

cualquier tipo de artritis reumática que cursara con reacciones sinoviales proliferativas, resistentes a otros tratamientos, pero no como primera elección debido a su toxicidad; Ragan en 1949 coincidía en utilizarla sólo en estas mismas circunstancias, de forma similar a como lo hizo Copeman; por otra parte, G. Edström consideraba que las reacciones a las sales de oro eran debidas a un mecanismo de hipersensibilidad que no tóxico, recomendando, en estos casos, tanto un aumento del aporte vitamínico como la administración del BAL, droga también propugnada por Cohen y col, Copeman y De Sèze. La constatación de los beneficios de esta terapéutica y los avances en los conocimientos de los mecanismos de acción de las drogas empleadas, aportados por autores como Persellin y col en los sesenta, así como el informe estadístico favorable a su utilización emitido por el Subcomité del Empire Rheumatism Council entre 1960-1961, ocasionó que en la siguiente década la auroterapia echara raíces en los Estados Unidos y que se tendiera a una estandarización en el tipo de sales empleadas y en las pautas de tratamiento, pese a su fundamento empírico-clínico, venciéndose las reticencias que inicialmente se habían producido en el mundo anglosajón, como se comprueba con K. Stone quien en su Diseases of the joints and rheumatism de 1947 se mostraba ambivalente y cauto; no obstante debe decirse que mientras los autores europeos convinieron inicialmente en llegar a dosis totales de hasta tres gramos, los norteamericanos fueron mucho más precavidos, como lo demuestran los casos de Bach, etc. (76).

Fruto del éxito obtenido con el oro, hubo intentos fallidos de tratamiento con otros metales, destacando el de Le Walbum en 1929, se probaron, entre otras, las sales de bismuto, el cobre que fue ensayado por Forestier por vía intravenosa en 1944, etc. Si bien es cierto que hacia mediados de siglo estas medidas no merecieron la atención de los más reputados reumatólogos.

En lo que atañe a los preparados opoterápicos, cuando Marañón escribe sus Once lecciones sobre el reumatismo, diversos autores ya habían incidido sobre la conveniencia de su aplicación, fundamentalmente de la tiroidea, así sucedió con A. Manquat, Laffitte y May en los años veinte, y con R. Burbank en 1932; en esta misma década, nuestro autor preconiza la bonanza de la terapia tiroidea basándose bien en su acción directa o bien en la mordiente (77). Durante el tiempo en que se desarrolla

su segunda etapa productiva, aparecieron publicaciones que recomendaban recurrir ora a preparados ováricos, caso de la de H. Assmann en 1945; ora tiroideos, por parte de G. Haydu, ora a tratamientos hormonales mixtos en función de la situación del paciente, pudiendo emplearse los estrógenos bien en menopáusicas o bien en pacientes en estado deficitario, y en otras circunstancias las hormonas del lóbulo anterior hipofisario, las suprarrenales, etc. (78).

Por otra parte, cabe fijar los albores de la opoterapia corticosuprarrenal en el trabajo publicado en J.A.M.A., en 1926, por G.L. Foster y P.E. Smith titulado "Hypophysectomy and replacement therapy in relation to basal metabolism and specific dynamic action in the rat"; la utilización de la corticoterapia en esta enfermedad tuvo sus raíces conceptuales en las observaciones realizadas por P.S. Hench en 1929, al corroborar la mejoría que experimentaban los enfermos con cuadros inflamatorios si a su vez padecían de gota o si eran mujeres y estaban embarazadas, con lo que intuyó la existencia de una sustancia X antirreumática relacionada con las hormonas corticales, lo que incentivó el estudio y aislamiento de los esteroides de la corteza adrenal entre los años treinta y cuarenta, de este modo en 1931 Hartmann y Swingle descubrieron la hormona de la corteza suprarrenal, y en 1933 Collip y col aislaron la fracción purificada del principio adrenocorticotrófico. La preparación de los extractos por métodos lipóidicos se comenzó a llevar a cabo por Swingle, Pfiffner, Hartman, Brownell, y otros; en 1935, el norteamericano Kendall aisló el compuesto E o cortisona suprarrenal, un año después T. Reichstein halló la hidrocortisona o compuesto F, y los laboratorios de Kendall, Reichstein, Wintersteiner y Pfiffner constataron la obtención de 28 compuestos cristalinos corticales, destacando los denominados A, B, E y F de Kendall; en 1937, Steiger y Reichstein obtuvieron el acetato de desoxicorticosterona, en 1938, T. Reichstein y J. Von Euv publicaron un artículo referente a la síntesis de esta sustancia en Helv. Chem. Acta, titulado "Über Bestandteile der Nebennierenrinde. Isolierung der Substanzen Q (desoxy-corticosteron) und R. sowie weiterer Stoffe"; hasta llegar a que Kendall y Reichstein lograran por separado sintetizar la cortisona en los años cuarenta. Durante esta década proliferaron en Estados Unidos los métodos técnicos para lograr compuestos activos, fundamentalmente el E, y se logró aislar entre 1942 y 1943 la ACTH, por mediación de Li, Evans y Simpson, y White y Sayers; en

esta época proliferaron los estudios sobre las propiedades fisiológicas y farmacológicas de estas sustancias; Rich hizo público su convencimiento de que con la corticoterapia se modificaba la evolución de las enfermedades del colágeno; en 1948, P.S. Hench y E.C. Kendall inyectaron por primera vez cortisona a una paciente con poliartritis reumatoide, concluyendo Hench que existía una potencial reversibilidad de la enfermedad con este tratamiento, y al año siguiente éstos, junto a C.H. Slocumb y H.F. Polley, dieron a conocer los efectos favorables del compuesto E y del ACTH tanto en la poliartritis crónica progresiva como en la fiebre reumática, a raíz de lo cual hubo una profusión de trabajos relacionados con la efectividad terapéutica de estas hormonas (ACTH, cortisona, compuesto E, etc.), con sus buenas perspectivas y con su ignoto mecanismo de acción; a modo de ejemplo, sucedió con Thorn y col, Markson, Boland y Headley, Ragan, etc. Por los importantes descubrimientos que habían realizado Kendall, Reichstein y Hench se les concedió el Nobel de Medicina y Fisiología en 1950, lo que catalizó la mayor difusión de estos temas, verbigracia con los artículos de F. Coste y col en La Semaine des Hôpitaux de Paris, de D.J. Ingle en el Journ. Clinic. Endocrin. y de S. Rotei Sueral en los Progresos de Terapéutica Clínica, también emergieron distintos puntos de vista sobre las diversas formas y vías de administración de drogas como la pregnenolona y su utilidad terapéutica, existiendo una decantación hacia la ingesta oral... (79). Para C. Jiménez Díaz y col el mecanismo de acción de estos fármacos era desconocido, por lo que adujeron su intervención sobre una hipotética disreacción, lo que justificaría su utilidad tanto en las enfermedades del colágeno como en las alérgicas, como ya habían supuesto Sjögren, Li, Mach, Spies, Stone, Dresner y col, etc.; otro original punto de vista fue el defendido por Green al concebir una posible actividad antimitótica cutánea de la ACTH (80). Durante los años cincuenta aparecieron numerosos estudios sobre la síntesis, características farmacológicas y aplicaciones terapéuticas de nuevos esteroides, se difundió el uso de la ACTH intramuscular e intravenosa, así como de la cortisona oral, parenteral e intraarticular, caso de Duthie y Davidson; de la prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, etc., y de la hidrocortisona intraarticular propugnada por Hollander en 1951, y por De Sèze, entre otros. No obstante el boom inicial de la corticoterapia, con el transcurso del tiempo se fue constatando su efecto terapéutico

transitorio, descrito por Bayles, Warren, Forsham, Hill y Smith, la elevada existencia de complicaciones iatrogénicas y su carestía, lo que relegó a un segundo plano el empleo de los derivados cortisónicos e hizo que se establecieran pautas de seguimiento de los pacientes, actitud encarecida por el propio De Sèze.

Nuestro autor, como buen conocedor de la literatura científica internacional amén de tener experiencia clínica contrastada, incide en los años cincuenta en estos aspectos, así en su segundo libro de reumatología destaca entre los efectos secundarios y adversos, la plétora, el insomnio, la hipomanía, y las alteraciones analíticas (hiperuricemia, hiperuricuria, eosinopenia y plaquetopenia), resaltando la no existencia de una valoración definitiva de esta terapéutica pese a sus perspectivas inicialmente favorables, expresándose en los siguientes términos:

"En el momento en que hacemos estas consideraciones, nuestra experiencia se reduce a ocho casos tratados con ACTH, tres de gota, uno muy aliviado y dos sin gran efecto favorable, cuatro de artritis reumatoide típica y uno de síndrome de Still-Chauffard; y a diez casos tratados con Cortisona, todos ellos de artritis reumatoide. Los resultados obtenidos en los cuatro casos de artritis reumatoide tratados con ACTH fueron muy brillantes en cuanto al dolor y a la inmovilidad articular. El de síndrome de Still-Chauffard apenas experimentó alivio. De los diez casos de artritis reumática tratados con Cortisona, en cinco se obtuvo el mismo efecto brillante descrito por la mayoría de los autores; en dos, el efecto fué estimable pero menos completo; y los otros tres, están todavía en tratamiento, con buenos auspicios."

Pese a todo, en las postrimerías de su producción reumatológica recomienda el uso moderado y a dosis fisiológico-sustitutivas de los corticosteroides, coincidiendo con la corriente de opinión predominante. Basta recordar que actualmente estos fármacos no están en el primer escalón terapéutico de la artritis reumatoidea (81).

En sus Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, hace una sucinta mención de diversas opciones a las que se recurrió para el tratamiento de la enfermedad, generalmente sin tomar partido y como expresión clara de su eclecticismo

teórico-práctico, alude verbigracia a la polémica administración de Doca parenteral con grandes dosis de ácido ascórbico, basada en la supuesta disminución de la concentración de este ácido en las suprarrenales, idea comunicada por Hench y retomada por los daneses Lewin y Wassen, y por G. Brownlee en 1950, opinión que no fue compartida por Kellgren ni por Selye que había comunicado la producción de artritis experimental en ratas a las que les administraba DOCA y que había observado el efecto benéfico de la corticosterona en afecciones reumáticas; Marañón también tiene en consideración la opción terapéutica de los ácidos grasos 9, 12-octadecadieboico con la que se lograba un supuesto efecto estimulador de la secreción de ACTH, como propugnaron Best, Hershey y Huntsman en 1938; e incluso cita el hipotético efecto similar obtenido sobre la cortisona con el ácido succínico, defendido por Candela. Su actitud es más favorable con respecto al método de Richter, referente al uso de la 21-acetoxy-pregnenolona seguido de una cura con testosterona (82).

Por otra parte, en el año cincuenta coincidieron diversos autores anglosajones en que la progesterona no reportaba efectos positivos, caso de W.R.M. Alexander, J.J.R. Duthie, L.H. Kyle, D.C. Crain, etc., algo similar a lo ocurrido con el propionato de testosterona parenteral. En esa década, J. Lansbury aseveró que los estrógenos no aportaban beneficios (83).

Con respecto a los antipalúdicos, conviene mencionar que ya fueron incorporados al arsenal terapéutico general por Payne, en 1894; que su empleo en las afecciones del colágeno se remonta a la quinacrina, prescrita por el ruso Protokptchouk, en 1940, con resultados alentadores en enfermos con lupus; hallazgos ratificados tres años después por sus compatriotas Popoff y Kutinscheff, y en 1951 por el británico Page; a su vez, Freedman y Bach trataron a pacientes poliartríticos reumatoideos con mepacrina. A medida que se conocieron los efectos adversos de estas drogas se recurrió al empleo de otras, tal fue el caso de la cloroquina experimentada por Goldman y col; abundando en esta cuestión, hay que decir que en Francia destacaron los trabajos de Lacapère, Forestier, Certonciny, Duchange y De Sèze quien aconsejó emplear cien miligramos de cloroquina cada ocho horas durante al menos dos meses, etc. En nuestros días, estos fármacos han retrocedido en su situación dentro del arsenal terapéutico, especialmente por sus posibles complicaciones yatrogénicas (84).

Dentro de la familia de los inmunosupresores, cabe destacar las conclusiones favorables de los trabajos realizados por Jiménez Díaz, entre 1950 y 1951, con las mostazas nitrogenadas, basándose en la hipotética patogenia disimmunitaria de la enfermedad sugerida por Oakley y col, Sabin, Dougerthy, White, McMaster, Huddack, Ehrich, Harris, etc. Previamente al uso de las mostazas, C. Jiménez Díaz recurrió al rojo Congo al que atribuía una acción sobre el sistema retículo endotelial en el que se depositaría, y presentó un trabajo en colaboración con E. López García y D. Centenera sobre el tratamiento del reumatismo crónico infeccioso con esta sustancia en la Revista Clínica Española, en septiembre de 1948; para ya en 1950 ensayar junto a sus colaboradores la tris-beta-cloroethylamina intravenosa, obteniendo buenos resultados en lo referente al dolor, la inflamación y la movilidad, pero señalando la existencia de efectos secundarios; en su opinión el ignoto mecanismo de acción podría deberse a una actuación sobre los sistemas de defensa y el mesénquima, conllevando la aparición de linfólisis. En este orden de ideas hubo estudiosos que equipararon la acción de la ACTH con la de las mostazas, verbigracia Pappenheimer, Vance, Gilman, Karnofsky, Kindred, Craver, Heusghen y col, arguyendo que con ambas se lograría un efecto antimitótico, linfólítico, se elevarían los 17 cetosteroides y descenderían los eosinófilos. Estas nociones fueron acogidas por Marañón con gran interés, y fueron objeto de numerosos estudios hasta el extremo de que ya en el Congreso Internacional de Reumatología de Roma, celebrado en 1961, Decker y col preconizaron el empleo de la 6-mercaptopurina, y posteriormente se introdujo el del clorambucil, la ciclofosfamida, etc. Paralelamente, en los inicios de la década de los cuarenta, los británicos Abraham, Chain y col aislaron la D-penicilamina en hidroxilados de penicilina G; en 1954 Tabachnik demostró la acción quelante del complejo penicilamina-cisteína, ensayándose en artríticos reumatoideos dos años después; en el año cincuenta y seis, Walshe citó su utilidad como quelante del cobre en la enfermedad de Wilson, y a finales de los cincuenta, se comprobó gracias a Deutsch y Morton, y a Ritzman y col que la D-penicilamina era capaz de disociar las macroglobulinas, hecho también constatado en 1960 por M.S. Bloch y col en la enfermedad de Waldenström, lo que propició que Dresner y Trombly en ese mismo año la prescribieran por vía general, y que Jaffé en 1962 inyectara intraarticularmente este

fármaco obteniendo un resultado desalentador, por lo que luego pasó a la vía sistémica.

Después, y a medida que fue desarrollándose la noción del origen inmunitario de la enfermedad, surgieron fármacos con los que se pretendía restaurar esta presunta alteración, caso del levamisol en la década de los setenta,... (85).

II.9.2. QUIRÚRGICO:

Alcanzó su máxima expresión en el presente siglo, desarrollándose en tres vertientes principales, la intervencionista sobre la estructura articular y paraarticular, la simpatectomía y la ablativa del foco infeccioso.

Ya en 1887, el germano Schüller practicó sinovectomías de rodilla en varios pacientes con poliartritis reumatoidea, realizándolo a su vez Müller, dos años después; en 1896, Albertin recurrió a ella en casos de artritis infecciosas; en 1900, Mignon comunicó un caso de artritis crónica postraumática de rodilla tratado con el mismo procedimiento; ese mismo año, el norteamericano Goldthwait recurrió a una sinovectomía parcial, y en 1916 Murphy hizo una total, siendo Swett el que difundió la técnica a partir de 1923; por otra parte, Allison y col, en 1929, extendieron esta cirugía a otras articulaciones diferentes de la genicular.

Durante la primera época reumatológica de Marañón, hubo autores que reseñaron en sus publicaciones la conveniencia de la cirugía, esto sucedió con H. Winternitz y A. Machol en 1914, Gudzent en 1929, O. Damsch, González Aguilar, etc., mientras que durante la segunda cabe destacar a O. Steinbrocker.

Como exponente del variado quehacer quirúrgico en la artritis reumatoidea, puede citarse a H.W. Meyerding que en 1931 resaltó la conveniencia de la terapéutica precoz ortopédica y del empleo de técnicas quirúrgicas en fases no agudas de la enfermedad, recomendando las diversas modalidades de intervenciones en estructuras articulares, desde las sinovectomías hasta las artroplastias, pasando por las

osteotomías, amén de las extirpaciones focales cuando estuviera contrastada su responsabilidad etiológica, y de las gangliectomías. Por otra parte, las sinoviortesis se iniciaron con la realización de sinovectomías químicas con ácido ósmico, llevadas a cabo por Swensson y Von Reis en 1947; Berglöf en 1959 la aplicó en la poliartritis reumatoidea; Scherbel y Flatt utilizaron el alquilante thiotepa, y ulteriormente aparecieron los métodos basados en la acción de los radioisótopos.

En la década de los cuarenta se establecieron criterios y cuestionarios quirúrgicos con finalidad sistematizadora y estandarizadora, como el del estadounidense Ph. Wilson que ya previamente había destacado en la realización de capsuloplastias geniculares (86).

R. Leriche en 1930 comunicó los efectos favorables logrados con la sección del simpático, fruto de sus investigaciones sobre el papel de la inervación sensitiva en la fisiopatología articular, con posterioridad ensalzó la conveniencia de recurrir en ciertas situaciones a simpatectomías, ramisecciones y gangliectomías en poliartritis dolorosas anquilosantes, al igual que habían recomendado Adson y Brown las gangliectomías en artritis crónicas infecciosas, y Flothow la cirugía del simpático en enfermos jóvenes con un cuadro ni anquilosante ni en fase aguda; las ablaciones del simpático también fueron practicadas por Rowntree, y recomendadas por H. Assmann en 1945. Leriche en 1932 afirmó que la paratiroidectomía podía curar algunas enfermedades óseas y ciertas poliartritis anquilosantes, actitud terapéutica que mantendría en los años siguientes junto con la timectomía, como se comprueba con la lectura de la versión española de 1942 de su libro titulado La cirugía del dolor, Leriche en 1948 continuó defendiendo las ablaciones paratiroides y tímicas, amén de que sus métodos fueran avalados como segunda opción terapéutica por médicos españoles, caso de P. Barceló. Además de la intervención sobre el seno carotídeo, hubo técnicas quirúrgicas que se basaron en la denervación de las suprarrenales (en 1951 Graber-Duvernay, Herbert y col la realizaron efímeramente), con el objeto de producir un hipotético efecto cortisónico por hipertrofia glomerular de la corteza suprarrenal, mediado supuestamente por un aumento en la producción de ACTH, destacaron en esta línea de actuación Lièvre y Léger, Buisset, Michotte, Leriche, Goormachtigh y Elaut en 1929, y Vernes y Léger en 1938. El ignoto mecanismo de acción de la resección del

seno carotídeo se atribuyó al aumento del riego sanguíneo que intervendría en la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-glandular. Con el devenir del tiempo se modificó el posicionamiento de diversos autores en relación con esta terapia, a modo de ejemplo en los años cincuenta los españoles, J. Gimena, M. Gallego y M. Merchán, opinaron que sus indicaciones habrían de limitarse a procesos exudativos no muy antiguos, mientras que P. Barceló y J.M. Vilaseca Sabater aún la citaban en los años cincuenta (87).

El criterio de extirpación del foco o focos infecciosos sufrió un curso gradual y progresivamente descendente durante nuestra centuria, pasando del boom inicial preconizado por los defensores de la hipótesis infecto-focal, verbigracia H.W. Crowe, hasta llegar a una franca recesión; por consiguiente esta vertiente terapéutica fue objeto de numerosas publicaciones durante toda la época productiva marañoniana, y así lo constatan los trabajos de autores como Gudzent, Daniels que en un trabajo publicado en Rheum. Jahrbuch en 1930 propugnó las resecciones intestinales si albergaban el foco, Pemberton que no obstante fue partidario de dar prioridad al tratamiento médico en los focos colecistíticos recurriendo a irrigaciones y sondajes del tracto digestivo, R. Burbank, F.R. Ober y W.T. Green, P. Barceló, H. Assmann, Bach, M. Hochrein, P. Barceló y J.M. Vilaseca Sabater, O. Steinbrocker que en 1946 consideraba que estas ablaciones tenían una dudosa utilidad, etc. (88).

Siguiendo la praxis de Marañón, al colegirse la artritis reumatoidea con la focal, se debe recurrir a la exéresis del foco, previa pauta diagnóstica, como puede constatarse en la siguiente cita de su primer libro reumatológico:

"En ningún caso, en suma, debemos arrepentirnos de haber hecho la asepsia dentaria. Si con ella hemos resuelto el problema reumático, tanto mejor. Pero aun tras un fracaso aparente, tendremos la certeza de haber beneficiado el estado general del enfermo, de influir a la larga sobre la evolución de los focos secundarios y de restar, aun siendo otra la causa del reumatismo, un importante elemento de sensibilización reumatológica."

Añadiendo:

"Desgraciadamente, este precepto se convierte en muchos casos en un ideal inaccesible, ya por la imposibilidad de descubrir dicho foco, ya porque no es abordable, ya porque se trata de focos múltiples; y aun cuando la eliminación del foco primario actúa beneficiosamente sobre la virulencia de los secundarios, éstos siguen actuando e incluso pueden alcanzar mayor patogenidad que el primitivo."

Nuestro autor, dada la importancia noxógena que le otorga al foco séptico dentario, coincidiendo con las ideas vertidas por Sugar en 1932 en L'infection focale dentaire, aconseja la extracción de todo aquel diente que tenga áreas de decalcificación ósea periapical; no obstante, en su segundo libro de reumatología apostilla que la exéresis focal séptica había sido históricamente abusiva, por lo que fija unos criterios mínimos para intervenir basados en la demostración de que el foco es el responsable del cuadro clínico del paciente y en el estudio de sus características anatómicas, manteniendo la vigencia de sus puntos de vista tanto en lo referente a los trabajos estadísticos sobre localización focal como a la pauta que seguía en los años treinta para determinar su ubicación, y en definitiva, establece los requisitos para conceptuar que un foco séptico es el responsable de las artropatías, en los siguientes términos:

"1º., que, directamente o por los medios de exploración apropiados, se demuestre la realidad de la infección focal o, por lo menos, se pueda sospechar con grandes visos de probabilidad; 2º., que este foco sea cerrado o de eliminación difícil, pues los focos sépticos abiertos y con espontáneo y fácil drenaje es excepcional que determinen accidentes patológicos del grupo de los que estudiamos; 3º., que estos focos locales presenten crisis de inflamación coincidentes con la agravación de los síntomas que se suponen debidos a ellos, en este caso los articulares; y 4º., que existan los síntomas generales, enumerados más arriba, del llamado "síndrome focal"." (89).

Finalmente, en otro orden de hechos, y con respecto al síndrome de Felty, debe mencionarse que en 1932 Harahan y Miller prescribieron la esplenectomía.

II.9.3. FISIOTERAPIA:

La terapia ocupacional fue tenida en cuenta antaño por los autores clásicos, así, Sorano aconsejaba los trabajos con cera para rehabilitar la movilidad de las articulaciones de las manos, no obstante fue durante el siglo XX cuando además de alcanzar su máximo auge y perfección aparecieron protocolos estandarizados de tratamiento. Prácticamente en todos los tratados de medicina interna o de reumatología en los que se aborda la terapéutica de esta enfermedad se mencionan diversas técnicas fisioterápicas. Entre ellas cabe citar la helioterapia, hidroterapia, crenoterapia, mecanoterapia, cinesiterapia (con la que autores como Gudzent establecieron pautas de gimnasia y deporte moderado, etc.), electroterapia con el empleo entre otras de corrientes galvánicas sinusoidales. En relación con la radioterapia, cabe decir que también ocupó un capítulo en el tratamiento de la artritis reumatoidea, así P. Krause y Rieder optaron por esta opción en los casos en que no se obtuviera una respuesta favorable con otros remedios, Léri utilizó el thorium X en 1922, Gudzent en su libro de 1929 aconsejó la aplicación de radiaciones gamma, X y de radio; el uso racional de esta terapéutica física se llevó a cabo en Estados Unidos, donde W.S. Rich señaló sus ventajas en 1940, destacando también R.H. Freyberg, C.J. Smyth y col quienes publicaron una pauta de dosificación en la que indicaron encarecidamente la necesidad de prevención de las leucopenias; en este sentido también cabe mencionar a O. Steinbrocker, a T.F. Bach que fue partidario de la aplicación de una sola serie de radiación, a J.J.R. Duthie, L.S.P. Davidson, B.W. Windeyer, etc., que recomendaron

utilizar el radium en fases subagudas y crónicas y en no más de dos articulaciones, etc.

En 1958, M. Hochrein hizo hincapié en la bonanza del torio, mientras que P. Barceló y J.M. Vilaseca Sabater lo hicieron sobre la de la radioterapia en general. Esta terapéutica se utilizó asimismo como método coadyuvante en las afecciones asociadas de los tejidos blandos periarticulares. Siguiendo este leit-motiv hay que concluir diciendo que las técnicas rehabilitadoras fueron preconizadas genérica y profusamente en los tratados de reumatología de mayor difusión de la época (90).

Con respecto a las medidas ortopédicas, el reposo articular ya fue especialmente recomendado por J. Hilton, en su libro de 1863, Reposo y dolor; por otra parte, la proposición del uso de férulas de yeso inmovilizantes data de Concato de Bolonia, siendo revitalizada por O. Heubner en 1871. La praxis ortopédica contemporánea estuvo inicialmente liderada por Rabl, y en el período de entreguerras los norteamericanos Goldthwait, Osgood y Swaim fueron sus máximos representantes, siendo ampliamente aceptada y prescrita por Gudzent, Forestier, K. Stone, y un sinnúmero de reumatólogos, internistas, cirujanos, etc., en las décadas siguientes.

III. RESUMEN DE LAS APORTACIONES DE MARAÑÓN AL CONOCIMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA:

*Marañón realiza un esfuerzo unificador y simplificador en cuanto a la nomenclatura de la enfermedad se refiere, para ello hace un estudio sinonímico recogiendo las denominaciones más usadas y aportando las suyas, también sometidas a revisión, así en sus Once lecciones sobre el reumatismo habla de artritis focal, y en Diecisiete lecciones sobre el reumatismo considera que lo ideal sería llamarla *archirreumática*.*

Recurre a definiciones de la afección siguiendo criterios etiológico-semiológico-clínicos, y soslayando los anatomopatológicos. Dada la falta de estandarización de nomenclaturas y la consiguiente dificultad nosotáctica, la encuadra

entre las artropatías por infección focal, no entrando en disquisiciones teóricas ni haciendo una clasificación de las diversas variantes clínicas a la usanza de otros internistas y reumatólogos con puntos de vista heterogéneos y discordantes, verbigracia O. Steinbrocker, T.F. Bach, C. Jiménez Díaz, S. de Sèze, P. Barceló y J.M. Vilaseca Sabater, baste recordar que sólo en 1958 se aceptó por convenio internacional una nosotaxia uniformadora.

No acepta la individualización clínica del síndrome de Still-Chauffard, discrepando de C. Jiménez Díaz, entre otros. Con respecto a otras entidades morbosas relacionadas con la artritis reumatoidea, y en aras de evitar el confusionismo terminológico, incluye en el mismo grupo del síndrome de Sjögren a la enfermedad de Mikulicz, y a los síndromes de Besnier-Boeck-Schauman y de Heerford, basándose en la sensibilidad a los coricosteroides de todos ellos.

Es pionero junto con Tapia de la teoría focal en España. Resalta la importancia de las colaboraciones etiológicas, fundamentalmente focales, así como de la influencia de factores predisponentes y/o fijadores, coincidiendo en este segundo aspecto con las ideas vertidas en prestigiosos tratados de reumatología anglosajones (Steinbrocker, Bach, Copeman, etc.) y franceses (De Sèze). En cuanto a las teorías etiopatogénicas se refiere, la más valorada por él es la infecciosa focal, subrayando la mediación del estreptococo, aunque con el boom de las ideas de Selye referentes al síndrome general de adaptación, pasa a considerar a la enfermedad como la consecuencia de un fallo de las defensas genéricas del organismo. En este sentido, tiene una actitud dicotómica con respecto al papel etiológico desempeñado por los corticosteroides, inicialmente les atribuye una función defensiva general, después opina que la Doca podría reactivar los procesos patológicos antiguos, y finalmente retoma la idea primigenia.

Desde un punto de vista clínico hace varias aportaciones, entre las que se encuentra la revitalización de la noción de existencia de perversiones vasomotrices en la afección, y la equiparación de las diferentes fases clínico-anatomo-patológicas con que cursan las artritis focales con las propias de las artropatías infecciosas.

En cuanto a los datos de laboratorio se refiere, no duda desde un primer momento en considerar a la velocidad de sedimentación globular como el mejor

parámetro para seguir la evolución y la respuesta terapéutica de la enfermedad.

Defiende la noción de patología mixta articular, con criterios anatomopatológicos, al hallar signos degenerativos e inflamatorios coexistentes en las articulaciones afectas.

Recurre a establecer correlaciones entre las manifestaciones clínicas y las radiológicas, influenciado por Gudzent, e incluso remarca la conveniencia de realizar un diagnóstico diferencial entre las imágenes quísticas artrítico reumatoideas y gotosas.

Elabora una pauta diagnóstica focal, así como los criterios clínicos generales y articulares característicos de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial lo establece de forma genérica con todas las afecciones susceptibles de cursar con manifestaciones similares, pero especialmente con la artrosis, el reumatismo cardioarticular agudo y los reumatismos infecciosos.

Con relación a la terapéutica, se muestra como un neohipocrático convencido en cuanto a las medidas higiénico-dietéticas se refiere; otorga gran trascendencia a la psicoterapia hasta el extremo de opinar que la mejoría que se produce con ciertas terapéuticas empíricas, verbigracia las termales, son motivadas sobre todo por sugestión, y se desmarca de la tradición crenoterápica española.

Asimismo, da gran importancia a la vertiente psicológica de los pacientes tanto desde un punto de vista clínico, como de factor condicionante de la evolución y de la respuesta al tratamiento.

Se muestra como un abierto defensor de la analgesia en todas sus manifestaciones, con objeto de intentar lograr para el enfermo la mejor calidad de vida posible. Su praxis posológica se caracteriza por la moderación tanto con la crisoterapia, como con la opoterapia tiroidea y la corticoterapia, debido al sopesamiento de los posibles efectos secundarios y de lo ignoto de sus mecanismos de acción; no obstante está al día de las innovaciones médico-científicas, adoptando una actitud ecléctica y expectante, baste recordar su buena acogida a la experimentación con las mostazas nitrogenadas realizada por C. Jiménez Díaz.

Modifica el criterio a seguir ante los agentes infecciosos, en un principio es partidario de su erradicación para después pasar a ser más permisivo, coincidiendo

su postura con el retroceso internacional experimentado por la teoría focal. Finalmente, opina que las vacunas sólo reportan resultados variables y paliativos, aconsejando recurrir preferentemente a las antisépticas plurimicrobianas de stock.

NOTAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. McGREW, R.E. & McGREW, M.P. (1985): Encyclopedia of Medical History, The MacMillan Press Ltd., London, 24; LECA, A.P. (1984): Histoire illustrée de la Rhumatologie. Goutte, rhumatismes et rhumatisants, Les Editions Roger Dacosta, Paris, 220-241.

2. GARROD, A. E. (1890): A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis, P. Blakiston, Son and Company, Filadelfia, 261-263.

3. COSTE, F.; AUQUIER, L. y CIVATTE, J. (1952): "Polyarthrite chronique évolutive avec luxation atloïdo-axoïdienne sans signes de compression médullaire", Revue du Rhumatisme, 19, 55-56; BAGGENSTOSS, A.H. and ROSENBERG, E.F. (1941): "Cardiac lesions associated with chronic infections arthritis", Archives of Internal Medicine, 67, 241-258; PIZON, P. (1961): "Neuropathies de la polyarthrite chronique évolutive", La Presse Médicale, 69, 40; SERGENT, E. et MAMOU, H. (1933): "Sur un cas de rhumatisme de Chauffard-Still associé à une polynévrite extenso-progressive", Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris, 110, 1118; VIGNON, G. et DURANT, J. (1959): "Les névrites périphériques de la polyarthrite chronique évolutive", Lyon Médicale, 8, 137-155; ROUX, H.; RECORDIER, A.M.; SERRATRICE, G. et coll (1972): "Les atteintes musculaires de la polyarthrite rhumatoïde. Étude clinique, électromyographique, anatomo-pathologique et biochimique", Revue du Rhumatisme, 39, 339-350.

4. HIS, W. (1929): "Tratamiento económico y eficaz de los gotosos y reumáticos", capítulo VI, en: KRAUS, F. y colaboradores: Tratamiento económico y eficaz de las enfermedades más frecuentes, Manuel Marín, editor, Barcelona, 107; FORESTIER, J.

(1931): "Les rhumatismes polyarticulaires de l'adulte et leur traitement par les sels organiques d'or", La Presse Médicale, 40, 20 mai, 735-739; BESNIER, E. (1877): "Rhumatisme", en Dechambre, A. et coll: Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, troisième série, tome quatrième, RET-RHU, G. Masson, P. Asselin, Imprimerie de E. Martinet, Paris, 685, 687 et 688; LAFFITTE, A. y MAY, E. (1928): "Reumatismos crónicos", en: ENRÍQUEZ, Ed.; LAFFITTE, A.; LAUBRY, C. & VINCENT, C.: Tratado de patología interna, II, segunda parte, Salvat Editores, S.A., Barcelona, 816.

5. MARAÑÓN, G. (1934a): "Reumatismos focales", lección quinta, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 114; MARAÑÓN, G. (1934b): "Vocabulario de la terminología reumática", en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 269-274; MARAÑÓN, G. (1951a): "Artritis reumatoide", lección VIII, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 146.

6. MARAÑÓN, G. (1951a), 145-146, 155, también en: MARAÑÓN, G. (1951b): "Artritis reumatoide", Clínica y Laboratorio, núm. 308, noviembre, 321-335; VELA GUILLÉN, R. (1952): "Diagnóstico y tratamiento crenoclimático de la artritis reumatoide", Boletín Español de Hidrología Médica y Climatología, III, 8, enero-marzo, 16-21.

7. BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1972): "Artritis reumatoidea (1). (Antecedentes. Concepto. Epidemiología. Etiopatogenia)", en: Reumatología Clínica, Editorial Oteo, Madrid, 322; VAN NGHI (1981): Patogenia y patología energéticas en Medicina China. Tratamiento por Acupuntura y Masajes, volumen II, Editorial Cabal, Imprenta FARESO, S.A., Madrid, 334.

8. BESNIER, E. (1877), 446; LE GENDRE, P. (1891): "Rhumatisme chronique progressif. (Polyarthrite déformante, pseudo-rhumatisme nouveau)", chapitre VII, en: CHARCOT et coll: Traité de Médecine, deuxième partie, G. Masson, Editeur, Paris, 499-500; STONE, K. (1947): Diseases of the joints and Rheumatism, William Heinemann, Medical Books-Ltd., London, 114.

9. LE GENDRE, P. (1891), 498 y 502.

10. WALDMANN, W. (1884): "Arthritis Deformans und der chronische Gelenkrheumatismus", Samml.Klin.Vortr. (chir., núm 75). Leipzig, 238, 2041-2066; BURBANK, R. (1932): "The etiology and treatment of chronic arthritis", J.A.M.A., 99, 18, oct. 29, 1489-1494, read before the Section on Orthopedic Surgery at the Eighty-Third Annual Session of the American Medical Association, New Orleans, May 11, 1932; GRAHAM, W. (1956): "La infección focal en la poliartritis crónica", capítulo XXVI, en: HOLLANDER, J.L.: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A., imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 515.

11. MARAÑÓN, G. (1926): "Prólogo", en: PONS, J.: La piorrea alveolar, Imprenta de Cleto Vallinas, Madrid, 6 y 8; MARINESCO, M.G. (1924): "Rhumatisme Chronique", en: ROGER, G.H. et coll: Nouveau Traité de Médecine, fascicule XXII, Masson et Cie, Editeurs, Libraires de l'Académie de Médecine, Paris, 461, 492-493; LAFFITTE y MAY (1928), 833-838; KELLY, M. (1948): "Rheumatoid Arthritis After Injury to Single Joint", Medical Journal of Australia, 2, sept. 18, 309-310; MARAÑÓN, G. (1961): Manual de diagnóstico etiológico, undécima edición corregida y aumentada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 433; MARAÑÓN, G. (1930): "Estados de hipometabolismo no mixedematoso", Anales de la Casa de Salud Valdecilla, 1, sesión 2 enero, 59-62, el mismo año en la Gaceta Médica Española, año IV, número 41, 208, y asimismo en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXI, número

2, año X, número 449, 41-42; MARAÑÓN, G. (1924): "Notas sobre la patología de las Hurdes", La Medicina Ibera, año VIII, tomo XVIII, vol. I, núm. 331, 8 de marzo, 232-235.

12. STEINBROCKER, O. (1946): "Artritis (atrófica) reumatoidea", capítulo III, en: STEINBROCKER, O. y KUHNS, J.G.: Las artritis en la práctica moderna, Salvat Editores, S.A., Barcelona-Buenos Aires, 15 y 17; BACH, T.F. (1949a): "Artritis reumatoide", VIII, en: BACH, T.F. y col: Artritis y enfermedades afines, traducción directa del inglés por el Dr. J. Casas Carnicero, Editorial R.A.D.A.R., Gráficas Nebrija, S.A., Madrid, 103; COSTE, F.; GALMICHE, P. y DELBARRE, F. (1951): "Le cortex surrénal joue-t-il un role dans la genèse des maladies dites de l'adaptation?", La Presse Médicale, 59, 24, 11 avril, 481-484, extrait, 1-31.

13. BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1972), 322.

14. ASSMANN, H. (1945): "Enfermedades de los huesos, articulaciones y músculos (excepto el reumatismo agudo articular)", en: MOHR, L.; STAEHELIN, R. y col: Tratado de Medicina interna, tomo séptimo, versión española de la tercera edición alemana, por el Dr. José M^a Pla Janini, editorial Labor, S.A., Talleres Gráficos Ibero-Americanos, S.A., Barcelona, 839; GROSS, A. (1945): Reumatismo muscular y mialgias, versión española por el Dr. J.M^a. Cañadell, Ediciones B Y P, Talleres Gráficos de Relieves Basa y Pagés, S.A., Barcelona, 17; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939): Lecciones de Patología Médica, Lección LIV, Editorial Científico-Médica, Madrid-Barcelona, 555-556; JIMÉNEZ DÍAZ, C.; ARJONA, E.; PUIG LEAL, J.; YUSTE, D. y LÓPEZ GARCÍA, E. (1941): "Comparación entre la potencia aglutinógena, cutirreactiva y terapéutica de diversas razas de los estreptococos hemolíticos en las artritis reumatoides", Revista Clínica Española, III, 6, 1 diciembre, 509-514; DUTHIE, J.J.R. and DAVIDSON, L.S.P. (1957): "Poliartritis crónica progresiva", capítulo IX,

en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, editorial Alhambra, S.A., Madrid, 182-183; ROF CARBALLO, J. (1950): "Hipófisis y enfermedades del tejido conjuntivo", Ibys, VIII, 1, enero-febrero, 23; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954): Maladies des os et des articulations, deuxième partie, Editions Médicales Flammarion, Paris, mise à jour 1960, 697i-697k; JIMÉNEZ DÍAZ, C.; MERCHANTE, A.; PERIANES, J.; LÓPEZ GARCÍA, E. y PUIG LEAL, J. (1950): "El tratamiento de las enfermedades de disreacción con las mostazas nitrogenadas: Fundamentos y resultados. I. Tratamiento de la artritis reumatoide", Ibys, VIII, 5, septiembre-octubre, 161-185.

15. PEMBERTON, R. (1921): "Naturaleza de la artritis y de los estados reumatoideos", J.A.M.A., E.E., 5, 2, enero, 77-84, también en 1920 en Northwest Medicine, 19, 11; MARAÑÓN, G. (1934c): "Revista de libros: PEMBERTON, R. (1933): Le rhumatisme chronique. Formes. Nature. Traitement, Paris", Anales de Medicina Interna, tomo III, número 4, abril, 382; SCULL, C.W. and PEMBERTON, R. (1934): "The Relation of Dietetics to the Reduction of Tissue Swelling in Arthritis", J.A.M.A., 103, 23, Dec. 8, 1803, communication to the American Association for the Study and Control of Rheumatic Diseases. Third Conference on Rheumatic Diseases. (First Annual Meeting, June 11, 1934); PEMBERTON, R. (1945): "Developments in Arthritis", American Journal of Medical Sciences, 209, 364-382; ANÓNIMO (1941): "Metabolismo del fósforo y del calcio y artritis", Revista Clínica Española, III, 5, 1º noviembre, 454-455; CHABÁS, J. (1957a): "Dishepatía y dismetabolía reumatógenas", Gaceta Médica Española, año XXXI, número 1, 61-69.

16. BOOTH, G.C.: (1937): "Personality and chronic arthritis", J. Nerv. Ment. Dis., 85, 6, 637-662; CANET, L. et SIMONIN, J.L. (1975): "Psychosomatique en rhumatologie", Encycl.Méd.Chir., Paris, 14380 A 10, 2, 5-12.

17. LAFFITTE, A. y MAY, E. (1928), 833-838; y CARLES, J. et MASSIÈRE (1929): "Rhumatisme chronique et états parkinsoniens", La Presse Médicale, n° 16, 23 février, 251-252; GUDZENT, F. (1929): Gota y reumatismo, Manuel Marín, Editor, Barcelona, 237.

18. LÉVI, L. et ROTHSCHILD, H. de (1908): Études sur la physio-pathologie du corps thyroïde et de l'hypophyse, Octave Doin, Éditeur, Macon, Protat Frères, imprimeurs, Paris, 44-46, 59-60, 362-363; EDITORIAL (1949): "Adrenal cortical hormone for arthritis", J.A.M.A., 139, april 30, 1274; LANSBURY, J. (1956a): "Efecto favorable de la gestación y la ictericia sobre determinadas afecciones reumáticas", capítulo XXIX, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A., imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 538-540; FORESTIER, J. (1931), 735-739.

19. MARAÑÓN, G. (1951a), 153 y 155; BACH, T.F. (1949a), 100-107; DUTHIE, J.J.R. and DAVIDSON, L.S.P. (1957), 176-184.

20. MARAÑÓN, G. y POZUELO, V. (1952): "Artropatías y función suprarrenal", Acta Endocrinológica Ibérica, II, 5, 6, 1-8; MARAÑÓN, G. (1959): "El problema de los corticoides visto desde la Clínica", Boletín del Instituto de Patología Médica, XIV, 12, diciembre, 348-355, conferencia pronunciada en el Congreso para el Progreso de las Ciencias, celebrado en Madrid, noviembre de 1958; MARAÑÓN, G. (1932): "Acción bioquímica de la hormona cortical", Gaceta Médica Española, año VI, número 69, junio, 534-535, también en 1932 en los Anales de la Academia Médico-Quirúrgica Española, curso académico de 1931 a 1932, año XIX, tomo XIX, Imprenta Palomeque, Madrid, 351-359, décimasegunda sesión científica, 29 de febrero de 1932, presidencia Dr. Peña; asimismo en 1932 en La Medicina Ibera, año XVI, número 754, volumen I, tomo XXVI, abril, 883-884, y en el mismo año en El Siglo Médico, año LXXIX, tomo

89, número 4082, 256-258.

21. DUTHIE, J.J.R. and DAVIDSON, L.S.P. (1957), 183, 188; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954), 697m-697o.

22. DIEULAFOY, J. (1904): Manual de Patología Interna, tomo IV, imprenta y librería de Nicolás Moya, Madrid, 347-354; MARINESCO, M.G. (1924), 464; GUDZENT, F. (1929), 243-244.

23. MARAÑÓN, G. (1946): Manual de diagnóstico etiológico, tercera edición revisada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 433, 436, 439 y 440; MARAÑÓN, G. (1961), 432; MARAÑÓN, G. (1951a), 145.

24. STEINBROCKER, O. (1946), 61, 63-65; RAGAN, Ch. (1949): "The general management of rheumatoid arthritis", J.A.M.A., 141, 2, Sept. 10, 124-127, read before the Joint Meeting of the Section on Internal Medicine and the Section on Experimental Medicine and Therapeutics at the Ninety-Eighth Annual Session of the American Medical Association, Atlantic City, N.J. June 10, 194; BACH, T.F. (1949), 98; JIMÉNEZ DÍAZ, C.; MERCHANTE, A.; PERIANES, J.; LÓPEZ GARCÍA, E. y PUIG LEAL, J. (1950), 161-185; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951): "Enfermedades del aparato locomotor", en: PEDRO-PONS, A. y col: Tratado de Patología y Clínica Médicas, primera edición, Salvat Editores S.A., Barcelona, 970-975; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954), 695a-695h, 696-697 et 697a.

25. BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1989): "Del Still a la poliartritis crónica juvenil", Anales de la Real Academia de Medicina, tomo CVI, cuaderno cuarto, 617-632.

26. STILL, G.W.F. (1897): "On a form of chronic joint disease in children", Med.Chir.Trans, 80, 47-59; BOLDERO, H.E.A. (1933): "A case of Still's disease", Trans.Med.Soc.Lond., 16, 55; WISSLER, H. (1944): "Über eine besondere Form sepsisähnlicher Krankheiten (subsepsis Hyperergica)", Mschr.Kinderheilk, 194, 81, 1; FANCONI, G. (1946): "Über einen Fall von Subsepsis allergica de Wissler", Helv.Paediat.Acta, 1, 6, 532-537; DEBRÉ, R.; MARIE, J. et SHAPIRA, G. (1938): "Rhumatisme chronique déformant progressif", Bull.Soc.Pediat., 36, 326; DEBRÉ, R.; MILHIT, J. et LAMY, M. (1938): "La maladie de Still", Revue du Rhumatisme, 5, 373-380.

27. FORESTIER, J.; JACQUELINE, F. et CANET, L. (1959): "Les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant. Étude clinique et radiologique", Rhumatologie, 11, 53; GIBSON, H.J. (1957): "Patología especial de las enfermedades reumáticas", capítulo XIX, en: COPEMAN, WSC: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, editorial Alhambra, S.A., Madrid, 544.

28. SCHLESINGER, B. (1957): "Enfermedad de Still", capítulo X, en: COPEMAN, WSC: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, editorial Alhambra, S.A., Madrid, 237.

29. SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954), 721; SCHLESINGER, B. (1957), 247.

30. CHAUFFARD, A. et RAMOND, F. (1896): "Des adénopathies dans le Rhumatisme chronique infectieux", Revue de Médecine, 16, 345-359; FELTY, A.R. (1924): "Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and leucopenia. A report of five cases of an unusual clinical syndrome", Bull.Johns Hopkins. Hosp., 35, 16-20.

31. MARAÑÓN, G. (1934a), 128; MARAÑÓN, G. (1934d): "Reumatismos crónicos deformantes", lección octava, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 197.

32. JIMÉNEZ DÍAZ, C.; MORALES, M.; de OYA, J.C.; RODA, E. y LÓPEZ GARCÍA, E. (1946): "La naturaleza del llamado síndrome de Felty y afecciones similares (Still, Chauffard-Ramon, etc.). Reticulosis poliartétrica", Revista Clínica Española, XXIII, 5, 15 diciembre, 368-378; MARAÑÓN, G. (1946), 440; GIMENA, J. (1951): "Síndrome de Still-Chauffard. (Artritis reumatoide de la infancia.-Artritis reumatoide adenoesplenomegálica)", apéndice a la lección VIII, en MARAÑÓN, G.: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 164.

33. HENCH, P.S. y ROSENBERG, E.F. (1941): "Palindromic rheumatism. A new-of-t recurring disease of joints; (arthritis, periartthritis, paraarthritits), apparently producing no articular residues; report of 34 cases (its relationship to angioneural arthrosis, allergic rheumatism, rheumatoid arthritis)", Mayo Clin.Proc., 16, 808-815.

34. ELLMAN, P. and BALL, R.E. (1948): "Rheumatoid disease" with joint and pulmonary manifestations", British Medical Journal, 2, 816-820; HART, F.D. and MACKENZIE, D.H. (1955): "Pulmonary rheumatoid disease", British Medical Journal, 2, 890; CAPLAN, A. (1953): "Certain unusual radiological appearances in the chest of coalminers suffering from rheumatoid arthritis", Thorax, 8, 29-37; COLINET, E. (1953): "Polyarthrite chronique évolutive et silicose pulmonaire", Acta Phys.Rheum.Belg., 8, 37-41.

35. ALIBERT, J.L. (1818): Précis théorique et pratique sur les maladies de la peau, vol. 2, Caille et Ranvier, Paris, 21; VILLANOVA, X. et PINOL, J. (1951): "Psoriasis

arthropatica", Rheumatism, 7, 197; LIÈVRE, J.A. et BREUZARD, J. (1956): "Le problème du rhumatisme psoriasique", Revue du Rhumatisme, 23, 549-566; COSTE, F.; FRANÇON, J.; TOURAINE, R. et LOYAU, G. (1958): "Polyarthrite psoriasique", Revue du Rhumatisme, 25, 75; GUBNER, R.; AUGUST, S. and GINBSBERG, V. (1951): "Effects of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis", The American Journal of the Medical Sciences, 220, 176-182.

36. DELCAMBRE, B. et TONNEL, F. (1989): "Syndrome de Gougerot-Sjögren", Encycl.Méd.Chir. (Paris, France), Appareil locomoteur, 14223 A10, 4, 1-5; MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1953): "Síndrome de glándulas arracimadas tipo Sjögren", Boletín del Instituto de Patología Médica, VIII, 6, 114-116; FERNÁNDEZ y FERNANDES, M. y MARAÑÓN, G. (1952): "Un caso de síndrome de Sjögren, tratado con cortisona", Boletín del Instituto de Patología Médica, vol. VII, núm. 1, 6-10, también el mismo año en la Gaceta Médica Española, año XXVI, núm. V (308), marzo, 199-200, y en 1953 como "Un cas de syndrome de Sjögren traité par la cortisone", extrait de La Semaine des Hôpitaux de Paris, L'Expansion Scientifique Française, Editeur, 29 année, num. 14, 26 février, 2 pages.

37. BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 973-974.

38. BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 974-975.

39. BAZIN (s.a.): "Arthritides", en DECHAMBRE, A. et coll: Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, première série, tome sixième, ARB-AST, G. Masson et P. Asselin, Typographie Lahure, Paris, 351 y 359; BESNIER, E. (1877), 691; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939), 539-541; LE GENDRE (1891), 506; DIEULAFOY, J. (1904), 347-348 y 350; SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articolare cronico,

Successori Marelli, Pavia, 78 y 208.

40. SUÑER y ORDÓÑEZ, E. (1921): Enfermedades de la infancia (Doctrina y Clínica), tomo III, segunda edición, Calpe, Madrid, 658; LESNÉ, E. et LANGLE, J. (1924): "Pseudo-rhumatismes infectieux et toxiques", en: ROGER, G.H. et coll.: Nouveau Traité de Médecine, fascicule XXII, Masson et Cie, Editeurs, Libraires de l'Académie de Médecine, Imp. A. Taffin-Lefort, Paris, 403; MARINESCO, M.G. (1924), 466.

41. MARAÑÓN, G. (1934a), 118-119, 124, 129-138; MARAÑÓN, G. (1951a), 146-149; URÍBARRI, G. (1969): "Algunas consideraciones sobre el diagnóstico de artritis reumatoide", América Clínica, XLIX, 6, junio, 354-364.

42. CIRERA VOLTÁ, R. (1941): La ciática. Su significación clínica, diagnóstico y tratamiento, Colección Española de Monografías Médicas, Talleres Gráficos de Relieves Basa y Pagés, S.A., Barcelona, 62; ANONYME (1949): "UNGER, P.N.; ZUCKERBROD, M.; BECK, G.J. and STEELE, J.M. (1948): Amyloidosis in Rheumatoid Arthritis: Report of 10 Cases, The American Journal of the Medical Sciences, Philadelphia, 216, july, 51", J.A.M.A., jan. 22, 252.

43. SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954), 659; SAN ROMÁN, J.; GRINDA y CASTILLO OJUGAS (1959): "Un ensayo sobre la asistencia a los reumáticos en los balnearios españoles", Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto Alfonso Limón Montero, tomo III, 1957-1958, Industrias Gráficas España, S.L., Madrid, 331-338.

44. SHORT, Ch.L.; DIENES, L. and BAUER, W. (1937): "Rheumatoid arthritis. A

comparative evaluation of the commonly employed diagnostic tests", J.A.M.A., 108, 25, june 19, 2087-2091; MARAÑÓN, G. (1951a), 149.

45. STEINBROCKER, O. and HARTUNG, E.F. (1933): "The filament-nonfilament count in chronic arthritis. An aid in the differentiation of rheumatoid arthritis and osteoarthritis", J.A.M.A., 100, 9, march 4, 654-656; HAYDU, G.G. (1949): "The Treatment of Rheumatoid Arthritis in the Light of New Knowledge", july-august, reprinted from The American Journal of Occupational Therapy, sin más datos, read before the 1948 annual convention of the American Occupational Therapy Association; HAYDU, G.G. and WOLFSON, A.H. (1950): "Studies on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. I. The differential response of the glucose tolerance in patients with rheumatoid arthritis contingent on insulin induced production of adenosine triphosphate", reprinted from the january, 1950, Rheumatism, 56-60, Weymouth Street, London, 1-8.

46. RAGAN, C. (1961): "The history of the rheumatoid factor", Arthritis Rheum., 4, 571-573; STEINBROCKER, O. (1946), 67; RAGAN, C. (1949), 124-127; WAALER, E. (1940): "On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles", Acta Pathol. Microbiol. Scand., 17, 172-188; ROSE, H.M.; RAGAN, C.; PEARCE, E. and LIPMAN, M.O. (1948): "Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis", Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 68, 1-6; HELLER, G.; JACOBSON, A.S.; KOLODNY, M.H. y KAMMERER, W.H. (1954): "The hemagglutination test for rheumatoid arthritis. II. The interference of human plasma fraction II (gammaglobulin) on the reaction", Journal of Immunology, 72, 66-78; EPSTEIN, W.; JOHNSON, A. and RAGAN, C. (1956): "Observation on a precipitin reaction between serum of patients with rheumatoid arthritis and a preparation (Cohn fraction II) of human gamma globulin", Proc. Soc. Exp. Biol., 91, 235-237; JACQUELINE, F.; EYQUEM, A. et PODLIACHOUK, L. (1957): "L'hémagglutination au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques", Revue du Rhumatisme, 24, 385-388; SINGER, J.M. and

PLOTZ, C.M. (1956): "The latex fixation test", American Journal of Medicine, 21, 388-392; SINGER, J.M. and PLOTZ, C.M. (1956): "The latex fixation test. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis", American Journal of Medicine, 21, 888-896; FRANKLIN, E.C.; HOLMAN, H.R.; MULLER-EBERHARD, H.J. and KUNKEL, H.G. (1957): "Relation of high molecular weight proteins to the serological reactions in rheumatoid arthritis", Annals of the Rheumatic Diseases, 16, 315-320; DRESNER, E. and TROMBLY, P. (1959): "The latex fixation reaction in non rheumatic diseases", New England Journal of Medicine, 261, 981-984.

47. GONZÁLEZ-AGUILAR, J. y BUSTO, H.F. (1930): "Calcemia, paratiroides y patología ósea", Anales de la Casa de Salud Valdecilla, 1, sesión del 4 de diciembre, 199, también en 1931 en Los Progresos de la Clínica, XXXIX, núm. 1, año XIX, 3-10; GUDZENT, F. (1929), 220.

48. COSTE, F. et DELBARRE, F. (1950): "Étude d'une corticostimuline hypophysaire", Annals of the Rheumatic Diseases, 9, 4, dec., 317-320; MAHAUX, J. (1952): "Le test de dispersion hyaluronidase-hemoglobine dans la fièvre rhumatismale aiguë et dans l'arthrite rhumatoïde traitées ou non par la corticotrophine hypophysaire", Acta Clinica Belgica, VII, 4, 338-355, extracto 1-18; LANSBURY, J. (b)(1956): "Papel de las glándulas endocrinas en las enfermedades reumáticas", capítulo XXVIII, en: HOLLANDER, J.L. y col.: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A., imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 526; GIMENA, I. (s.a.): "Aportación al tratamiento de la artritis reumatoide con A.C.T.H. y a sus efectos sobre los tests de Thorn", en: VARIOS AUTORES: Homenaje ofrecido a Teófilo Hernando por sus amigos y discípulos, Librería y Casa Editorial Hernando, S.A., Sucesores de Rivadeneyra S.A., Madrid, 202 y 206.

49. ALÉS, J.M.; ARJONA, E.; JIMÉNEZ DÍAZ, C.; LÓPEZ-GARCÍA, E.; MARTÍNEZ,

J. y SEGOVIA, J.M. (1951): "Investigaciones sobre anticuerpos específicos en el plasma de enfermos con reumatismo cardio-articular o artritis reumatoide", Revista Clínica Española, XL, 2, 31 enero, 83-86; CHABÁS, J. (1957a), 62 y 69; CHABÁS, J. (1957b): "Terapéutica del reuma. I", Gaceta Médica Española, XXXI, 10, octubre, 376-384, y CHABÁS, J. (1957c): "Dishepatía y dismetabolía reumatógenas. IV", Gaceta Médica Española, XXXI, 4, abril, 143-151.

50. MARAÑÓN, G. (1951a), 153.

51. BICHAT, J. (1826): Tratado de las membranas en general, y de las diversas membranas en particular, Imprenta de D. Pedro Sanz, Madrid, 208; KEEL, O. (1980): "La pathologie tissulaire de John Hunter", tiré à part de Gesnerus 37, fasc. 1/2, Sanerländer AG, Aarau, 47-61; LE GENDRE (1891), 503; DIEULAFOY, J. (1904), 350; DAMSCH, O. (s.a.): "Enfermedades de los músculos, huesos y articulaciones", en: EBSTEIN, W.; SCHWALBE, J. y col: Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica, tomo III, segunda edición completamente modificada, José Espasa e Hijos, Editores, Barcelona, 1032; MARINESCO, M.G. (1924), 472-474; LAFFITTE y MAY (1928), 831; GUDZENT, F. (1929), 213-219, ASSMANN, H. (1945), 832; STEINBROCKER, O. (1946), 12; BACH, T.F. et al (1949), 98-100; DUTHIE, J.J.R. and DAVIDSON, L.S.P. (1957), 184-185; POLLEY, H.F. and BICKEL, W.H. (1951): "Punch biopsy of synovial membrane", Annals of the Rheumatic Diseases, 10, 277-287; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954), 697c.

52. MARAÑÓN, G. (1934d), 182 y 184.

53. SPACKMAN, E.W.; BACH, T.F.; SCULL, C.W. and PEMBERTON, R. (1941): "Complete Roentgen Ray Studies of the Gastro-Intestinal Tract in 400 Arthritics ", The

American Journal of the Medical Sciences, 202, 68-77.

54. GUDZENT, F. (1929), 213, 217, 242; MARAÑÓN, G. (1934a), 121-126; JIMÉNEZ DIAZ, C. (1939), 544-546.

55. MARAÑÓN, G. (1951a), 148; MARAÑÓN, G. (1961), 432; FLETCHER, E. and ROWLEY, K.A. (1952): "The radiological features of rheumatoid arthritis", British Journal & Radiology, 25, 282-296; FORESTIER, J.; ARLET, J. et JACQUELINE, F. (1954): "L'atteinte des hanches dans la polyarthrite chronique évolutive de l'adulte", Revue du Rhumatisme, Mal Osteoartric, 21, 304-310; FORESTIER, J.; JACQUELINE, F. et CANET, L. (1952): "Aspects radiologiques des poignets et des mains dans les poliartroses chroniques de l'adulte et de la spondylarthrite ankylosante", J.Radiol.Electrol., 33, 341-349; KELLGREN, J.H. and LAWRENCE, J.S. (1957): "Radiological assesment of rheumatoid arthritis", Annals of the Rheumatic Diseases, 16, 484-493.

56. MARAÑÓN, G. (1934a), 130; ROPES, M.W.; BENNETT, G.A.; COBB, S.; JACOX, R. and JESSAR, R.A. (1957): "Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis", Bull.Rheum.Dis., 7, 121, también en Annals of the Rheumatic Diseases, 16, 118, 1957; ROPES, M.W. et al (1958): "1958. Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis", Bull.Rheum.Dis., 9, 175-176; ANONYME (1959): "A Committee of the American Rheumatism Association 1958. Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis", Arthritis Rheum., 2, 16-20.

57. BESNIER, E. (1877), 694-695; DIEULAFOY (1904), 350; UMBER, F. (1928): "La gota", capítulo VIII, en: UMBER, F.: Enfermedades de la nutrición, primera edición castellana traducida de la 3ª edición alemana, Casa A. Barreiro y Ramos S.A.,

Montevideo, 477 y 480; MARINESCO, M.G. (1924), 495-497; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939), 543; DAMSCH, O. (s.a.), 1037; STEINBROCKER, O. (1946), 36; VELA GUILLÉN, R. (1952), 17-19.

58. MARAÑÓN, G. (1934d), 180; MARAÑÓN, G. (1951a), 145-146, 149 y 151; MARAÑÓN, G. (1961), 432.

59. MARINESCO, M.G. (1924), 497; DAMSCH, O. (s.a.), 1038; STEINBROCKER, O. (1946), 65; GUDZENT, F. (1929), 244, 246-248; ELKINTON, J.R.; HUNT Jr., A.D.; GODFREY, L.; McCRORY, W.W.; ROGERSON, A.G. and STOKES Jr., J. (1949): "Effects of pituitary adrenocorticotropic hormone (ACTH) therapy", J.A.M.A., 141, 18, dec. 31, 1273-1279; DUTHIE, J.J.R. and DAVIDSON, L.S.P. (1957), 202-203; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954), 692-695a.

60. MARAÑÓN, G. (1934a), 128-129.

61. LE GENDRE (1891), 509; DIEULAFOY (1904), 350; GUDZENT, F. (1929), 223; STONE, K. (1947): Diseases of the joints and rheumatism, William Heinemann. Medical Books, Ltd., London, 116.

62. LÓPEZ VIDRIERO, E. y FERNÁNDEZ y FERNANDES, M. (1951): "Un caso de poliartritis crónica progresiva y dermatitis exfoliativa, tratada con cortisona", Boletín del Instituto de Patología Médica, VI, 11, 205-207; ROTÉS QUEROL, J. y LIENCE, E. (1962): "Acciones secundarias de los diversos corticosteroides. Estudio comparativo", Medicamenta, año XX, tomo XXXVII, núm. 379, 266-269, extracto de Medicamenta, publicaciones del Instituto Farmacológico Latino, S.A., Madrid, 3-6.

63. MARAÑÓN, G. (1951a), 159; RAGAN (1949), 126; HOCHREIN, M. (1958): "Clínica del reumatismo infeccioso. Diagnóstico y tratamiento", capítulo 4, en: HOCHREIN, M. y col: Enfermedades reumáticas. Su origen y tratamiento, segunda edición completamente reformada, Talleres tipográficos de la Editorial ESPASA-CALPE, S.A., Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 93.

64. BAZIN (1877), 358; LE GENDRE (1891), 510-515.

65. BACH, T.F. (1949b): "Tratamiento de las artritis reumatoides", IX, en: BACH, T.F. y col: Artritis y enfermedades afines, R.A.D.A.R., Madrid, 145; ANONYME (1949): "Cobra venom for rheumatoid arthritis", J.A.M.A., 139, 8, 553; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 997.

66. LÓPEZ PIÑERO, J.M.; FRESQUET FEBRER, J.L.; LÓPEZ TERRADA, M.L. y PARDO TOMÁS, J. (1992): Medicinas, drogas y alimentos vegetales del nuevo mundo. Textos e imágenes españolas que los introdujeron en Europa, Ministerio de Sanidad y Consumo, Neografis, S.L., Madrid, 153, 170 y 173; MONARDES, N. (1989): La Historia Medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales (1565-1574), Edita Ministerio de Sanidad y Consumo, Imprime Neografis, S.L., Madrid, 49, 60, 155, 258 y 259; LORENZO VELÁZQUEZ, B. (1976): "Bromatoterapia", en: LORENZO VELÁZQUEZ, B. y col: Farmacología y su proyección a la clínica, decimotercera edición, Editorial Oteo, Villena, Artes Gráficas, Madrid, 1192; MEYERDING, H.W. (1931): "Surgical treatment of chronic arthritis", J.A.M.A., 97, 11, sept. 12, 751-757, read before the Section on Orthopedic Surgery at the Eighty-Second Annual Session of the American Medical Association, Philadelphia, June 11, 1931; HAYDU, G. (1949), 3; GROTE, L.R. (1958): "Tratamiento dietético del reumatismo", 13, en: HOCHREIN, M.: Enfermedades reumáticas. Su origen y tratamiento, segunda edición, completamente reformada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid,

313 y 316; BACH, T.F. (1949c): "Enfermedades de las articulaciones que simulan artritis", XVII, en: BACH, T.F. y col: Artritis y enfermedades afines, R.A.D.A.R., Madrid, 282; DUTHIE, J.J.R. and DAVIDSON, L.S.P. (1957), 205.

67. LALESQUE, F. (s.a.,a): "Climatoterapia", en: GILBERT, A.; CARNOT, P. y col: Crenoterapia. Climatoterapia., Talasoterapia, tomo VIII, Salvat y C^a, S. en C., Editores, Barcelona, 563-564; LALESQUE, F. (s.a.,b): "Talasoterapia", en: GILBERT, A.; CARNOT, P. y col: Crenoterapia. Climatoterapia. Talasoterapia, tomo VIII, Salvat y C^a, S. en C., Editores, Barcelona, 657; STEINBROCKER, O. (1946), 44; RAGAN (1949), 124-127; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 988.

68. FRANKENHÄUSER, F. (1912): "Climatoterapia, Talasoterapia y Balneoterapia", capítulo IV, en: KRAUSE, P.; GARRÉ, C. y col: Tratado de terapéutica general y aplicada para médicos y estudiantes, tomo I, Manuel Marín, Editor, Sociedad Anónima La Neotipia, Barcelona, 359; WINTERNITZ, H. y MACHOL, A. (1914): "Tratamiento de las enfermedades de los órganos de los movimientos", capítulo VI, en: KRAUSE, P.; GARRÉ, C. y col: Tratado de terapéutica general y aplicada para médicos y estudiantes, tomo III, Manuel Marín, Editor, Sociedad Anónima La Neotipia, Barcelona, 496 y 498; LANDOUZY, L. y CARNOT, P. (s.a.): "Indicaciones y contraindicaciones clínicas de las curas crenoclimáticas", en: GILBERT, A.; CARNOT, P. y cols.: Crenoterapia. Climatoterapia, Talasoterapia, VIII, Salvat y C^a, S. en C., Editores, Barcelona, 692-694; CAMALEÑO, G. (1920): "Reumatismo crónico y su tratamiento hidromineral", Anales de la Sociedad Española de Hidrología Médica, tomo XXXI, 4, 75-78; CAMALEÑO, G. (1920): "Reumatismo crónico y su tratamiento hidromineral. (Conclusión)", Anales de la Sociedad Española de Hidrología Médica, XXXI, 5, 107-114; GARCÍA VIÑALS, J. (1926): Climatología e hidrología, Casa Editorial Bailly Baillere, S.A., Madrid, 63; LUENGO TAPIA, M. (1932): Prontuario manual alfabético de Hidrología Médica para uso del médico práctico, Imprenta Editorial Gambón, Zaragoza, 9-10 y 37; de la VEGA y LOMBAN, J.F. (1946):

Hidrología y materia biológica. Lecciones adaptadas al programa de las oposiciones a médicos hidrólogos, lección XIII, primera parte, Imprenta Juan Bravo, 3, Madrid, 193; de la VEGA y LOMBAN, J.F. (1954): Memoria sobre las aguas sulfuroso-fluoruradas sódicas, frías y radioactivas de San Juan de Guitiriz (Lugo), Imprenta Moret, La Coruña, 49; MANZANEQUE, M. (1927): "Terapéutica crenoterápica de las dermatosis", en: VARIOS AUTORES: Guía oficial de los establecimientos balnearios y aguas medicinales de España, S.A. Editorial y de Publicidad Rudolf Mosse, Madrid, 31; VILA BARBERÁ (1927): "Las aguas medicinales naturales en las enfermedades de la nutrición", en: Guía oficial de los establecimientos balnearios y aguas medicinales de España, S.A. Editorial y de Publicidad Rudolf Mosse, Madrid-Barcelona, 52; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 997; HOLLANDER, J.L. (1956): "Crenoterapia", capítulo XXIV, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A. Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 485, 488 y 489; SAN ROMÁN, J.; GRINDA y CASTILLO OJUGAS (1959), 331-338; SAN ROMÁN y ROUYER, J. de (1959): "Las aguas minero-medicinales y los peloides en el tratamiento del reumatismo", Anales Hispano-Americanos de Hidrología Médica, tomo III, 1957-1958, Industrias Gráficas España, S.L., Madrid, 297-316; MARAÑÓN, G. (1951a), 157; AGUIRRE DE CARCER, A. (1952): "Conquistas modernas en Terapéutica hidromineral", Boletín Español de Hidrología Médica y Climatología, volumen III, número 8, enero-marzo, 11-16; ALBASANZ GALLAN, J.L. (1964): "La balneoterapia en el reumatismo", Boletín de la Sociedad Española de Hidrología Médica, tercera época, volumen III, número 8, octubre, 3-13; BENITO LANDA, T. de (1942): Climatología e Hidrología Médicas, tomo II, capítulo XX, imprenta de J. Cosano, Madrid, 443; CASTILLO DE LUCAS, A. (1946): "Indicaciones hidroclimáticas", en: Guía Oficial de los balnearios y aguas minero-medicinales de España. 1946-1947, editada por la Asociación Nacional de la Propiedad Balnearia, Imp. Gráficas Madrileñas, Madrid, 19-64; CASTILLO DE LUCAS (1948): "Los balnearios españoles y sus indicaciones climáticas", en: Guía Oficial de los balnearios y aguas minero-medicinales de España 1948-1949, editada por la Asociación Nacional de la Propiedad Balnearia, Gráficas Potenciano, Madrid, 16-26; OLIVEROS ÁLVAREZ, J. (1951): "Tratamiento del reumatismo en el Balneario de Zújar",

Comunicación al II Congreso Hispano-Portugués de Hidrología, Boletín Español de Hidrología Médica y Climatología, II, 7, octubre-diciembre, 50; VELA GUILLÉN, R. (1952), 16-21; ROMERO, E. (1951): "Desde la balneoterapia a la cortisona y ACTH en el reumatismo", Boletín Español de Hidrología Médica y Climatología, II, 5, enero-marzo, 4-8; CASTILLO OJUGAS, A. (1955): "Crenoterapia de las artrosinovitis reumáticas monoarticulares", en: Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, II, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto Alfonso Limón Montero, Industrias Gráficas España, S.L., Madrid, 269-275.

69. MUNTANÉ, S.D. (1992): "Julius Wagner-Jauregg: Fiebre contra la locura", Minutos Menarini, ediciones Mayo, S.A., impresión Sorpama S.A., Barcelona, 179, abril, 9-11; LOSADA, M. y FRANCE, O. (1947): "Piretoterapia biológica en reumatismos inflamatorios", Revista Clínica Española, XXV, 5, 15 junio, 342-344; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1950a): "Un nuevo horizonte en el tratamiento de la artritis reumatoide", Ibys, VIII, 4, julio-agosto, 145-147, también publicado en 1950 en la Revista Clínica Española, XXXVII, 6, 410; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1950b): "Un nuevo horizonte en el tratamiento de la artritis reumatoide", Revista Clínica Española, XXXVII, 6, 30 junio, 410-411; GARRISON, F.H. (1966): Historia de la Medicina, cuarta edición, editorial Interamericana, S.A., México, 498; STEINBROCKER, O. (1946), 44; CROWE, H.W. (1921): "Vacunoterapia de la artritis reumatoidea", J.A.M.A., volumen 5, N° 2, enero 15, 135, el mismo artículo en 1920 en British Medical Journal, november 27, N° 3126, 2; JONES, N.W. (1921): "Resultados finales en el tratamiento del reumatismo crónico", J.A.M.A., E.E., 5, 1, 59, el mismo artículo en 1920 en Northwest Medicine, Seattle, 19, 11; GONZÁLEZ SUÁREZ (1951): "La vacunoterapia en la artritis reumatoide y dolencias afines", Gaceta Médica Española, XXV, VI, 220-222; CHABÁS, J. (1957a), 69; CHABÁS, J. (1957d): "Terapéutica del reuma. II", Gaceta Médica Española, XXXI, 12, diciembre, 454-459; MARAÑÓN, G. (1951a), 151; VANDER, A. (1958): Dolores. Reumatismo. Su curación, primera parte, Ediciones Dr. Vander, Imprenta Moderna, Barcelona, 11-12, 17 y 18; LEZAETA PÉREZ-COTAPOS, R. (1981): La salud por la naturaleza, tercera reimpression,

Editorial Pax-Mexico, Librería Carlos Cesarman, S.A., Impresora Galve, S.A., México, 353-355 y 359.

70. LASÈGUE, CH. (1856): "Du rhumatisme nouveau et de son traitement par l'iode", Arch. Gén. Méd., 8, 300-312; HIS, W. (1929), 108; BURKARDT, A. (1932): "Zur neueren Rheumatherapie: Kombinationstherapie von Schwefel und Jod", Münchener medizinische Wochenschrift, 11, 11 März, 417-420; STEINBROCKER, O. (1946), 57; BACH, T.F. (1949b), 145; DIEULAFOY, J. (1904), 351; HAYDU, G.G. (1949), s/n; DUTHIE, J.J.R. and DAVIDSON, L.S.P. (1957), 206; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954), 714.

71. MANQUAT, A. (1921): Tratado elemental de Terapéutica, tomo tercero, traducido de la séptima edición francesa, Casa Editorial P. Salvat, Barcelona, 88; HOCHREIN, M. (1958), 93; HOLBROOK, W.P. and HILL, D.F. (1934): "The Management of Atrophic Arthritis", J.A.M.A., 103, 23, dec. 8, 1802; STEINBROCKER, O. (1946), 38 y 57; RAGAN, Ch. (1949), 124-127; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 993; ANÓNIMO (1951): "Referatas: GRAUBARD, D.J. y PETERSON, M.C. (1949): Procaína en el tratamiento de la artritis, J.A.M.A., 141, 11, 12 de noviembre", Revista Clínica Española, XL, 3, 15 de febrero, 203; KEELE, K.D. (1948): "The pain chart", Lancet, 2, 6-8; DENTON, J.E. and BEECHER, H. (1949): "New analgesics. Methods in the clinical evaluation of new analgesics", J.A.M.A., 141, 1051-1057; BEECHER, H.K. (1957): "The measurement of pain", Pharmacol. Rev., 9, 59-209.

72. GOERKE, H. (1986): 3.000 años de Historia de la Medicina. De Hipócrates a la medicina bioquímica, Editorial Gustavo Gili, S.A., Impresión GRAFOS, S.A., Barcelona, 77; HOLBROOK, W.P. & HILL, D.F. (1934), 1802; HAYDU, G.G. (1949), s/n; RAGAN, Ch. (1949), 124-127; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M.

(1951), 993; ANÓNIMO (1951): "El mecanismo de acción de los salicilatos", Ibys, IX, 6, noviembre-diciembre, 201-203.

73. GIMENA, J., RODRÍGUEZ SAN PEDRO, J.M. y LLANOS, L. (1953): "La Butazolidina. Nuestra experiencia con este nuevo medicamento antirreumático", Boletín del Instituto de Patología Médica, VIII, 7, 129-136.

74. LEVI, L. et ROTHSCHILD, H. (1908), 46; DOMÍNGUEZ MORENO, B. (1989): "Marañón y las enfermedades infecciosas", Madrid Médico, 5, 13-15; DEBRAY, M. et LANTY, R. (1956): "Le traitement par voie artérielle de la polyarthrite chronique évolutive, après quelques années d'expérience", La Presse Médicale, 64, 1061-1064.

75. KOCH, R. (1890): "Über bakteriologische Forschung", Deutsche medizinische Wochenschrift, 16, 756-757; LEWY, F.M. und FREUND, R. (1926): "Die Behandlung des chronischen Infektes mit dem neuen Goldpräparat Solganal", Deutsche medizinische Wochenschrift, 52, 1857-1858; HEDENIUS, J. (1926): "Le traitement des polyarthrites septiques", Acta Medica Scandinavica, suppl. 16, 313-323; LANDE, K. (1927): "Die günstige Beeinflussung schleichender Dauerinfekte mit Solganal", Münchener medizinische Wochenschrift, 74, 1132-1134; FORESTIER, M.J. (1929): "La chrysothérapie dans les rhumatismes chroniques", Bull. et mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 8, 323-327; ZIMMER, A. (1930): Die Behandlung der rheumatischen Krankheiten, Sicher's Med. Buchhandlung, Leipzig, 268; FELDT, A.; SCHOELLER, W.; BORGWARDT, E. und ALLARDT, H. (1930): "Der heutige Stand der Goldtherapie", Die Medizinische Welt, 4, 437-440; SLOT, G. and DEVILLE, P.M. (1934): "Gold treatment of arthritis and rheumatism", Lancet, I, 73-76; BUCKLEY, CH.W. (1934): "The causes and treatment of arthritis", British Medical Journal, I, 469-473; FORESTIER, J. (1931), 735-739; ANÓNIMO (1933): "Trabajos analizados: COSTE, F. y BOURDERON, J. (1932): *Sobre la utilidad de los controles*

hematológicos de los reumatismos tratados por oro, Paris Médical, num. 49", Archivos de Medicina Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, núm. 15, 15 abril, 447-448; MARAÑÓN, G. (1934e): "Revista de libros: COSTE, F. (1933): Traitement du rhumatisme chronique des jointures, Paris", Anales de Medicina Interna, tomo III, abril, número 4, 382; MARAÑÓN (1934f): "Poliartritis crónica anquilosante, tratada por el oro", La Medicina Ibero, XXVIII, I, 26 mayo, 699-700; MARAÑÓN, G. (1934g): "Tratamiento de los reumatismos", lección undécima, en: MARAÑÓN, G.: Once lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 238-239.

76. FORESTIER, J. (1931), 735-739; FORESTIER, M.J. (1934): "Gold salts in rheumatoid arthritis", Lancet, II, 646-648; FORESTIER, M.J. (1935): "Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. The results of six years experience", The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 20, 827-840; PEMBERTON, H.S. (1935): "One hundred cases of chronic arthritis treated by gold", Lancet, I, 1037-1038; OREN, H. (1936): "Arthritis and its treatment with gold salts", J. Med. Soc. New Jersey, 23, 591-599; SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954), 702 et 704; ELLMAN, P.; LAWRENCE, J.S. and THORHOLD, G.P. (1940): "Goldtherapy in rheumatoid arthritis", British Medical Journal, 11, 312-319; WAINE, H.; BAKER, F. and METTIER, S.R. (1947): "Controlled evaluation of gold therapy in rheumatoid arthritis", California Med., 66, 295-301; BACH, T.F. (1949d): "La crisoterapia en el tratamiento de las artritis crónicas", XXVI, en: BACH, T.F. y col: Artritis y enfermedades afines, R.A.D.A.R., Madrid, 469, 476 y 477; ADAMS, C.H. and CECIL, R.L. (1950): "Gold therapy in early rheumatoid arthritis", Annals of Internal Medicine, 33, 163-173; ANONYME (1960): "Empire Rheumatism Council: Gold therapy in rheumatoid arthritis", Annals of the Rheumatic Diseases, 19, 95; ANONYME (1961): "Empire Rheumatism Council. Gold therapy in rheumatoid arthritis. Final report of a multicenter controlled trial", Annals of the Rheumatic Diseases, 20, 315; FRASER, T.N. (1945): "Gold treatment in rheumatoid arthritis", Annals of the Rheumatic Diseases, 4, 71-75; ANONYME (1949): "Current Medical Literature: EDSTRÖM, G. (1948): Chrysotherapy and Its "Toxic" Reactions in Rheumatoid Arthritis, Acta Medica Scandinavica, 131,

oct. 30, 571-612", J.A.M.A., 139, 13, march 26, 886-887; ANONYME (1949): "Current Medical Literature: COHEN, A.; DUBBS, A.W. and GOLDMAN, J. (1948): *Rheumatoid Arthritis: 475 Cases Treated with 721 Courses of Gold*, Pennsylvania Medical Journal, 52, oct., 35-38", J.A.M.A., 139, 9, 607; RAGAN, Ch. (1949), 124-127; STONE, K. (1947), 120-121; PERSELLIN, R.H.; SMILEY, J.D. and ZIFF, M. (1963): "Mechanism of action of gold salts", Arthritis Rheum., 6, 787-788; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 990.

77. MANQUAT, A. (1921), 533; BURBANK, R. (1932), 1493; MARAÑÓN, G. (1930), 59-62.

78. HAYDU, G.G. (1949), s/n; BACH, T.F. (1949b), 129; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 994-995.

79. REICHSTEIN, T. and SHOPPEE, C.W. (1943): "The hormones of the adrenal cortex", Vitamins and hormones, 1, 346; HENCH, P.S.; KENDALL, E.C.; SLOCUMB, C.H. and POLLEY, H.F. (1949): "The effect of an hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis: Preliminary report", Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 24, 181-188; HENCH, P.S. (1949): "The potential reversibility of rheumatoid arthritis", Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 24, 167-174; ELKINTON, J.R.; HUNT Jr., A.D.; GODFREY, L.; McCRORY, W.W.; ROGERSON, A.G. and STOKES Jr., J. (1949), 1273; MARKSON, D.E. (1949): "Prolonged treatment of rheumatoid arthritis with pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH)", J.A.M.A., 141, 7, oct. 15, 458-459; EDITORIAL (1949), 1274; RAGAN, Ch. (1949), 124-127; FREEMAN, H.; PINCUS, G.; JOHNSON, C.W.; BACHRACH, S.; McCABE, G.E. and MacGILPIN, H. (1950): "Therapeutic efficacy of delta-5-pregnenolone in rheumatoid arthritis", J.A.M.A., 142, 15, april 15, 1124-1128; ANÓNIMO (1951): "Bibliografía. Referatas: STOCK, J.P.P.

y McCLURE, E.C. (1950): *Pregnenolona en el tratamiento de la artritis reumatoide*, Lancet, 6621, 22 de julio", Revista Clínica Española, XLI, 5, 15 de junio, 367; ANÓNIMO (1951): "Referatas: ANÓNIMO (1950): *Epinefrina, pregnenolona y testosterona en el tratamiento de la artritis reumatoide*, J.A.M.A., 143, 4, 27 mayo", Revista Clínica Española, XLI, 6, 30 junio, 436-437; FREEMAN, H.; PINCUS, G.; BACHRACH, S.; JOHNSON, C.W.; McCABE, G.E. and MacGILPIN Jr., H.H. and al (1950): "Oral steroid medication in rheumatoid arthritis", The Journal of Clinical Endocrinology, X, 12, dec., 1523-1532.

80. JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1950b), 410-411; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1950a), 145-147; JIMÉNEZ DÍAZ, C.; MERCHANTE, A.; PERIANES, J.; LÓPEZ GARCÍA, E. y PUIG LEAL, J. (1950): "El tratamiento de las enfermedades de disreacción con las mostazas nitrogenadas: Fundamentos y resultados. I. Tratamiento de la artritis reumatoide", Ibys, VIII, 5, septiembre-octubre, 161-185.

81. ROMERO, E. (1951): "Desde la balneoterapia a la cortisona y ACTH en el reumatismo", Boletín Español de Hidrología Médica y Climatología, II, 5, enero-marzo, 4-8; MARAÑÓN, G. (1951a), 157-158; JIMÉNEZ QUESADA, M. (1951): Nuevas orientaciones en la Patología y Clínica Otorrinolaringológica, prólogo de G. Marañón, Artes Gráficas Faure (Oteiza), Madrid, 38; MARAÑÓN, G. (1953): "La Medicina en 1952. Realidades y errores", Gaceta Médica Española, año XXVII, núm. II, 301-P; MARAÑÓN, G. (1959), 348-355; CATOGGIO, P.M. (1951): "Cortisona y artritis reumatoide", Gaceta Médica Española, año XXV, núm. VI, 205-213; FREYBERG, R.H. (1956): "Corticotropina, cortisona e hidrocortisona", capítulo XVII, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, SALVAT EDITORES, S.A., imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 313.

82. MARAÑÓN, G. (1951a), 158-159.

83. ANÓNIMO (1951): "Bibliografía. Referatas: ALEXANDER, W.R.M. y DUTHIE, J.J.R. (1950): Progesterona en el tratamiento de la artritis reumatoide, Lancet, 6599, 18 de febrero", Revista Clínica Española, XL, 1, 15 de enero, 67; ANÓNIMO (1951): "Bibliografía. Referatas: KYLE, L.H. and CRAIN, D.C. (1950): Efectos clínicos y metabólicos de la progesterona y anhidrohidroxiprogesterona en la artritis reumatoide, Annals of Internal Medicine, 32, 5", Revista Clínica Española, XL, 3, 15 febrero, 202; ANÓNIMO (1950), 436-437; LANSBURY, J. (b) (1956), 530.

84. FREEDMAN et BACH, F. (1952): "Mepacrine and rheumatoid arthritis", Lancet, II, 231; GOLDMAN, L.; COLE, D.P. and PRESTON, R.H. (1953): "Chloroquine diphosphatus in treatment of discoid lupus erythematosus", J.A.M.A., 152, 1428; LACAPÈRE, J.; MONIER, H. et VIAL, G. (1954): "Essai de traitement des rhumatismes inflammatoires par un antimalarique de synthèse dérivé de la quinoléine", Revue du Rhumatisme, 21, 389-395; FORESTIER, J. et CERTONCINY, A. (1954): "Essai de traitement des rhumatismes inflammatoires par les antimalariques de synthèse", Revue du Rhumatisme, 21, 395-399.

85. JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1950a), 145-147; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1950b), 410-411; JIMÉNEZ DÍAZ, C.; MERCHANTE, A.; PERIANES, J.; LÓPEZ GARCÍA, E. y PUIG LEAL, J. (1950), 161-185; JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1951): "Treatment of dysreaction diseases with nitrogen mustard", Annals of the Rheumatic Diseases, 2, 144-152; MARAÑÓN, G. (1951a), 158-159; DEUTSCH, H.F. and MORTON, J.I. (1957): "Dissociation of human serum macroglobulin", Science, 125, 600-605; RITZMAN, S.E.; COLEMAN, S.L. and LEVIN, W.C. (1959): "The modification of a macryogelglobulin by penicillin, penicillamine and cysteamine", The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 54, 938; BLOCH, M.S., PRASAD, A., ANASTASI, M. y BRIGGS, B.R. (1960): "Serum protein changes in Waldenstrom's macroglobulinemia during administration of a low mol weight thiol (penicillamine)", The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 56, 212-217; JAFFÉ, I.A. (1962): "Intra-articular dissociation of the

rheumatoid factor", The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 60, 409-421; JAFFÉ, I.A. (1965): "The effects of penicillamin on the laboratory parameters in rheumatoid arthritis", Arthritis Rheum., 8, 1064-1079.

86. MIGNON, A. (1900): "Synovectomie du genou", Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp., Paris, 26, 1113-1115; SWETT, P.P. (1939): "The use of synovectomy in chronic arthritis", N.Y.State J.Med., 39, 2125-2131; WINTERNITZ, H. y MACHOL, A. (1914), 555; GONZÁLEZ AGUILAR, J. (1930): "Septicemia de origen oral y artritis deformante", Anales de la Casa de Salud Valdecilla, tomo 1, sesión del 6 de marzo, 124; STEINBROCKER, O. (1946), 38; MEYERDING, H.W. (1931), 751-753; SWENSSON, A. et REIS, G. von (1950): "Les injections intra-articulaires d'acide osmique dans les affections douloureuses", La Semaine des Hôpitaux de Paris, 65, 3354; BERGLÖF, F.E. (1959): "Osmic acid in arthritis therapy", Acta Rheum. Scand., 5, 70-74; WILSON, Ph. (1929): "Posterior Capsuloplasty in Certain Flexion Contractures of the Knee", J.Bone and Joint Surg., 11 (1), 40-50.

87. LERICHE, R. (1930): "Recherches sur le role de l'innervation sensitive des articulations et de leur appareil ligamentaire dans la physiologie pathologique articulaire", La Presse Médicale, 25, 26 Mars, 417-418; LERICHE, R. (1932): "L'avenir et la signification de la chirurgie des parathyroïdes", La Presse Médicale, 58, 20 juillet, 1133-1136; BARCELÓ, P. (1942): Tratamiento de los reumatismos, Talleres Gráficos de Relieves Basa y Pagés, S.A., Barcelona, 32; LERICHE, R. et JUNG, A. (1933): "Essais de traitement de la polyarthrite chronique par des opérations sympathiques résultats de deux ans et demi et d'un an", La Presse Médicale, 4, 14 janvier, 66-68; LERICHE, R. (1948): "De la thymectomie avec parathyroïdectomie dans la polyarthrite ankylosante", La Presse Médicale, 56, 437; LIÈVRE, J.A. et LÉGER, L. (1950): "Guérison soudaine d'une polyarthrite chronique inflammatoire après énérvation sinu-carotidienne", Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp. Paris, 101, 1142; GIMENA, J., GALLEGO, M. y MERCHÁN, M. (1952): "La denervación del seno carotídeo en

la artritis reumatoide", Boletín del Instituto de Patología Médica, VII, 1, 1-6; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 998.

88. BURBANK, R. (1932), 1493; OBER, F.R. and GREEN, W.T. (1934): "The Care of the Joints in Chronic Proliferative Arthritis of Children", J.A.M.A., 103, 23, dec. 8, 1801-1802, American Association for the Study and Control of Rheumatic Diseases, Third Conference on Rheumatic Diseases, First Annual Meeting, held at Cleveland, June 11, 1934; BARCELÓ, P. (1942), 14; HOCHREIN, M. (1958), 92; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 988; STEINBROCKER, O. (1946), 44.

89. MARAÑÓN, G. (1934a), 133 y 138; MARAÑÓN, G. (1951a), 155 y 156.

90. KRAUSE, P. (1914): "Roentgenerapia", capítulo IV, en: KRAUSE, P.; GARRÉ, C. y col: Tratado de Terapéutica General y Aplicada, tomo II, Manuel Marín, Editor. Sociedad Anónima La Neotipia, Barcelona, 247; ANÓNIMO (1942): "Referatas: SMYTH, C.J.; FREYBERG, R.H. and LAMPE, I. (1941): Roentgenerapia de la artritis reumatoide de la columna vertebral, J.A.M.A., 117, 10, sept. 6", Revista Clínica Española, IV, 6, 30 marzo, 456; STEINBROCKER, O. (1946), 38 y 58; BACH, T.F. (1949b), 129, 337 y 417; HOCHREIN, M. (1958), 92-93 y 98; BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951), 992 y 997; BAZIN (1877), 358; LE GENDRE (1891), 515; DIEULAFOY, J. (1904), 351; LAFFITTE y MAY (1928), 840 y 841; HIS, W. (1929), 109; BURBANK, R. (1932), 1493; HOLBROOK, W.P. & HILL, D.F. (1934), 1802; BARCELÓ, P. (1942), 31; RAGAN, Ch. (1949), 124-127; DUTHIE, J.J.R. and DAVIDSON, L.S.P. (1957), 226 y 227.

APÉNDICE: OTRAS APORTACIONES:

Los trabajos de Marañón no se limitan a estudiar las afecciones reumáticas descritas, sino que también abarcan otras enfermedades reumatológicas y patologías de diversos órganos, aparatos y sistemas, con manifestaciones clínicas locomotoras, así como estudios sobre trastornos de las glándulas de secreción interna, endocrinometabólicos, malformaciones congénitas y adquiridas, enfermedades infectofocales, etc., imbricados directa o indirectamente con la patología reumatológica o con trastornos osteomioligamentosos, cuyas referencias bibliográficas se exponen a continuación.

Estas citas y referencias, mayoritariamente excluidas de la bibliografía de la tesis, se refieren a trabajos realizados por Marañón solo o en colaboración, y a sus intervenciones en sesiones clínicas especialmente en el Instituto de Patología Médica.

Atendiendo a este criterio, cabe hacer la siguiente agrupación de sus aportaciones.

I. REUMATOLÓGICAS:

MARAÑÓN, G. (1917): Una epidemia de tífus exantemático. (Madrid, 1916), Madrid, 38; también el mismo año como: "Una epidemia de tífus exantemático. (Madrid, 1916). Con algunas consideraciones sobre el estado actual de la clínica y profilaxia de esta enfermedad", El Siglo Médico, año sesenta y cuatro, número 3331, 766-768; número 3332, 788-791 y número 3333, 808-812; ayudados en la realización del trabajo por los internos L. Hernández del Castillo y L. Olavarrieta; también como separata, Establecimiento Tipográfico Enrique Teodoro, Madrid. Opina que cada epidemia tiene sus complicaciones peculiares, citando casos de reumatismo leve (789).

MARAÑÓN, G. (1923): "Contribución al estudio de algunos síndromes

infecciosos de etiología desconocida", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo X, nº 11, 457-487. Incluye entre las enfermedades infecciosas de etiología oscura, la fiebre reumática (458). Considera que la endocarditis lenta maligna de Schottmüller cursa con febrícula y en ocasiones con artralgias y/o artritis que pueden remedar una sintomatología gripal, pudiendo asentar la infección estreptocócica sobre válvulas sanas o lesivas (reumatismo poliarticular) (480-481).

MARAÑÓN, G. (1923): "El reumatismo de origen dentario", El Siglo Médico, año LXX, tomo 71, núm. 3614, 249-253; también en La Medicina Ibero, año VII, número 280, tomo XVII, volumen I, el 17 de marzo de 1923, 228-231.

(Comunicación a la Real Academia Nacional de Medicina, el 24 de febrero de 1923, bajo la presidencia del Dr. Cortezo).

MARAÑÓN, G. (1924): "Consideraciones sobre un caso de leucemia linfoide", publicados en Archivos de Cardiología y Hematología, volumen V, nº 10, 341-348.

MARAÑÓN, G.; COMAS, R. y JIMENA, J. (1927): "Comentarios y estadísticas sobre sífilis y patología interna", El Siglo Médico, año LXXIV, tomo 80, 1º de octubre, 317-322. Se cita la existencia de sífilis en pacientes gotosos, artríticos, espondilósicos, etc.

MARAÑÓN, G. (1927): "Tres casos de fiebre de origen dentario" , Anales de la Academia Médico-Quirúrgica Española, tomo XIV, entrega 5ª, curso académico 1926-1927, 264-271. (Décima sesión científica 27 diciembre 1926); también el mismo año en La Odontología, volumen XXXVI, número 4, 196-200.

MARAÑÓN (1927): "Asociación de retracción de la aponeurosis palmar con esclerodermia y asfixia local de las extremidades", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, curso 1926-27, imprenta Viuda e Hijos de Jaime Ratés, Madrid, 133. (29ª sesión, 11 de junio de 1927).

PARDO (1929): "Un nuevo caso de esclerodermia con retracción de la aponeurosis palmar", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año III, 1927-28, Ruiz Hermanos, editores. Tipografía Artística Cervantes, Madrid, 151-153. (sesión del 21 de abril de 1928). Marañón participa en la discusión del caso refutando la hipótesis etiopatogénica de la enfermedad, comunicando que los casos de esclerodermia y retracción de la aponeurosis palmar que ha tratado con tiroidina han resultado negativos (153).

LAMELAS (1929): "Artritis gonocócica tratada por la vacuna específica", en: Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año III, 1927-28, Ruiz Hermanos, editores. Tipografía Artística Cervantes, Madrid, 180-182. (Sesión del 19 de mayo de 1928). Interviene Marañón diciendo:

"Son mucho más frecuentes de lo que se cree las poliartritis, las septicemias y otras complicaciones gonocócicas. Los médicos solemos pensar sólo en la blenorragia cuando hay supuración genital y artropatías aisladas típicas. En realidad, los casos son mucho más numerosos de lo que se supone." (181-182)

MENA y SÁNCHEZ (1929): "Un caso de sacralización de la quinta vértebra lumbar", La Medicina Ibera, año XIII, número 631, tomo XXV, volumen II, 14 de diciembre, 649-650. (Sesión clínica del día 16 de noviembre de 1929, celebrada en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, Hospital General de Madrid, con

intervención de Marañón).

JIMENA (1929): "Poliartritis séptica de foco colecistítico", La Medicina Ibera, año XIII, número 593, tomo XXIV, volumen I, 381-382. Con la intervención de Gregorio Marañón atribuyendo importancia a esta circunstancia infecciosa focal, recomendando la colecistectomía, y la vigilancia dirigida a descartar la posible existencia de un foco secundario.

ANÓNIMO (1929): "El Dr. Gregorio Marañón pronunció en Bilbao una conferencia sobre Medicina", La Nación, 19 de julio de 1929, s/n. Destaca los efectos beneficiosos de la crenoterapia en los gotosos, por la regulación de los trastornos digestivos y renales.

MENA y VÁZQUEZ (1930): "Tres casos de espondilitis rizomélica", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año IV, 1928-1929, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.), Madrid, 105-107. (XII Sesión celebrada en el Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, el 29 de diciembre de 1928; con intervención de Marañón). También en 1929 en La Medicina Ibera, año XIII, número 587, tomo XXIV, volumen I, 180.

DÍAZ FLÓREZ (1930): "Casuística de fiebre recurrente", La Medicina Ibera, año XIV, número 647, tomo XXV, volumen I, 5 de abril, 454-455. (Sesión celebrada en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, en el Hospital General de Madrid, el 22 de febrero de 1930). Marañón afirma que la fiebre recurrente española, producida por la espiroqueta *hispanicus*, que entre otros síntomas cursa con mialgias, es mucho más frecuente en España de lo que se cree (455).

MARAÑÓN (1930): "Traumatismo vertebral y neurosífilis", La Medicina Ibero, año XIV, tomo XXIV, volumen II, Núm. 663, 106; también en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXIII, número 4, año XI, número 477, 89-90. (Sesión clínica celebrada el 31 de mayo de 1930, en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, del Hospital General de Madrid). Presenta el caso clínico de un hombre afecto de sífilis latente, con fijación medular, manifestada clínicamente por un traumatismo cervical.

MUNUERA (1930): "Un caso de absceso vertebral", Gaceta Médica Española, V, 50, noviembre, 88-89. (Sesión clínica celebrada el día 11 de octubre de 1930, en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón); también en 1930 en La Medicina Ibero, año XIV, tomo XXIV, volumen II, núm. 677, 463-464. En la discusión Marañón hace hincapié en lo siguiente:

"necesidad de observar con todo cuidado las radiografías, pues en este enfermo fué dada como normal una en que -con cuidado observada- se apreciaban lesiones de decalcificación en tres vértebras y destrucción de los cartílagos intervertebrales correspondientes. Los dedos en palillo de tambor nos hicieron pensar en un foco supuratorio, que la radiografía confirmó."(89)

RODA y RAGUZ (1930): "Un caso de osteomalacia con ciática doble", La Medicina Ibero, año XIV, número 653, tomo XXV, volumen I, 17 mayo, 671-672. (Sesión clínica del día 28 de marzo de 1930, celebrada en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, Hospital General de Madrid), con intervención de Marañón.

LÓPEZ MORALES, J.S. (1931): "Periarteritis nudosa", La Medicina

Ibera, año XV, tomo XXV, volumen II, número 736, 774-775. (Sesión clínica del día 17 de octubre de 1931, celebrada en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón); con intervención de Marañón.

MARAÑÓN, G. (1932): "Espina orgánica y espina humoral", Gaceta Médica Española, VII, 73, 35. (Sesión de la Academia Médico-Quirúrgica Española, 30 de mayo 1932); con este mismo título dio una conferencia en el Colegio de Médicos de Madrid en 1930:

"El agente causal de las artropatías puede ser traumático infeccioso; pero, indudablemente, la articulación afectada se encontraba ya lesionada previamente. Existiría, por lo tanto, una espina de fijación que, por lo general, es traumática. A esta espina de fijación se une, para producir la artropatía, la causa artropatogénica humoral (gota) o infecciosa." (35)

MARAÑÓN, G. et WEIL, M.P. (1932): "Polyarthrite infectieuse et diverticule oesophagien", Nutrition (Annales Cliniques-Biologiques-Thérapeutiques), G. Doin & Cie. Editeurs Paris, tome II, n° 2, 161-168.

MARAÑÓN y MARTÍNEZ DÍAZ (1932): "Malformación de la columna cervical y pseudorreuma", La Medicina Ibera, año XVII, número 814, tomo XXVIII, volumen I, 865.

MARAÑÓN, G. (1933): "Concepto del reumatismo", sin más datos. (Conferencia en el Colegio de Médicos de Toledo, dada en abril de 1933).

MARAÑÓN, G. (1933): "Puntos de vista actuales sobre el tratamiento del reumatismo", sin más datos. (Conferencia en el Colegio de Médicos de Segovia, dada en septiembre de 1933).

MARAÑÓN, G. (1933): "El problema del reumatismo crónico", La Medicina Ibero, tomo XXVII, volumen 2, 714-715.

MARAÑÓN, G. (1933): "El problema del reumatismo muscular", Anales de Medicina Interna, tomo II, número I, 85-93; trabajo en el Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid:

"llamamos "reumatismo muscular" a estados dolorosos de un músculo o grupo de músculos que dura, por lo común, de dos a ocho días, a veces dos o más semanas, con gran sensibilidad a la presión y a los movimientos, con inmovilización consecutiva de los sectores dependientes del grupo muscular, sin fiebre o con ligera febrícula."
(86)

Destaca la aparición de estados clínicos consistentes en dolor de espalda y hombros, tortícolis y lumbago; y relaciona la etiopatogenia de estos procesos con portadores de focos sépticos o con infecciones generales, gota, enfriamientos, traumatismos, destacando la intervención de factores desconocidos, amén de la predisposición constitucional (86-87).

Realiza un estudio semiológico de las durezas musculares (nódulos fibrosos, miogelosis, hipertonia muscular o durezas de tensión y edemas localizados)
(88).

"Los músculos duelen, se contraen y ofrecen toda la sintomatología del llamado "reumatismo muscular" por causas muy diversas y que, por tanto, el reumatismo muscular, como el reumatismo articular, es un síndrome complejo, determinado por varias etiologías." "El llamado "reumatismo muscular" puede ser infeccioso, gotoso (o por otras alteraciones metabólicas), traumático o por enfriamiento. Esta es la división etiológica que nos parece fundamental y no la basada en las modificaciones patológicas - fibrositis, gelosis, contractura, etc. -, cuya falacia e inconstancia ya hemos comentado."

En cuanto a la terapéutica, preconiza la causal y la sintomática (analgésicos, reposo, calor y masaje) (92).

PARDO, GÓMEZ ACEBO Y CONDE GARGOLLO (1934): "Sobre el pie plano hipertónico", Gaceta Médica Española, año VIII, nº 90, 354; con intervención de Marañón.

MARAÑÓN, G. (1934): "Síndromes dolorosos de los nervios (neuralgias y neuritis) en relación con el reumatismo", Anales de Medicina Interna, III, 7, 641-661.

MARAÑÓN, G. (1936): "Osteítis vertebral con espondilitis secundaria", El Siglo Médico, 97, 4293, 286-290; también en 1937, Problemas clínicos de los casos fáciles, I.

MARAÑÓN, G. (1936): "Nefrosis lipoidea", El Siglo Médico, tomo 97, nº 4295, 334-338; también en 1937, Problemas clínicos de los casos fáciles, III. Afirma que una misma etiología puede producir artritis (artropatías inflamatorias) y artrosis (artropatías degenerativas), y que ambos grupos no son entidades clínicas del todo

independientes (335). Por otra parte, dice no haber podido comprobar lesiones musculares atribuidas al frío (miogelosis, etc.) (337).

RICHET, CH.; MARAÑÓN, G.; PERGOLA, J. y GRAS, M. (1938): "Zona et rhumatisme vertébral chronique", Revista Argentina de Reumatología, año 3, n° 17, 1-3. Presentan la historia clínica de un anciano con zona en el primer y segundo ganglios lumbares, parálisis radicular del plexo lumbar y lesiones radiológicas evidentes de reumatismo vertebral latente; sugiriendo la hipótesis etiopatogénica irritativa de las raíces anteriores osteofitarias vertebrales, donde se fijaría el zona.

MARAÑÓN, G. y RICHET, Ch. (1938): "Muscles et glandes à sécrétion interne", La semaine des Hôpitaux de Paris, 14e année, numéro 8, 15 avril, 169-173. Recomiendan estudiar a fondo el sistema endocrino en los casos de afecciones musculares (173).

MARAÑÓN, G. (1939): "Le foyer septique biliaire dans la genèse des polyarthrites", Journal des Sciences Médicales de Lille, 57, 525.

MARAÑÓN, G.; RICHET, Ch. et PERGOLA, A. (1939): "Les atteintes musculaires au cours de l'infection gonococcique chronique", La Semaine des Hôpitaux de Paris, n° 4 (15^o anée Paris VI^o) 95-98. Los autores dicen que las afecciones de los miembros por infección gonocócica pueden ocasionar artritis, periartritis, sinovitis, tenositis, osteitis o queratosis cutánea, y en cuanto a las localizaciones musculares se describen dos formas (abscesos y atrofias). Comunican la observación de varios casos clínicos de gonococias con miopatías y síndrome anatomo-electro-clínico característico (fallos musculares con atrofia o esclerosis, lesiones evidentes anatómicamente e importantes elevaciones de la cronaxia):

- 1º Mujer con doble pie plano blenorragico, atrofia muscular generalizada difusa y degeneración colágena, con una radiología podálica consistente en debilitamiento del arco plantar, decalcificación importante, osteofitosis superior tarsal e inferior calcánea.
- 2º Hombre con dolores en torno a la rodilla izquierda, atrofia del cuádriceps crural e infiltración linfocitaria ligera, con decalcificación discreta de las extremidades óseas de la rodilla.
- 3º Mujer con reumatismo anquilosante en los cuatro miembros, dolores en articulaciones metacarpofalángicas de la mano derecha (2º a 4º dedos) y en la mano izquierda, además de mioesclerosis intensa.

Los autores terminan diciendo que el gonococo puede por sí solo afectar al músculo, recomendando tanto el tratamiento local de la gonococia (vacunas, antisépticos locales y sulfamidas) como el de la afectación muscular general (pireto-terapia química, biológica o física, masajes y mecanoterapia).

En la revista de Medicina Práctica de Zaragoza, publicó los siguientes artículos:

En 1945:

MARAÑÓN, G. y MUÑOZ LARRABIDE, (1945): "Sobre la espondilitis tuberculosa", Medicina Práctica, III, sesión clínica del día 23 de diciembre de 1945, 1201.

"Lesión degenerativa de disco intervertebral", III, 2236.

"El problema del reumatismo cardioarticular larvado y tardío", III, 1085.

FERNÁNDEZ IRUEGAS (1945): "Consideraciones sobre un caso de lesión degenerativa de disco intervertebral con protrusión posterior", Medicina Práctica, III, separata 2-5, con intervención de Marañón.

BRAVO y RODRIGO FERNÁNDEZ, (1945): "Contribución a la etiopatogenia de la osteodistrofia de Paget", Medicina Práctica, volumen III, 1424, s/n; sesión clínica del 3 de febrero de 1945, con intervención de Marañón.

Y en 1946:

"Miotonía y mixedema", IV, 27.

"Sobre dos casos de Síndrome de Klippel-Feil", IV, 131.

"Un caso de virilismo suprarrenal", IV, 103.

MUÑOYERRO y AGRASOT (1946): "Sobre dos casos del síndrome de Klippel-Feil", Medicina Práctica, IV, 131; separata.

MARAÑÓN, G. (1947): "Aftas y aftas recidivantes", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen II, nº 10, 211-214. Afirma:

"El síndrome de Behçet puede presentarse puro (aftas buco-genitales y lesión ocular) o asociarse con otros síntomas, principalmente de la piel: eritema nudoso, eritema maculoso, eritema polimorfo. A veces hay también trastornos nerviosos: cefalea, vértigos, raramente coma. O manifestaciones reumatoideas articulares o lumbálgicas. O epididimitis." (212).

Para terminar diciendo que deben agruparse todos los síndromes aftosos bajo una misma noción, la de aftosis, y en espera del conocimiento de la etiología, puede modificarse el terreno del enfermo, su estado de desnutrición, dispepsia, intoxicación, o los trastornos humorales por actividad sexual incorrecta (214).

MARAÑÓN, G. (1948): "Crítica de libros: VILASECA, J. y BARCELÓ,

P. (1946): Patología de las pequeñas articulaciones intervertebrales, Salvat, Barcelona", Boletín del Instituto de Patología Médica, III, 4, 85-86; también en las Obras Completas, tomo IV, 1132. Dice:

"La radiografía clásica nos había hecho ver claros muchos problemas de ese gran capítulo del reumatismo vertebral. Quedaba algo por saber, algo que no interpretábamos examinando los cuerpos vertebrales, los ligamentos, los discos. Las pequeñas líneas interarticulares solían escapar a nuestra pesquisa."

MARAÑÓN, G. (1951): "Reflexiones sobre la evolución de las ideas clínicas", Gaceta Médica Española, año XXV, número IV, 78P-81P. (Discurso contestando al de ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina del Dr. D. Jacinto Megías). Alude a las influencias hormonales en la aparición y evolución de infecciones reumáticas (81P).

CATOGGIO, P.M. (1951): "Cortisona y artritis reumatoide", Gaceta Médica Española, año, XXV, nº VI, 205-213; con intervención de Marañón.

MARAÑÓN, G. (1951): "Los accidentes agudos en la insuficiencia suprarrenal", en: VARIOS AUTORES: Fisiopatología y clínica de las glándulas suprarrenales, Editorial Paz Montalvo. Diana, Artes Gráficas, Madrid, 367. Presenta el caso clínico de un hombre con mal de Pott, tuberculosis suprarrenal bilateral y persistencia del timo.

MARAÑÓN, G. (1951): "Enfermedad de Paget. Caso clínico. Esquema de la historia Clínica. Diagnóstico diferencial de la osteoporosis primitiva tratamiento",

Apuntes de las Lecciones de la Cátedra de Endocrinología, tomados por Morros Sardá, Madrid, 127-131.

FERNÁNDEZ Y FERNANDES, M. y MARAÑÓN, G. (1952): "Un caso de síndrome de SJÖGREN, tratado con cortisona", Boletín de Instituto de Patología Médica, volumen VII, nº 1, 6-10; también el mismo año en Gaceta Médica Española, año XXVI, número V (308), mayo, 199-200. Los autores presentan el caso clínico de una mujer, y tras hacer una introducción histórico-conceptual, exponen la historia clínica y comentan ciertas hipótesis etiológicas, diciendo:

"Como es sabido, este síndrome se ha interpretado, según los autores, como un proceso infeccioso, o carencial (carencial total o hipovitamínico A o B), neurovegetativo o endocrino. Es posible que todos estos factores, en grados diferentes según los casos, intervengan en la génesis de la reacción tisular, inflamatoria, difusa, no sabemos exactamente de qué orden, que afecta al conjuntivo de diversos órganos, originando el síndrome. En nuestra enferma destaca: 1.º, la doble herencia reumática y la psoriasis del hermano; 2.º, una alteración hepática (urticaria e ictericia), que coincidió con la aparición de los síntomas salivales; 3.º, una fase de carencia, y 4.º, los antecedentes genitales (histerectomía-climaterio) y el bocio juvenil. Es lo verosímil que esta etiología múltiple sea la responsable en nuestro caso." (9)

Concluyen que la cortisona a dosis moderadas es efectiva en la terapéutica de los síntomas lagrimales, salivales y reumáticos (10).

MARAÑÓN, G. et GIMENA, J. (1954): "Maladie du collagène: Sclérodermie et son traitement avec l'A.C.T.H. et la cortisone", Les Annales d'Endocrinologie, tomo 15, nº 2, 106-115. Mencionan diversas enfermedades del colágeno, amén del lupus eritematoso sistémico y de la dermatomiositis, periarteritis nudosa, calcinosis, reumatismo poliarticular agudo, artritis reumatoide, endoarteritis

obliterante, nefritis aguda, enfermedad del suero y arteritis de la temporal. Y presentan dos casos clínicos, uno el de una mujer con esclerodermia difusa, esclerodactilia, crisis de Raynaud y erosión ósea digital, y otro el de otra paciente con esclerodermia, esclerodactilia y localizaciones viscerales respiratorio-digestivas, amén de artritis reumatoide, ambos con buena respuesta a la ACTH y a la cortisona.

Los autores opinan que sería mejor recurrir al término de degeneración que no al de enfermedad del colágeno, desechando la posibilidad de considerarla como una rama independiente de la patología (114).

MARAÑÓN, G. y POROVNE, F. (1954): "Sobre la miositis fibrosa progresiva", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen IX, nº4, 67-68; también el mismo año en la Gaceta Médica Española, año XXVIII, número 7 (334), julio, 269-270. Clasifican las afecciones musculares con un criterio etiológico-clínico, incluyendo el reumatismo muscular o fibrositis muscular reumática entre las inflamaciones musculares secundarias, y conceptuando la miositis fibrosa progresiva como la forma miopática más rara, relacionada patogénicamente con la esclerodermia, miositis osificante y paniculitis, y siendo susceptible de tratamiento con antibioterapia y hormonoterapia (tiroidea, estrogénica y corticosteroidea). Confeccionan la siguiente nosotaxia:

"a) Atrofias musculares: amiotrofias neurógenas y amiotrofias miopáticas. b) Trastornos del tono muscular: miotonía congénita, miotonía atrófica, miastenia, astenias musculares sintomáticas (endocrinas, etc.), parálisis familiar periódica; hipertonías primitivas y sintomáticas; espasmos musculares, tortícolis. c) Inflamaciones musculares secundarias: miositis no supurada, supurada y gangrenosa; tuberculosis muscular; triquinosis; reumatismo muscular (fibrositis muscular reumática), miogelosis. d) Miositis primitivas: miositis fibrosa progresiva, miositis osificante progresiva, poliomiелitis intersticial febril. e) Tumores musculares: rabdomiomas, sarcoma, carcinoma, etcétera. f) Hemorragias musculares. g) Traumatismos musculares (varias de las afecciones antes citadas son de origen reumático)." (67)

Presentan la historia clínica de una mujer afectada de miositis fibrosa progresiva con iniciación de esclerodermia, a la que someten a tratamiento con estrógenos sintéticos y Tiroxina en la fase aguda, dejando para más adelante los antibióticos y sobre todo el ACTH o Cortisona, obteniendo buenos resultados.

MARAÑÓN, G. (1956): "Papel de las suprarrenales en la patogenia y en la evolución de las enfermedades internas", Revista Ibérica de Endocrinología, tomo III, nº 17, 461-468. (Introducción a las Ponencias así tituladas en el Congreso Internacional de Medicina Interna, celebrado en septiembre de 1956 en Madrid). Afirma que la intervención de las hormonas corticales en el proceso inflamatorio debe considerarse en un sentido fisiológico, corrobora la participación del factor suprarrenal en enfermedades como la artritis reumatoide, y asigna a la terapéutica hormonal cortical un papel sustitutivo (467).

MARAÑÓN, G. (1959): "Nuevos puntos de vista en el sentido y la pedagogía endocrinas", Gaceta Médica Española, año XXXIII, nº 3, 86-89. (Sesión inaugural del curso 1958-1959 celebrada en el Instituto de Patología Médica del prof. G. Marañón, Madrid). Considera que el concepto de artritismo es pseudocientífico, proponiendo que se interprete como un síndrome de sistema, tendiendo a una medicina de la totalización (87-88).

MARAÑÓN, G. (1962): Las ideas biológicas del padre Feijóo, cuarta edición, Espasa Calpe, S.A., Madrid, 323.

MARAÑÓN, G. (1967): "Medicina Mágica y Medicina Científica", en: MARAÑÓN, G.: Obras Completas, tomo III, Espasa Calpe, S.A., Madrid, 975-986.

II. AFECCIONES ENDOCRINOLÓGICAS:

II.1. ACROMEGALIA:

La acromegalia fue una enfermedad a la que Marañón prestó especial atención durante toda su época productiva, los siguientes trabajos son un claro botón de muestra de ello:

MARAÑÓN (1922): "Un caso de hemiacromegalia", La Medicina Ibero, año VI, número 238, tomo XVI, volumen I, 514. (Sesión celebrada el 27 de mayo de 1922, en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón). Presenta un caso clínico de un hombre con acromegalia del lado derecho unido a un estado de hipotiroidismo, sugiriendo la mediación patogénica de un factor nervioso.

MARAÑÓN, G. (1927): "Un caso de acromegalia larvada", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año II, 1926-1927. Imprenta Viuda e Hijos de Jaime Ratés, Madrid, 72-73. (16ª sesión celebrada el 18 de febrero de 1927). Abogando por la frecuencia de esta presentación.

MARAÑÓN, G. (1928): "Un caso de ginecomastia y acromegalia",

Archivos de Endocrinología y Nutrición, tomo VI, números 5 y 6, año IV, números 35 y 36, septiembre-diciembre, 497-505. Expone la historia clínica de un varón con acromegalia y ginecomastia, parestesias acras y complexión corpulenta (mandíbula inferior robusta y pies y manos grandes, con dedos amorcillados) (500-501).

MARAÑÓN (1928): "Un nuevo caso de acromegalia larvada", La Medicina Ibera, año XII, número 539, tomo XXII, volumen I, 275.

MORROS (1929): "Dos casos de acromegalia", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año III, 1927-28, Ruiz Hermanos, editores. Tipografía Artística Cervantes, Madrid, 169-172. (Sesión del 5 de mayo de 1928). Marañón manifiesta su escepticismo sobre los resultados quirúrgicos y destaca los logros obtenidos con la irradiación profunda (172).

MARAÑÓN, G. (1929): "Enorme tumor hipofisario con leves síntomas acromegálicos", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año III, 1927-28, Ruiz Hermanos, editores, Tipografía Artística Cervantes, Madrid, 22-24, también en Anales del Instituto de Patología Médica, volumen II, 22-24.

(Sesión del Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, celebrada el 19 de noviembre de 1927). Donde estudia un caso de un varón con gran tumor hipofisario y acromegalia larvada, constatando la no existencia de una relación entre la intensidad de los síntomas anatómicos y funcionales, ni en la hipófisis ni en otras glándulas endocrinas.

MARAÑÓN y MUÑOYERRO, A. (1929): "Un caso de acromegalia juvenil", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año IV, 1928-29, Madrid, 235-237; también el mismo año en La Medicina Ibera, año XIII,

número 606, tomo XXIV, volumen I, tomo XXIV, 820. (XXVII Sesión celebrada el 4 de mayo de 1929, en el Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid). *Estudiando un caso clínico con crecimiento rápido y displásico puberal.*

SEMPAU y BUYLLA (1930): "Un caso de cefalea hipofisaria", La Medicina Ibera, año XIV, núm. 639, tomo XXVI, volumen I, 8 de febrero, 180-181. (Sesión del 28 de diciembre de 1929, en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón). Marañón distingue la acromegalia del gigantismo en base a que en la primera se produce lesión del lóbulo anterior de la hipófisis, mientras que en el segundo además hay lesión de las glándulas genitales (181).

MARAÑÓN, G. (1930): "Hiperglucemia y acromegalia", Gaceta Médica Española, año IV, número 45, junio, 419: No constata este hallazgo.

MARAÑÓN, G. y ÁLVAREZ CASCOS, J. (1931): "Acromegalia y naevi pigmentario", La Medicina Ibera, año XV, tomo XXV, vol. I, Núm. 698, 481; también el mismo año en Gaceta Médica Española, año V, número 56, 436, y de forma análoga en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo 34, 295-296. (Sesión del 3 de enero de 1931, en el Servicio de Patología Médica del Doctor Marañón). Realiza una sucinta recopilación de hitos históricos en el conocimiento de la enfermedad, amén de estudiar dos casos clínicos que cursaban con nevus pigmentario y acromegalia.

MARAÑÓN y OSSORIO (1931): "Consideraciones sobre un caso de acromegalia", Gaceta Médica Española, año VI, número 63, diciembre, 147-148; también el mismo año en La Medicina Ibera, año XV, tomo XXV, volumen II, número 729, 31 de octubre, 524-525. (Sesión clínica celebrada el 23 de mayo de 1931 en el Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, del Doctor Marañón).

Presenta el caso clínico de un varón con gran predominio de su cintura escapular, con cifosis dorsal acentuada y desarrollo acromegaloide de la eminencia malar y de las partes acras, constatando la existencia de una intensa cantidad de hormonas hipófiso-genitales A y B.

MARAÑÓN y OSSORIO, F. (1931): "Dos casos de lesión tiroidea y acromegalia", Gaceta Médica Española, año VI, número 63, 152-153; también el mismo año en La Medicina Ibera, año XV, tomo XXV, volumen II, Núm. 730, 562-563. (Sesión del 30 de mayo de 1931, del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, del Doctor Marañón). Presenta un caso clínico de una mujer con exóstosis radiológicas típicas en los dedos acromegálicos de las manos y los pies, así como acromegalia parcial en las extremidades.

MARAÑÓN y PLANELLES (1932): "Investigación de las hormonas hipofisogenitales en la orina de los acromegálicos", Gaceta Médica Española, año VI, número 63, 215; también en 1931 en La Medicina Ibera, año XV, tomo XXV, volumen II, Núm. 735, 739. (Sesión del 11 de julio de 1931, en el Servicio de Patología Médica del Doctor Marañón en el Hospital General de Madrid). Sugiere como posible que la hormona del crecimiento sea la misma que la que produce la reacción sexual A.

MARAÑÓN y MORROS (1933): "Sobre la acromegalia", Gaceta Médica Española, año VII, núm. 79, 422; también el mismo año en La Medicina Ibera, año XVII, número 799, tomo XXVII, volumen I, 314; y el mismo año en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, año XIV, Núm. 614, tomo XXXVI, Núm. 10, 304-305. (Sesión del 22 de octubre de 1932, celebrada en el Instituto de Patología Médica del Profesor Marañón, del Hospital General de Madrid). Refiere un caso clínico de un hombre, con un esqueleto muy enérgico, intensa cifosis y pie derecho relajado.

MARAÑÓN y RAGUZ. (1933): "Lesiones articulares en la acromegalia", La Medicina Ibera, año XVIII, n° 856, tomo XXVIII, volumen I, 419-420, también como: MARAÑÓN y RAGUZ (1934): "Lesiones articulares de la acromegalia", mayo, Gaceta Médica Española, año VIII, número 92, 484.

MARAÑÓN, JIMENA y PÉREZ LISTA (1935): "Estado del ovario en la acromegalia. Nota previa sobre un nuevo tratamiento de la acromegalia", Anales del Instituto de Patología Médica, volumen X, también el mismo año, como: "Estado del ovario en la acromegalia", Gaceta Médica Española, año X, Núm. 110, noviembre, 119-120. (Sesiones clínicas celebradas en el Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, los días 15 de diciembre de 1934, y 19 y 26 de enero de 1935).

MARAÑÓN, G. (1946): "Sobre la hipoglucemia en la acromegalia", sin más datos, comunicación a la Sociedad de Endocrinología de Barcelona, el 25 de mayo de 1946.

MARAÑÓN, G. (1947): "Ginecomastia suscitada por la hormona testicular", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen II, número 6, 122-123.

Atribuye la ginecomastia de los acromegálicos a que el adenoma hipofisario hiperfuncional, además de estimular el auge del esqueleto, produce esplacnomegalia, y entre ellas el hiperdesarrollo de órganos vestigiales como la mama (122).

MARAÑÓN, G. y POZUELO, V. (1950): "Nuestra experiencia en el tratamiento de la acromegalia", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen V, n° 1, 1-5. Afirman que la indicación de la opoterapia ovárica, pese a inhibir la secreción de la hormona del crecimiento, queda aún por resolver, mientras que la

radioterapia es el tratamiento electivo sola o combinada con las otras opciones terapéuticas, dejando como última posibilidad la hipofisectomía.

MARAÑÓN, G.; FLORIDO, J. y BENÍTEZ, J. (1951): "Nota sobre el fósforo inorgánico y la fosfatasa alcalina en la acromegalia ", Acta Endocrinológica Ibérica, 1, 6, 337-340; separata 3-6.

MARAÑÓN, G. (1955): "Síndrome de enanismo hipofisario con esclerodermia. Curación", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen X, nº 8, 141-144. Refiere no haber encontrado ningún caso de esclerodermia e hipertiroidismo, y sí con insuficiencia tiroidea, susceptible de terapéutica con tiroidina. Enumera las interrelaciones de la esclerodermia con otras afecciones: enfermedades tiroideas, ováricas, paratiroides, pluriglandulares, pancreáticas, hipofisarias; a propósito de esta última presenta el caso clínico de un niño afecto de infantilismo hipofisario y esclerodermia, con endurecimiento cutáneo de manos, razos, cuello y cara, dificultad de movimientos en brazos y cara, y perfil de ave; constatando un efecto curativo de la terapéutica con ACTH y cortisona, concluyendo en estos términos:

"Probablemente la esclerodermia no es una entidad patológica fija, sino un síndrome con diversas variedades patogénicas. Parece que la variedad juvenil en general, y sobre todo la que acompaña al infantilismo hipofisario, es una de las más sensibles al tratamiento opoterápico."(144)

VEGA DÍAZ, F.; DÍAZ ISAAC, M. y MARAÑÓN, G. (1959): "Un caso de adenoma hipofisario de evolución excepcional: acromegalia latente-hipertiroidismo (síndrome de Troelle-Innet)-síndrome de Parinaud-hipertensión", Boletín del Instituto

de Patología Médica, volumen XIV, número 4, 105-108.

II.2. TIROIDOPATÍAS:

En relación a la influencia tiroidea en el aparato locomotor, cabe mencionar los siguientes trabajos:

MARAÑÓN, G. (1911): "La sangre en el hipertiroidismo. Valor y significación de la fórmula de Kocher en el mal de Basedow", *separata*, 5-47. (Comunicación a la Real Academia de Medicina, realizada el 8 de abril de 1911).

Marañón concluye que la fórmula de Kocher no parece depender directamente del hipertiroidismo, sino de la hiperplasia tímico-linfática que suele acompañar al bocio exoftálmico, pudiéndose presentar en otras afecciones endocrinas, en las que es frecuente el estado tímico-linfático, sobre todo en la enfermedad de Addison, acromegalia y bocio simple (43).

MARAÑÓN, G. y GARCÍA URDIALES, G. (1914): "Sobre el aumento de peso determinado por el extracto tiroideo", Revista Clínica de Madrid, tomo XI, año VI, número 3, 81-87; extracto de la Revista Clínica de Madrid, 15 de febrero de 1914, Casa Vidal, Madrid, 1-7. Donde estudia los efectos de la posología tiroidea en el peso, afirmando que el hipertiroidismo se desenvuelve mejor en un terreno de hipogenitalismo (81).

DUQUE y LÓPEZ MORALES (1928): "Intolerancia para el salicilato e insuficiencia tiroidea", La Medicina Ibero, año XII, número 538, tomo XXII, volumen I, 238. (Sesión clínica celebrada el 18 de febrero de 1928, en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, en el Hospital General de Madrid). Marañón interviene recordando que la medicación salicilada en los hipertiroideos es muy bien tolerada, así como la frecuente asociación de reumatismo poliarticular agudo y trastornos tiroideos.

MARAÑÓN (1931): "Hipermetabolismo con escasa sintomatología hipertiroidea. Acrocianosis y dermatitis de lavado", La Medicina Ibero, tomo XXV, volumen II, año XV, número 728, 24 de octubre, 488-489; también como MARAÑÓN (1931): "Hipermetabolismo sin hipertiroidismo. Acrocianosis y dermatitis del lavado", S.I.H.G., año VI, número 62, noviembre, 106. (Sesión del Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, del Hospital General de Madrid, celebrada el 9 de mayo de 1931). Se presenta el caso de una mujer joven con insuficiencia ovárica, anémica, acrocianótica (manos hipogenitales) y dermatitis del lavado.

PRIMO DE RIVERA (1936): "Sobre un caso de luxación doble congénita de la cadera en una enferma de raquitismo y mixedema infantil", Gaceta Médica Española, año X, nº 113, 262; con intervención de Marañón.

MARAÑÓN, G. (1937): "Le rôle du corps thyroïdeux dans l'évolution des infections", extrait du Progrès Médical, nº 40, 1-12.

MARAÑÓN, G. (1938): "Localisations extracutanées du Myxedème", extrait de La Presse Médicale, nº 77, du 24 septembre 1938, 3-20.

MARAÑÓN, G. (1939): "Sobre la pubertad precoz con fragilidad ósea y discromía. Sobre un caso de mixedema congénito". Conferencia en el Instituto de Endocrinología de Montevideo, dada el 27 de octubre de 1939.

MARAÑÓN, G. (1940): "Papel del tiroides en la evolución de las infecciones", en: MARAÑÓN, G.: Estudios de Endocrinología, segunda edición, Cía Gral. Fabril Financiera, S.A., Espasa-Calpe S.A., Buenos Aires, 183-198; versiones de esta conferencia en: Aula Noble de la Santa Casa de Sao Paulo, 22 de abril de 1937, y en el Hôpital Saint-Antoine, Cátedra del Profesor Loeper (Paris), dada el 17 de junio de 1937.

MARAÑÓN, G. (1945): "Las localizaciones extracutáneas del mixedema", Odontoiatria, vol. II, n° 18, 325-336.

MARAÑÓN, G. (1946): "Miotonía y Mixedema", Medicina Práctica tomo IV, 27-28. (Sesión clínica 3 de febrero de 1945). Clasifica las miotonías en congénitas (Thompsen), sintomáticas (encefalitis epidémica, alteraciones endocrinas), atróficas (Steinert). Presenta la historia clínica de una mujer con miotonía e insuficiencia tiroidea grave.

MARAÑÓN, G. (1947): "Síndromes musculares del hipertiroidismo", en un ciclo de cuatro conferencias en el Instituto Municipal de Neurología de Barcelona, del 16 al 20 de enero.

MARAÑÓN, G. (1948): "O hipotalamo e a patologia endocrina", Acta Endocrinologica et Gynaecologica, 2, 117.

MARAÑÓN, G. (1950): "El síndrome adiposidad-basedow-distermia: A.B.D. (nota previa)", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen V, número 3, 47-52. Refiere la presencia de adiposidad de tipo inferior en el síndrome hipertiroideo, análoga a la del síndrome adiposogenital y con cierto parecido con el síndrome de la lipodistrofia céfalo-torácica de Barraquer-Simonn, con los caracteres de la elevación de peso por causa hipotalámica o hipotálamo-hipofisaria (50 y 52).

MARAÑÓN, G. (1950): "El síndrome acondroplasoide postopoterápico en el mixedema infantil", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen V, número 11, 214-218. Presenta dos ejemplos de pacientes afectos del síndrome residual postterapéutico secundario al mixedema hipofisario, estado acondroplasoide postopoterápico, subrayando las peculiaridades de la talla baja y de la alteración en las proporciones (gran cabeza, braquicefalia, bóveda craneal abultada, nariz hundida, tronco grande y miembros cortos). Concluyendo que cuando el mixedema es de origen hipofisario su curación opoterápica sólo atañe a los síntomas mixedematosos, cutáneos y extracutáneos, y sistematiza el tratamiento en remedios opoterápicos: tiroideo, hipofisario (hormona del crecimiento o gonadotropa) y gonadal, amén de medidas higiénico-dietéticas (214 y 218).

MARAÑÓN, G. (1951): "Nota sobre el síndrome Adiposidad-Basedow-Distermia (ABD)", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VI, nº 9, 168-170. Comenta la descripción de Netter y col, básicamente igual a la suya, constituída por los siguientes elementos: obesidad (diencéfalohipofisaria, adiposogenital de Frölich o hipófisocortical de Cushing), distermia y sintomatología basedowiana. Considera análogos el síndrome ABD, el de Netter (obesidad febril, parabasedowiana con cefalea), el *plump-hypertiroidyn* de los americanos y el *basedowgrasso* de los italianos.

MARAÑÓN y POSADILLO, G. (1951): "El sentido defensivo de algunas enfermedades tiroideas", Archivos del Cuerpo Municipal de Beneficiencia y Sanidad de Valencia, tomo II, nº 5, 5-14.

MARAÑÓN, G. (1954): "El sentido defensivo de algunas enfermedades tiroideas", Actualidad Médica, año XXX, nº CCCLIV, XL, 299-308. (Discurso leído en la Real Academia de Medicina de Granada, el 13 de junio de 1954, con motivo de su recepción como Académico de Honor). Relaciona la asociación de gota y de ciertas infecciones con estados hipotiroideos (defensivos), observando en estas circunstancias una evolución favorable de las afecciones. (305-306); también en 1967, Obras Completas, tomo III, Espasa Calpe, S.A., Madrid 733-748.

II.3. TRASTORNOS PARATIROIDEOS:

Sobre la fisiología y patología paratiroidea hizo los siguientes estudios:

MARAÑÓN, G. (1911): Investigaciones anatómicas sobre el aparato paratiroideo del hombre. Examen anatómico e histológico de la región tiroidea de 180 cadáveres. Est. Tip. de los Hijos de Tello. Impresor de Cámara de S.M., Madrid, 170. (Memoria premiada con el premio Martínez Molina por la Real Academia de Medicina de Madrid). Recoge una síntesis histórica de los trabajos anatómicos y fisiológicos más importantes, sobre esta cuestión: menciona el papel desempeñado por las paratiroides en la producción de la tetania, la relación entre la alteración paratiroidea y la acromegalia descrita por Erdheim, así como su intervención en la osteogénesis observada por Canal y Morel, y también expone sus hallazgos necrópsicos.

MARAÑÓN, G. (1911): "Glándula paratiroidea retroesternal en el hombre", Boletín de la Sociedad Española de Biología, imprenta y librería de Nicolás Moya, año I y II, tomo I, 160-162.

MARAÑÓN, G. (1911): "Estado actual de los conocimientos anatómicos, fisiológicos y clínicos, sobre las glándulas paratiroides", Revista Clínica de Madrid, año III, número 22, 366-380; año III, número 23, 420-427; año III, número 24, 451-456; continuando en 1912, tomo VII, año IV, número I, 14-32.

MARAÑÓN, G. (1931): "Diagnóstico precoz de las paratiroidopatías". Conferencia en la Facultad de Medicina de Lima, dada el 6 de septiembre de 1931.

MARAÑÓN, G. (1934): "Formas atenuadas de hiperparatiroidismo", Anales del Instituto de Patología Médica, volumen IX. (Sesión presentada en el Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, el 2 de junio de 1934).

MARAÑÓN, G. (1934): "Síndrome hiperparatiroideo", Anales del Instituto de Patología Médica, volumen IX. (Sesión del Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, 5 de mayo de 1934).

MARAÑÓN y MUÑOZ LARRABIDE (1936): "Hiperparatiroidismo e insuficiencia genital", La Medicina Ibero, año XX, Núm. 960, tomo XXX, volumen I, 514. Refiere que hay algias óseas diagnosticadas como reumáticas pertenecientes a estados iniciales de osteítis fibroquística. Afirmando que en los estados crónicos hiperparatiroides se haya con frecuencia hipercalcemia y litiasis renal, siendo éstos

probablemente los causantes de las algias presentadas en los estados de insuficiencia genital castración e insuficiencia ovárica climatérica , subrayando también el papel desempeñado por la hiperuricemia en las mujeres con insuficiencia ovárica. Presenta el caso clínico de una mujer con pie plano, fenómeno que considera frecuente en los castrados, y con una radiología demostrativa de decalcificación difusa húmero-fémoro-tibial.

LESCIEUR, G.; MARAÑÓN, G.; PERGOLA, A. et RICHET, Ch. (1939): "La tétanie secondaire à l'hyperfolliculinémie", Annales d'Endocrinologie, 1, 143.

MARAÑÓN, G.; RICHET, Ch.; PERGOLA, A. y LESCIEUR, G. (1939): "La patogenia pluriglandular de la tetania", La Semana Médica, XLVI, 48, 12-43; también en separata con la impresión de E. Spinelli, en Córdoba, 5-39. Asocian casos de tetania con la existencia de hiperfolliculinemia, y consideran que el síndrome tetánico está relacionado con factores endocrinos (hipopara-tiroideos, etc.), nerviosos y alimenticios (23, 25 y 37).

MARAÑÓN, G. (1946): "Sobre la patología hiperpara-tiroidea". (Conferencia en la Universidad de Oviedo, el 22 de septiembre de 1946).

MARAÑÓN, G. (1946): "Los síndromes hiperparati-roideos". (Conferencia en el Colegio de Médicos de Madrid, 10 de mayo de 1946).

MARAÑÓN, G. (1953): "Tetania e hipercalcificación esquelética", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VIII, nº 6, 111-114. (Instituto de Patología Médica, Madrid). Comienza recordando la acción hipercalcemiente,

hipercalcúrica y decalcificante de la hormona paratiroidea, como sucede en el síndrome osteósico fibroquístico o enfermedad ósea de Recklinghausen; los efectos contrarios aparecidos en el hipoparatiroidismo, y la existencia de un síndrome tetánico por hiperexcitabilidad neuromuscular. Critica la noción de que la hipercalcemia produce hipercalcificación tisular, y la de que tanto el aumento de la calcificación articular como la anquilosis deberían combatirse, refutando las intervenciones paratiroideas realizadas con este objetivo, añadiendo:

"Mas si observamos a la larga a estos enfermos paratirectomizados, como nosotros hemos tenido ocasión de hacerlo recientemente con un espondilítico seguido durante varios años en este Instituto, paratiroidectomizado, con muy grave tetania, en el que nos encontramos con que después del vanamente esperado alivio inicial, tardíamente se dibuja una evidente mejoría del reumatismo; y una mejoría por un mecanismo opuesto a lo que se pretendía cuando se le aconsejó operarse, o sea un aumento de las calcificaciones articulares, que han fijado la columna en una situación inmóvil, gracias a la cual los dolores se van extinguiendo y el enfermo ha podido reconstruir su actividad funcional. Esta mejoría se debe, precisamente, a la tetania crónica creada por la intervención." (114).

II.4. DISFUNCIÓN OVÁRICA:

La insuficiencia ovárica fisiológica o patológica fue objeto del interés y análisis marañoniano:

MARAÑÓN, G. (1917): "Contribución al estudio de la clínica de la insuficiencia ovárica", Revista Española de Obstetricia y Ginecología, año II, núm. 14, 49-62. Alude al binomio acrocianosis-insuficiencia ovárica; hace mención de las

adiposis localizadas (lipomas supraclaviculares, adiposis abdominal), edemas trofoneuróticos y adiposidades dolorosas; y cita, asimismo, entre los síndromes ováricos complejos los: tiro-ováricos, suprarreno-ováricos, hipófiso-ováricos y pluriglandulares (55-56).

MARAÑÓN (1919): La edad crítica. (Estudio biológico y clínico), Sociedad Española de Publicaciones Médicas, Imp. del Sucesor de E. Teodoro, Madrid, 173-180, 231-245, 258-266, 345-374, 389, 396, 435-470. Estudia los síntomas que aparecen en esta etapa fisiológica involutiva, entre ellos los del sistema nervioso (neuralgias, cefalalgias indurativas, raquialgias, inquietud dolorosa de las piernas y parestesias), los trastornos metabólicos (obesidad climatérica, adiposidad en miembros, lipomatosis menopáusica, síndrome de Dercum, gota), así como los reumatismos crónicos cuya relación con la función ovárica la considera indudable pero oscura, diciendo:

"Nos parece mucho más lógico atribuir la indudable acción curativa del embarazo en ciertos casos de reuma deformante á la hiperactividad ovárica que existe durante los primeros meses de aquel". (262)

Para continuar con el estudio del binomio artritis-mocrosis menopáusica, diciendo:

"Vemos, pues, que parece corresponder el artrismo á un complejo estado tiro-suprarreno-hipofisario; el cual, precisamente puede identificarse con el estado endocrino que hemos descrito como característico de la menopausia." (265)

Establece una ligazón entre el reumatismo deformante y ciertos síntomas

endocrinos, como la canicie precoz; amén de estudiar semiológicamente la menopausia artificial quirúrgica, su influencia sobre: el metabolismo cálcico, la osteomalacia, la consolidación de las fracturas y el reumatismo deformante; y de constatar la mediatización del **agolpamiento cálcico óseo aberrante**, llevada a cabo por factores pluriglandulares.

El climaterio del varón también es objeto de su estudio, aludiendo a la aparición de sintomatología nerviosa del tipo de neuralgias (cefalalgias indurativas), inquietud dolorosa de las piernas, y a la interconexión diabetes-reumatismo crónico, hallada con menos frecuencia que en la mujer.

Por último se expone en las medidas terapéuticas de los accidentes climatéricos femeninos, que habrían de girar en torno a la opoterapia ovárica, tiroidea, hipofisaria, y a medidas coadyuvantes (fisioterapia a base de termoterapia, masaje, etc.; analgésicos del tipo del ácido acetilsalicílico y la fenacetina; ioduros, etc.), ocupándose también del tratamiento de la gota y del reumatismo crónico, recomendando añadir, según los casos, atofán, yodo o terapia radiactiva.

Marañón opina que la práctica de injertos ováricos habría de ser una alternativa terapéutica de futuro. Para el tratamiento climatérico masculino recomienda especialmente la opoterapia testicular y espermática, amén de los extractos tiroideos, hipofisarios e incluso preparados ováricos totales (hipogenitales masculinos), para contrarrestar la neurosis de tipo neurasténico, en la idea de que las hormonas sexuales generales no parecen ser sexualmente específicas, sino comunes a los dos sexos.

Marañón a lo largo de su obra, se refiere a la primera edición de La edad crítica considerando que fue el primero en describir en España los nódulos fibrosos, siguiendo las indicaciones de Achúcarro que los diagnosticaba con frecuencia.

DARGALLO, R. (1920): "Sección bibliográfica: Dr. Marañón: La edad crítica. (Estudio biológico y clínico)", Revista Española de Medicina y Cirugía, año III, febrero, número 20, 99.

MARAÑÓN, G. (1922): Problemas actuales de la doctrina de las secreciones internas, Ruiz Hermanos, Editores, Madrid, 199, 231-232, 255 y 259. Piensa que es probable que ciertos estados patológicos (reumatismos crónicos, retracción de la aponeurosis palmar, esclerodermia) florezcan con mayor facilidad en terrenos hipotiroideos con deficiente metabolismo. Afirma que hay una participación de la patología endocrina en los estados constitucionales y diatésicos, verbigracia en el artritis, siguiendo una concepción neo-humoral. Destaca la importancia de la psicoterapia en las enfermedades endocrinas, en base a la interrelación del sistema endocrino con el nervioso.

MARAÑÓN, G. (1922): Estado actual de la doctrina de las secreciones internas, Ruiz Hermanos, Editores, Madrid. (Discurso de recepción del Dr. D. Gregorio Marañón y Posadillo y contestación del Dr. D. Gustavo Pittaluga, leídos el 12 de marzo de 1922, en la Real Academia de Medicina), 47-48, 54, 86, 93 y 96.

Donde menciona la influencia hormonal en el metabolismo de la creatinina y en del calcio. Afirma que el cese de la actividad hormonal sexual menopáusica conlleva la aparición de un pseudohermafroditismo climatérico similar al prepuberal. Alude a la ya citada interconexión entre hipotiroidismo y reumatismos crónicos, amén de otros estados patológicos. Para Marañón la patología del crecimiento tendría que convertirse en una rama de la patología hipofisaria (acromegalia, gigantismo, enanismo, retrasos del crecimiento, infantilismo y acondroplasias, etc.); apostillando, por otra parte, que las glándulas de secreción interna intervienen en la formación de las diátesis del tipo del artritis.

MARAÑÓN, G. (1929): The climateric. (The critical age), Ed. by C. Culbertson. Mosby, St. Louis.

MARAÑÓN, G. (1930): "Sobre la influencia sexual de las glándulas

endocrinas no genitales. La acción virilizante de la corteza suprarrenal y de la hipófisis", en: VARIOS AUTORES: Libro-Homenaje a Goyanes, Talleres Poligráficos, S.A., Madrid, 295-313.

HARO y BENÍTEZ DE HUELVA, (1930): "Calcemia e insuficiencia ovárica", La Medicina Ibero, 213. (Sesión clínica de 7 de julio de 1930); con intervención de Marañón.

MARAÑÓN, G. (1930): "Síndrome osteomuscular doloroso de la insuficiencia ovárica juvenil", Gaceta Médica Española, año IV, n° 45, junio, 385-390; también el mismo año como "Syndrome ostéo-musculaire douloureux de l'insuffisance ovarique juvénile", Paris Médical, 30, 18, 3 mai, 414-419. Describe el síndrome doloroso osteomuscular en un elevado número de chicas con alteraciones del período, algias vagas e insistentes en región dorsolumbar y en miembros inferiores, de ritmo mecánico, análogas a la enfermedad de las costureras o insuficiencia vertebral de Oudard, Hesnard y Coureaud; estas pacientes también padecerían displasias (eunucoide, infantil o acondroplásica), tendencia a la adiposidad o delgadez, pilosidad intersexual y trastornos vasomotores (manos hipogenitales), amén de estado linfático, y ocasionalmente, alteraciones de la serie roja e hipocalcemia, así como otros estigmas de perturbación glandular. Admite tres posibilidades: ora escoliosis y/o pie plano, ora algias percutorias en columna vertebral y a la presión en tobillos y pies, o bien ninguna de estas alteraciones. Para Marañón este síndrome se debe a alteraciones esqueléticas que se presentan con gran frecuencia en combinación con la insuficiencia ovárica, añadiendo:

"Para mí es indudable que la crisis endocrina de la pubertad, en la que en torno de la maduración genital entran en juego el tiroides, la hipófisis, las suprarrenales, las paratiroides, el timo-todo el sistema

endocrino, en suma-si no se verifica correctamente, puede dar lugar a una perturbación de la estructura del hueso mismo, y quizá de los ligamentos y músculos que, o bien originen por sí misma la escoliosis, o bien predispongan al esqueleto axilar a padecerla, con la colaboración de las causas mecánicas, infecciosas y de otro orden, de todos conocidas." (387)

Y diciendo más adelante:

"el desequilibrio endocrino de la pubertad y del período post-puberal incorrectos, en las mujeres con insuficiencia ovárica, determina una predisposición del esqueleto a ciertas deformidades dolorosas, principalmente la escoliosis y el pie plano. Esta predisposición, puede, naturalmente, acentuarse por la influencia de otras causas de tipo mecánico (esfuerzos, cansancio, posturas incorrectas, etc.), de tipo alimenticio (nutrición deficiente, cuantitativa o cualitativamente) y de tipo patológico (otras enfermedades debilitantes infecciosas). Puede ocurrir que a modificaciones del esqueleto, tan iniciales que sean apenas revelables por la exploración clínica, corresponda, sin embargo, un síndrome subjetivo característico." (388)

Entre los síndromes dolorosos de otros orígenes menciona:

La displasia acondroplástica, las distrofias metaepifisarias del crecimiento (epifisitis vertebral de los adolescentes, de Scheuermann; epifisitis femoral, de Calvé, Perthes, Zegg; escafoidea podálica, de Köhler; tuberositaria anterior tibial, de Osgood-Schlatter; cabeza del segundo metatarsiano, de Köhler; semilunar carpiano, de Kienböck; extremidad distal radial, etc.). Finalmente Marañón afirma que ciertas variedades de distrofias metaepifisarias del crecimiento sólo son formas larvadas de reumatismo infeccioso, que asientan en jóvenes afectados de distrofia endocrina del crecimiento, mencionando el caso del reumatismo poliarticular agudo.

MARAÑÓN, G. (1930): La evolución de la sexualidad y los estados

intersexuales, segunda edición, Madrid, y las ediciones francesa *L'évolution de la Sexualité et les états intersexuels*, Nouv. Rev. Franç., edit., Paris, de 1931; la inglesa, *The Evolution of the Sex*, Allen, edit., London, 1932, y la italiana, *L'evoluzione della sessualità e gli stati intersexuali*, Edz. riveduta dell'autore, con prefazione del Prof. Sen. Nicola Pende, Zanichelli, edit., Bologna, de 1934. Mantiene que la crisis climatérica femenina cursa con disminución de la feminidad y con reviviscencia de caracteres viriles, defendiendo la bisexualidad primigenia orgánica.

MARAÑÓN, G. (1931): "Sécrétion interne", Elbemühl-Verlag, Leipzig-Vienne, 1-21; extrait du compte-rendu du 4e Congrès de la Ligue Mondiale pour la réforme sexuelle, celebrado en Viena en 1930.

MARAÑÓN, G. (1933): *Tres ensaios sobre á vida sexual*, prólogo de A. Peixoto, Sao Paulo.

MARAÑÓN, G. (1934): "Sobre la influencia de la constitución en el climaterio femenino", *Revue Médical Française*, año XV, edición Española nº 8, 3-5.

MARAÑÓN, G: (1934): *L'Age Critique. (Etude pathogénique et clinique)*, Edit. entièrement revue par l'auteur, Alcan, edit., Paris, 105-115, 175-191, 203-209, donde básicamente reproduce las ideas vertidas en las ediciones españolas previas, incidiendo en aspectos como el rechazo de la noción del origen endocrino del reumatismo, y diciendo:

"Nous voulons donc, prendre nettement position contre la tendance, qu'on peut relever dans la littérature médicale de ces dernières années, à voir dans le rhumatisme une manifestation d'origine endocrinienne."
(204).

Admite la existencia de espinas de fijación:

"Pour nous autres, il n'est pas douteux que les agents rhumatogènes (infectieux ou métaboliques) se fixent avec une singulière prédilection sur ces articulations déformées." (206).

Hace hincapié en la artropatía simétrica de las rodillas con lipomatosis, destacando que se presenta en mujeres climatéricas, obesas, que trabajan en pie, caracterizándose por: aumento del grosor progresivo de las articulaciones a expensas del tejido osteoarticular, clínica propia del reumatismo crónico deformante, dolor continuo exacerbado en los movimientos de extensión, crujidos, formación de lipomas simétricos en la cara interna de las rodillas, pie plano, frecuente coexistencia con focos sépticos e hiperuricemia, radiología típica por la vacuolización ósea subarticular y la formación de un osteofito de concavidad superior sobre el cóndilo femoral interno, discretas alteraciones cartilaginosas, frecuente asociación con hipertensión arterial y evolución lenta con mejorías espontáneas.

También menciona la posible presentación de otras artropatías (coxitis senil, espondilitis sacrolumbar, nudosidades de Heberden), afirmando con respecto a estas nudosidades:

"Pour nous, ce sont des formes séniles, typiques, d'ostéoarthrite hypertrophiante des phalanges, soumises aux mêmes conditions étiologiques et pathogéniques que les autres rhumatismes déformants." (208).

Constata la aparición de fallos en la estática del esqueleto, que son base de implantación de los agentes reumatógenos (incurvaciones vertebrales, coxa vara, pie plano, etc.), de osteomalacia y de reumatismo muscular, diciendo:

"Beaucoup de formes récidivantes des "rhumatismes musculaires" (cervicales et lombaires surtout) ne sont que des manifestations douloureuses de spondylites cervicales ou lombaires, dont la radiographie seule permet de faire le diagnostic différentiel." (209).

Estudia la semiología del aparato circulatorio resaltando la posible presencia de acrocianosis, manos hipogenitales, en la insuficiencia ovárica menopáusica, así como de úlceras varicosas asociadas con pie plano, comprobando que en ocasiones es difícil el diagnóstico diferencial entre las periflebitis y los reumatismos musculares de los miembros inferiores.

En relación con las raquialgias, afirma:

"Cependant, notre expérience nous incline de plus en plus à considérer ces symptômes (chez les femmes jeunes et chez les ménopausiques) comme des manifestations de lésions, peut-être à leur début, peut-être préexistantes et révélées par la carence hormonale. Je fais principalement allusion à ces états rhumatismaux, musculaires ou articulaires, et, en particulier, aux lésions initiales de spondylite. L'étude minutieuse d'un grand nombre de radiographies du rachis nous a fait voir en effet l'énorme fréquence de ces lésions, à partir d'un certain âge." (114-115).

Entre los trastornos metabólicos, subraya la obesidad climatérica, estudiándola semiológicamente y según sus diferentes localizaciones: adiposidad localizada (abdominal, de los miembros, lipomatosis simétrica, lipodistrofia céfalotorácica o enfermedad de Barraquer-Simon), no aceptando el síndrome de Dercum menopáusico, diciendo sobre la adiposidad de los miembros:

"Parfois les deux troubles s'associent: l'adipose et le trophoedème; ces

états ne sont pas rares chez les Espagnoles obèses surtout chez celles qui ont des pieds d'une petitesse inimaginable (je les appelle "pieds de Harem") caractéristiques des femmes du Sud de l'Espagne. Il y a aussi parfois des varices et des pieds plats." (188).

MARAÑÓN, G. (1937): Climaterio de la mujer y del hombre. (Estudio sobre la fisiopatología de la involución sexual), Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 217-225, 273, 310. El capítulo XVII lo dedica a los síntomas del aparato locomotor, considera impropia la idea de que exista un reumatismo climatérico crónico por estados hipoováricos o climatéricos, admitiendo no obstante la existencia de relaciones indirectas (trastornos metabólicos agresivos para las articulaciones, perturbaciones endocrinas favorecedoras del asentamiento de focos sépticos latentes), afirmando que las alteraciones endocrinas de la crisis climatérica pueden condicionar los trastornos tróficos de la senilidad, que la insuficiencia ovárica influye en la estática del esqueleto fijándose los agentes reumatógenos con especial predilección en las articulaciones deformadas, que existe una predisposición al aumento de peso que secundariamente favorece la fijación de agentes reumatógenos, y que hay un bajo umbral doloroso. Para Marañón los estados reumáticos crónicos aparecen mucho menos en el climaterio masculino que en el femenino.

En lo que atañe al reumatismo muscular, opina que en ocasiones se confunde con celulitis, y dice:

"Muchas formas recidivantes de los reumatismos musculares (cervicales y lumbares sobre todo) no son más que manifestaciones dolorosas de espondilitis cervicales o lumbares, cuyo diagnóstico diferencial sólo se logra mediante la radiografía." (224)

Con respecto a la osteomalacia afirma que en España es una enfermedad infrecuente a cualquier edad; por otra parte, subraya el hecho de que se haya señalado el comienzo de la esclerodermia en el climaterio.

MARAÑÓN, G.; RICHEL, CH.; PERGOLA, A. et LESCIEUR, G. (1939): "La tétanie secondaire à l'hyperfolliculinémie", Annales d'Endocrinologie, 1, 2, Mai, 142-151.

MARAÑÓN, G. (1939): "Sobre la clínica de la insuficiencia ovárica", conferencia en la Cátedra del Profesor Peralta Ramos en el Instituto de Maternidad de Buenos Aires, 20 de octubre de 1939.

MARAÑÓN, G. (1939): "Diagnóstico precoz de las ovariopatías", conferencia en la Facultad de Medicina de Lima, 15 de septiembre de 1939.

MARAÑÓN, G. (1940): "Los límites del climaterio normal", en: MARAÑÓN, G.: Estudios de Endocrinología, segunda edición, Cía Gral. Fabril Financiera, S.A., Espasa-Calpe S.A., Buenos Aires, 105-121. (Versión de esta conferencia: Sociedad Brasileira de Ginecología, Río de Janeiro, 29 de abril de 1937).

Constata lo frecuente de la aparición de los estados hiperuricémicos y gotosos en mujeres menopáusicas, la circunstancia de que una gran parte de los fenómenos dolorosos climatéricos no son reumáticos, seudogotosos ni neurálgicos, además destaca el carácter plurietiológico de la artropatía de rodillas en esta etapa de la vida, y la similitud entre el síndrome climatérico y el de Cushing, en lo que atañe a la influencia temporal del hiperparatiroidismo y la decalcificación dolorosa esquelética.

MARAÑÓN, G. (1940): "Indications et contreindications de l'opothérapie génitale", conferencia en el Anfiteatro Trousseau de l'Hôtel-Dieu de París, el 2 de febrero de 1940.

MARAÑÓN, G. (1942): "Prólogo", en: BOTELLA LLUSIÁ, J.: Endocrinología de la mujer, Afrodisio Aguado, S.A., Madrid, 9-15. Manifiesta que los conocimientos de las secreciones internas están en un período de síntesis clínico-pedagógica.

MARAÑÓN, G. (1954): La menopausia, conferencia en Journées Médicales Niçoises, dada en noviembre de 1954.

MARAÑÓN, G. (1954): "Nuevas observaciones sobre la nictalgia parestésica", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen IX, nº 12, 226-228.

Afirma que la nictalgia parestésica junto con el sofoco clásico, el síndrome doloroso osteoarticular y la tendencia al engrasamiento típico, son las cuatro manifestaciones características del climaterio, añadiendo:

"Tiene mucho interés la frecuente coincidencia de la nictalgia con alteraciones artrósicas de la columna vertebral cervical. Casi siempre estas alteraciones son visibles en la radiografía: calcificaciones en pico de loro, esclerosis y disminución de los discos, artrosis de las pequeñas articulaciones. En otras ocasiones, son estas lesiones insignificantes o faltan del todo. Pero aun entonces, yo tengo la impresión de que la nictalgia indica una alteración vertebral que la radiografía no es capaz aún de demostrar. Y lo comprueba el que, en bastantes casos, hemos podido ver que unos meses después de la primera radiografía normal, nuevas placas demostraban la iniciación de las clásicas lesiones. Fuera de estas parestesias, la lesión vertebral puede no producir síntoma alguno, salvo los chasquidos al mover la cabeza. No hay que decir que, sin embargo, la artrosis cervical puede acompañarse de localizaciones artrósicas en otros territorios, principalmente en las manos y, sobre todo, en la rodilla." (227).

Para Marañón la artrosis cervical climatérica tiene un patogenia mixta,

degenerativa-artrósica e inflamatoria-focal séptica, así como gotosa involutiva. La génesis de esta entidad se debería a alteración radicular artrósica condicionada por factores circulatorios, éstasis del plexo venoso perirradicular (inestabilidad circulatoria, influencia del sueño, cambios vegetativos, influencia postural). Le otorga un buen pronóstico y recomienda una terapéutica conmsistente en: adelgazamiento, evitar los trabajos de carga manual, fármacos (sales de oro, salicilatos u otros AINES, Piramidón o Butazolidina, colchicina y atophán, estrógenos naturales o sintéticos) y radioterapia (228).

MARAÑÓN, G. (1958): "Sobre el infantilismo ovárico y los problemas que suscita", lbys, número 2, 83-91.

MARAÑÓN, G. (1967): "Climaterio y senilidad", en: MARAÑÓN, G.: Obras Completas, tomo III, Espasa Calpe, S.A., Madrid, 697-709.

MARAÑÓN, G. (1972): "Climaterio de la mujer y del hombre", en: MARAÑÓN, G.: Obras Completas, tomo VIII, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 244, 246. Recomienda el empleo de foliculina en los estados gotosos, incluso en la gota masculina, y aconseja asociarla con tiroidina, alternando con atofán, cólchico y régimen alimenticio, amén de prescribir la ablación de focos sépticos. En las artropatías de rodillas con lipomatosis, recurre a los baños locales o generales de barro, así como a la inyección local del veneno de abejas.

Marañón trata de forma similar los accidentes de la edad crítica del varón, subrayando la poca eficacia de los extractos testiculares.

II.5. OSTEOPATÍAS ENDOCRINAS:

Estudia las osteopatías endocrinas en numerosas publicaciones, así:

MARAÑÓN, G. (1927): "Un caso de osteomalacia hereditaria y tardía", Trabajos del Servicio de Patología Médica, Hospital General de Madrid, año II. Curso 1926-27. Imprenta Viuda e Hijos de Jaime Ratés. Madrid, 76; también en Anales del Instituto de Patología Médica, volumen II, 76-77. (17ª sesión clínica, 25 de febrero de 1927, en el Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid). Afirma que la osteomalacia es rara en España, y cita un caso clínico cuyo inicio coincide con la retirada fisiológica del proceso menstrual, en la línea de pensamiento de Curschmann al denominarla osteomalacia postclimatérica.

RICHET, Ch.; MARAÑÓN, G. et RYMER, M. (1948): Pathologie de l'Hypophyse, B. Baillière, Paris.

MARAÑÓN, G. y GÁLVEZ, F. (1952): "Nota sobre la importancia y clasificación de las calcificaciones intracraneales", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VII, nº9, 174-178. (Instituto de Patología Médica. Madrid). Proponen la siguiente clasificación:

1. Calcificaciones de lesiones traumáticas (origen quirúrgico por callos de fracturas, hematomas postraumáticos calcificados).
2. Exóstosis endocraneales (hiperostosis endocraneal o craneopatía metabólica o craneopatía neuroendocrina).
3. Tumores calcificados.
4. Lesiones infecciosas o parasitarias calcificadas.

5. *Calcificación de malformaciones congénitas.*
6. *Calcificaciones del aparato vascular.*
7. *Calcificaciones fisiológicas por calciopexia y metabolismo cálcico alterado (alteraciones hipotalámicas).*

Constatan la frecuente asociación de craneopatías neuroendocrinas con exóstosis y calcificaciones fisiológicas, y destacan la importancia de las calcificaciones epifisarias, que de aparecer antes de los 30 años se presentan junto con otras calcificaciones y con síntomas clínicos anormales: cefalea, adiposidad de tipo hipotálamo-hipofisario, diabetes insípida, etc.

MARAÑÓN, G.; MARTÍNEZ DÍAZ, J. y POZUELO, V. (1952): "Craneopatía neuroendocrina y diabetes sacarina", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VII, núm. 10, 181-187. Presentan cinco casos de diabetes con exóstosis endocraneal, acompañadas en tres casos de fibrosis craneal, en dos de nébula frontal y en otro de adenoma hipofisario; concluyendo que la diabetes puede ser una de las manifestaciones endocrinas de la craneopatía neuroendocrina (187).

MARAÑÓN, G. (1952): "Diabetes insípida y exóstosis endocraneal", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VII, nº 12, 227-230. Marañón prefiere la denominación de M. Merchán de craneopatía neuroendocrina a la de síndrome de Morgagni-Morel o craneopatía metabólica, destaca además de los síntomas nerviosos y endocrinos, los craneopáticos, consistentes en: Exóstosis endocraneales (frontoparietales, supraorbitarias), estados de fibrosis craneal, zonas de decalcificación difusa, zonas de hipercalcificación (corpúsculos de Pacchoni, plexos coroideos, ligamento petrooccipital, glándula pineal), alteraciones de la silla turca (imágenes de tumor hipofisario, dilatación global "en balón") y dilatación de las imágenes vasculares (228). A propósito de esto presenta un caso clínico.

MARAÑÓN, G. (1952): Sobre las calcificaciones intracraneales, discurso inaugural del Curso de la Sociedad Española de Radiología y Electrología, dado en febrero de 1952.

MARAÑÓN, G. y POROVNE, H. (1953): "Craneopatía neuroendocrina con lipomatosis universal, crisis de hipertensión arterial paroxística y síndrome ABD", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VIII, núm. 3, 51-53. Exponen el caso clínico de una mujer afectada de un síndrome consistente en típica e intensa craneopatía neuroendocrina, adiposidad lipomatósica, crisis de hipertensión paroxística y síndrome de adiposidad-basedow-distermia (ABD), interpretando la sintomatología expuesta como dependiente de la craneopatía neuroendocrina y del trastorno hipotalámico, dependiendo también de éste último el carácter lipomatósico de la adiposidad, y sugiriendo finalmente la posible intervención de la fiebre tifoidea en la génesis de la craneopatía, según las ideas de Pende (53).

MARAÑÓN, G. (1953): El crecimiento y sus trastornos, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 84, 151-154, 157 y 298. Admite como válida la denominación de disgenopatías dada N. Pende a los trastornos del crecimiento, en Anomalie della crescenza fisica e psichische de 1929, y realiza una clasificación de los mismos meramente enumerativa:

- A) Trastornos del crecimiento total: Infantilismo.
- B) Trastornos de la talla: Tallas bajas y enanismo. Tallas altas y gigantismo.
- C) Trastornos de la sexualidad: Pubertad precoz. Pubertad retrasada. Intersexualidad.
- D) Trastornos del metabolismo: Trastornos del apetito y de la sed. Trastornos del peso (obesidad, delgadez). Trastornos del metabolismo hidrocarbonado (diabetes, hipoglucemia).

- E) Trastornos del sistema nervioso: Encefalopatías congénitas. Mongolismo. Trastornos psíquicos y del carácter relacionados con el crecimiento.*
- F) Anomalías congénitas. (Embriopatías y endocrinopatías). (84)*

II.6. TRASTORNOS ENDOCRINONUTRITIVOS:

Su interés por la endocrinología y la nutrición se manifiesta en numerosas vertientes clínico-médicas, y también en la osteomioligamentosa:

MARAÑÓN, G. (1911): "El estado tímico-linfático, la fórmula de Kocher y las afecciones endocrinas", Boletín de la Sociedad Española de Biología, años I y II, tomo I, 75-77.

MARAÑÓN, G. y SACRISTÁN, J.M. (1911): "La viscosidad de los líquidos del organismo sus factores biológicos y su importancia en clínica", Revista Clínica de Madrid, año III, nº 3, 88-109.

MARAÑÓN, G. (1912): "Estado actual del concepto de los síndromes pluriglandulares", Revista Clínica de Madrid, año IV, nº. 12, 441-480.

MARAÑÓN, G. (1912): "Nuevas observaciones sobre el comportamiento de las sustancias midriásicas en el cansancio muscular", Boletín de la Sociedad Española de Biología, años I y II, tomo I, 242-245.

MARAÑÓN, G. (1913): "Diagnóstico de los factores endógenos de la obesidad", Revista Clínica de Madrid, tomo II, nº. 15, 343-387.

MARAÑÓN, G. (1914): Las enfermedades de la nutrición y las glándulas de secreción interna, 1ª edición, Librería Gutenberg, ed., Madrid, 385; Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición, trabajo premiado por la Real Academia de Medicina de Madrid, primera edición en 1914, Madrid; segunda edición en 1916; tercera edición en 1920.

MARAÑÓN, G. (1914): "Escoliosis y su nuevo tratamiento por el método de Abbot", El Siglo Médico, año sesenta y uno, número 3144, 172-173. Afirma que el sistema endocrino influye en el metabolismo de la cal, en los trastornos de la nutrición del esqueleto, y por tanto en la escoliosis; verbigracia comenta que el metabolismo cálcico se acelera en el hipertiroidismo y se retarda en el hipotiroidismo; comprueba la lesión de las glándulas paratiroides en el caso de distrofias óseas (osteomalacia, etc.); se refiere a la producción de reblandecimiento esquelético análogo al raquitismo espontáneo, mediante la ablación temprana tímica; señala que los afectos de hipofisopatías, caso de los acromegálicos, sufren distrofias óseas (cifosis, escoliosis, etc.); alude a los buenos efectos obtenidos en la osteomalacia con el tratamiento adrenalínico, así como a la intervención del ovario en esta enfermedad. Concluye diciendo que todas las glándulas endocrinas participan en la regulación del metabolismo mineral y en la patogenia de sus estados patológicos.

MARAÑÓN, G. (1917): "Enfermedades de las glándulas de secreción interna (endocrinología)", fascículo I, en: HERNANDO, T.; MARAÑÓN, G. y col: Manual de Medicina interna, tomo III, Ruiz Hermanos, Sucesores, Madrid, 3-108. Analiza integralmente la tetania, su etiología, sus mecanismos de producción, su terapéutica, etc.

MARAÑÓN, G. (1917): "Enfermedades de la nutrición", fascículo I, en: HERNANDO, T.; MARAÑÓN, G. y col: Manual de Medicina interna, tomo III, Ruiz Hermanos, Sucesores, Madrid, 269-283.

MARAÑÓN, G. y DUQUE, A. (1918): "La insuficiencia suprarrenal en los procesos infecciosos", La Medicina Ibera, tomo II, 30 de marzo, 392. (Sesión celebrada en la Academia Médico-Quirúrgica Española, el 18 de marzo). Refieren que en las enfermedades infecciosas pueden observarse accidentes colapsantes, atribuidos por lo común a alteraciones miocárdicas, que pueden darse en el curso del reumatismo articular agudo, etc.

MARAÑÓN, G. (1920): Problemas actuales de las secreciones internas, Madrid, y ediciones sucesivas en 1922 y 1923.

MARAÑÓN, G. (1920): "Un caso de lipodistrofia progresiva con curiosas alteraciones endocrinas", separata de los Archivos de Neurobiología, tomo I, nº 3, septiembre, 1-6, Ruiz Hermanos, editores, Madrid. Presenta la historia clínica de una mujer de 20 años afecta de esta clase de lipodistrofia, a la que propone designarla como enfermedad de Barraquer.

Concluye admitiendo la hipótesis de que las glándulas de secreción interna intervengan en la génesis de la lipodistrofia progresiva (1 y 6).

MARAÑÓN, G. (1922): "El verdadero problema de las Hurdes. La memoria de los médicos. Aterradora realidad", ABC, 20 de junio, 11-12. (Notas tomadas por el periodista de la futura Memoria: El problema de las Hurdes es un problema sanitario (Goyanes, Bardají, Marañón). Hace mención al raquitismo.

E.C.C. (1922): "Trabajos analizados: G. MARAÑÓN: *Problemas actuales de la doctrina de las secreciones internas, Madrid, 1922*", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo IX, número 78, número 9, 417-419.

MARAÑÓN, G. (1923): "Contestación al discurso de D. León Cardenal y Pujales en la Real Academia Nacional de Medicina", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XI, n^o 12, 513-523.

MARAÑÓN, G. (1925): "Revista Crítica de la Literatura reciente de Endocrinología y metabolismo", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XX, número 11, año VI, número 223, 488-497. Marañón dice que debe comerse lo que se debe y nada más, a propósito del libro de MARTÍNEZ NEVOT, F. (1923): Ideas modernas sobre la alimentación. Su importancia en fisiología y patología, Calleja, editor, Madrid.

MARAÑÓN, G. (1925): "La obesidad infantil, con una descripción de la adiposidad eunucoide prepuberal", Archivos Españoles de Pediatría, año IX, número 12, 705-724. (Ponencia de la Sección de Medicina al II Congreso Nacional de Pediatría).

MARAÑÓN, G. (1926): "La curva de glucemia provocada en la atrofia muscular", Boletín de la Sociedad Española de Biología, vol. XII, tomo II, 43-48.

MARAÑÓN, G. (1927): "Casuística de los estados prediabéticos", La Medicina Ibera, año XI, núm. 493, tomo XXI, volumen I, 424. (Sesión celebrada el

2 de abril de 1927, en la Real Academia Nacional de Medicina). Observa en el síndrome de estados prediabéticos la omalgia.

MARAÑÓN, G. (1927): Gordos y flacos. Estado actual del problema de la patología del peso humano, Madrid, 131; 3ª edición en 1936, 135.

MARAÑÓN, G. (1928): "Discurso de gracias del Doctor Gregorio Marañón", Los Progresos de la Clínica, tomo XXXVI, Núm. 3, año XVI, Núm. 195, 199-201. Destaca lo complejo del estudio reumatológico.

MARTÍNEZ (1929): "Forma difusa y lipomatósica de la adiposidad dolorosa", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año III, 1927-28, Ruiz Hermanos, Editores, Tipografía Artística, Madrid, 91-93; intervención de Marañón.

MARAÑÓN y TEJERINA (1929): "Síndromes endoexocrinos", La Medicina Ibero, año XIII, número 624, tomo XXV, volumen II, 416.

MARAÑÓN, G. (1930). "La influencia sexual de las glándulas endocrinas no genitales. La acción virilizante de la substancia córtico-suparrenal y de la hipófisis", La Medicina Ibero, año XV, tomo XXV, vol. 1, n° 697, 452-453.

MARAÑÓN, G. (1930): "Sobre la influencia de las glándulas endocrinas no genitales. La acción virilizante de la corteza suprarrenal y la hipófisis". Gaceta Médica Española, año IV, número 12 (48), septiembre, 538-547.

MARAÑÓN y PARDO (1930): "Hipogenitalismo transitorio", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXII, número 9, año XI, número 456, 236-237. (Sesión celebrada en el Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, 17 de enero de 1930).

MARAÑÓN, G. (1931): Sécrétion interne, Elbemühl-Verlag, Leipzig, Vienne, 1-21; extrait du compte-rendu du 4e Congres de la Ligue Mondiale pour la réforme sexuelle, Vienne, 1930. Para Marañón el verdadero desarrollo esquelético y muscular no llega hasta los 30 ó 35 años. Sugiere que ciertas condiciones étnicas (razas meridionales) caracterizadas por la talla baja y el desarrollo somático deficitario, quizá estén influenciadas por el ejercicio prematuro y desordenado de la función sexual (6 y 7).

MARAÑÓN, G. (1931): "Reflexiones sobre el hambre y la alimentación". Conferencias dadas en el centro de intercambio intelectual germano-español. Segunda serie, VII. Madrid, 13. (Conferencia pronunciada el día 12 de noviembre de 1930). Ensalza el descubrimiento de la acción antirraquítica de la vitamina D, bajo la acción de la luz.

MARAÑÓN, G. (1932): "Los caracteres clínicos de la adiposidad suprarrenal (Hiper cortical)", Galicia Clínica, tipografía El ideal Gallego, La Coruña, 3-7.

MARAÑÓN, G (1932): Veinte años de Endocrinología, tipografía La Académica, Zaragoza, 1-8, lección inaugural de la Cátedra de Endocrinología de la Universidad de Madrid, dada el 16 de octubre de 1931.

MARAÑÓN, G. (1932): "El factor humoral del hambre", Anales de la Academia Nacional de Medicina, tomo IV, cuaderno 1º, 1º trimestre. Imp. Sáez Hermanos, Madrid, 201-205; el mismo año en Gaceta Médica Española, año VI, número 69, junio, 531. (Sesión celebrada en la Real Academia Nacional de Medicina, el 20 de febrero de 1932, bajo la presidencia del Dr. Recaséns). Destaca el hambre insaciable de los acromegálicos en los comienzos de su afección.

MARAÑÓN, G. (1933): "Delgadez hipofisaria", Anales de la Academia Nacional de Medicina, tomo LIII, cuaderno segundo, abril-mayo-junio, 421-425; también el mismo año en La Medicina Ibera, tomo XXVII, volumen 2, 225-226; y asimismo en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, número 24, año XIV, número 628, 698.

MARAÑÓN, G. (1934): "Technical Characteristics of Suprarenal Adiposity (Hypercortical)", The Medical World, XLI, 7, 172-174.

MARAÑÓN, G. (1935): "Clasificación fisiológica de las vitaminas", en: MARAÑÓN, G.: Apuntes de Endocrinología, curso 1934-35, tomados por el alumno Pelayo Segovia Villarreal, terminados de escribir el 13 de abril de 1935, con 73 páginas, un índice y una fe de erratas, 67. Cita entre los síntomas prodrómicos del raquitismo la tumefacción de las epífisis óseas, y en el raquitismo confirmado las deformaciones óseas (rosario costal, pecho de pájaro, escoliosis, coxa vara, alteración maxilar, etc.); destacando, en la radiología, la escasez de calcio, el ensanchamiento de las líneas epifisarias, con morfología dentada, y, entre los datos de laboratorio, la calcemia normal. Con respecto a la osteomalacia dice que es consecuencia de la falta de vitamina D, mencionando también la teoría etiopatogénica ovárica.

MARAÑÓN, G. (1935): "Sobre el concepto de la hiperfunción y la hipofunción en Endocrinología", La Medicina Ibera, año XIX, número 895, tomo XXIX, volumen I, 36-38.

MARAÑÓN y LAFUENTE, (1936): "Arteritis de extremidades y del pene con amputación espontánea", Gaceta Médica Española, año X, número 113, 265-266. (Sesión 23 de marzo de 1935).

MARAÑÓN, G.; DUQUE, A.; LÓPEZ MORALES, J. y LAFUENTE, A. (1936): "Los espasmos vasculares, agudos y crónicos, en su relación con las secreciones internas", Anales de Medicina Interna, tomo V, n° 10, 935-964.

MARAÑÓN G. (1937): "Le facteur psychothérapique de l'opothérapie", Gazette des Hôpitaux, 110e année, 62, 989-990.

MARAÑÓN, G. (1937): "Los estados de adiposidad y adelgazamiento", conferencia en la Facultad de Medicina de Buenos Aires, 3 de abril de 1937.

En este orden de ideas, A. Fernández Cruz en Fisiopatología y clínica de las glándulas suprarrenales de 1951, se refirió a los síndromes hipercorticales y su sintomatología muscular, mencionando la existencia de una obesidad pletórica, hipofisaria (Janinn), similar a las de Apert y Gallais, que cursaría con un sistema muscular muy desarrollado, en las que incluyó las adiposidades hipercorticales de Pende, hipertensivas de Askanazy, o suprarrenales de Bauer y Marañón. (FERNÁNDEZ CRUZ, A. (1951): "La patología suprarrenal y su proyección en la clínica del sistema muscular", VARIOS AUTORES: Fisiopatología y clínica de las glándulas suprarrenales, Editorial Paz Montalvo, Diana, Artes Gráficas, Madrid, 136).

MARAÑÓN, G. (1937): "Sur quelques problèmes de la physiopathologie surrénale", La Presse Médicale, 52, 30 juin. Alude a los trastornos metabólicos musculares.

MARAÑÓN et RICHET, Ch. (1937): "Les syndromes neuro-musculaires", Bulletin de l'Académie de Médecine, tome 118, n. 32, 3e série, 293-298. (Séance de 26 octobre 1937, présidence de M. Martel). Prefieren la denominación de síndromes endocrino-neuro-musculares, y con ella designan las manifestaciones neuro-musculares secundarias a las afecciones de las glándulas endocrinas. Los agrupan de la siguiente forma:

1. Síndromes paratiroideo-musculares: En los que observan manifestaciones musculares con lesiones de mioesclerosis, que van desde la dureza y fatigabilidad a estados leñosos y de impotencia, con anquilosis articular y mialgias, en casos de disparatiroidismo.

2. Síndromes tiro-neuro-musculares: Entre los que se encuentran los trastornos paráliticos observados en los basedowianos, las paresias de los mixedematosos, la distrofia tiro-neural de Krauss, enfermedad hereditaria y familiar.

3. Síndrome espleno-muscular: Refieren el caso clínico de un varón con esplenomgalia, hipertrofia hepática, miopatía de las cinturas escapular y pelviana, con lesiones biópsicas consistentes en atrofia muscular y esclerosis, y que respondió favorablemente a la esplenectomía.

4. Síndromes hipófiso-neuro-musculares: Refieren casos clínicos consistentes en estados adiposo-genitales con miopatía pseudohipertrófica, así como en disociaciones siringomiélicas en síndromes hipofisarios, aludiendo a las posibles combinaciones de miopatía, siringomielia y acromegalia.

5. Síndromes suprarreno-musculares: Verbigracia la astenia o la atrofia muscular de los addisonianos. Los autores afirman que hay hipertrofias musculares secundarias a hiperfuncionamientos córtico-suprarrenales, que la insuficiencia

suprarrenal puede producir lesiones musculares miopatiiformes y que ciertas astenias pasajeras y atrofas musculares pueden ser debidas a insuficiencia suprarrenal. Amén de los síndromes neuromusculares provocados por una alteración glandular hepática, pancreática o tímica.

Establecen la sucesión de dos órdenes de síntomas, primero el fallo glandular y después la afectación nerviosa o muscular.

MARAÑÓN, G.; RICHEL, Ch. et SOURDEL, M. (1937): "Syndromes endocrino-neuro-musculaires", Le Journal Médical Français, tomo XXVI, nº 11, 363-366. Enumeran los siguientes síndromes: timo-neuro-musculares, ovario-neuro-musculares (perturbaciones vasomotrices en la menopausia), hepático-neuro-musculares (cirrosis y trastornos nerviosos: radículo-neuritis, alteraciones encéfalo-medulares e irritaciones meníngeas) y trastornos nerviosos en otras manifestaciones hepáticas (astenia y hundimiento de las masas musculares).

Marañón es de la opinión de que el desarrollo y el funcionamiento de la fibra muscular están bajo la dependencia de ciertas hormonas secretadas sobre todo por la suprarrenal. Finalmente los autores afirman que las hormonas pueden vertirse en el sistema nervioso, siendo esta la patogenia de los síndromes estudiados.

MARAÑÓN, G.; RICHEL, C.; SOURDEL, M. et NETTER, H. (1937): "Syndromes hypophyso-neuro-musculaires", Le Journal Médical Français, tome XXVI, nº 11, 371-376. Presentan observaciones clínicas de síndromes neurológicos y trastornos musculares asociados a afecciones hipofisarias, a saber: un varón afecto de acromegalia y síndrome siringomiélico con fallos sensitivos táctiles y profundos en manos y antebrazos, dolores espontáneos y paraplejía espasmódica; otro con asociación también de acromegalia y siringomielia, con paraplejía espasmódica y modificaciones acromegálicas óseas; otros dos, de Marañón, con atrofas musculares progresivas y acromegalia típica; dos casos presentados por Marañón con distrofas musculares y síndrome adiposo-genital de Babinski-Fröhlich, y finalmente comunican un caso con

diabetes insípida y alteraciones objetivas de la sensibilidad.

Los autores concluyen manifestando que los tipos clínicos hipofisarios son variables (acromegalia, síndrome adiposo-genital y diabetes insípida), y que pueden cursar con diversas manifestaciones neuro-musculares (disociación siringomiélica, atrofas musculares de Aran-Duchenne, miopatía pseudohipertrófica, parapleja espasmódica, hipo o anestesia, así como paraplejas flácidas o manifestaciones pseudotabéticas).

MARAÑÓN, G et DUQUE (1937): "Les spasmes vasculaires dans leurs rapports avec l'endocrinologie", Le Journal Médical Français, tome XXVI, n°7, 231-242.

MARAÑÓN, G. y LAROCHE, G. (1938): "La notion des prémaladies dans les affections de la nutrition et des glandes endocrines", Marseille Médical, année 75, n. 21, 123-152. (Rapport présenté au 1° Congrès National de Médecine Néo-Hippocratique).

MARAÑÓN, G. (1938): "Passé et avenir de l'hormonothérapie", publicado en L'Encyclopedie Annuelle. (Science-mars), Paris, 3-21.

RICHEL, Ch.; MARAÑÓN, G.; PERGOLA, A. et GRAS, G. (1938): "Les syndromes spléno et thymomusculaires", extrait du Bulletines et Mémoires de la Section d'Endocrinologie, 3° Année, n° 4-5, Avril et Mai, 1938, Imprimeria Bucuresti, Bucuresti, 3-8. Refiere el caso clínico de un paciente con síndrome esplenomuscular, esplenomegalia seguido de miopatía (atrofia muscular) y lordosis lumbar, que con la esplenectomía mejora de su miopatía; en la biopsia muscular se observa degeneración muscular diferente según las zonas (atrofia, hipertrofia degenerativa, esclerosis

intrafascicular y degeneración colágena), en definitiva una miopatía esclero-atrofo-hipertrófico-degenerativa.

También presentan otro caso de un varón con síndrome timo-neuromuscular, miopatía escleroatrófica.

RICHET, Ch.; MARAÑÓN, G.; PERGOLA, A. et GRAS, L. (1938): "Dystrophies musculaires au cours des syndromes hypophysaires", Revue Française d'Endocrinologie, Tome 16, n° 5, 317-329. Partiendo de la base de la existencia de asociaciones de síndromes hipofisarios con hipertrofia muscular o astenia y atrofia muscular, los autores presentan los siguientes casos clínicos sobre estas circunstancias:

1. Hipertrofias musculares generalizadas con aumento de fuerza, y acromegalia. Consideran que la fuerza muscular de los acromegálicos pasa por dos fases, una inicial que sería la señalada, y otra terminal con atrofia y atonía muscular, amén de astenia.

2. Atrofia muscular:

2.1. Musculares sistematizadas: Refieren la historia clínica de un hombre con síndrome de Aran-Duchenne, acromegalia, diabetes insípida y abolición de la sensibilidad global en las regiones de los músculos atrofiados, así como de las funciones sexuales.

También aluden a la existencia de amiotrofias sistematizadas en el síndrome de Cushing.

2.2. Generalizadas en el curso de los síndromes hipofisarios:

- Distrofia muscular y síndrome de Babinski-Fröhlich.*
- Atrofia muscular generalizada y síndrome hipófiso-tuberiano.*

Concluyen diciendo que las manifestaciones musculares en el seno de los

diferentes síndromes hipofisarios son frecuentes, existiendo dos categorías distintas:

- *Síndromes hipofisarios con atrofia muscular sistematizada.*
- *Síndromes hipofisarios con hipertrofia o atrofia, afectando a todo el aparato muscular.*

Tildan a estas lesiones musculares de banales e inespecíficas.

Con respecto a la patogenia de la atrofia del tipo Aran-Duchenne confirman su desconocimiento; la hipertrofia muscular en la acromegalia y la hipotrofia en la insuficiencia hipofisaria sugiere la existencia de una hormona normal hipofisaria miotropa de acción directa, o indirecta por mediación de la suprarrenal.

MARAÑÓN, G. (1939): "La influence de l'obésité dans l'assurance = vie", II Congrès International de la Médecine d'Assurance-Vie, separata 1-25.

MARAÑÓN, G. (1939): "Influencia de la obesidad en la duración de la vida", Revista Sudamericana de Endocrinología, Inmunología, Quimioterapia, año XXII, número 4, 213-229.

ANÓNIMO (1939): "El doctor Marañón disertó ayer acerca de las causas que afectan al crecimiento", La Nación, 20 de octubre de 1939, s/n.

MARAÑÓN, G. (1939): "Sur la pathogénie du syndrome de Cushing", conférence á la Clinique Médicale Saint-Antoine, tomo I, n°. 3, 241-256.

MARAÑÓN, G. (1940): "Los estados de adiposidad y de adelgazamiento de origen hipofisario", en: MARAÑÓN, G.: Estudios de Endocrinología, segunda

edición, Cía Gral. Fabril Financiera, S.A., Espasa-Calpe S.A., Buenos Aires, 47-61.

(Versión de la conferencia dada en el Anfiteatro de la Facultad de Medicina de Buenos Aires, 3 de abril de 1937). Para Marañón la mujer hipohipofisaria con síndrome de Frölich es prototipo de feminidad, por su factor hipogenital; mientras que el prototipo varonil sería el de constitución hiperhipofisaria-hipercortical, cuya expresión patológica sería el síndrome de Cushing.

MARAÑÓN, G. (1940): "Las formas no addisonianas de la insuficiencia suprarrenal", en: MARAÑÓN, G.: Estudios de Endocrinología, segunda edición, Cía Gral. Fabril Financiera, S.A., Espasa-Calpe S.A., Buenos Aires, 151-181; otras versiones en las conferencias dadas en el Anfiteatro de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de París (Prof. Roussy, 13 de febrero de 1937), y en el Anfiteatro de la Clínica Ginecológica de la Universidad de Santiago de Chile (Prof. Monckeberg, 23 de marzo de 1937). Describe la aparición de astenias, miastenias y atrofas musculares; clasifica las atrofas en neurogénicas (mielopáticas y neuríticas) y miogénicas (miopatías: miastenias sistematizadas, miastenia congénita de Oppenheim, astenias musculares simples, miotonía congénita de Thompsen y miotonía atrófica). Para Marañón existe un factor endocrino que interviene en la patogenia miopática (168 y 169).

MARAÑÓN, G. (1946): "Problemas del hiperparatiroidismo", lección 27, en: MARAÑÓN, G.: Lecciones de Endocrinología, mayo, Madrid, tomadas por A. Corral Sánchez y P. Segovia Villarreal, 116. Destaca entre los síntomas esqueléticos, los dolores articulares, diagnosticados de reumatismo, y las artritis, que no responden a la terapéutica convencional, comprobándose radiológicamente la existencia de quistes (pelvis, columna vertebral y miembros inferiores), también describe la existencia de astenia e hipoexcitabilidad neuromuscular.

MARAÑÓN, G. (1947): "Ginecomastia suscitada por la hormona testicular", Boletín del Instituto de Patología Médica, II, 6, 122-123. Menciona la estimulación esquelética producida en la acromegalia.

MARAÑÓN, G. (1949): "Sobre el rejuvenecimiento y sobre las conferencias", Boletín cultural e informativo, Consejo General del Colegio Médico de España, volumen VI, número 26, 5-10.

MARAÑÓN, G. (1950): "Los factores hormonales del crecimiento", en: VARIOS AUTORES: Homenaje a D. Luis de Hoyos Sáinz, I, 252-270.

MARAÑÓN, G. (1950): "Medio siglo de medicina", Gaceta Médica Española, Año XXIV, nº II, 29P-31P. Alude a los grandes progresos de la terapéutica reumatológica logrados con extractos especiales de la glándula suprarrenal (29P).

MARAÑÓN, G. (1950): "Sobre el porvenir de la Endocrinología", separata de la Revista Luso Española de Endocrinología e Nutricão, volumen III, tomo II, 51-70.

MARAÑÓN, G. (1940-1950): "Nuestros trabajos endocrinológicos en el último decenio", Estratto dal Bollettino ed atti Societa Italiana di Endocrinologia, Il Pensiero Scientifico, editrice Roma, vol. II, 18-34.

MARAÑÓN, G. (1953): "Un nuevo caso endocrinometabólico", Arquivos Brasileiros de Endocrinologia, 680.

MARAÑÓN, G. (1953): El crecimiento y sus trastornos, Espasa-Calpe, S.A., Madrid. Las principales formas de síndromes embriopático-endocrinopáticos esqueléticos las agrupa en:

- Aracnodactilia + síndrome adiposogenital o gigantismo o diabetes insípida, etc.
- Acrocefalia u otras anomalías craneales (turricefalia, escafocefalia, etc.) + bocio o diabetes insípida o adiposidad, etc.
- Hipertelorismo + enanismo o Embriopatías esqueléticas e infantilismo o bocio.
- Endocrinopatías - Acondroplasia + insuficiencia tiroidea o hipergenitalismo.
- Discondrosteosis del tipo de MORQUIO + infantilismo o bocio o diabetes insípida.
- Discondrosteosis del tipo HURLER (gargolismo) + infantilismo o enanismo o síndrome adiposogenital.
- Discondrosteosis del tipo OLLIER (condromatosis) + diversas endocrinopatías.
- Discondrosteosis del tipo CRUZON (cráneo en brioche) + diversas endocrinopatías.
- Otras discondrosteosis no sistematizadas + diversas endocrinopatías.
- Osteosis, pigmentaciones + pubertad precoz (S. de ALBRIGHT).
- Disrafias, sobre todo espina bífida + diversas endocrinopatías. (298)

En el gigantismo transitorio de la pubertad describe la aparición de los dolores articulares del crecimiento, a veces per se, otrora por localizaciones infecciosas o por osteosis u osteocondrosis necróticas asépticas del crecimiento (osteocondrosis coxal juvenil de Perthes, del II o III metatarsianos, del calcáneo de Wietzar o del navicular de Köhler, de la epífisis tibial de Schlatter, del semilunar de

Kienböck); también la existencia de debilidad ligamentaria y muscular condicionadas por los síndromes hipogonadales (fibropatías del crecimiento de los autores italianos o fibromiopatías de Marañón). Para nuestro autor la castración juvenil, el eunucoidismo y el gigantismo eunucoide pueden cursar con el síndrome consistente en la aparición conjunta o aislada de escoliosis, genu-valgum, pie plano y coxa vara, y atribuye a esta circunstancia la escoliosis de los adolescentes que aparece en la fase feminoide de la evolución prepuberal, y los síndromes osteomusculares dolorosos del raquis de las muchachas asténicas antaño llamadas cloróticas. Estudia los gigantismos parciales de ignota patogenia.

MARAÑÓN, G. y MERCHÁN, M. (1953): Curso monográfico sobre la Craneopatía Metabólica, dado en el Instituto de Patología Médica.

GIMENA, J. y MARAÑÓN, G. (1955): "Osteopatías y glándulas de secreción interna", II Congreso Nacional de Medicina Interna, Editorial Paz Montalvo, Madrid, 5-28. Les asignan un lugar destacado en las osteopatías. Definen la osteopatía endocrina como una enfermedad ósea por lo común generalizada, causada por una desviación de la osificación mediada por un factor endocrino. Excluye las nociones de trastornos del crecimiento o disgenopatías de Pende (gigantismos e infantilismos), las anomalías congénitas óseas (embriopatías), las osteopatías metabólicas, y considera desacertada el concepto y la denominación de halisteresis (déficit de sales cálcicas óseas).

Dividen las osteopatías endocrinas en dos grandes grupos:

1º Osteopatías debidas fundamentalmente, a una alteración de la síntesis proteicaOsteoporosis.

2º Osteopatías debidas, fundamentalmente, a una alteración del metabolismo calcio-fósforo:

- Hipocalcificadas Hiperparatiroidismo.

- *Hipercalcificadas Hipoparatiroidismo. Fase de curación del hiperparatiroidismo. (12)*

También presentan una clasificación etiopatogénica de las osteoporosis endocrinas:

1º Osteoporosis anabólicas.....Insuficiencia gonadal (climaterio y agenesia ovárica), hipofisaria, tiroidea, suprarrenal y osteoporosis senil.

2º Osteoporosis antianabólicas (catabólicas).... Acromegalia, síndrome de Cushing, síndrome general de adaptación, hipertiroidismo y diabetes.(14)

Osteopatías de probable etiología endocrina:

- 1. Enfermedad de Paget u osteosis deformante.*
- 2. Craneopatía neuroendocrina (Hiperóstosis frontal interna de Morgagni y Santorini, craneopatía de los alienados de Stewarts y Morel, craneopatía metabólica o craneopatía neuroendocrina de Marañón y Merchán).*
- 3. Displasia fibrosa polioestótica, osteodistrofia fibrosa con disendocrinia y alteraciones pigmentarias o síndrome de Albright.*

MARAÑÓN, G. (1955): "Concepto actual de la pubertad", Folia Clínica Internacional, V, 7, 261-272. Subraya la intervención de factores genético-constitucionales en la producción de embriopatías y endocrinopatías, amén de las afecciones dimanadas de la hiper o hiposecreción hormonal hipofisaria.

MARAÑÓN, G. (1956): "Síndrome ABD y craneopatía metabólica", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen XI, nº 7, 147-149. Presenta un caso

clínico de una mujer con síndrome ABD típico, de aparición climatérica, que cursa con jaqueca y craneopatía metabólica, en el que la radiografía muestra un cráneo fibroso con hiperostosis difusa del frontal y zonas osteolíticas, con signos de hiperpresión suprasillar de la silla turca y aumento de un 75% del tamaño sobre los valores teóricos (148-149).

MARAÑÓN, G. (1957): "Diabetes insípida y diabetes sacarina con craneopatía metabólica", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen XII, nº 2, 33-35. Se presenta la historia clínica de un varón afecto de diabetes insípida y sacarina, con craneopatía fibrosa metabólica (34).

MARAÑÓN, G. (1958): "Cefalea por craneopatía metabólica (Síndrome de MORGAGNI-MOREL-STEWART-PENDE)", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen XIII, nº 12, 338-341. A propósito de una mujer afectada de este síndrome expone los síntomas más característicos: hiperostosis frontal interna, dolor de cabeza, trastornos psiconeuróticos-mentales, obesidad, alteraciones coordinativas, trastornos endocrinos, visuales cardiovasculares, astenia muscular, convulsiones e hisutismo (340).

*MARAÑÓN, G. y MARTÍNEZ VILLAVERDE, J. (1959): "Sobre la adiposidad juvenil macrosómica", Revista Ibérica de Endocrinología, VI, 33, 247-256. Opinan que las entidades morbosas conocidas como síndrome de Pende, *adipositas gigantismus adolescentis*, macrosomía adiposo-genital y adiposidad de los pensionados de Curschman, deberían incluirse en el concepto de adiposidad juvenil macrosómica perteneciente a los síndromes endocrinos genuinos de todo el sistema neuroendocrino (247 y 255).*

MARAÑÓN, G. (1959): "Nuevos puntos de vista en el sentido y la pedagogía endocrinas", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen XIV, nº 1, 21-25. (Lección inaugural del curso 1958-1959). Considera que el término **artritismo** corresponde a un diagnóstico pseudocientífico, y que debe pasar a interpretarse como **síndrome de sistema**, en el que existe un trastorno de base endocrin (22-23).

MARAÑÓN, G. (1972): "Gordos y Flacos", en: MARAÑÓN, G: Obras Completas, tomo XVIII, Espasa Calpe, S.A., Madrid, 365-412.

II.7. HIPOFISOPATÍAS:

La patología hipofisaria también fue objeto de estudio por parte de nuestro autor:

LAFORA, G.R. y MARAÑÓN, G. (1915): "Un caso de insuficiencia hipofisaria (Síndrome adiposo-genital de Frölich); con algunas consideraciones sobre el diagnóstico de este proceso", Revista Clínica de Madrid, año VII, número 10, 361-371.

MARAÑÓN (1921): "Un caso de infantilismo hipofisario", La Medicina Ibero, año V, número 184, tomo XIV, volumen II, 14 mayo, 372. Diferencia entre dos tipos de infantilismo, con y sin manifestaciones endocrinas. El prototipo de infantilismo requiere tres condiciones: talla baja anormal, adiposidad (región mamaria, vientre y caderas) y tendencia ginecomástica.

MARAÑÓN, G. (1926): "Un caso de diabetes insípida gravídica con poliuria enorme y probable lesión tuberculosa de lóbulo posterior de hipófisis", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXII, núm. 7, año VII, núm. 245, 289-292. Alude a la hipotética intervención hipofisaria en la génesis de la osteomalacia.

MARAÑÓN, G. (1926): "La obesidad Hipofisaria", La Medicina Ibero, año X, tomo XX, vol. II, n° 472, 465.

MARAÑÓN (1927): "Cefalea de origen hipofisario diagnosticada indirectamente", Anales de la Academia Médico-Quirúrgica Española, tomo catorce, entrega 1ª, año XIV, curso académico 1926-1927, LXXVII. Imp. Gráfica Universal, Madrid, 717-721. Subraya la importancia clínica de la acromegalia latente.

MARAÑÓN, G. (1929): "Hiperpituitarismo familiar", La Medicina Ibero, año XIII, número 583, tomo XXIV, volumen I, 40-41.

ANÓNIMO (1937): "Su segunda Conferencia científica pronunció el Dr. Gregorio Marañón. Consideró el siguiente tema: Obesidad y Adelgazamiento hipofisario", diario La Nación, 4 de abril de 1937, s/n.

ANÓNIMO (1939): "Marañón habló sobre puntos de vista de la patología hipofisaria", diario La Nación, 10 de octubre de 1939, s/n.

MARAÑÓN, G. (1947): "El hipotálamo y la patología endocrina",

Revista Española de Las Enfermedades del Aparato Digestivo y de la Nutrición, tomo VI, número 5, 3-34, también como "O hipotalamo e a patologia endocrina" (1948), separata de Acta Encocrinologica et Gynaecologica, I (2), 117-150.

MARAÑÓN, G.; RICHET, Ch. y RYMER, M. (1948): Pathologie de l'hypophyse, B. Baillière, Paris.

MARAÑÓN, G. y MUÑOZ LARRABIDE, J. (1954): "Sobre la insuficiencia pluriglandular de origen hipofisario", Revista Ibérica de Endocrinología I, 2, Marzo-Abril, 177-190.

ÁLVAREZ COCA, M.; TELLECHEA, J. y MARAÑÓN, G. (1955): "Sobre un caso de síndrome de Albright (displasia fibrosa poliostótica)", Revista Ibérica de Endocrinología, II, 12, 809-818. Presentan la historia clínica de una niña con rarefacciones óseas similares a las lesiones hiperparatiroides y a la osteosis fibroquística, perteneciente al grupo de las embriopatías (malformación congénita múltiple sistematizada relacionada con trastornos hipotalámicos) (816-817).

MARAÑÓN, G.; GÁLVEZ, F. y FLÓREZ TASCÓN, M. (1958): "Sobre una forma de jaqueca con alteraciones típicas del cráneo (cráneo hiperpituitario con macrosenos y microsilla) ", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen XIII, nº 6, 151-158. Los autores exponen los resultados de sus observaciones manifestando que un elevado número de jaquecosos, sobre todo varones, tienen alteraciones esqueléticas craneales hiperpituitarias, caracterizadas por el aumento del tamaño del cráneo, del macizo facial y del espesor de las paredes, así como del gran desarrollo de los senos craneales (cráneo macrosinusal), con silla turca generalmente pequeña pero con morfología normal. Recomiendan recurrir en estas jaquecas a la radioterapia hipofisaria.

II.8. OPOTERAPIA Y HORMONOTERAPIA:

Su interés por la opoterapia-hormonoterapia se manifiesta en trabajos como:

MARAÑÓN, G. (1919): "Valor práctico de la opoterapia", ponencia al I Congreso Nacional de Medicina, Madrid.

MARAÑÓN, G. (1933): "Estudios clínicos y experimentales sobre la hormona cortical", Anales de la Universidad de Zaragoza. (Conferencia en la Universidad de Zaragoza, dada en marzo de 1933).

MARAÑÓN, G. (1952): "Mi experiencia sobre los efectos del tratamiento en los retrasos de la talla", Acta Pediátrica Española, año X, número 119, noviembre, 887-895, conferencia en el VIII Congreso Español de Pediatría, Barcelona.

III. TRASTORNOS METABÓLICOS:

Las alteraciones metabólicas con expresión en el aparato locomotor, también fueron objeto de su atención:

MARAÑÓN, G. y CARRASCO CADENAS, E. (1923): "Sobre el valor clínico de la determinación del metabolismo basal", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, Tomo XII, nº 9, 385-409. Concluyen que el cálculo del metabolismo basal no tiene especial valor en el diagnóstico de la acromegalia (409). (Estos trabajos

han sido precedidos por los realizados por ambos autores con los títulos: "Primeros resultados obtenidos por la determinación del metabolismo basal en los enfermos endocrinos", Anales de la Real Academia de Medicina de Madrid, en 1921-22, y "Sur le valeur clinique de la détermination du métabolisme basal", Annales de Médecine, Paris, en 1923).

MARAÑÓN, G. (1933): "Estudios sobre la fisiopatología de las glándulas suprarrenales. La colesterinemia en los estados patológicos de las glándulas suprarrenales", La Medicina Ibera, año XVII, número 793, tomo XXVII, volumen 1, 116-117.

MARAÑÓN, G.; LEROUX, R.; RICHEL, CH. et PERGOLA, A. (1939): "Tétanie de l'adulte et persistance du thymus", Annales d'Endocrinologie, tome I, n° 2, 152-163.

MARAÑÓN, G. y BENÍTEZ DE HUELVA, A. (1951): "Sobre el valor clínico de la carotinemia", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VI, n° 5, 81-83. Constatan que en la mayoría de los casos de xantosis junto con insuficiencia tiroidea o eunuoidismo hay una elevación de la carotinemia (83).

MARAÑÓN, G.; GIMENA, J. y POZUELO, V. (1951): "Nota acerca de la acción inmediata de los estrógenos sobre la calcemia", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VI, núm. 12, 230-232; también en 1952 en la Gaceta Médica Española, año XXVI, número III (306), marzo, 83-84. Los autores manifiestan lo siguiente:

"Nosotros hace ya muchos años que preconizamos y empleamos sistemáticamente el tratamiento con estrógenos, naturales o sintéticos, en la gota y en las artropatías involutivas, fundándonos no sólo en la acción sobre el metabolismo cálcico, sino también en la que los estrógenos ejercen sobre el ácido úrico, movilizándole y aumentando su eliminación por la orina. Parece, pues, indudable que los estrógenos influyen sobre el metabolismo cálcico, contribuyendo con otras hormonas (principalmente la paratiroidea, pero también las hipofisarias, tiroidea, suprarrenal) y con determinados factores alimentarios y vitamínicos (principalmente la vitamina D) al buen equilibrio orgánico y funcional del esqueleto." (230)

Comunican los resultados obtenidos en las modificaciones calcémicas inmediatas tras la administración de estrógenos, comprobando que: los estrógenos naturales o sintéticos ocasionan antes de su acción hipocalcemiante un aumento de la calcemia basal, cuyo efecto desaparece a las tres horas de la administración del fármaco, sin haber una relación entre la movilización cálcica y la patología del paciente, ni con el valor de la calcemia basal, y finalmente que las dosis de estrógenos inyectadas no influyen en la intensidad de la reacción hipercalcémica a partir de cierto umbral.

MARAÑÓN, G.; MARTÍNEZ DÍAZ, J. y POZUELO, V. (1952): "Craneopatía neuroendocrina y diabetes sacarina". (Instituto de Patología Médica. Madrid). Boletín del Instituto de patología Médica. Volumen VII, nº 10, 181-187.

MARAÑÓN, G. (1954): "La menopausia", conferencia en Journées Médicales Niçoises, en noviembre; también en 1955 en Gazette des Hôpitaux, 127, 460.

IV. INFECCIONES:

IV.1. PATOLOGÍA FOCAL:

Marañón se interesa por el foco infeccioso y las septicemias, las cuales pueden comportarse como cofactores noxógenos reumatógenos:

*MARAÑÓN, G. (1910); Quemoterapia moderna según Ehrlich. Tratamiento de la sífilis por el 606, Casa Vidal. Imprenta y Librería Médica Atocha, Madrid. Alude a la obra de Ehrlich, Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie de 1909, y al concepto de tiro en el blanco buscado con las sustancias administradas al organismo con comportamiento organotropo o parasitotropo; asimismo mantiene que es posible conseguir la *therapia sterilisans magna* y *fractionata* (6-7 y 46).*

MARAÑÓN, G. (1915): "La insuficiencia suprarrenal en los procesos infecciosos", Anales de la Academia Médico-Quirúrgica Española, sesión del día 18 de marzo de 1915, II, 392.

MARAÑÓN (1918): "Comentarios a una epidemia de erisipela", La Medicina Ibera, tomo II, volumen II, número 16, 21 de febrero, 248-249; sesión de la Real Academia de Medicina, 16 de febrero. Comunica que la angina estreptocócica apareció después del período epidémico algido, siendo seguida de un reumatismo pseudoinfeccioso que presentó dificultades diagnóstico-diferenciales con el reumatismo verdadero (249).

MARAÑÓN, G. (1920): "Papel del médico práctico en la lucha epidemiológica", La Medicina Ibero, tomo XII, vol. II, año IV, núm. 149, 427-429; núm. 150, volumen III, 447-450; volumen III, núm 151, 467-469 y tomo XIII, núm. 152, 5-71. (*Semana Médico-Social de Santander*). Afirma:

"Experimentalmente se comprueba la tenacidad del estreptococo y la facilidad con que pasa de unos individuos a otros en los objetos y ropas que estuvieron en contacto, aunque fuera momentáneo, con el enfermo." (468).

MARAÑÓN, G. (1922): "Contribución al estudio de algunos síndromes infecciosos de etiología desconocida. (Fiebre gástrica-febrículas)", imprenta *El Defensor*, Córdoba, 9-40. (Conferencia en el Colegio Oficial de Médicos de Córdoba, 31 de diciembre de 1922).

MARAÑÓN, G. (1927): "The connection between Influenza and Hyperthyroidism", Medical World, XXVII, 7, 125-128.

MARAÑÓN, G. (1927): El problema de las febrículas, Ruiz hermanos, editor. Ramona Velasco. Imp. Madrid, 194. Menciona la artritis dolorosa de los hombros como un síntoma especial de la localización de la septicemia bucal.

MARAÑÓN, G. (1927): "El problema de la febrícula", Anales de la Academia Médico-Quirúrgica Española, tomo catorce, año XIV, curso académico 1926 a 1927, Imp. Gráfica Universal, Madrid, 6-62. (Sesión inaugural, lunes 18 de octubre de 1926, bajo la presidencia del Dr. D. Avelino Benavente Martínez). Afirma que es corriente encontrar sepsis macroscópicas bucales, con historias de neuralgias,

intervenciones dentarias y síntomas especiales de localización septicémica bucal, como poliartritis (artritis dolorosa de los hombros, etc.), susceptibles de terapéutica con extracción dentaria, limpieza y vacunoterapia. Por otra parte, Marañón coincide con Schottmüller en que las artropatías son raras en las septicemias endocardíticas (42, 47-48).

Este artículo también se publicó en 1926 en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXV, núm. 4, año VII, núm. 281, 145-195; ese mismo año en La Medicina Ibero, tomo XX, volumen II, año X, núm. 468, 331-370; y en 1927 en la Revista Española de Medicina y Cirugía, año X, núm. 111, 540-542.

MARAÑÓN, G. (1927): "El problema social de la infección", conferencia pronunciada en la Escuela de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos, el 25 de abril de 1927, 3-22. Concluye ensalzando el valor de la Higiene y de la Eugenesia para prevenir la aparición de enfermedades infecciosas.

MARAÑÓN, G.; FANJUL, F. y JIMENA, J. (1928): "Nuevas nociones sobre el tétanos", Gaceta Médica Española, año II, n° 7, 329-331.

JIMENA (1929): "Poliartritis séptica de foco colecistítico", La Medicina Ibero, año XIII, número 593, tomo XXIV, volumen I, 381-382. (Sesión del 2 de febrero de 1929 celebrada en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, en el Hospital General de Madrid). Marañón interviene resaltando la importancia del foco colecistítico en estas afecciones, refiriendo el caso de una paciente que respondió favorablemente al tratamiento enérgico de la colecistitis; para nuestro autor este foco puede ser secundario a uno dentario (382).

MARAÑÓN, G. (1930): "Nuevas observaciones sobre el problema de la

febrícula", La Medicina Ibero, año XIV, tomo XXV, volumen I, Núm. 652, 636-637. (Sesión clínica celebrada el 22 de marzo de 1930, en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, en el Hospital General de Madrid). Cita como posibles causas los focos infecciosos latentes y/o los factores neurohormonales (ovárico, tiroideo); también al año siguiente en la Gaceta Médica Española, n° 57, junio, 504.

MARAÑÓN, G. (1931): "Nuevas observaciones de la febrícula", Gaceta Médica Española, año V, número 55, 384; también como: MARAÑÓN Y POSADILLO, G. (1931): "Nuevas observaciones sobre el problema de la febrícula", El Siglo Médico, año LXXVIII, número 4025, tomo 87, 1ª semana, 131-132. (Sesión clínica celebrada el 26 de enero de 1931, en la Academia Médico-Quirúrgica Española).

MARAÑÓN (1931): "Nuevas observaciones sobre el problema de la febrícula. (Discusión)", La Medicina Ibero, año XV, Núm. 694, tomo XXV, volumen I, 315-317. (Sesión de la Academia Médico-Quirúrgica Española, 2 de febrero de 1931). Cita la génesis focal digestiva secundaria a la bucofaríngea.

GIMÉNEZ QUESADA (1931): "Aportación clínica al problema de la febrícula", La Medicina Ibero, año XV, número 726, tomo XXV, volumen II, 10 de octubre, 414-415. (Sesión clínica del 21 de mayo de 1931, celebrada en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, Hospital General), con intervención de Marañón.

MARAÑÓN y MORROS (1932): "Casuística de la septicemia estafilocócica", La Medicina Ibero, año XVI, número 749, tomo XXVI, volumen I, 689. (Servicio de Patología Médica, Dr. Marañón, Hospital General de Madrid, sesión del 26 de diciembre de 1931).

MARAÑÓN, G. et WEIL, M.P. (1932): "Polyarthrite infectieuse et diverticule oesophagien", Annales Cliniques-Biologiques-Thérapeutiques, tome II, n° 2, 161-168. Presentan el caso clínico de una mujer con un divertículo esofágico de posible origen congénito, afecta de una poliartritis aguda cronificada coincidiendo con una infección diverticular febril. Concluyendo que las infecciones focales (divertículo esofágico, cavidad dentaria, criptas amigdalinas, vesícula biliar, apéndice o lesiones cutáneas) pueden producir manifestaciones articulares (168).

MARAÑÓN, G. (1933): "La patología focal", comunicación en la Academia Médico-Quirúrgica de San Sebastián, en abril de 1933.

MARAÑÓN, G., PERGOLA, A., et RICHET, Ch. (1938): "Les atteintes musculaires au cours de l'infection gonococcique chronique", La Semaine des Hôpitaux de Paris, 15-92.

MARAÑÓN, G. (1939): "Le foyer septique biliaire dans la genèse des polyarthrites", Journal des Sciences Médicales de Lille, Année 57, n° 23, 525-531. Manifiesta que el diagnóstico de esta entidad morbosa ha de basarse en la presencia de las características de artropatía infecciosa, la ausencia de una infección general y la evidencia de un foco séptico. Las lesiones articulares de origen focal son las mismas que las infecciosas, diferentes de las artropatías metabólicas y degenerativas, caracterizándose por su localización preferente en los tejidos blandos periarticulares, la distensión y el dolor cutáneo y el ritmo algico inflamatorio; la radiología muestra, inicialmente, espesamiento del tejido blando periarticular, hidrartrosis y osteoporosis subarticular, sin lesiones cartilaginosas articulares; para después aparecer las lesiones del cartílago, osteofitosis, anquilosis, atrofia muscular y desviaciones óseas. Marañón aconseja seguir un método sistemático para la identificación del foco infeccioso, una vez descartada la posibilidad de una infección general (sífilis, tuberculosis,

melitococia), distinguiendo tres posibilidades:

- 1. Que exista un foco séptico, en un paciente reumático, sin relación con la patogenia de la artropatía.*
- 2. Que no se encuentre ningún foco séptico, admitiéndose no obstante su existencia.*
- 3. Los pacientes afectados de foco séptico latente tienen un cuadro de intoxicación focal (períodos subfebriles, astenia, inapetencia, adelgazamiento, aumento de la velocidad de sedimentación, y ocasionalmente leucocitosis con mononucleosis y anemia).*

Presenta dos casos clínicos, el de una mujer con un foco séptico amigdalino infantil productor de uno secundario en la vesícula biliar, que se curó de su artropatía una vez realizada la colecistectomía; y el de otra paciente con un foco único y primitivo en vesícula biliar, con litiasis y colecistitis de probable origen tífico, que respondió favorablemente en su clínica poliartrítica tras la ablación vesicular.

Marañón dice que en caso de duda diagnóstica puede recurrirse al cateterismo y a la irrigación duodenal, pudiéndose recomendar la intervención quirúrgica si se obtiene mejoría por este método.

MARAÑÓN, G. (1950): "Estado actual del problema de la patología del foco", conferencia dada en el Curso de Bacteriología del Instituto Iby, el 20 de marzo de 1950.

IV.1.1. PATOLOGÍA DENTARIA:

Valora el estudio de la patología dentaria, en relación con trastornos hormonales, focales infecciosos y con otras afecciones internas:

*MARAÑÓN, G. (1923): "El reumatismo de origen dentario", El Siglo Médico, año LXX, tomo 71, núm. 3614, 249-253; comunicación presentada en la Real Academia Nacional de Medicina. Recuerda las ideas de Billing consistentes en que la mayoría de las poliartritis crónicas son de origen focal infeccioso, estreptocócico; Marañón considera que en la patogenia de estas artritis representa un papel importante la predisposición del paciente, su estado humoral o **artrismo**, y recomienda recurrir a una pauta exploratoria integral de todos los posibles focos. Con respecto a la terapéutica hace hincapié en la eliminación focal, la vacunoterapia con siembras de estreptococos del pus dentario y la dietética. Termina diciendo que en el grupo del reumatismo crónico, hay que diferenciar el de origen infeccioso-focal (250 y 253).*

MARAÑÓN, G. (1923): "Sobre la poliartritis de origen dentario", conferencia en el Colegio de Médicos de Málaga, dada en el mes de marzo de 1923.

MARAÑÓN, G. y VELARDE, J. (1924): "Un caso de tétanos de origen dentario", Los Progresos de la Clínica, año XII, tomo XXVIII, julio-diciembre, número extraordinario de octubre 1924, 592-598, también como separata, Talleres Poligráficos S.A., Madrid, 1-7.

MARAÑÓN, G. (1927): "El foco buco-faríngeo, sepsis oral, como origen de la febrícula", La Odontología, año XXXVI, núm. 5, 263-265.

MARAÑÓN, G. (1927): "Relaciones entre la patología dentaria y la medicina general", Odontología Clínica, 3, 139-153. (Conferencia dada en la Sociedad Odontológica Española el 11 de febrero de 1927). Manifiesta que en Las Hurdes, donde es elevada la prevalencia de cretinos es casi constante el hallazgo de alteraciones dentarias y abscesos orales, que serían responsables de poliartritis diagnosticadas de reumatismos crónicos o subagudos. Expone los requisitos sine qua non para poder diagnosticar una poliartritis de origen dentario: presencia de sepsis oral macroscópica, que se produzcan verdaderas poliartritis, que cursen con síntomas de intenso dolor y que exista variabilidad de la sintomatología articular tanto en su localización como en su intensidad; también valora la aparición en la fórmula leucocitaria de linfocitosis mononuclear. Describe la intervención patogénica articular de los focos secundarios (vesícula biliar, etc.), y valora la infección oral concomitante en la prediabetes y diabetes, destacando el valor diagnóstico precoz en estos pacientes de la artralgia del hombro izquierdo (142, 147-150).

MARAÑÓN (1927): "Sobre los tipos diversos de la fiebre de origen dentario", impreso en los Talleres de Victoriano Giral, Málaga, 1-8; publicado en Revista Médica de Málaga en su número de Agosto de 1927. Recomienda la conveniencia de desinfectar la boca precozmente, antes de que se produzcan focos secundarios (8).

MARAÑÓN y MENA (1934): "Septicemia mortal consecutiva a una extracción dentaria", Gaceta Médica Española, año VIII, número 91, 417-418; también el mismo año en La Medicina Ibera, año XVIII, número 849, tomo XXVIII, volumen I, 17 de febrero de 1934, 206. (Sesión celebrada en el Instituto de Patología Médica del Dr. Marañón, en el Hospital General de Madrid, el 20 de mayo de 1933). Presentan la historia clínica de un hombre con artropatía mixta inflamatorio-degenerativa, en el que la extirpación dentaria produjo una reactivación septicémica en un enfermo bajo de defensas, y su posterior fallecimiento; recomendando cautela en la ablación de los

focos sépticos en estas circunstancias.

MARAÑÓN, G. (1938): "Odontologie et Endocrinologie", *The Journal of the American Dental Club*, 6th year, number 4, february, Paris, 8-21. Afirma que la hipertrofia gingival, las infecciones dentarias, piorrea y gingivitis expulsiva se producen más frecuentemente en los estados diabéticos, y ésta última sobre todo en períodos prediabéticos (15).

MARAÑÓN, G. (1947): "Influencia de las secreciones internas en la patología bucal", *Anales Españoles de Odontoestomatología*, volumen VI, núm. 11, 943-957. (Texto taquigráfico de la conferencia pronunciada en el XV Congreso Nacional de Odontología, celebrado en Barcelona en mayo de 1947). Para Marañón la poliartritis alvéolodentaria es una afección trófica que está directamente influída por factores hormonales y vitamínicos, siendo la piorrea un fenómeno secundario; opina que esta poliartritis frecuentemente es un síntoma de estados prediabéticos y la consecuencia de un fenómeno trófico sin relación con la hiperglucemia (954-955).

MARAÑÓN, G. (1948): "Aspectos de Estomatología desde el punto de vista internista". (Conferencia en la Sociedad de Odontología, 8 de enero de 1948).

MARAÑÓN, G. (1957): "Algunas consideraciones sobre el problema de las alteraciones maxilofaciales de origen constitucional", *Gaceta Médica Española*, año XXXI, núm. 3, 83-87. Alude a la retracción de ambos maxilares de causa hipofisaria, con producción de cara de pájaro, generalmente asociada a esclerodermia (87).

V. MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS:

Las malformaciones congénitas y adquiridas, y su repercusión sobre el aparato locomotor, fueron objeto del interés sobre todo del Marañón endocrinólogo:

MARAÑÓN, G. (1912): Contribución al estudio de los síndromes pluriglandulares, Imprenta y Librería Médica, Casa Vidal, Madrid, 52; extracto del artículo publicado en la Revista Clínica de Madrid, tomos VII y VIII. Termina diciendo:

"hay un grupo de casos, probablemente bastante numeroso, en los que la enfermedad de Addison, más ó menos intensa, se combina con insuficiencia testicular y trastornos del crecimiento (infantilismo, gigantismo). Estos casos, á los que corresponden los designados antiguamente, como infantilismo y gigantismo suprarrenal, deben incluirse, sin duda, entre los síndromes pluriglandulares (síndromes supra-reno-genitales con trastorno del crecimiento), aumentándose así las pruebas á favor de la patogenia pluriglandular de los infantilismos (al menos de algunos de ellos)."(48)

MARAÑÓN, G. (1915): "Cráneos de un gigante y de un gigante-acromegálico", Asociación Española para el Progreso de las Ciencias, congreso de Valladolid, imprenta de Fortanet, 1-10.

MARAÑÓN, G. y SOLANILLA, J. (1921): "Sobre el enanismo hipofisario", Archivos Españoles de Pediatría, año V, nº 8, 467-475. Clasifican los enanismos en falsos, por lesiones esqueléticas diversas (raquitismo, excesiva curvatura de los miembros inferiores; pótticos, excesivo doblamiento de la columna vertebral), y verdaderos, por lesiones hipofuncionales del lóbulo anterior de la hipófisis (468-469 y 475).

MARAÑÓN, G. (1924): "Psicopatología del Donjuanismo", El Siglo Médico, Año LXXI, tomo 73, nº 3664, 1 de marzo de 1924, 213-216, 245-248, 272-274. Describe la morfología hipergenital como de baja talla y desproporcionada, con predominio de las dimensiones del tronco y de la cabeza sobre las de los miembros, gran desarrollo óseo facial y prognatismo, cuyos rasgos exagerados serían similares a los del enanismo acondroplásico; siendo la morfología de Don Juan antitética de ésta (248).

MARAÑÓN, G. (1924): "Notas para la biología de Don Juan", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XIV, nº 8, 321-344, también como: MARAÑÓN, G. (1924): "Psicopatología del Donjuanismo", El Siglo Médico, año LXXI, tomo 73, número 3664, 213-216; número 3665, 245-248, y número 3666, 272-274 (conferencia leída en la Real Academia Nacional de Medicina, el 24 de enero de 1924), y asimismo en la Revista de Occidente, año II, nº VII, 154 y siguientes, en enero de 1924.

MARAÑÓN, G. (1926): "La obesidad infantil", Revista Española de Medicina y Cirugía, año IX, núm. 93, 156-157, artículo extractado en la sección de noticias científicas; también en 1925 en Clínica y Laboratorio, octubre. (Trabajo presentado en el III Congreso de Pediatría, celebrado en Zaragoza en octubre de 1925). Señala que uno de los síntomas fundamentales de las obesidades hipofisarias es el enanismo; mientras que en las de tipo genital cabe destacar el aspecto eunucoide (157). También como: MARAÑÓN, G. (1927): "La obesidad infantil", Revista Española de Medicina y Cirugía, año X, núm. 103, 34; comunicación al Congreso de Pediatría de Zaragoza, octubre de 1925. Estudia la adiposidad eunucoide prepuberal afirmando que cursa con adiposidad de igual tipo que la hipofisaria, hipoplasia genital, alteraciones en las manos y en la talla, etc.

MARAÑÓN (1927): "Infantilismo mitral", La Medicina Ibero, tomo XXI, volumen 2, 19 de noviembre, 471. (Sesión clínica del 3 de noviembre de 1927, celebrada en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, Hospital General de Madrid). Presenta el caso de un joven con infantilismo esencial y endocarditis mitral con insuficiencia valvular, con la peculiaridad de que el inicio de la cardiopatía se produjo en forma de endocarditis aguda reumática.

MARAÑÓN, G. (1928): "Contribución al estudio de los estados intersexuales humanos", conferencia en la Sociedad de Historia Natural de Madrid, Revista del Círculo Médico Argentino y del Centro de Estudiantes de Medicina, 2048-2073; también el mismo año como extracto de Conferencias y Reseñas Científicas de la Real Sociedad Española de Historia Natural, tomo III, números 1 y 2, Madrid. (Conferencia en la Sociedad de Historia Natural de Madrid, dada el 15 de marzo de 1928).

MARAÑÓN, G. (1928): "Intersexualidad", El Siglo Médico, año LXXV, tomo 81, número 3873, 3, 17 y 24 de marzo, 229-232, 257-260, 283-288, 313-318; también como: MARAÑÓN, G. (1972): "Los estados intersexuales en la especie humana", en. MARAÑÓN, G.: Obras Completas, tomo III, "Conferencias", segunda edición, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 155-185. Marañón manifiesta que el tiroides actúa sobre la sexualidad de forma opuesta a la hipófisis y a las suprarrenales, afectando el hipertiroidismo con preferencia a mujeres (260).

MARAÑÓN, G. (1929): Los estados intersexuales en la especie humana, Editor Javier Morata, Madrid, 262, y MARAÑÓN, G. (1930): La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales, segunda edición, Javier Morata, Tipografía Artística, Madrid, 273.

MARAÑÓN, G. (1929): "Hiperpituitarismo familiar", La Medicina Ibero, año XIII, número 583, Tomo XXIV, volumen I, 40-41. Subraya la existencia de peculiaridades distintivas en adultos con hábito hiperpituitario: elevada talla, mandíbula recia, manos y pies grandes y caracteres viriles marcados (40).

MARAÑÓN, G. (1929): "Trastornos nerviosos periféricos de origen acondroplástico", La Medicina Ibero, año XIII, número 587, tomo XXIV, volumen I, 179-180. (Sesión del día 29 de diciembre de 1928, Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, Hospital General de Madrid). Refiere el caso de una mujer de constitución acondroplástica y comenta que en estos pacientes pueden haber alteraciones de los cuerpos vertebrales, causantes de alteraciones nerviosas periféricas dolorosas, parestésicas o motoras, objetivables por la radiología vertebral.

MARAÑÓN, G. y GÓMEZ ACEBO, S. (1929): "Un caso de hemi-intersexualidad", La Medicina Ibero, año XIII, tomo XXV, volumen II, número 628, 23 de noviembre, 551. Los autores comentan la existencia de formas clínicas consistentes en feminización unilateral de la cadera (aumento del diámetro óseo, de la grasa subcutánea, disminución del vello y aumento de la finura cutánea). A propósito de lo cual presentan la historia clínica de un hombre con carácter intersexual localizado en la cadera derecha, feminizada, y con una amplitud pelviana feminoide comparada con la escapular.

MARAÑÓN, G. (1929): "Historia clínica y autopsia del Caballero Casanova. Ensayo de interpretación psico-sexual", en: VARIOS AUTORES: Libro-Homenaje a Marañón, Editorial Paracelso, Madrid, 1228. Le asigna una talla gigantesca y un maxilar inferior poco prominente, correspondiente al tipo morfológico eunucoide, antítesis del tipo hipergenital (talla baja y prognatismo); también como: MARAÑÓN, G. (1927): "Historia clínica y autopsia del Caballero Casanova",

Sagitario, 297-323.

MARAÑÓN, G. (1930): "Síndrome neuromuscular de origen acondroplásico", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, IV, 1928-1929, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.). Compañía General de Artes Gráficas, Madrid, 103-105. (XII. Sesión del Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, celebrada el 29 de diciembre de 1928). Concluye que en la acondroplasia puede haber alteraciones vertebrales responsables de un síndrome neuromuscular caracterizado por cansancio y dolores de tronco y miembros.

MARAÑÓN, G. y GÓMEZ ACEBO, S. (1930): "Un nuevo caso de intersexualidad unilateral", La Medicina Ibera, año XIV, número 633, tomo XXVI, volumen 1, 12. (Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, Hospital General de Madrid, sesión del 23 de noviembre de 1929). Presentan la historia clínica de un hombre con hemiintersexualidad localizada en la cadera derecha, con síndrome de Raynaud y retracción bilateral de la aponeurosis palmar, diagnosticado de infantilismo esencial pluriglandular, con tendencia gerodérmica y comienzo de espina bífida.

MARAÑÓN y PARDO (1930): "Hipogenitalismo transitorio", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXII, número 9, año XI, número 456, 236-237. (Sesión clínica del 17 de enero de 1930 celebrada en el Servicio de Patología Médica del Doctor Marañón, en el Hospital General de Madrid). Presentan la historia clínica de un joven con hipogenitalismo transitorio e hipoplasia mandibular.

MARAÑÓN, G.; PARDO, J.M. y MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1930): "Un caso de síndrome suprarreno-genital", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo

XXXII, número 8, año XI, número 455, 215; también ese mismo año en La Medicina Ibera, año XIV, tomo XXV, volumen I, número 641, 22 de febrero, 240-241. Describe un caso clínico susceptible de ser encuadrado en un síndrome que puede cursar con trastornos sexuales, de la talla y síntomas adipósicos. (Sesión del 11 de enero de 1930, Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, Hospital General de Madrid).

RODA (1930): "Distrofia de tipo evolutivo estructural", La Medicina Ibera, año XIV, núm. 669, tomo XXIV, volumen II, 6 de septiembre, 231-232. (Sesión celebrada en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, el 12 de julio de 1930, en el Hospital General de Madrid). Marañón considera de interés el estudio de las distrofias (232).

MARAÑÓN, G. (1930): "Hiperpituitarismo familiar", en: VARIOS AUTORES: Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, redactado por G. Marañón, M. Izquierdo y A. Palacios, año IV, 1928-29, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones S.A. Compañía General de Artes Gráficas, Madrid, 53-54. (VIII. Sesión del 24 de noviembre de 1928).

MARAÑÓN, G. (1930): "Un caso de macrogenitosomía con ginecomastia", Gaceta Médica Española, año V, número 50, noviembre, 87-88; también en 1931 en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXIII, número 17, año XI, número 490, 392-393. (Sesión clínica del 11 de octubre de 1930, del Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón). Refiere un paciente con aparente feminización de la cadera derecha, que realmente se trataba de un fenómeno de compensación en la posición pélvica, por la exageración de la escoliosis de la columna lumbar propia de los hipogenitales, afirmando que existen influencias de las alteraciones endocrinas en la génesis de las desviaciones vertebrales, así como la frecuencia casi patognomónica de esa incurvación lumbar en estos pacientes.

MARAÑÓN, G. (1930): "Ensayo biológico sobre Enrique IV de Castilla", Boletín de la Real Academia de la Historia, tomo XCVI, cuaderno I, enero-marzo, 11-93. (Texto no enteramente igual al de la conferencia en la Real Academia de la Historia, dada en enero de 1930 con el título: "Ensayo biológico sobre Enrique IV de Castilla y su tiempo"). Describe a Enrique IV como a un eunucoide con reacción acromegálica y morfología displásica.

MARAÑÓN y RAGUZ (1930): "Sobre una forma de falsa hemiintersexualidad", La Medicina Ibera, año XIV, tomo XXIV, volumen II, Núm. 665, 159. (Sesión del 14 de junio de 1930, en el Servicio de Patología Médica del Dr. Marañón, del Hospital General de Madrid). Presenta un caso clínico de un paciente con hemiintersexualidad de cadera y escoliosis de columna lumbar, considerando frecuente este hallazgo en los varones hipogenitales, y concluyendo que es frecuente encontrar asociación entre el estado hipogenital y la alteración de la columna vertebral.

PARDO URDAPILLETA, J. y CONDE GARGALLO, E. (1930): "Acondroplasia y raquitismo condroplásico", Los Progresos de la Clínica, tomo XXXVIII, nº 3, año XVIII, 176-182; con intervención de Marañón.

MARAÑÓN y RAGUZ (1931): "Costilla cervical supletoria de posición anómala", La Medicina Ibera, tomo XXV, año, XV, Núm. 731, volumen II, 588-589; el mismo año en Gaceta Médica Española, año VI, número 63, diciembre, 156. (Sesión del 6 de junio de 1931, en el Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid).

MARAÑÓN y RAGUZ (1931): "Espina bífida oculta e incontinencia de heces", Gaceta Médica Española, año VI, número 63, diciembre, 157.

MARAÑÓN, G. y GONZÁLEZ MARTÍNEZ (1931): "Macrosomía de origen epifisario", La Medicina Ibera, tomo XXV, volumen 2, 622.

MARAÑÓN, G. (1931): "Una descripción clásica de los eunucos", La Medicina Ibera, año XV, Núm. 701, tomo XXV, vol. I, 18 de abril, 601-602; también en el mismo año en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXIV, número 14, año XII, número 513, 309-310; también el mismo año en Gaceta Médica Española, año V, número 56, mayo, 441-442; asimismo en 1932 en los Anales de la Academia Nacional de Medicina, segunda época, tomo III, cuaderno 1º, enero. Imp. Sáez Hermanos, Madrid, 97-99; y como: MARAÑÓN, G. (1976): "La descripción de los eunucos de Jahiz", en: MARAÑÓN, G.: Obras Completas, tomo IV, "Artículos y otros trabajos", segunda edición, Espasa Calpe S.A., Madrid, 279-281; con el mismo título en el año 1931, en El Siglo Médico, año LXXVIII, número 4031, tomo 87, 14 de marzo, 293, y también MARAÑÓN, G. (1936): "La descripción de los eunucos de Jahiz", El Siglo Médico, tomo 97, Núm. 4290, año ochenta y tres, 210-211.

(Comunicación a la Real Academia Nacional de Medicina, en la 5ª sesión literaria del 7 de marzo de 1931).

Destaca la frecuencia de formación del pie plano en los eunucos, y sus observaciones de pie plano juvenil en casos de insuficiencia genital, así como la frecuente presentación de pie plano en adultos en la época climatérica; la adiposidad la interpreta como el resultado del aumento del hambre por falta de jugos testiculares.

MARAÑÓN (1931): "Un caso clínico de virilismo", La Medicina Ibera, año XV, tomo XXV, volumen II, número 733, 655. A propósito de la historia clínica de una mujer, afirma que en el embarazo puede aparecer virilismo y acromegalia larvada, por el papel desempeñado por el lóbulo anterior de la hipófisis hipertrofiada. Divide el virilismo en dos tipos, cromosomal y endocrino.

MARAÑÓN, G. (1931): "Un caso clínico de virilismo postgravídico", Anales de la Academia Nacional de Medicina, segunda época, tomo III, cuaderno 4º, 4º trimestre, 237-240. (12º sesión literaria, 7 de noviembre de 1931).

MARAÑÓN, G. (1931): "El problema de los estados intersexuales", Anales de la Academia Nacional de Medicina, segunda época, tomo II, cuaderno 3º, diciembre, Imp. Sáez Hermanos, Madrid, 273-274; el mismo año en Gaceta Médica Española, año V, Núm. 52, enero, 186; también en 1930 en El Siglo Médico, año LXXVII, número 4014, tomo 86, 530-531; y a su vez en 1930, en Endokrinologie como "Über die Kritischen Intersexuellitäten", Bd. VII, Leipzig, 415-431. (13ª sesión literaria en la Real Academia Nacional de Medicina, del 8 de noviembre de 1930). Menciona los casos de adolescentes masculinos con distribución feminoide del depósito adiposo con predominio en la cadera derecha, estos caracteres se diferenciarían de la insuficiencia genital en que pueden cursar con elevación de la cadera, que da lugar a la incurvación de la columna lumbar.

Como participante en la discusión, en la sesión clínica de la Real Academia Nacional de Medicina en 1930, publicada en 1931 como: "El problema de la hemiintersexualidad", Gaceta Médica Española, año V, Núm. 53, febrero, 256. (Sesión del 6 de diciembre de 1930, Real Academia Nacional de Medicina). Se alude a la concepción marañoniana de que la escoliosis y otras deformidades infantiles se deberían mayoritariamente a lesiones primitivas de las glándulas endocrinas.

MARAÑÓN, G. (1931): L'évolution de la Sexualité et les états intersexuels, Nouvelle Revue Française, Paris.

MARAÑÓN y RODA (1931): "Consideraciones sobre un caso de eunucoidismo", La Medicina Ibera, año XV, tomo XXV, volumen II, núm. 729, 523-524; también el mismo año Gaceta Médica Española, año VI, núm. 63, diciembre, 147.

(Sesión del Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, 16 de mayo de 1931): Cita un caso de un varón con intensa feminización de la cintura escapular, con tendencia gerodérmica.

MARAÑÓN, G. (1932): "L'intersexualité unilatérale gauche dans l'espèce humaine", extrait de la Revue Française d'Endocrinologie, tome 10, n° 1, 1-35.

MARAÑÓN y PLANELLES (1932): "Hormonas genitales y eunucoïdismo", La Medicina Ibera, XXVI, 5 de marzo, 321. (Sesión de 28 de noviembre de 1931, celebrada en el Instituto de Patología Médica del Dr. Marañón, Hospital General).

MARAÑÓN (1933): "La intersexualidad unilateral izquierda en la especie humana", La Medicina Ibera, año XVII, número 793, XXVII, 1, 117-118; también en Revue Française d'Endocrinologie, núm. 1, 1932. Menciona, entre otras, las variedades consistentes en feminización unilateral de la cadera en el varón, y la feminización de la cintura pélvica en hipogenitales y homosexuales; recomendando la diferenciación con la escoliosis lumbar derecha en los pacientes hipogenitales, en los que se produce un desequilibrio compensador pélvico más acusado en el lado derecho (117).

MARAÑÓN, G. (1934): "Costilla accesoria y glucosuria", Anales del Instituto de Patología Médica, volumen IX. (Sesiones del Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid, 24 de febrero de 1934).

MARAÑÓN, G. y MARTÍNEZ DÍAZ (1934): "Lipodistrofia céfalorraquídea", Anales del Instituto de Patología Médica, volumen IX. (Sesión clínica

celebrada el 27 de enero de 1934, en el Instituto de Patología Médica del Hospital General de Madrid).

MARAÑÓN y MUÑOZ LARRABIDE (1935): "Infantilismo hipofisario con esclerodermia y retracción de la mandíbula inferior", Gaceta Médica Española, año X, Núm. 110, 117-118. (Sesiones clínicas del Instituto de Patología Médica del Profesor Marañón, los días 15 de diciembre de 1934, 19 y 26 de enero de 1935; la del día 19 de enero de 1935 titulada "Enanismo hipofisario con esclerodermia", publicada en Anales del Instituto de Patología Médica, volumen X). Citan una variedad de infantilismo y enanismo, el infantilismo con senilidad precoz que cursa con insuficiencia hipofisaria, esclerodermia y retracción mandibular inferior.

MARAÑÓN, G. et RICHET, Ch. (1937): "Les Syndromes neuromusculaires", Bulletin de l'Académie de Médecine, tome 118, n. 32, 3e série, 293-298. (Séance de 26 octobre, 1937; présidence M. Martel).

MARAÑÓN, G. (1937): "Síndromes suprarreno-musculares", separata de A Medicina Contemporanea, n° 45, 7 novembro 1937, Centro Tipográfico Colonial, Lisboa, 1-8.

Concluye en su revisión que la corteza suprarrenal produce una hormona que interviene directamente en la regulación del metabolismo muscular, y que su trastorno incretor ocasiona astenia, que en la insuficiencia suprarrenal grave puede producir atroñas musculares, también supone la existencia de un origen suprarrenal de la miastenia pseudoparalítica, así como la dependencia de ciertas miopatías del disturbio en esta producción hormonal (7-8).

MARAÑÓN, G. (1937): "Syndromes surréno-musculaires", Le Journal

Médical Français, 27e année, tome XXVI, N° 11, 367-370. Concluye que la corteza suprarrenal debe de producir una hormona que interviene en la regularización del metabolismo muscular, y que su alteración conlleva la aparición de astenia, ligando la producción de atrofas musculares a los casos de insuficiencia suprarrenal grave; para Marañón en la patogenia de las miopatías habituales media un desequilibrio de las hormonas reguladoras del metabolismo muscular.

MARAÑÓN, G. (1939): "Etudes sur la pathologie hypophysaire", Conférence à la Faculté Médicale de Strasbourg, 16 juin 1939.

MARAÑÓN, G. (1939): "Concepto general del crecimiento", conferencia en la Facultad de Medicina de Buenos Aires, 10 de octubre de 1939.

MARAÑÓN, G. (1939): "Fisiopatología del crecimiento. Los trastornos de la talla", conferencia en la Facultad de Medicina de Buenos Aires, 19 de octubre de 1939.

MARAÑÓN, G. (1939): "Los trastornos metabólicos del crecimiento", conferencia en la Facultad de Medicina de Buenos Aires, el 20 de octubre de 1939.

MARAÑÓN, G. (1939): "Esquema del mecanismo del crecimiento", conferencia en el Instituto de Endocrinología de Montevideo, 31 de octubre de 1939.

MARAÑÓN, G. (1940): Malformations congénitales et glandes à sécrétion interne, conférence au cours de Médecine Expérimentale (Prof. H. Benard), Faculté de Médecine, Paris, 27 février 1940.

MARAÑÓN, G. (1940): "Las formas no addisonianas de la insuficiencia suprarrenal", en: MARAÑÓN, G.: Estudios de Endocrinología, segunda edición, Espasa-Calpe, S.A., Buenos Aires, 151-181. Describe genéricamente las manifestaciones musculares de los trastornos hormonales hipofisarios y de algunos de los correspondientes órganos diana, y en particular de los suprarrenales, caracterizados por la atrofia hiposuprarrenal y la hipertrofia hipersuprarrenal.

MARAÑÓN, G. y RICHEL, Ch. (1940): Estudios de Fisiopatología Hipofisaria, Edit. Sudamericana. Talleres Gráficos Sebastián de Amorrortu e hijos, Buenos Aires, 261; nueva versión, RICHEL, Ch.; MARAÑÓN, G. et RYMER, M. (1948): Pathologie de l'hypophyse, J.B. Baillière, París.

MARAÑÓN, G. (1940): Diagnóstico precoz de las Endocrinopatías, Edit. Revista terapéutica peruana, Lima.

MARAÑÓN, G. (1944): "Endocrinopatías y anomalías congénitas", Revista Española de las Enfermedades del Aparato Digestivo y de la Nutrición, Tomo III, núm. 3, 195-204. Menciona la noción básica consistente en conceptualizar las anomalías congénitas como manifestaciones diversas de un mismo trastorno orgánico, recopila las leyes clínicas de las anomalías congénitas (ley de la multiplicidad, de la mutación hereditaria y de la dispersión hereditaria), y realiza una enumeración de combinaciones de anomalías congénitas y endocrinopatías, verbigracia:

-Anomalías de los dedos (sindactilia, polidactilia, gigantismo o enanismo) y síndrome adiposo-genital de Laurence-Bardel-Moon, en ocasiones con retinitis pigmentada.

-Anomalías de los dedos y bocio endémico, simple o con cretinismo.

- Anomalías de los dedos y acromegalia.
- Hipertrofia congénita de mamas e infantilismo o enanismo, ocasionalmente con retinitis pigmentada.
- Lesión congénita cardíaca y enanismo o infantilismo.
- Malformaciones renales y enanismo o infantilismo.
- Neurofibromatosis y acromegalia.
- Neurofibromatosis y bocio, simple o con cretinismo.
- Discromías y trastornos hipofisarios (acromegalia, caquexia, diabetes insípida, síndrome adiposo-genital).
- Nevos hipertróficos y acromegalia.
- Lipomatosis simétrica y bocio, simple o con insuficiencia tiroidea, a veces con dermatolisis.
- Lipomatosis simétrica e insuficiencia ovárica.
- Lipomatosis simétrica y síndrome de Cushing.
- Lipomatosis simétrica y diabetes insípida.
- Discondroosteosis craneal o de los miembros (acrocefalia, escafocefalia, aracnodactilia, disostosis cleidocraneal, etc.) y trastornos hipofisarios (gigantismo, enanismo, acromegalia, síndrome adiposogenital, diabetes insípida).
- Discondroosteosis y bocio.
- Discondroosteosis y alteraciones ováricas o testiculares (hipo o hiperfuncionales).
- Acondroplasia (típica o atípica, simple constitución acondroplasoide) y macrogenitosomía.
- Acondroplasia y diabetes insípida.
- Acondroplasia y bocio con/sin insuficiencia tiroidea.
- Mongolismo y enanismo o infantilismo.
- Oligofrenia constitucional y gigantismo o acromegalia.
- Fragilidad ósea (osteopsatirosis) y síndrome adiposo-genital.
- Fragilidad ósea e infantilismo.
- Fragilidad ósea y mongolismo.

- Fragilidad ósea y miopatías.
- Fragilidad ósea e insuficiencia ovárica.
- Fragilidad ósea, discromía y pubertad precoz (síndrome de Albright).
- Anemia hemolítica (con deformaciones craneanas o polidactilia, etc.) e infantilismo.
- Anemia hemolítica y síndromes hipofisarios (acromegalia, gigantismo, caquexia hipofisaria, síndrome adiposo-genital, diabetes insípida).
- Miopatías e insuficiencia suprarrenal.
- Miopatías y alteraciones del tiroides.
- Miopatías y criptorquidia o insuficiencia ovárica.
- Malformaciones raquídeas (espina bífida) y bocio.
- Malformaciones raquídeas y síndromes hipofisarios (síndrome adiposo-genital).
- Malformaciones raquídeas e insuficiencia ovárica o testicular (criptorquidia).

Concluye que un elevado número de trastornos endocrinos son verdaderas anomalías congénitas, atribuyendo esta frecuente asociación a trastornos del bloque hipófiso-hipotalámico.

COSTI, C. y MARAÑÓN, G. (1945): "Sobre la uveoparotiditis subfebril. (Síndrome de Heerfordt)", Archivos de la Sociedad Oftalmológica Hispano-Americana, tomo V, n.º. 12, 1-8, separata. (Comunicación al 23 Congreso de la Sociedad Oftalmologica Hispano-Americana, Madrid, octubre 1945).

MARAÑÓN, G. (1945): "Un caso de fragilidad ósea con fractura espontánea", Medicina Práctica, Zaragoza, III, 1099-1100. (Sesión clínica celebrada el 18 de noviembre de 1944). Clasifica las causas de fracturas espontáneas en: cáncer óseo; inflamaciones óseas; estados osteósicos o degenerativos secundarios a enfermedades generales (osteopatía de carencia, osteosis de algunas neuropatías como

la tabes, infiltraciones óseas leucémicas o linfogramulomatosis, etc.); osteosis degenerativas primitivas (osteoporosis senil, osteosis deformante de Paget, osteosis fibroquística hiperparatiroidea de Recklinghausen, esclerosis fibroquística localizada juvenil, osteosis fibroquística con pubertad precoz y discromía de Albright, leontiasis ósea, raquitismo, osteomalacia, osteoesclerosis marmórea de Albers-Schomberg).

Presenta el caso clínico de una mujer, que habría que incluir en un grupo aparte, con osteoporosis congénita, osteopsatirosis, fragilidad ósea esencial, osteogénesis imperfecta o enfermedad de Lobstein.

MARAÑÓN, G. y DUQUE SAMPAYO, A. (1945): "Trofoedema y espina bífida", Medicina Práctica, Zaragoza, III, 1309. (Sesión clínica del 27 de enero de 1945).

MARAÑÓN, G. y MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1946): "Gigantismo parcial (Macrosomía Parcial)", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen I, nº 3, 52-53. (Hospital General de Madrid). Presentan el caso de un niño con hipertrofia de todo el lado derecho de la cara, afectando a los tejidos blandos y óseos de la faciales y linguales, con alteración dentaria, lipomas en la región escapular e hipertrofia hemimaxilar homolaterales.

MARAÑÓN, G. (1946): "Los enanismos hipofisarios", comunicación en la Sociedad de Pediatría de Madrid, abril, 1946.

MARAÑÓN, G. (1946): "Infantilismo con insuficiencia paratiroidea e hipertrofia del timo", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen I, nº 4, 72-73. Alude a una publicación realizada junto con Richet sobre la intervención del timo en el metabolismo del calcio, amén de la coexistencia de hipertrofia tímica con tetania.

Presenta un caso clínico de un joven afecto de infantilismo, insuficiencia paratiroidea e hipertrofia del timo que sometido a radioterapia mediastínica superior esternal, experimentó una involución tímica compensadora del retraso de la talla y una desaparición de los signos hipoparatiroideos.

MARAÑÓN, G. (1946): "Problemas del enanismo hipofisario", lección sexta, en: MARAÑÓN, G.: Lecciones de Endocrinología, mayo, Madrid, tomadas por A. Corral Sánchez y P. Segovia Villarreal, 31. Clasifica los enanismos en: hipofisario, glandular (tiroideo, tímico, suprarrenal, pancreático, etc.), condrodistrófico (acondroplasia, exóstosis cartilaginosa múltiple), óseo (raqúitico, póttico) y alimentario (hipoalimentación global, avitaminosis).

Describe la cara de pájaro, micrognatia, de ciertos enanos.

MARAÑÓN, G. (1946): "Un caso de piel laxa de diagnóstico difícil", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen I, nº 7, 131-133. Presenta el caso clínico de una mujer con síndrome de Ehlers-Danlos, con aspecto leonino, malformaciones congénitas (angioma en la espalda, nevi verrucosos torácicos, nevus pigmentario sobre la séptima vértebra cervical, lengua escrotal, persistencia del lanugo fetal y escoliosis congénita), con piel blanda muy distensible, ligera hipoestesia cutánea y atrofia inicial de los músculos de la eminencia tenar. Distingue la existencia de un proceso con piel hiperelástica que se distiende mucho y al soltarla recobra rápidamente su posición, y otro de piel laxa (dermatólisis o síndrome de Alibert), con piel flácida por disminución del tejido elástico, al que corresponde la paciente estudiada.

MARAÑÓN, G. y LÓPEZ VIDRIERO, E. (1946): "Distrofia muscular y macrogenitosomía" Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen I, nº 11, 207-211. Los autores citan las alteraciones musculares que se presentan en las

endocrinopatías:

- a) *Astenia muscular intensa (insuficiencia suprarrenal, insuficiencia hipofisaria, hiperparatiroidismo, insuficiencia testicular, hipertiroidismo, mixedema, diabetes, etc.).*
- b) *Atrofia muscular difusa, generalizada, curable (en los casos avanzados de los procesos mencionados).*
- c) *Distrofias musculares clásicas, sistematizadas (insuficiencia hipofiso-genital o síndrome de Froelich).*
- d) *Hipertrofia muscular (acromegalia, síndrome de Cushing, hipergenitales, etc.).*
- e) *Miastenia de Erb-Godflam, miotonía congénita de Thompsen y miotonía atrófica de Steinert, asociadas con endocrinopatías tiroideas, hipofisarias, paratiroides o tímicas.*

Presentan varias historias clínicas con alteraciones congénitas de los centros tróficos y encefálicos, como exponentes de anomalías congénitas y coincidentes (macrogenitosomía y distrofia muscular).

GÓMEZ MORENO, M. y MARAÑÓN, G. (1947): "Los restos de Enrique IV de Castilla", Boletín de la Real Academia de la Historia, tomo CXXI, 28 de marzo, 41-49; también en 1968 en las Obras Completas, tomo IV, "Artículos y otros trabajos", Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 717-721. Describen la fisonomía del monarca de esta forma: alto, recio, desgarbado, con anchas caderas y cabeza redondeada, progánita y grande (48).

MARAÑÓN, G. (1947): "Ginecomastia suscitada por la hormona testicular", Boletín del Instituto de Patología Médica, II, 6, 122-123.

MARAÑÓN, G. y CASTRO BRZEZICKI, P. de (1948): "Síndrome ósteo-génito-cutáneo congénito", Boletín del Instituto de Patología Médica, III, 2, 21-26.

Refiere el caso clínico de una niña con algias vertebrales y sacras, junto con ensilladura lumbar pronunciada, ligero engrosamiento metafisario inferior en ambos fémures, laxitud ligamentosa genicular, luxación recidivante rotuliana, gran atrofia muscular de miembros inferiores y pie plano bilateral, añadiendo:

"Destacan en la historia, exploración clínica y exámenes complementarios: las fracturas múltiples y la osteoporosis del esqueleto, al parecer generalizada; el infantilismo genital; el vitíligo asimétrico en cuello, las efélides; escleróticas azules; las deformaciones de los huesos de la base del cráneo; la debilidad muscular y anorexia; la hipercalcemia e hiperfosforemia con calciuria aumentada"

Además establece un diagnóstico diferencial con otras enfermedades como la osteomalacia, raquitismo, hipervitaminosis D, osteosis deformante de Paget, osteosis marmórea de Albers-Schönberg, hemopatías, infantilismo renal, osteoporosis congénita u osteopsatirosis, osteosis fibroquística hiperparatiroidea, síndrome de Albright, neurofibromatosis de Recklinghausen, xantomatosis múltiple, síndrome displásico fibroso poliostótico (Lichtenstein), síndromes osteo-genito-cutáneos congénitos de Marañón.

MERCHÁN GONZÁLEZ, M.; MARAÑÓN, G. y LÓPEZ HERCE, A. (1948): "Caso atípico de osteocondrodistrofia deformante (enfermedad de Morquio)", Boletín del Instituto de Patología Médica, III, 9, 182-191. *Tras hacer una reseña histórica sobre las aportaciones más importantes al conocimiento de esta enfermedad, analiza el caso clínico de un niño, destacando los signos de afectación del aparato locomotor (lordosis lumbar, acortamiento del miembro inferior izquierdo con el consiguiente basculamiento pélvico, genu valgum, manos y pies desproporcionadamente grandes), así como los signos radiológicos consistentes en la falta del tercio externo*

clavicular bilateral, costilla cervical, irregularidad en los contornos vertebrales cérvico-dorsales, dismorfia pélvico-femoral; realizando un estudio clínico y un diagnóstico diferencial con otras afecciones, con el síndrome de Hurler o lipocondrosteodistrofia (gargolismo o disostosis múltiple), variedad de lipoidosis, caracterizado por enanismo desproporcionado, opacidad corneal y hepatoesplenomegalia; y diferenciando estos dos síndromes del mal de Pott, raquitismo, osteocondritis y acondroplasia.

MARAÑÓN, G.; MUÑOZ LARRABIDE, J.; CASTRO, P y ORTEGA, C. (1948): "Nueva casuística sobre el síndrome adiposo-genital con malformaciones congénitas", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen III, nº 10, 201-206.

El síndrome de LAURENCE-MOON-BIEDL consta de distrofia adiposo-genital, retinitis pigmentada, oligofrenia y polidactilia. Para los autores este síndrome no es más que una variedad del síndrome adiposo-genital con malformaciones congénitas; presentan varios casos clínicos, uno de ellos consistente en síndrome adiposo-genital con oligofrenia, infantilismo general y genital, pelo escaso y ralo y dedos en zig-zag por agenesia epifisaria de las falanges.

MARAÑÓN, G. (1949): "Anomalías congénitas y enfermedades endocrinas", C. Bermejo, impresor, Madrid, 1-13; publicaciones de la Real Academia de Ciencias Exactas Físicas y Naturales de Madrid, con motivo de su Centenario. Tomo I, trabajos de los académicos numerarios.

MARAÑÓN (1950): Maladies congénitales et maladies des glandes endocrines, Des Presses Imprimerie Médicale et Scientifique (S.A.), Bruxelles, 3-4, 9; extrait de Bruxelles-Médical, nº8, du 19 février 1950, 395-408. (Conférence faite aux Journées Médicales de Bruxelles de 1949). Subraya que la coincidencia de las anomalías congénitas con las endocrinopatías, aparece más frecuentemente en las enfermedades hipofisarias o hipófiso-hipotalámicas sobre todo en la acromegalia,

infantilismo y nanismo, y en el síndrome adiposo-genital. Cita algunas de las anomalías encontradas: digitales, lipomatosis simétrica, discondroosteosis del cráneo, fragilidad ósea, miopatías, espina dorsal bífida, etc.; distinguiendo la asociación más frecuente del síndrome adiposo-genital con retinitis pigmentaria, polidactilia, anomalías cardíacas y oligofrenia. También comenta la posibilidad de que la neurofibromatosis de Recklinghausen pudiera combinarse con la enfermedad de Recklinghausen u osteosis fibroquística, así como la posibilidad de que las miopatías familiares se presenten a menudo con alteraciones endocrinas hipofisarias, etc.

MARAÑÓN (1950): "Enanismo hipofisario y esclerodermia. (Nota previa)", Boletín del Instituto de Patología Médica. Volumen V, nº 2, 25-27. No se muestra partidario de separar la esclerodermia difusa, de probable origen general, de la de las extremidades o esclerodactilia (Selley) de patogenia vascular, con frecuencia acompañada del síndrome de Raynaud. Revisa las hipótesis etiopatogénicas, dermatopatía por disfermentosis pancreática o por otros trastornos endocrino-metabólicos (hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, alteraciones hipofisarias); refiere casos que cursan con malformaciones congénitas múltiples que interesan a la hipófisis (enanismo) y a centros tróficos y metabólicos (esclerodermia).

MARAÑÓN, G. (1951): "Dos nuevos casos de adiposidad hipotálamo-hipofisaria con malformaciones congénitas", Gaceta Médica Española, año XXV, núm. VI, 213-214. (Instituto de Patología Médica, Hospital General de Madrid). Afirma que la adiposidad hipotálamo-hipofisaria combinada con malformaciones congénitas, puede cursar con variedades clínicas diferentes del síndrome de Laurence-Biedl, pudiéndose reducir las malformaciones congénitas a leves alteraciones, verbigracia a sindactilia de los dedos de los pies.

MARAÑÓN, G. (1952): "Semiología de las calcificaciones craneales", Ciencias Médicas Hispano Americanas, tomo 5, fascículo 25, 402-404.

MARAÑÓN, G. y MUÑOZ LARRABIDE, J. (1952): "Nueva variedad del síndrome hipofiso-hipotalámico con malformaciones congénitas", separata, 1-3, del Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VII, nº 2, 29-31. Refieren el caso de un joven con infantilismo, diabetes insípida, malformaciones congénitas oculares y esqueléticas, con radiología consistente en cráneo dolicocefalo, retraso en la evolución de los huesos largos y duplicidad de algunas falanges de los meñiques de los pies.

MARAÑÓN, G.; MARTÍNEZ DÍAZ, J. y MUÑOZ LARRABIDE, J. (1952): "Un caso de síndrome de CROUZON", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VII, nº 5, 81-84. A raíz de una comunicación sobre una niña, exponen las características del síndrome de Crouzon consistente en una disostosis cráneo-facial hereditaria, con: oxicefalia o turricefalia, exoftalmía, estrabismo y disminución de la acuidad visual, nariz recta y prognatismo de la mandíbula inferior; concluyendo que tiene ciertas analogías con la leontiasis y bovinuntiasis por exóstosis múltiples, siendo la radiología un método de diagnóstico diferencial, e incluyéndola entre los síndromes embriopatía-endocrinopatía.

MARAÑÓN, G.; MARTÍNEZ DÍAZ, J. y MUÑOZ LARRABIDE, J. (1952): "Una forma rara de embriopatía múltiple", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VII, nº 12, 230-231. Presentan un caso clínico de un paciente con infantilismo con oligofrenia, sindactilia, retinitis pigmentada atípica y platiespondilia, perteneciente a una forma rara del síndrome de Laurence-Moon-Biedl o síndrome adiposo-genital con retinitis pigmentada y polidactilia o sindactilia.

MARAÑÓN, G. (1953): "Craneopatía neuroendocrina y síndrome de BASEDOW", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VIII, nº 1, 13-14. Tras afirmar que la hiperostosis se correlaciona clínicamente con procesos indicadores de

desequilibrio hipotálamo-hipofisario (adiposidad, diabetes, síndrome de Basedow central), presenta la historia de una paciente con una hiperostosis frontal en gota de cera, amén de otros síntomas.

MARAÑÓN, G. y POROVNE, H. (1953): "Craneopatía neuroendocrina con lipomatosis universal, crisis de hipertensión arterial paroxística y síndrome ABD", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VIII, nº 3, 51-53.

MARAÑÓN, G. (1953): "Otra variedad del síndrome adiposo-hipogenital con malformaciones congénitas", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen VIII, nº 7, 136-137. Presenta un caso clínico de un muchacho con síndrome adiposo-hipogenital con malformaciones congénitas, diferentes de las del síndrome clásico de LAURENCE-MOON-ROZABAL-BIEDL (retinitis pigmentada, polidactilia y oligofrenia), sino atresia rectal, meningocele, craneopatía metabólica (bóveda esponjosa con dilatación de la silla turca), hipertelorismo y sinofridia (137).

MARAÑÓN, G. (1953): "El síndrome adiposo-hipogenital con malformaciones congénitas", en: VARIOS AUTORES: Libro-homenaje al Dr. Rozabal, Madrid.

MARAÑÓN, G. y MUÑOZ LARRABIDE, J. (1954): "Sobre la insuficiencia pluriglandular de origen hipofisario", Revista Ibérica de Endocrinología, I, 2, marzo-abril, 177-190. Presentan la historia clínica de una mujer joven con un síndrome hipofisario-hipotalámico (infantilismo, hipoplasia mandibular, etc.) y malformaciones congénitas (alteraciones esqueléticas del tipo de dolicocefalia, oxicefalia, platibasia, aracnodactilia, etc.). Para los autores la división de la insuficiencia pluriglandular consiste en esclerosis pluriglandular e insuficiencia

pluriglandular hipofisaria (185-188).

MARAÑÓN, G. (1954): "Un caso raro de distrofia muscular, del tipo de la miotonía atrófica con catarata congénita", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen IX, nº 9, 166-167. Presenta un caso de un varón afecto de embriopatía múltiple: amiotrofia distal de ambas manos (músculos de la inervación cubital) con probable fase miotónica; retracción de la aponeurosis palmar bilateral de las manos y catarata congénita. Este síndrome es parecido al de miotonía atrófica de Steinert del que se diferencia por la levedad de la fase miotónica y por la presencia de la retracción de la aponeurosis palmar.

MARAÑÓN, G. (1955): "Síndromes ambi-hipergenitales (Hipertesticulismo con ginecomastia)", Revista Ibérica de Endocrinología, tomo II, nº 12, 763-773.

MARAÑÓN, G.; ÁLVAREZ COCA, M. y TELLECHEA, J. (1955): "Sobre un caso de síndrome de Albright, (displasia fibrosa poliostótica)", Revista Ibérica de Endocrinología, tomo II, nº 12, 809-818.

MARAÑÓN, G. (1955): "Síndrome de enanismo hipofisario con esclerodermia. Curación", Boletín del Instituto de Patología Médica, X, 8, 141-144; analiza las relaciones de la esclerodermia con las enfermedades endocrinas (tiroideas, paratiroides, ovárica, pancreática, hipofisarias y pluriglandulares), afirmando:

"Yo no he visto nunca la esclerodermia asociada al hipertiroidismo. Sí, en algunos casos, asociada a la insuficiencia tiroidea o, como he dicho, a un hipometabolismo. En estos casos, la eficacia de la tiroidina

es evidente y a veces grande. En cambio, en la esclerodermia habitual, en la que también he ensayado la tiroidina, ésta es ineficaz".

"Probablemente la esclerodermia no es una entidad patológica fija, sino un síndrome con diversas variedades patogénicas. Parece que la variedad juvenil en general, y sobre todo la que acompaña al infantilismo hipofisario, es una de las más sensibles al tratamiento opoterápico."

MARAÑÓN, G. (1956): "*Cronopatía adiposo-genital y anemia*", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen XI, nº 10, 291-292. Marañón afirma que en el síndrome de Fröelich verdadero la talla es baja, se encuentran frecuentemente síntomas locales correspondientes a la lesión hipofisaria, pudiéndose objetivar en radiografías, y deteniéndose el proceso del desarrollo; mientras que en la cronopatía adiposo-genital no se dan estas circunstancias (291).

MARAÑÓN, G. (1956): "*Algunas consideraciones sobre el problema de las alteraciones máxilo-faciales de origen constitucional*", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen XI, nº 12, 341-348; también en 1957 en Gaceta Médica Española, XXXI, 3, 83-87. Recuerda la ley expresada en Estudios de Endocrinología, en 1938:

"existe un paralelismo, casi nunca desmentido, entre el prognatismo y la amplitud torácica, y una relación inversa entre el prognatismo y la amplitud pélvica." (345)

Comenta la circunstancia de que ocasionalmente la retracción hipofisaria intensa puede afectar a ambos maxilares, produciendo el perfil de pájaro, frecuentemente asociado a esclerodermia, relacionada también con el infantilismo o el enanismo hipofisario. Sugiere asimismo que la esclerodermia puede tener una génesis hipotálamo-hipofisaria (346-347).

MARAÑÓN, G. y MUÑOZ LARRABIDE, J. (1957): "Un caso de displasia hiperpituitaria y craneopatía metabólica con síndrome hipotalámico y jaqueca", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen XII, nº 5, 153-155.

Estudian un varón afecto de displasia hiperpituitaria, craneofacial y manual, así como una craneopatía metabólica con silla turca agrandada y redonda, unido a un síndrome hipotalámico y jaqueca.

MARAÑÓN, G. y MAÍLLO, A. (1957): "Nota previa sobre el concepto del síndrome de TURNER o infantilismo ovárico", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen XII, número 7, 194-197. Denominan al síndrome de Turner como embriopatía múltiple con alteración gonadal, y mencionan la existencia de signos malformativos esqueléticos interesando al axis vertebral, pterigium colli, cúbito valgo e inhibición de la talla (197).

MARAÑÓN, G. y ÁLVAREZ CASCOS, (1957): "Acanthosis Nigricans", Acta Dermato-Venereológica, 37, 249-258.

MARAÑÓN, G.; MARTÍNEZ DÍAZ, S. y DÍAZ ISAACS, M. (1957): "Nueva forma de embriopatía múltiple: macrosomía, enfermedad marmórea, cirrosis hepatomegálica con esplenomegalia, lipemia, acanthosis nigricans, persistencia del conducto arterioso y diversas malformaciones oculares", Progresos en Pediatría, Barcelona, 59-66. (Libro homenaje al Prof. Rafael Ramos).

MARAÑÓN, G. y DULANTE, E. (1958): "Un caso de enfermedad de LÖBSTEIN con displasia hiperpituitaria", Boletín del Instituto de Patología Médica, XIII, 5, 140-141; también el mismo año en la Gaceta Médica Española, año XXXII, número 9 (384), septiembre, 324-325. Muestran su preferencia por la denominación

de enfermedad de L6bstein u osteosaptirosis, ya que los nombres de osteog6nesis imperfecta o fragilidad 6sea constitucional se emplean tambi6n en afecciones como la osteoesclerosis marm6rea o enfermedad de Albers-Schomberg, leontiasis 6sea, displasia fibrosa poliostr6tica o enfermedad de Albright, y en la enfermedad de Recklinghausen.

Exponen las caracter6sticas de la afecci6n: fracturas espont6neas o f6ciles, escler6tica azul, t6mpano azul, sordera, astenia, otras anomal6as cong6nitas en base a la ley de malformaciones cong6nitas m6ltiples (abombamiento supraauricular de los parietales, cr6neo en bricoche, persistencia de las suturas craneales), tambi6n pueden aparecer hiperelasticidad articular, hipoton6a muscular, dis6stosis cleidocraneal (s6ndrome de Marie y Sinton), anomal6as de la talla (enanismo, tallas altas y displ6sicas). Afirman que el substratum patog6nico consiste en un defecto mesod6rmico que afecta al esqueleto conjuntivo, formaci6n de osteoblastos, sobre el cual las sales de calcio se depositan imperfectamente.

Establecen el diagn6stico diferencial con otros casos de fragilidad 6sea constitucional o adquirida inherentes a la osteoporosis senil, osteomalacia, hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, s6ndrome de Cushing, hipertiroidismo, diabetes y osteosis deformante de Paget.

MARAÑ6N, G. y MAILLO, A. (1958): "A prop6sito de un caso de cretinismo end6mico con tetania. ¿Hay una tetania de origen embriop6tico?", Revista Ib6rica de Endocrinolog6a, V, 28, 461-468. Agrupan los s6ndromes tet6nicos en: tetanias de origen hipoparatiroideo seguro, probable o discutible (461).

QUINTANA MONTERO, A.; MENDOZA, M. y MARAÑ6N, G. (1958): "Sobre una forma rara de hemimelia transversal", Bolet6n del Instituto de Patolog6a M6dica, volumen XIII, n6 9, 253-256. (En el estudio de las alteraciones 6seas han colaborado el Dr. G6lvez, Jefe del Departamento Radiogr6fico del Instituto y los Dres. Gimena y L6pez Quiles, Jefes del Departamento de Aparato Locomotor); tambi6n en separata, Tipograf6a art6stica, Madrid. Destacan la conveniencia de valorar dos hechos

clínicos, la multiplicidad de embriopatías y la asociación de las embriopatías con enfermedades diversas, sobre todo con las endocrinopatías.

Presentan la historia de una niña afecta de ectromelia, hemimelia transversal, con embriopatía ósea única y peculiaridades óseas objetivables por el estudio radiológico: Ausencia de todos los huesos del carpo, aplasia de los metacarpianos 2º a 5º, deformidad de las epífisis distales cúbito-radiales, hipoplasia y deformidad astragalina, ausencia de escafoides y de las cuñas podálicas, pie izquierdo con cuboides aplásico y leve resto de cuña, primer metatarsiano atáxico, discondroosteosis de cadera en acetábulos y ramas izquierdas púbicas, hipoplasia ilíaca izquierda y raquisquisis lumbosacra (253 y 256).

MARAÑÓN, G. y MARTÍNEZ VILLAVERDE, J. (1959): "Sobre la adiposidad juvenil macrosómica", Revista Ibérica de Endocrinología, tomo VI, nº 33, 247-256.

MARAÑÓN, G. (1959): "Cefalea por craneopatía metabólica. Síndrome de Morgagni-Morel-Stewart-Pende", Gaceta Médica Española, XXXIII, 2, 52-53, también en 1958 en el Boletín del Instituto de Patología Médica, XIII, 12, 338-341.

Describe el caso de una mujer con cefalea esencial frontal en la que, entre otros trastornos, se encontraron alteraciones reumáticas.

MENDOZA TAPIA, H.R.; MARTÍNEZ CASADO, A. y MARAÑÓN, G. (1959): "Disóstosis mandíbulo-facial: Síndrome de Franceschetti", Revista Ibérica de Endocrinología, tomo VI, nº 31, 37-47. Enumeran entre los caracteres clínicos los consistentes en hipoplasia maxilar superior e inferior, hendidura facial, deformidades esqueléticas (ausencia de pulgares, etc.), mala articulación témporo-maxilar y facies en cara de pájaro o de pez. Establecen la distinción con el síndrome de Pierre Robin (hipoplasia maxilar inferior) y con las hipoplasias maxilares inferiores secundarias a

procesos inflamatorios y destructivos témporo-maxilares. Presentan tres casos clínicos ilustrativos (38-40).

MARA N N, G.; VEGA DÍAZ, F. y DÍAZ ISAAC, M. (1959): "Un caso de adenoma hipofisario de evolución excepcional: acromegalia latente-hipertiroidismo (síndrome de Troelle-Innet)-síndrome de Parinaud-hipertensión", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen XIV, n  4, 105-108. Estudian el caso de una paciente con adenoma hipofisario que en fase eosinófila produce hipertiroidismo transitorio, con posible influencia menopáusica; la asociación acromegalia-hipertiroidismo permite incluirlo en el síndrome de Troell-Junet, y la presencia de craneopatía metabólica ratifica las observaciones de Moore sobre la hiperostosis intracraneal acromeg lica; además, junto a este síndrome endocrino aparece el de Parinaud (107).

MARA N N, G. y ÁLVAREZ CASCOS, M. (1959): "La acanthosis nigricans juvenil benigna. Su relación con las formaciones congénitas", Gaceta Médica Española, año XXXIII, número 1, 20-23.

MARA N N, G. (1960): "Sobre el problema de las tallas bajas", Gaceta Médica Española, XXXIV, 6, 217-219; también el mismo año en el Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen XV, n  4, 93-97. Defiende la clasificación que ya expuso en 1953:

1. Tallas bajas por enfermedades de los factores del crecimiento:

- a) *Enfermedades endocrinas: Insuficiencia hipotálamo-hipofisaria, insuficiencia tiroidea, hipersuprarrenalismo juvenil, pubertad precoz con enanismo.*
- b) *Enfermedades que alteran intensamente el metabolismo, por*

hipoalimentación crónica, diarreas prolongadas infantiles, nefropatías, pancreatopatías, hepatopatías, enfermedades circulatorias, tesaurosis, lipoidosis y raquitismo.

c) Discondrodistrofias, acondroplasia, síndrome de Morquio, mongolismo, síndrome de Turner.

2. Tallas bajas sin enfermedad aparente de los factores del crecimiento.

3. Talla baja constitucional, desarrollo tardío de la evolución somática (cronopatías del crecimiento).

Entre los estudios radiológicos destaca el de los puntos de osificación y el de la evolución de los cartílagos de los huesos largos, amén del examen de la discondrosis de cadera típica del hipotiroidismo y susceptible de confusión con las condrodistrofias o enfermedad de Perthes, así como del reconocimiento del cráneo que ratifica la presencia de alteraciones hipofisarias (silla turca, senos craneales) (94-95).

*MARAÑÓN, G. (1964): Ensayo biológico sobre Enrique IV de Castilla y su tiempo, décima edición, Espasa-Calpe, S.A., 80, 82 y 90. Atribuye al rey una *displasia eunucoide*, estado constitucional y hereditario susceptible de cursar con rasgos morfológicos específicos, como el pie valgo y las *manos hipogenitales*.*

MARAÑÓN, G. (1972): "La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales", en: MARAÑÓN, G: Obras Completas, tomo VIII, "Ensayos", Espasa Calpe, S.A., Madrid, 499-710.

ABRIR CONCLUSIONES





ABRIR APÉNDICE: OTRAS APORTACIONES

CONCLUSIONES:

1. Marañón estudia las afecciones reumáticas, dedicando especial atención al problema nosotáxico y a las enfermedades más emblemáticas: gota, artrosis, reumatismo cardioarticular y artritis reumatoidea, así como a los reumatismos endocrinos, a los no articulares, y a afecciones que interesan al aparato locomotor, verbigracia las osteopatías y las malformaciones congénitas y adquiridas.

2. Divulga y estimula la realización de estudios y el desarrollo institucional de la reumatología española, convirtiéndose, con sus Once lecciones sobre el reumatismo, en referencia obligada de los primeros reumatólogos españoles. Amén de participar en congresos nacionales e internacionales sobre afecciones reumáticas, impulsa la constitución de la Liga Española Contra Cardíacos y Reumáticos, y figura como socio fundador de la Sociedad Española de Reumatología.

3. Su labor nosotáxica se rige por unos patrones de esquematización y diseño de estructuras didácticas, respondiendo a las premisas de claridad, sencillez y síntesis, con el objetivo de sistematizar y unificar las nociones variopintas imperantes en la época.

Propone la unificación de criterios conceptuales para la homogeneización taxonómica, formalizando su propuesta en el congreso de Aix-les-Bains de 1934.

4. Adopta una postura ecléctica, concibiendo cuatro taxonomías fundamentales de carácter mixto, las de su primera etapa productiva reumatológica de predominio etiológico, y las de la segunda, de marcado cariz etioclínico. La primera nosotaxia la hace en colaboración con Tapia en 1923, la segunda aparece en sus Once lecciones sobre el reumatismo, el primer tratado reumatológico de nuestro país, en 1933, la tercera en el Manual de diagnóstico etiológico de 1943, y la cuarta en 1951, en su segundo libro de reumatología, Diecisiete lecciones sobre el reumatismo.

5. *Marañón que tiene un concepto definitivo de la fenomenología reumática de naturaleza etiológica, realiza una síntesis nosográfico-patogénica de las enfermedades reumáticas crónicas, con sentido pedagógico y práctico basado en la observación clínica.*

6. *Su noción y taxonomización de las enfermedades articulares degenerativo-involutivas y metabólicas, mantiene vigencia actual si se le añade el término conceptual de localización conjuntiva.*

7. *En su producción reumatológica cabe diferenciar dos etapas: una que se extiende desde el inicio de su actividad profesional en el servicio de enfermedades infecciosas del Hospital General de Madrid, en la segunda década de nuestro siglo, hasta los años treinta, marcada por su participación en las Jornadas Médicas Aragonesas en 1932, y la realización del curso sobre enfermedades reumáticas en el Instituto de Patología Médica del susodicho hospital en ese mismo año, con la posterior publicación del libro Once lecciones sobre el reumatismo, en 1933; y la segunda que abarcaría sus trabajos posteriores sobre reumatología, vertidos en publicaciones médicas, verbigracia en su Manual de diagnóstico etiológico, y en la que destacaría la realización de otro curso homónimo y la consiguiente publicación de las Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, en 1951.*

8. *Es un paladín de la noción etiopatogénica plurifactorial de las enfermedades reumatológicas, y admite, ya en 1933, la mediación etiológica de tres tipos de factores patogenéticos: determinantes o reumatógenos, predisponentes ora individuales, ora hereditario-familiares, y fijadores que se comportarían como mordientes de noxas traumático-inflamatorias. En este orden de ideas, se rige por criterios neohumoralistas al considerar que las influencias hormonales actuarían como moduladores en la etiofisiopatogenia y en la catapnesis de las enfermedades reumáticas infecciosas.*

Afirma, sobre todo en su primera fase productiva, que los agentes morbosos infecciosos son los principales responsables de la génesis genérica de las afecciones reumáticas; baste recordar que fue uno de los pioneros, junto con Tapia, en la difusión de la teoría del foco infeccioso en España.

9. Recoge en su obra los hitos fundamentales acaecidos en el devenir de los conocimientos de las afecciones reumáticas en general, y de la gota en particular, para entender los procesos históricos y contextualizar sus propias aportaciones.

10. En sus trabajos se constata la pobreza estadística nacional, que trata de paliar extrapolando datos de sus consultas privada y pública. Así, llega a comprobar la existencia de una disminución de la prevalencia gotosa en su variedad típica, si bien halla un aumento en la forma atípica, propia de la mujer climatérica mediterránea.

11. Sus nociones sobre la etiopatogenia de la gota están influidas por los postulados mantenidos por los partidarios de la patología constitucional, así como por criterios fisiopatológicos humoralistas y por conceptos dimanados de las hipótesis hereditario-familiares.

12. Gracias a su saper vedere clínico-semiológico, describe el que se ha dado en denominar síndrome de Marañón, compuesto de escoliosis, pie plano, debilidad ligamentosa, trastornos médulo-espinales e insuficiencia ovárica, en el que también podría presentarse la mano hipogenital y/o hiperuricemia.

13. Concibe la noción de enfermedades respetables, que no deben tratarse por cumplir una función biológica protectora, como sucedería en el caso del hipotiroidismo

asociado a la gota.

14. En sus Once lecciones sobre el reumatismo defiende el unicismo conceptual de las artropatías crónicas, al concebir la existencia de artropatías mixtas o poliartritis mixtas exógeno-endógenas, rechazar los términos independientes de artritis y artrosis, y asignar a éstas el papel de rompeolas de otras entidades morbosas, por lo que todas las artrosis serían secundarias; y en su Manual de diagnóstico etiológico, mantiene que la artrosis es la fase final evolutiva de la artritis, retomando el añejo concepto de artritismo.

15. En su primera fase reumatológica, concibe la artropatía climatérica como una afección relacionada cronopatogénicamente con el climaterio, distinguiendo en su génesis la mediación de una constelación de noxas de naturaleza constitucional, mecánico-funcional, neurotrófico-senil, endocrino-humoral-metabólica, neuropsíquica e infecciosa, y observando en su curso clínico la aparición de signos artrósicos; para posteriormente preferir la denominación de síndrome doloroso climatérico con manifestaciones raquiálgicas, osteomusculares y artropáticas, y afirmar que aún sin ser la expresión clínica de una patología reumática específica, poseería peculiaridades radiológicas (signos degenerativos) y bioquímicas (hiperuricemia e hipercalcemia) que le concederían identidad propia.

16. Contextualiza los conocimientos sobre las artropatías y lipomatosis simétricas de las rodillas, y las estudia pormenorizadamente, concluyendo que se trata de afecciones articulares geniculares de origen traumático-degenerativo, condicionadas tanto por un aumento de peso como por un trastorno humoral, que aparecen preferentemente durante el climaterio femenino.

17. Describe la existencia de estados preartrósicos, entre los que puede incluirse el denominado *síndrome de Marañón*, y el *síndrome doloroso osteomuscular de la insuficiencia ovárica juvenil*.

18. En lo que atañe a la fiebre reumática, prefiere la denominación de *reumatismo cardioarticular*, aceptada mayoritariamente por los médicos españoles contemporáneos.

Se decanta desde un principio por una etiología infecciosa, aún cuando no era conocido el origen debido al estreptococo beta hemolítico del grupo A.

19. En el reumatismo cardioarticular, otorga valor diagnóstico a la sensibilidad en la respuesta terapéutica a los salicilatos; asimismo, en su primera fase productiva, considera a la opoterapia tiroidea como *medicación mordiente*, al opinar que con ella se facilita el aumento de dosificación y tolerancia de los derivados salicílicos.

20. Con respecto a la artritis reumatoidea modifica su noción etiopatogénica, pasa de considerarla inicialmente como una *artritis focal*, a conceptualarla como *archirreumática*, atribuyéndole una génesis secundaria a un fallo de las defensas genéricas del organismo, influído por la eclosión en el mundo médico-científico de la teoría de Selye sobre el *síndrome general de adaptación*.

21. Hace un estudio sistemático de los reumatismos endocrinos, refutando la existencia de una *artropatía endocrina pura*.

22. En relación con la terapéutica, adopta una actitud *neohipocrática* basada en la individualización de los tratamientos, en el respeto de la *idiosincrasia* del paciente y en la máxima *primum non nocere*, concediendo gran valor a las medidas higiénico-

dietéticas y a la prudencia posológica. Aboga por el empleo de la foliculina en los gotosos, por atribuirle un efecto movilizador sobre el ácido úrico, así como una acción hipocalcemiante y tetanizante; asimismo, es partidario de la utilización de la opoterapia ovárica en las artropatías involutivas. Rechaza los radicalismos intervencionistas focales, y fija tanto una pauta diagnóstica focal, como los criterios a seguir para decidir su posible ablación.

23. Encarece, especialmente en su segunda etapa reumatológica, la conveniencia de tomar medidas institucionales dirigidas a la reinserción sociolaboral de los enfermos reumáticos, previendo la ingente trascendencia económico-sanitaria de estas afecciones.

BIBLIOGRAFÍA:

I. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA DE MARAÑÓN:

MARAÑÓN, G. (1911): "Los síntomas nerviosos de la vida vegetativa (simpático y autónomo) en Clínica. Su relación con la endocrinología", Revista Clínica de Madrid, II, 6, 18-26.

MARAÑÓN, G. (1911): Acción del arsenobenzol en las enfermedades no sifilíticas, Centro Gráfico-Artístico, Imprenta, Madrid, 23.

MARAÑÓN y POSADILLO, G. (1912): Contribución al estudio de los síndromes pluriglandulares, Imprenta y librería Médica, Casa Vidal, Madrid, 52.

MARAÑÓN, G. (1913): "La herencia en endocrinología", Revista Clínica de Madrid, V, 22, 361-366; también el mismo año en el Boletín de la Sociedad Española de Biología, año III, tomo II, 88-92.

MARAÑÓN, G. (1915): La doctrina de las secreciones internas. Su significación biológica y sus aplicaciones a la clínica, Corona, editor, Madrid, 232.

MARAÑÓN (1916): Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición, segunda edición, Librería Gutenberg de José Ruiz. Ruiz Hermanos, Sucesores. Imprenta de Fortanet, Madrid, 423.

MARAÑÓN, G. (1916): "Constitución, diátesis y glándulas de secreción interna", El

Siglo Médico, año sesenta y tres, número 3.242, 65-67.

MARAÑÓN, G. (1917): "Obesidad", fascículo I, en: HERNANDO, T.; MARAÑÓN, G., y col: Manual de Medicina interna, tomo III, Librería Gutenberg de José Ruiz. Ruiz Hermanos, Sucesores, Madrid, 269-283.

MARAÑÓN Y POSADILLO, G. (1918): "Posición de la Endocrinología en la Medicina General", en: VARIOS AUTORES: Conferencias de Extensión de Cultura Médica, curso 1917-1918, Real Academia Nacional de Medicina, Imprenta del Sucesor de Enrique Teodoro, Madrid, 191-221; también el mismo año en La Medicina Ibero, tomo II, volumen I, núm. 13, 135-141, y asimismo en El Siglo Médico, año sesenta y cinco, número 3357, 293-295, número 3358, 311-314, y número 3359, 332-334.

MARAÑÓN (1919): La edad crítica. (Estudio biológico y clínico), Biblioteca selecta de Medicina Contemporánea. Sociedad Española de Publicaciones Médicas, Imp. del Sucesor de E. Teodoro, Madrid, 501.

MARAÑÓN, G. (1920): "Papel del médico práctico en la lucha epidemiológica", La Medicina Ibero, tomo XII, volumen II, año IV, núm. 149, 427-429; volumen III, núm. 150, 447-450; volumen III, núm. 151, 467-469, y tomo XIII, núm. 152, 5-71.

MARAÑÓN, G. (1920): Un caso de lipodistrofia progresiva con curiosas alteraciones endocrinas, Ruiz Hermanos, editores, Madrid, 1-6; separata del trabajo publicado en 1920 en los Archivos de Neurobiología, tomo I, número 3, 290-295.

MARAÑÓN, G. (1921): "Reumatismo articular agudo", fascículo II, en: HERNANDO, T.; MARAÑÓN, G. y col: Manual de Medicina interna, tomo III, Librería Gutenberg de José Ruiz. Ruiz Hermanos, Sucesores, Madrid, 667-682.

MARAÑÓN, G. (1921): Sobre la mano hipogenital, Imprenta del Sucesor de Enrique Teodoro, Madrid, 14; también el mismo año en El Siglo Médico, año LXVIII, núm. 3527, 672-675; también el mismo año en La Medicina Ibero, año V, tomo XV, volumen I, núm. 196, 111-112; y en 1922 como "La main hypogénitale", Revue de Médecine, 578-584, extrait en Librairie Félix Alcan, Paris.

MARAÑÓN, G. (1922): "Prólogo", en: CAVENGT, S.: Endocrinología infantil, segunda edición, Ruiz Hermanos, editores, Madrid, VII-XII.

MARAÑÓN, G. (1922): Problemas actuales de la doctrina de las secreciones internas, Ruiz Hermanos, Editores, Madrid, 265.

MARAÑÓN, G. (1922): "Una clasificación clínica de las enfermedades infecciosas", Unión Médica, año VIII, tomo II, núm. 231, I-IV.

MARAÑÓN, G. (1923): Ensayos de rejuvenecimiento, Gráficas Reunidas S.A., Madrid, 67; discurso de recepción del Dr. D. León Cardenal y Pujals, y contestación del Dr. D. Gregorio Marañón, leídos el 27 de mayo de 1923 en la Real Academia Nacional de Medicina.

MARAÑÓN, G. y TAPLA, M. (1923): "Sobre las artritis de origen dentario. Su concepto

médico, su lugar en la clasificación de las artropatías y su tratamiento", Revista Española de Medicina y Cirugía, VI, 65, 630-645.

MARAÑÓN, G. (1924): "Notas sobre la patología de las Hurdes", La Medicina Ibero, año VIII, tomo XVIII, volumen I, núm. 331, 232-235; también en VARIOS AUTORES (1993): Viaje a Las Hurdes. El manuscrito inédito de Gregorio Marañón y las fotografías de la visita de Alfonso XIII, Ediciones El País, S.A. y Aguilar S.A. de Ediciones, Madrid, 159-163.

MARAÑÓN, G. (1925): La edad crítica. Estudio biológico y clínico, segunda edición, Ruiz Hermanos, Editores, Madrid, 584.

MARAÑÓN, G. (1926): "Fiebre y secreciones internas", Gaceta Médica Española, 1, 2, 60-64.

MARAÑÓN, G. (1926): "Prólogo", en: PONS, J.: La piorrea alveolar, Imprenta de Cleto Vallinas, Madrid, 5-8.

MARAÑÓN, G. y BLANCO SOLER, C. (1926): "Lipodistrofia progresiva e hipertiroidismo", Anales Españoles de la Beneficencia Municipal, establecimiento tipográfico de J. Pérez, Madrid, 23; también el mismo año en la Revista Médica de Barcelona, V, 581-588, y asimismo en los Anales de la Academia Médico Quirúrgica Española, año XIII, tomo XIII, 319-334; también extractado en 1926 en La Medicina Ibero, 3o enero, 132-133; y una edición en inglés: "Progressive lipodystrophy and hyperthyroidism" (1926), reprint from Endocrinology, The Bulletin of the Association for the Study of Internal Secretions, 1045-6-7, Los Angeles, X, 1, 1-16.

MARAÑÓN, G. y BONILLA, E. (1926): "Artropatías y lipomatosis simétricas de las rodillas", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXII, núm. 13, año VII, núm. 251, 577-583; extracto del mismo año en La Medicina Ibera, XX, 1, 488-489.

MARAÑÓN, G. (1927): "Un caso de gota con tofos colosales". Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, curso 1926-27, año II. Imprenta Viuda e Hijos de Jaime Ratés, Madrid, 47-48.

MARAÑÓN (1927): "El abuso del concepto de la disfunción endocrina", Gaceta Médica Española, I, 5, 239.

MARAÑÓN, G. (1927): "La diabetes y su profilaxis", La Odontología, XXXVI, 3, 182-183.

MARAÑÓN, G. (1927): "Los estados prediabéticos", Revista-Boletín del Colegio Oficial de Médicos de la provincia y de la Academia Médico-Escolar de Salamanca, I, 1, 1-10.

MARAÑÓN, G. (1927): "Prädiabetische Zustände", en: SZONDI, L.: Abhandlungen aus den Grenzgebieten der Inneren Sekretion. Heft: 5, Wissenschaftliche Verlagsbuchhandlung, Rudolf Novak & Comp., Budapest, 42.

MARAÑÓN y MENA (1927): "El problema de eritema nudoso", en: VARIOS AUTORES: Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año II, curso 1926-1927. Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.), Madrid, 116-117.

MARAÑÓN (1928): "Las delgadeces de origen endocrino", conferencia dada el 20 de enero de 1928 en el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Valladolid, sin más datos.

MARAÑÓN, G. (1928): "El bocio en España y sus condiciones patogénicas", Anales de la Academia Médico-Quirúrgica Española, XV, XV, 1927-28, Imp. Gráfica Universal, Madrid, 60.

MARAÑÓN, G. (1928): "Las aortitis", Revista Española de Medicina y Cirugía, año XI, núm. 115, 26-28.

MARAÑÓN, G. (1928): El problema de la aortitis desde el punto de vista médico general, Ruiz Hermanos, Editores. Imp. de Ramón Velasco, Madrid, 99.

MARAÑÓN, G. (1929): "Artritis y lipomatosis unilateral de la rodilla", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, volumen III, 1927-28, Madrid, 178.

MARAÑÓN, G. (1929): Manual de las enfermedades del tiroides, Manuel Martín, Editor, Imprenta La Neotipia, Barcelona, 211.

MARAÑÓN, G. (1929): "La medicación tiroidea, mordiente terapéutico", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, volumen III, 1927-28, Madrid, 223-228; también en 1928 en La Medicina Ibero, año XII, núm. 559, tomo XXIII, volumen II, 97-98, y en 1929 como: "La opoterapia tiroidea como medicación

mordiente", La Medicina Ibera, año XIII, tomo XXIV, volumen II, núm. 609, 55-57.

MARAÑÓN (1929): "Tratamiento hidromineral de las enfermedades de la nutrición y de las secreciones internas", Revista Clínica de Bilbao, año IV, tomo IV, núm. 7, 333-350.

MARAÑÓN, G. (1929): Discurso del Dr. D. Gregorio Marañón y Posadillo, en contestación al discurso de Recepción del Doctor José Mouriz y Riesgo, Real Academia Nacional de Medicina, Establecimiento Tipográfico, Madrid, 109-126.

MARAÑÓN, G. (1929): "Constitución y Endocrinología", prólogo, en: BAUER, J.: Fisiología, patología y clínica de las secreciones internas, primera edición española de la última alemana, Javier Morata, Editor. Tipografía Artística, Madrid, VII-X.

MARAÑÓN, G. y MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1929): "Espondilitis gotosa", La Medicina Ibera, año XIII, núm. 630, tomo XXV, volumen II, 616.

MARAÑÓN y PARDO (1929): "Un nuevo caso de acromegalia larvada", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año III, 1927-1928, Ruiz Hermanos, Editores, Tipografía Artística, Madrid, 89-91.

MARAÑÓN, G. (1930): "La Medicina en 1929", Revista Española de Medicina y Cirugía, 13, enero, 52-53.

MARAÑÓN, G. (1930): "Endocrinología. Enfermedades de las glándulas de secreción interna", en: HERNANDO, T.; MARAÑÓN, G. y col: Manual de Medicina Interna, segunda edición, Ruiz Hermanos, Editores, Madrid, 154.

MARAÑÓN, G. (1930): "L'opothérapie thyroïdienne comme médication mordante", La Clinique, 3, 117-118.

MARAÑÓN, G. (1930): "Estados de hipometabolismo no mixedematoso", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXI, núm. 2, año X, núm. 449, 41-42; también el mismo año en los Anales de la Casa de Salud Valdecilla, I, sesión 2 enero, 59-62; y asimismo en Gaceta Médica Española, año IV, núm. 41, 208-209.

MARAÑÓN, G. y ÁLVAREZ CASCOS, J. (1930): "Sobre la lipodistrofia progresiva (lipodistrofia céfalo-torácica)", Los Progresos de la Clínica, tomo XXXVIII, núm. 219, año XVIII, 3, 169-176, y en separata del mismo año, Madrid, 1-8; también el mismo año como: "Ueber die progressive Lipodystrophie (Lipodystrophie cephalo-thoracica)", Endokrinologie, Bd. VI, Nr. 2, 87-102; y en 1931 en La Medicina Ibera, año XV, tomo XXV, vol. I, núm. 697, 456.

MARAÑÓN y BONILLA (1930): "Sobre la artropatía de la rodilla con lipoma simétrico en el climaterio", La Medicina Ibera, año XIV, tomo XXIV, vol. II, núm. 664, 131.

MARAÑÓN y MARTÍNEZ DÍAZ (1930): "Lipomatosis simétrica del cuello", La Medicina Ibera, año XIV, núm. 646, tomo XXIV, volumen I, 420.

MARAÑÓN, PARDO y MARTÍNEZ DÍAZ (1930): "Nota sobre el origen coreico de la endocarditis", La Medicina Ibera, año XIV, tomo XXV, volumen I, núm. 654, 701-702.

MARAÑÓN, G. (1931): Estudios de fisiopatología sexual, Manuel Marín, Editor. Imprenta Clarasó, Barcelona, 275.

MARAÑÓN (1931): "Referencias de la Especialidad: Síndrome osteomuscular doloroso de la insuficiencia ovárica juvenil", La Medicina Ibera, año XV, tomo XXV, volumen I, número 697, 455-456; también como: MARAÑÓN, G. (1930): "Syndrome ostéomusculaire douloureux de l'insuffisance ovarique juvénile", Paris Médical, 30, 18, 414-419; también en 1930 en Gaceta Médica Española, año IV, número 45, 385-390.

MARAÑÓN, G. (1932): "Acción bioquímica de la hormona cortical", Gaceta Médica Española, año VI, número 69, junio, 534-535; también en 1932 en los Anales de la Academia Médico-Quirúrgica Española, curso académico 1931-1932, año XIX, tomo XIX, Imprenta Palomeque, Madrid, 351-359; asimismo en 1932, en La Medicina Ibera, año XVI, tomo XXVI, número 754, volumen I, abril, 883-884; y en El Siglo Médico, año LXXIX, tomo 89, número 4082, 256-258.

MARAÑÓN (1932): "Espina orgánica y espina humoral", Anales de la Academia Médico-Quirúrgica Española, año XIX, tomo XIX, 665-669; el mismo año en Gaceta Médica Española, año VII, núm. 73, 35.

MARAÑÓN y POSADILLO, G. (1932): "Concepto actual del Reumatismo", ponencia, en: Libro de las Jornadas Médicas Aragonesas. Industrias Gráficas Alfredo Uriarte, Zaragoza, 1-32; también como: CRÓNICA (1932): "Las Primeras Jornadas Médicas

de Aragón se celebran, brillantemente, en Zaragoza", Gaceta Médica Española, 70, julio, 296p-300p.

MARAÑÓN, G. (1932): "Acrocyanose et glandes génitales", extrait du XXIIe Congrès Français de Médecine, Paris, 160-173.

MARAÑÓN, G. (1932): "Sobre la hormona cortical. Su significación biológica y su aplicación terapéutica", Gaceta Médica Española, VI, 71, 637-646; también en 1933: "Sur l'hormone corticale. Sa signification biologique et son application thérapeutique", Bruxelles Médical, 1-14, perteneciente a Journées Médicales de Bruxelles, juin 1932.

MARAÑÓN (1932): "Lipomatosis simétrica universal de forma pseudohercúlea", Gaceta Médica Española, VII, 73, 63; también el mismo año en La Medicina Ibera, año XVI, número 776, tomo XXVI, volumen II, 412, y asimismo en 1932 en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, XXXV, 829.

MARAÑÓN, G. (1933): "Patología médica del pie plano", Crónica Médica, año XXXVII, núm. 793, época III, núm. 64, 249-256; así como resumen de la conferencia escrita para Crónica Médica por V. Peset y LLorca, 1-8; también en 1933 en los Anales de la Academia Nacional de Medicina, año LIII, cuaderno primero, primer trimestre, marzo, 136-145; asimismo en el Boletín del Instituto Médico Valenciano, XIII, 117, 21-27, y el mismo año en La Medicina Ibera, año XVII, número 822, tomo XXVII, volumen II, 238-239.

MARAÑÓN, G. (1933): "Prólogo", en: CUATRECASAS, J.: Nuevos puntos de vista sobre reumatismo cardioarticular, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 5-10.

MARAÑÓN (1933): "El problema del reumatismo crónico", Gaceta Médica Española, año VII, nº 87, 164; también el mismo año en La Medicina Ibero, año XVII, número 837, tomo XXVII, volumen II, 714-715.

MARAÑÓN (1933): "Concepto del reumatismo crónico deformante", El Siglo Médico, año ochenta, tomo 92, número 4168, 473-474; también el mismo año en los Anales de la Academia Nacional de Medicina, tomo LIII, cuaderno cuarto, octubre-noviembre-diciembre, 614-623. (Sesión del 14 de octubre de 1933, Academia Nacional de Medicina).

MARAÑÓN, G. (1933): "Patogenia del pie doloroso climatérico", Gaceta Médica Española, año VII, número 87, 159; también el mismo año en La Medicina Ibero, año XVII, número 838, tomo XXVII, volumen II, diciembre, 750-751, y asimismo en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, núm. 44, año XIV, núm. 648, 1255.

MARAÑÓN (1933): "El factor endocrino en la génesis del pie plano", Gaceta Médica Española, VII, 80, 482; también el mismo año en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, núm. 10, año XIV, núm. 614, 302; del mismo modo en El Siglo Médico, año LXXX, número 4135, tomo 91, 255-256; en 1933 en La Medicina Ibero, año XVII, número 805, tomo XXVII, volumen I, 531-532.

MARAÑÓN, G. (1933): "Radiculitis por espondilitis mixta, gotosa e infecciosa", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, núm. 8, año XIV, núm. 612, 220-222; también en 1933 en La Medicina Ibero, año XVII, número 808, tomo XXVII, volumen I, 654.

MARAÑÓN y POSADILLO, G. (1933): Once lecciones sobre el reumatismo, 1ª edición, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 249.

MARAÑÓN y JIMENA (1933): "Casuística reumática", La Medicina Ibera, año XVII, núm. 840, tomo XXVII, vol. II, 837-838; también el mismo año en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, año XIV, núm. 650, tomo XXXVI, núm 46, 1311-1312; también en 1934 en Gaceta Médica Española, año VIII, número 88, 210-211.

MARAÑÓN, G. y MARTÍNEZ DÍAZ (1933): "Malformación de la columna cervical y pseudorreuma", Gaceta Médica Española, año VII, número 83, 675; el mismo año en La Medicina Ibera, año XVII, núm. 814, tomo XXVII, volumen I, 865; y asimismo en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, número 23, año XIV, número 627, 667.

MARAÑÓN y RAGUZ (1933): "Artritis deformante de la cadera sobre una luxación congénita", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, núm. 47, año XIV, núm. 651, 1338-1339; también el mismo año en La Medicina Ibera, año XVII, número 841, tomo XXVII, volumen II, 875; y al año siguiente en Gaceta Médica Española, año VIII, número 88, enero, 211-212.

MARAÑÓN, G. (1934): Once lecciones sobre el reumatismo, segunda edición revisada y aumentada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 279.

MARAÑÓN, G. (1934): "Le diagnostic du Rhumatisme". Conférence Scientifique Internationale du Rhumatisme Chronique Progressif Généralisé, Imprimeries réunies de Chambéry, 3-37; también como extrait du volume de Rapports, Aix-Les-Bains, 313-347.

MARAÑÓN, G. (1934): "Revista de libros: COSTE, F. (1933): Traitement du rhumatisme chronique des jointures, Paris", Anales de Medicina Interna, tomo III, abril, número 4, 382.

MARAÑÓN, G. (1934): L'Age critique. (Etude pathogénique et clinique), Librairie Félix Alcan, Paris, 333.

MARAÑÓN (1934): "Poliartritis crónica anquilosante tratada por el oro", La Medicina Ibero, año XVIII, tomo XXVIII, volumen I, número 863, 699-700; el mismo año en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVII, núm. 23, año XV, núm. 679, 635-636; asimismo en Gaceta Médica Española, VIII, 93, 539-540.

MARAÑÓN, G. (1934): "Intervención de las secreciones internas de las glándulas sexuales en la génesis de la gota", Gaceta Médica Española, año VIII, núm 93, 538; también el mismo año en La Medicina Ibero, año XVIII, núm. 863, tomo XXVIII, vol. I, 696-697; y también como: "Intervención de la secreción interna sexual en la génesis de la gota", El Siglo Médico, tomo 93, número 4197, 570-571.

MARAÑÓN, G. (1934): "Revista de libros: PEMBERTON, R. (1933): Le rhumatisme chronique. Formes. Nature. Traitement, Paris", Anales de Medicina Interna, tomo III, número 4, 382.

MARAÑÓN, G. e IBÁÑEZ, J. (1934): "Secreción interna del ovario y gota", Anales de Medicina Interna, III, 12, 1143-1146; también como: MARAÑÓN, G. (1934): "Secreción interna del ovario y gota", Anales de la Academia Nacional de Medicina, Tomo LIV, cuaderno 2º, abril-mayo-junio, 303-307.

MARAÑÓN, G. et IBÁÑEZ, J. (1934): "Goutte et sécrétions internes", communication au Congrès du Rhumatisme de Moscou, avril, s/n.

MARAÑÓN y MARTÍNEZ DÍAZ (1934): "Cataplegía por espondilitis lumbosacra", La Medicina Ibera, año XVIII, núm. 855, tomo XXVIII, volumen I, 31 de marzo, 387-388; también en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVII, núm. 13, año XV, núm. 669, 350-351, y asimismo en 1934 en la Gaceta Médica Española, año VIII, número 92, 482.

MARAÑÓN y MENA, R. (1934): "Artropatía infecciosa de etiología múltiple, con lesiones mixtas inflamatorias y degenerativas", La Medicina Ibera, año XVIII, núm. 846, tomo XXVIII, volumen I, 105; también el mismo año en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVII, núm. 2, año XV, núm. 658, 43, y asimismo en 1934 en la Gaceta Médica Española, año VIII, núm. 90, 358-359.

MARAÑÓN, G.; DUQUE, A. y LÓPEZ MORALES, J. (1934): "Contagiosité du rhumatisme polyarticulaire", Extrait du Recueil des Communications, Masson et Cie, Éditeurs, Libraires de l'Académie de Médecine, Paris, 374-376; communication au IIIe Congrès International du Rhumatisme, Paris, 1932, président F. Bezançon.

MARAÑÓN, G. (1935): Apuntes de Endocrinología, curso 1934-35, tomados por el alumno Pelayo Segovia Villarreal, terminados de escribir el 13 de abril de 1935, 73, sin más datos.

MARAÑÓN, G. (1935): Ginecología endocrina, primera edición, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 310.

MARAÑÓN, G. y PARDO (1935): "Les facteurs endocrines de la goutte", rapport au Congrès de Médecine d'Oran, 17 avril de 1935, sin más datos.

MARAÑÓN, G. (1936): "Esclerosis general involutiva y constitución asténica", El Siglo Médico, tomo 97, número 4294, 310-314.

MARAÑÓN, G. (1936): "L'adipose climatérique", Revue Francaise d'Endocrinologie, 14, 6, 465-471.

MARAÑÓN, G. (1936): "Sobre la adiposidad climatérica", Anales de Medicina Interna, V, 9, 841-844.

MARAÑÓN, G. (1936): "Bibliografía. Lecturas del año", Anales de Medicina Interna, V, 9, 866.

MARAÑÓN, G. (1936): "El diagnóstico del lumbago y los estados afines", El Siglo Médico, año ochenta y tres, tomo 97, número 4307, 666-670.

MARAÑÓN, G. (1936): "¿Ha existido la clorosis?", Anales de Medicina Interna, V, 7, 677-700.

MARAÑÓN Y POSADILLO, G. (1936): El problema de la clorosis. (¿ Ha desaparecido o no ha existido jamás ?), Conferencias 2, Ministerio de Instrucción Pública y Bellas Artes, Instituto del Libro Español, Marsiega, Madrid, 60.

MARAÑÓN, G. (1936): "El problema de la clorosis", El Siglo Médico, año ochenta y tres, tomo 98, núm. 4308, 2-5.

MARAÑÓN, G. (1936): "Poliartritis mixta (gotosa e infecciosa) del adulto y su diagnóstico diferencial", El Siglo Médico, año ochenta y tres, tomo 97, número 4296, 362-365.

MARAÑÓN, G. (1937): Problemas clínicos de los casos fáciles, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 131.

MARAÑÓN (1937): "Influence de la puberté sur le développement de l'enfant", La Médecine Scolaire, XXVI, 10, 241-259.

MARAÑÓN, G. (1937): Climaterio de la mujer y del hombre. (Estudio sobre la fisiopatología de la involución sexual), Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 361.

MARAÑÓN, G. (1937): "Odontología y Endocrinología", conferencia en la Facultad de Odontología de Montevideo, 12 de abril, s/n.

MARAÑÓN (1938): "Influence de la puberté sur le développement de l'enfant", La Médecine Scolaire, XXVII, 1, 1-3.

MARAÑÓN, G. (1938): "Odontologie et Endocrinologie", The Journal of The American Dental Club, 6th year, Number 4, february, Paris, 8-21.

MARAÑÓN, G. (1939): "Endocrinologie et Odontologie. (Sémiologie dentaire des altérations endocrines)", colección: La Bouche et les Dents, section I, fich. 27 (270), Bruxelles, s/n.

MARAÑÓN, G. (1939): "La Goutte Climatérique", Revue du Rhumatisme, 3, 531-539; réunion de la Ligue Française contre le Rhumatisme, 2 mars, 1939, Paris.

MARAÑÓN, G. (1939): Manual de las enfermedades endocrinas y del metabolismo, librería Hachette, Buenos Aires, 355.

MARAÑÓN, G.; RICHET, Ch.; PERGOLA, A. y LESCIEUR, G. (1939): "La patogenia pluriglandular de la tetania", La Semana Médica, Buenos Aires, XLVI, 48, 1233-1243.

MARAÑÓN, G. (1940): "Los trastornos dentarios de origen endocrino", en: MARAÑÓN, G.: Estudios de Endocrinología, segunda edición, Cía Gral. Fabril Financiera, S.A. Espasa-Calpe S.A., Buenos Aires, 241-257.

MARAÑÓN, G. (1940): "Los límites del climaterio normal", V, en: MARAÑÓN, G.: Estudios de Endocrinología, segunda edición, Cía Gral. Fabril Financiera, S.A. Espasa-Calpe, S.A., Buenos Aires, 105-121.

MARAÑÓN, G. (1940): Nuevos problemas clínicos de las secreciones internas, Ediciones Afrodisio Aguado, Gráficas Afrodisio Aguado, S.A., Madrid, 274.

MARAÑÓN, G. y RICHET, Ch. (1942): Alimentación y regímenes alimentarios, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 328.

MARAÑÓN, G. (1946): Manual de diagnóstico etiológico, tercera edición revisada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 1055.

MARAÑÓN, G. y LÓPEZ HERCE, A. (1949): "Un caso de artropatía siringomiélica destructiva", Boletín del Instituto de Patología Médica, vol. IV, núm. 9, 177-179; también en 1950 en Gaceta Médica Española, año XXIV, núm. 1, 36.

MARAÑÓN, G. (1950): Crítica de la Medicina Dogmática, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 100; el mismo año extracto en la Gaceta Médica Española, VII, 1-18.

MARAÑÓN, G. (1951): "Concepto, historia, importancia social y clasificación de los reumatismos", lección primera, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 1-5.

MARAÑÓN, G. (1951): "Artritis reumatoide", lección VIII, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 145-159.

MARAÑÓN, G. (1951): "Artritis reumatoide", Clínica y Laboratorio, tomo LII, año XXXVI, núm. 308, 321-335.

MARAÑÓN, G. (1951): "Reumatismo gotoso", lección IX, en: MARAÑÓN, G. y col:

Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 167-189.

MARAÑÓN, G. (1951): "Reumatismos endocrinos", lección X, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 191-199.

MARAÑÓN, G. (1951): Apuntes de las Lecciones de la Cátedra de Endocrinología, 193, sin más datos.

MARAÑÓN, G.; GIMENA, J. y POZUELO, V. (1951): "Nota acerca de la acción inmediata de los estrógenos sobre la calcemia", Boletín del Instituto de Patología Médica, VI, 12, 230-232.

MARAÑÓN, G. (1952): Critique de la médecine dogmatique, Masson et Cie, Editeurs, Librairies de l'Académie de Médecine, Paris, 36; el mismo año, extracto en La Presse Médicale, 60, 43, 957-959, y 60, 48, 1053-1055.

MARAÑÓN, G. (1952): "Crítica de la Medicina Dogmática", Gaceta Médica, Guayaquil-Ecuador, VII, 1, 1-18, separata.

MARAÑÓN, G. y POZUELO, V. (1952): "Artropatías y función suprarrenal", Acta Endocrinológica Ibérica, II, 5, 6, 1-8.

FERNÁNDEZ Y FERNANDES, M. y MARAÑÓN, G. (1952): "Un caso de síndrome de Sjögren, tratado con cortisona", Boletín del Instituto de Patología Médica, volumen

VII, número 1, 6-10; también en marzo de 1952 en la Gaceta Médica Española, año XXVI, número V (308), 199-200; y en 1953 como "Un cas de syndrome de Sjögren traité par la cortisone", extrait de La Semaine des Hôpitaux de Paris, L'Expansion Scientifique Française, Editeur, 29 année, num. 14, 26 février, 2 pages.

MARAÑÓN, G. (1953): El crecimiento y sus trastornos, Espasa-Calpe, Madrid, 314.

MARAÑÓN (1953): "Crisis gotosa suscitada por el tratamiento tiroideo", Boletín del Instituto de Patología Médica, vol. VIII, núm. 8, 145-146; también el mismo año en Gaceta Médica Española, año XXVII, núm. 12, 925-926.

MARAÑÓN, G. (1953): "La acroparestesia dolorosa nocturna", Galicia Clínica, XXV, 3, 260-263, número especial conmemorativo 1929-1953.

MARAÑÓN, G. (1953): "La Medicina en 1952. Realidades y errores", Gaceta Médica Española, año XXVII, núm. II, 301-P.

MARAÑÓN, G. y POROVNE, H. (1953): "Craneopatía neuroendocrina con lipomatosis universal, crisis de hipertensión arterial paroxística y síndrome ABD", Boletín del Instituto de Patología Médica, vol. VIII, núm. 3, marzo, 51-53.

MARAÑÓN, G. (1954): "El sentido defensivo de algunas enfermedades tiroideas", Actualidad Médica, XXX, CCCLIV, XL, 299-308; también en 1972, Obras Completas, tomo III, "Conferencias", segunda edición, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 733-748.

MARAÑÓN, G. (1954): Antonio Pérez. "Spanish Traitor", first published, Hollis and Carter Ltd., London, 382.

MARAÑÓN, G. (1954): "Nuevas observaciones sobre la nictalgia parestésica", Boletín del Instituto de Patología Médica, IX, 12, 226-228.

MARAÑÓN, G. (1954): "Características de la patología endocrina en España", Revista Ibérica de Endocrinología (Órgano de las Sociedades Portuguesa y Española de Endocrinología), 1, 1, enero-febrero, 41-65.

MARAÑÓN, G. y ARTETA, J.L. (1954): "Histofisiología de la córtico-suprarrenal y de la prehipófisis. (Hormona corticotropa)", Libro del IV Congreso Internazionale di Terapia, Roma, settembre, 249-286.

GIMENA J. y MARAÑÓN, G. (1955): "Osteopatías y glándulas de secreción interna", II Congreso Nacional de Medicina Interna, Editorial Paz Montalvo, Madrid, 5-28.

MARAÑÓN (1956): "Estado actual del problema del climaterio", Boletín del Instituto de Patología Médica, vol. XI, Nº 11, noviembre, 317-323; también en 1957 en Gaceta Médica Española, año XXXI, núm. 1, febrero, 49-53; y en 1968 en las Obras Completas, tomo IV, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 963-970.

MARAÑÓN, G. (1956): "Los reumatismos endocrinos", Clínica y Laboratorio, tomo LXII, año XLI, núm. 364, 1-12; también como MARAÑÓN, G. (1957): "Los reumatismos endocrinos", Monografías de la Revista Española de Reumatismo y

Enfermedades Osteoarticulares, tomo 7, número 1, monografía número 12, Editorial Scientia, Barcelona, 7-19.

MARAÑÓN, G. (1956): Tiberio. Historia de un resentimiento, séptima edición, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 317.

MARAÑÓN, G. (1957): "Algunos aspectos del problema de la gota", Revista Ibérica de Endocrinología, tomo IV, núm. 19, 77-87.

MARAÑÓN, G. (1959): "El problema de los corticoides visto desde la Clínica", Boletín del Instituto de Patología Médica, XIV, 12, 348-355.

MARAÑÓN, G. (1959): "Prólogo", en SAN ROMÁN y ROUYER, J. y col: Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, 1957-1958, tomo III, Industrias Gráficas, Madrid, 13-15.

MARAÑÓN, G. (1960): "Nota sobre la acción engrasante de las grandes dosis de estrógenos", Boletín del Instituto de Patología Médica, XV, 1, 2-3; también el mismo año en la Gaceta Médica Española, XXXIV, 3, 86.

MARAÑÓN, G. (1961): Manual de diagnóstico etiológico, undécima edición, corregida y aumentada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 1039.

MARAÑÓN, G. (1966): "Sobre la necesaria resurrección de los balnearios de España",

Obras Completas, tomo I, "Prólogos", Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 107-109.

MARAÑÓN, G. (1966): "Contestación al discurso de ingreso, en la Real Academia Nacional de Medicina, de don Jacinto Megías", Obras Completas, tomo II, "Discursos", Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 457-464; también como: MARAÑÓN, G. (1951): "Reflexiones sobre la evolución de las ideas clínicas", Gaceta Médica Española, año XXV, número IV, 78P-81P.

MARAÑÓN, G. (1968): "Gota y humor del Maestro. (El centenario de Vives)", Obras Completas, tomo IV, "Artículos y otros trabajos", Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 629-636.

MARAÑÓN, G. (1968): "Sobre el climaterio masculino. Consideraciones generales", en: MARAÑÓN, G.: Obras Completas, tomo IV, "Artículos y otros trabajos", Espasa-Calpe S.A., Madrid, 911-918.

MARAÑÓN, G. (1969): La Medicina y nuestro tiempo, cuarta edición, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 145.

MARAÑÓN, G. (1972): "Climaterio de la mujer y del hombre", Obras Completas, tomo VIII, "Ensayos", Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 7-246.

MARAÑÓN, G. (1979): Españoles fuera de España, séptima edición, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 146.

MARAÑÓN, G. (1982) : "Luis Vives. (*Un español fuera de España*)", Obras Completas, tomo VII, "Biografías", segunda edición, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 251-296.

MARAÑÓN, G. (1988): El Conde-Duque de Olivares, decimoséptima edición, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 234.

MARAÑÓN (1993): "Cuaderno de notas de Marañón", en: VARIOS AUTORES: Viaje a Las Hurdes. El manuscrito inédito de Gregorio Marañón y las fotografías de la visita de Alfonso XIII, Ediciones El País, S.A. y Aguilar S.A. de Ediciones, Madrid, 57-100.

II. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA DE OTROS AUTORES:

ABRAMS, N.R. (1956): "Etiología y patogenia de las artropatías degenerativas", capítulo XXXVIII, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A., imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 701-717.

ABRAMS, N.R. (1956): "Síntomas y datos de laboratorio de las artropatías degenerativas (artrosis)", capítulo XXXIX, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A., imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 718-737.

ACTHAR (ACTH ARMOUR) (s.a.): Terapéutica estimulante por la hormona adrenocorticotropa, Laboratorios Farmacéuticos Rovi S.A., Madrid, 1-32.

ADAMS, C.H. and CECIL, R.L. (1950): "Gold therapy in early rheumatoid arthritis", Annals of Internal Medicine, 33, 163-173.

AGUIRRE DE CÁRCER, A. (1952): "Conquistas modernas en Terapéutica hidromineral", Boletín Español de Hidrología Médica y Climatología, vol. III, núm. 8, enero-marzo, 11-16.

ALARCÓN-SEGOVIA, D. (1976): "Pre-Colombian representation of Heberden nodes", Arthritis Rheum., 19, 125-126.

ALBASANZ GALLÁN, J.L. (1964): "La balneoterapia en el reumatismo", Boletín de la Sociedad Española de Hidrología Médica, vol. III, n^o 8, octubre, 3-13.

ALCOBER COLOMA, T. y VENTURA CERVERA, A. (1945): "Sobre las aguas termales", Revista Clínica Española, XVII, 6, 426-435.

ALÉS REINLEIN, J.M. (1959): "Progresos en el conocimiento etiológico y profilaxis de la fiebre reumática", en: JIMÉNEZ DÍAZ, C. y col: Curso de avances en el diagnóstico y terapéutica, Editorial Paz Montalvo. DIANA, Artes Gráficas, Madrid, 435-441.

ALÉS, J.M.; ARJONA, E.; JIMÉNEZ DÍAZ, C.; LÓPEZ-GARCÍA, E.; MARTÍNEZ, J. y SEGOVIA, J.M. (1951): "Investigaciones sobre anticuerpos específicos en el plasma de enfermos con reumatismo cardio-articular o artritis reumatoide", Revista Clínica

Española, XL, 2, 31 enero, 83-86.

ALIBERT, J.L. (1818): Précis théorique et pratique sur les maladies de la peau, tome second, Caille et Ravier, libraires. Imprimerie de Doublet, Paris, 387.

ÁLVAREZ SIMÓ, E. (1983): Tratado de Acupuntura, tomo III, 2ª edición actualizada, PAR, Artes Gráficas, S.A., Madrid, 1120.

AMELINE, A. et HUGUIER, J. (1949): "Arthroplastie par prothèse acrylique", Mém. Acad. Chir., 75, 425-426.

AMERSBACH, K.; LÖWENSTEIN, A. und LÖWENSTEIN, E. (1931): "Ueber symptomloses Vorkommen von Tuberkelbazillen im Tonsillengewebe bei rezidivierendem Gelenkrheumatismus und bei Neuritis retrobulbaris", Münchener medizinische Wochenschrift, 26, Juni, 1078-1080.

AMERICAN HEART ASSOCIATION (1956): "Report of committee on standars and criteria for programs of care of the council on rheumatic fever: JONES CRITERIA (modified)", Circulation, 13, 617.

ANÓNIMO (1925): "Trabajos analizados: F. Turan: El diagnóstico precoz de la gota atípica y de la diátesis gotosa, 1925", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XX, núm. 11, año VI, núm. 223, 498-499.

ANÓNIMO (1928): "Información doctrinal: WEIL, M.P. y GUILLAUMIN, Ch.O. (1928): "Mecanismo fisiopatológico de la gota", La Presse Médicale, 21 mars",

Revista Española de Medicina y Cirugía, año XI, número 120, 359.

ANÓNIMO (1930): "Revista de libros", Revista Española de Medicina y Cirugía, año XIII, núm 139, 38.

ANÓNIMO (1933): "Trabajos analizados: COSTE, F. y BOURDERON, J. (1932): "Sobre la utilidad de los controles hematológicos de los reumatismos tratados por oro", Paris Médical, num. 49", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades., tomo XXXVI, núm. 15, año XIV, núm. 619, 447-448.

ANÓNIMO (1941): "Metabolismo del fósforo y del calcio y artritis", Revista Clínica Española, III, 5, 454-455.

ANÓNIMO (1942): "Referatas: SMYTH, C.J.; FREYBERG, R.H. and LAMPE, I. (1941): Roentgenterapia de la artritis reumatoide de la columna vertebral, J.A.M.A., 117, 10, sept. 6", Revista Clínica Española, IV, 6, 456.

ANÓNIMO (1951): "Bibliografía. Referatas: ALEXANDER, W.R.M. y DUTHIE, J.J.R. (1950): Progesterona en el tratamiento de la artritis reumatoide, Lancet, 6599, 18 de febrero", Revista Clínica Española, XL, 1, 15 de enero, 67.

ANÓNIMO (1951): "Bibliografía. Referatas: KYLE, L.H. and CRAIN, D.C. (1950): "Efectos clínicos y metabólicos de la progesterona y anhidrohidroxiprogesterona en la artritis reumatoide", Annals of Internal Medicine, 32-5", Revista Clínica Española, XL, 3, 202.

ANÓNIMO (1951): "Referatas: GRAUBARD, D.J. y PETERSON, M.C. (1949): Procaína en el tratamiento de la artritis, J.A.M.A., 141, 11, 12 de noviembre", Revista Clínica Española, XL, 3, 15 de febrero, 203.

ANÓNIMO (1951): "Bibliografía. Referatas: STOCK, J.P.P. y McCLURE, E. C. (1950): "Pregnenolona en el tratamiento de la artritis reumatoide", Lancet, 6621, 22 de julio", Revista Clínica Española, XLI, 5, 367.

ANÓNIMO (1951): "Referatas: ANÓNIMO (1950): Epinefrina, pregnenolona y testosterona en el tratamiento de la artritis reumatoide, J.A.M.A., 143, 4, 27 mayo", Revista Clínica Española, XLI, 6, 436-437.

ANÓNIMO (1951): "El mecanismo de acción de los salicilatos", Ibys, IX, 6, noviembre-diciembre, 201-203.

ANÓNIMO (1976): "Definición y concepto actual del reumatismo", Cuadernos de Reumatología, Instituto Poal de Reumatología, I, 7-10.

ANÓNIMO (1976): "La gota a través de la historia", Cuadernos de Reumatología, mayo-junio, I, 55-58.

ANONYME (1934): "Allergy in Relation to Rheumatism", J.A.M.A., 102, 22, 1862-1863.

ANONYME (1949): "Current Medical Literature: COHEN, A.; DUBBS, A.W. and GOLDMAN, J. (1948): Rheumatoid Arthritis: 475 Cases Treated with 721 Courses of Gold, Pennsylvania Medical Journal, 52, oct., 35", J.A.M.A., 139, 9, 607.

ANONYME (1949): "Current Medical Literature: EDSTRÖM, G. (1948): Chrysotherapy and Its "Toxic" Reactions in Rheumatoid Arthritis, Acta Medica Scandinavica, 131, oct. 30, 571", J.A.M.A., 139, 13, march 26, 886-887.

ANONYME (1949): "Cobra venom for rheumatoid arthritis", J.A.M.A., 139, 8, 553.

ANONYME (1949): "Queries and Minor Notes: Irregular gout and diet therapy", J.A.M.A., 140, 15, 1249-1250.

ANONYME (1959): "A Committee of the American Rheumatism Association 1958. Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis", Arthritis Rheum., 2, 16-20.

ANONYME (1960): "Empire Rheumatism Council: Gold therapy in rheumatoid arthritis", Annals of the Rheumatic Diseases, 19, 95.

ANONYME (1961): "Empire Rheumatism Council. Gold therapy in rheumatoid arthritis. Final report of a multicenter controlled trial", Annals of the Rheumatic Diseases, 20, 315.

ARGÜELLES, R. (1945): "Tratamiento quirúrgico de la artritis deformante de cadera y rodilla", Revista Clínica Española, tomo XVII, número 3, 15 de mayo, 196-200.

ARMIJO VALENZUELA, M. (1968): Compendio de Hidrología Médica, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 484.

ARMIJO VALENZUELA, M. (1975): Acciones sobre el organismo humano de las aplicaciones generales termobifásicas (sauna finlandesa), Instituto de España, Real Academia Nacional de Medicina, Imprenta Cosano, Madrid, 167.

ARNOZAN, X. y LAMARQUE, H. (1914): Manual de Hidrología Médica, Imp. y Lib. Médica Casa Vidal, Madrid, 875.

ARQUIOLA, E. (1990): "La aplicación del método analítico al estudio de la enfermedad en Francia en el tránsito del siglo XVIII al XIX", Asclepio, volumen XLII, fascículo 1, 213-236.

ARQUIOLA, E. (1990): "El concepto de enfermedad en Francia en el tránsito del siglo XVIII al XIX", Jano, volumen XXXVIII, número 905, 91-97.

ARTETA, J.L. (1951): "Anatomía patológica del reumatismo específico", lección II, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 7-27.

ASCHNER, B. (1948): Tratamiento de la artritis y del reumatismo en la práctica general, Editorial Médico-Quirúrgica, Imprenta FERRARI Hermanos, Buenos Aires, 445.

ASCHOFF, K.A.L. (1904): "Zur Myocarditisfrage", Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, 8, 46-53.

ASSMANN, H. (1945): "Enfermedades de los huesos, articulaciones y músculos (excepto el reumatismo agudo articular)", en: MOHR, L.; STAEHELIN, R. y col.: Tratado de Medicina interna, tomo séptimo, versión española de la tercera edición alemana, Editorial Labor, S.A., Talleres Gráficos Ibero-Americanos, S.A., Barcelona, 751-913.

BACH, T.F. y col (1949): Artritis y enfermedades afines, Editorial R.A.D.A.R., Gráficas Nebrija S.A., Madrid, 515.

BAGGENSTOSS, A.H. and ROSENBERG, E.F. (1941): "Cardiac lesions associated with chronic infections arthritis", Archives of Internal Medicine, 67, 241-258.

BALCELLS GORINA, A. (1988): "Repercusión de la obra clínica del profesor Marañón", en: VARIOS AUTORES: Marañón, actualidad anticipada, EUDEMA, S.A. (Ediciones de la Universidad Complutense, S.A.), Madrid, 31-38.

BALDOR, J.F. (1951): "Alergia, reumatismo y cardiopatías bajo los agentes catalíticos", Gaceta Médica Española, XXV, XI, 417-427.

BARCELÓ, P. (1941): Reumatismos articulares crónicos (no vertebrales), Salvat Editores, S.A., Barcelona-Buenos Aires, 119.

BARCELÓ, P. (1942): Tratamiento de los reumatismos, Talleres Gráficos de Relieves Basa y Pagés, S.A., Barcelona, 108.

BARCELÓ, P. (1948): "Etiopatogenia de la artropatía deformante", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, año IV, tomo II, núm. 8, 537-547.

BARCELÓ, P. y VILASECA SABATER, J.M. (1951): "Enfermedades del aparato locomotor", en: PEDRO-PONS, A. y col: Tratado de Patología y Clínica Médicas, tomo III, primera edición, Salvat Editores, S.A. Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, XIV-XV, 683-1173.

BARCELÓ, P. y SANS SOLÁ, L. (1953): "Consideraciones estadísticas sobre 252 casos de gota", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, año IX, tomo 5, número 2, 64-71.

BARNES, A.R. (1950): "Effects of Cortisone and ACTH in 14 Patients with Acute Rheumatic Fever", Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 25, 478-479 (Aug. 16).

BARNES, A.R. and SMITH, H.L. (1950): "The Effects of the Administration of Cortisone and ACTH on Patients with Acute Rheumatic Fever", Mod. Concepts Cardiovas. Dis., 19, 59-60 (Feb.).

BASTOS ANSART, M. (1948): "Orientaciones sobre el tratamiento quirúrgico de la artrosis deformans de cadera", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, año IV, tomo II, núm. 8, 642-652.

BAUER, J. (1929): Fisiología, patología y clínica de las secreciones internas, Javier Morata, Editor, Madrid, 614.

BAUER, W. (1943): "Medical progress: diagnosis of gout", New England Journal of Medicine, 229, 583-590.

BAUER, W. and SINGH, M.M. (1957): "Management of Gout", New England Journal of Medicine, 256, 171-176, 214-219.

BAZIN (s.a.): "Arthritides", en: DECHAMBRE, A. et coll: Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, ARB-AST, première série, tome sixième, Typographie Lahure, G. Masson et P. Asselin, Paris, 351-359.

BEECHER, H.K. (1957): "The measurement of pain", Pharmacol. Rev., 9, 59-209.

BÉNASSY, J. et LAMARE, J.P. (1956): "Rôle de la thrombose veineuse dans la pathogénie de la coxarthrose", Rev. Chir. Orthop., 42, 337-342.

BENEDICT, J.D. et al. (1950): "The effect of salicylates and adrenocorticotrophic hormone upon the miscible pool of uric acid in gout", The Journal of Clinical Investigation, 29, 1104-1111.

BENEDICT, S.R. and BEHRE, J.A. (1931): "Analysis of whole blood. Determination and distribution of uric acid", The Journal of Biological Chemistry, 92, 161-169.

BENITO LANDA, T. de (1942): Climatología e Hidrología Médicas, tomo II, imprenta de J. Cosano, Madrid, 496.

BERGADÁ, F. (1956): "Procesos metabólicos de afectación ósteoarticular", en: VARIOS AUTORES: Colección Española de Monografías Médicas, vol. 211, Ediciones B y P, Barcelona, 24-29.

BERGLÖF, F.E. (1959): "Osmic acid in arthritis therapy", Acta Rheum. Scandinavica, 5, 70-74.

BERMEJILLO MASCIAS, F. (1977): Estudio bioestadístico del metabolismo lípido y proteico en los reumatismos degenerativos (artrosis), tesis doctoral, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, Madrid, 79.

BESNIER, E. (1877): "Rhumatisme", en: Dechambre, A. et coll: Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, RET-RHU, troisième série, tome quatrième, Imprimerie de E. Martinet, G. Masson et P. Asselin, Paris, 446-819.

BEYER K.H., RUSSO H.F., TILLSON E.K., MILLER A.K., VERWEY W.F., GASS S.R. (1951): "Benemid, p-di-n-propylsulfamyl benzoic acid: its renal affinity and its elimination", American Journal of Physiology, 166, 625-640.

BEZANÇON, F. et PHILIBERT, A. (1926): "Maladies infectieuses", en: BEZANÇON, F. et coll: Précis de Pathologie Médicale, première partie, tome I, Masson et Cie, Editeurs, Libraires de l'Académie de Médecine. Coulommiers. Imp. Paul Brodard,

Paris, 539.

BICHAT, J. (1826): Tratado de las membranas en general, y de las diversas membranas en particular, Imprenta de D. Pedro Sanz, Madrid, 262.

BISGARD, J.D. (1932): "Arthritis of the cervical spine", J.A.M.A., 98, 23, 1961-1965.

BISHOP, C.; GARNER, W. and TALBOTT, J.H. (1951): "Pool size, turnover rate, and rapidity of equilibration of injected isotopic uric acid in normal and pathological subjects", The Journal of Clinical Investigation, 30, 879-888.

BISOGNO, E.M. (1955): "Contribución al estudio de las relaciones entre las funciones hipofisarias y el determinismo de la enfermedad artrósica", Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, II, Industrias Gráficas España, S.L., Madrid, 277-284.

BLAND, E.F. and JONES, T.D. (1936): "Disappearance of the physical signs of Rheumatic Heart Disease", J.A.M.A., 107, 569-572 (Aug. 22).

BLAND, E.F. and JONES, T.D. (1939): "The delayed appearance of heart disease after rheumatic fever", J.A.M.A., 113, 15, 1380-1383.

BLINDMANN, S. (1914): Contribution à l'étude des différentes formes de lipomatose symétrique, Faculté de Médecine de Paris, Thèse pour le doctorat en Médecine. Mayenne, imprimerie. Charles Colin. Vigot Frères, Éditeurs, Paris, 1-87.

BLOCH, M.S., PRASAD, A., ANASTASI, M. y BRIGGS, B.R. (1960): "Serum protein changes in Waldenstrom's macroglobulinemia during administration of a low mol weight thiol (penicillamine)", The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 56, 212-217.

BOLDERO, H.E.A. (1933): "A case of Still's disease", Trans.Med.Soc.Lond., 16, 55.

BONDUELLE, M. (1947): "Syndrome des jambes sans repos. Paresthésie agitante nocturne des membres inférieurs", Revue du Rhumatisme, 14, 188-189.

BONDUELLE, M. (1952): "Paresthésie agitante nocturne des membres inférieurs et impatiences", La Presse Médicale, 60, 4, 19 Janvier, 62-64.

BONILLA, E. (1930): "El reumatismo endocrino", La Medicina Ibero, año XIV, tomo XXIV, volumen II, núm. 683, 692-695.

BONILLA, E. (1934): "Artritis y Endocrinología", La Medicina Ibero, año XVIII, núm. 856, tomo XXVIII, volumen I, 438-441.

BOOTH, G.C.: (1937): "Personality and chronic arthritis", J. Nerv. Ment. Dis., 85, 6, 637-662.

BOPPE, M. (1936): "Traitement orthopédique des rhumatismes du genou", Revue du

Rhumatisme, 3, 920-927.

BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1957-1958): "Resultado a largo plazo del tratamiento de la artrosis con pequeñas dosis de butazolidina", Revista Española de Reumatismo (Libro de Actas de las II Jornadas Reumatológicas Españolas), tomo VII, núm. 8, 122-125.

BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1972): Reumatología Clínica, Editorial Oteo, Impreso: Editorial Gráficas Torroba, Madrid, 836.

BORRACHERO, J. (1972): "Artropatías secundarias a enfermedades endocrinas", en: VARIOS AUTORES: III Curso Internacional de Endocrinología Clínica de la Seguridad Social. (Homenaje de trabajo al Prof. G. Marañón en el X aniversario de su muerte), tomo III, Hijos de E. Minuesa, S.L., Madrid, 455-467.

BORRACHERO, J. (1973): "Envejecimiento y artrosis", Tauta, 1-11, separata sin más datos.

BORRACHERO del CAMPO, J. (1974): "Concepto, definición y clasificación de las reumopatías", Acta Reumatológica, 1, 57-68.

BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1974): "Concepto actual de artrosis: Artrosis fisiológica y artrosis patológica", separata de los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, tomo XCI, cuaderno primero, Madrid, 1-24.

BORRACHERO, J. (1974): "Antecedentes históricos de la Reumatología", Acta Reumatológica, 1, 11-15.

BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1976): "Artrosis inflamatorias", Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, tomo XCIII, cuaderno segundo, 221-246, y como separata de la comunicación a la Real Academia Nacional de Medicina, dada el 23 de marzo de 1976, 3-27.

BORRACHERO del CAMPO, J. (1987): "Marañón y la Reumatología", El Médico, núm. 233, 22-28 de mayo, 66-71.

BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1987): "Concepto de Reumatología en la obra de Marañón y evolución conceptual hasta hoy", comunicación a la Real Academia de Medicina, no publicada, 1-16.

BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1988): "Artritis microcristalinas", Anales de la Real Academia de Medicina, tomo CV, cuaderno cuarto, 461-481.

BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1989): Sinopsis de Reumatología y su entorno. (De la clínica al tratamiento), primera edición, Prof. José Borrachero del Campo, España, 451.

BORRACHERO DEL CAMPO, J. (1989): "Del Still a la poliartritis crónica juvenil", Anales de la Real Academia de Medicina, tomo CVI, cuaderno cuarto, 617-632.

BORRACHERO DEL CAMPO, J.; MARTÍNEZ LLINARES, V.; BERMEJILLO MASCÍAS, F. y MONTERO LÓPEZ, M. (1962): "Colesterina y Lipoproteínas", Revista Española de Reumatismo y Enfermedades Osteoarticulares, tomo 9, número 7, 71-74.

BORRACHERO DEL CAMPO, J.; BERMEJILLO MASCÍAS, F. y MARTÍNEZ LLINARES, V. (1963): "Discolesterolemia y reumatismos degenerativos", Revista Española de Reumatismo, 9, 71-90.

BORRACHERO DEL CAMPO, J. y SÁNCHEZ, M.C. (1977): "Factores endocrinos en la génesis de la artrosis", Reumatología Práctica, 1, 4, 9-12.

BOSTROM, H. (1952): "On the metabolism of the sulfate group of chondroitin sulphuric acid", The Journal of Biological Chemistry, 916, 477-481.

BOTELLA LLUSIÁ, J. (1942): Endocrinología de la mujer, Afrodisio Aguado, S.A., Madrid, 340.

BOUCHARD, C.J. (1884): "Du rôle pathologique de la dilatation de l'estomac et de la relation clinique de cette maladie avec divers accidents morbides", Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris, 2e série, 231-232.

BOUILLET, R. et GAVER, P. van (1961): "L'arthrose du genou", Acta Orthop. Belg., 21, 7-187.

BROCA, P. (1851): "L'arthrite chronique sèche", Gaz. Hôp. Cib. Mil., 24 y 30.

BROCHNER-MORTENSEN, K. (1937): "Uric acid in blood and urine", Acta Medica Scandinavica, Supp. 84, 13-269.

BROWN, E.M., Jr. and EKLINTON, R. (1951): "ACTH and testosterone in gouty arthritis; preliminary report", *Proc. 2nd Clin. ACTH Conf.*, edited by J.R. Mote, 2, 122, 239.

BRUES, A.M. (1942): "The fate of colchicine in the body", The Journal of Clinical Investigation, 21, 646-647.

BRUETSCH, W.L. (1947): "Rheumatic brain disease. Late Sequel of Rheumatic Fever", J.A.M.A., 134, 5, 450-454.

BUCKLEY, CH.W. (1934): "The causes and treatment of arthritis", British Medical Journal, 1, 469-473.

BURBANK, R. (1932): "The etiology and treatment of chronic arthritis", J.A.M.A., 99, 18, oct. 29, 1489-1494.

BURKARDT, A. (1932): "Zur neueren Rheumatherapie: Kombinationstherapie von Schwefel und Jod", Münchener medizinische Wochenschrift, 11, März, 417-420.

BURT, H. (1957): "Medicina física y rehabilitación", capítulo XXIII, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, Editorial Alhambra, S.A., Madrid, 621-651.

BUTT, H.R.; LEAKE, W.H.; SOLLEY, R.F.; GRIFFITH, G.C.; HUNTINGTON, R.W. and MONTGOMERY, H. (1945): "Studies in rheumatic fever. I. The physiologic effect of sodium salicylate on the human being, with particular reference to the prothrombin level of the blood and the effect on hepatic parenchyma", J.A.M.A., 128, 17, august 25, 1195-1200.

BYWATERS, E.C.L. (1937): "The metabolism of joint tissues", J. Path. Bact., 44, 247-268.

CALANDRE, L. y QUESADA, D. (1957): "La proteína C reactiva como ayuda para el diagnóstico del reumatismo cardioarticular agudo", Boletín del Instituto de Patología Médica, XII, 7, 207-210.

CALVO MELENDRO, J. (1988): "Marañón y la Geriátría", Geriatríka, IV, IV, 1, 16-18.

CAMALEÑO, G. (1920): "Reumatismo crónico y su tratamiento hidromineral", Anales de la Sociedad Española de Hidrología Médica, tomo XXXI, 4, 75-78.

CAMALEÑO, G. (1920): "Reumatismo crónico y su tratamiento hidromineral. (Conclusión)", Anales de la Sociedad Española de Hidrología Médica, XXXI, 5, 107-

CAMPBELL, W.C. (1940): "Interposition of vitallium plates in arthroplasties of knee: preliminary report", Am. J. Surg., 47, 639-641.

CANDELA PASTOR, J. (1942): "Función ovárica y procesos metabólicos", Revista Clínica Española, tomo IV, número 1, 15 de enero, 44-48.

CANET, L. et SIMONIN, J.L. (1975): "Psychosomatique en rhumatologie", Encycl. Méd. Chir., Paris, 14380 A 10, 2, 5-12.

CAÑIZO y GARCÍA, A. del (1912): Las nuevas ideas sobre patogenia, diagnóstico y tratamiento de la gota, Biblioteca EL RESUMEN, Salamanca, 19.

CAPLAN, A. (1953): "Certain unusual radiological appearances in the chest of coalminers suffering from rheumatoid arthritis", Thorax, 8, 29-37.

CARLES, J. et MASSIÈRE (1929): "Rhumatisme chronique et états parkinsoniens", La Presse Médicale, n° 16, 1er semestre, 23 février, 251-252.

CARRASCO MARTÍNEZ, P. (1930): Etiología y transmisibilidad del reumatismo poliarticular agudo, Javier Morata, editor, Madrid, 75.

CARTIER, P. (1952): "Biochimie des troubles de l'Ossification", en: POLONOWSKY, M.: Pathologie chimique, Ed. Masson, Paris, 2, 1464-1484.

CASTILLO DE LUCAS, A. (1946): "Indicaciones hidroclimáticas", en: VARIOS AUTORES: Guía Oficial de los balnearios y aguas minero-medicinales de España, 1946-1947, editada por la Asociación Nacional de la Propiedad Balnearia, Imp. Gráficas Madrileñas, Madrid, 19-64.

CASTILLO DE LUCAS (1948): "Los balnearios españoles y sus indicaciones climáticas", en: VARIOS AUTORES: Guía Oficial de los balnearios y aguas minero-medicinales de España 1948-1949, editada por la Asociación Nacional de la Propiedad Balnearia, Gráficas Potenciano, Madrid, 16-26.

CASTILLO DE LUCAS, A. (1968): "Las manos en la persona y en las obras de Marañón", Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, tomo LXXXV, cuaderno tercero, 319-354.

CASTILLO OJUGAS, A. (1955): "Crenoterapia de las artrosinovitis reumáticas monoarticulares", en: Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, II, Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto Alfonso Limón Montero, Industrias Gráficas España, S.L., Madrid, 269-275.

CATANZARO, F.J.; RAMMELKAMP, C.H. and CHAMOVITZ, R. (1958): "Prevention of rheumatic fever by treatment of streptococcal infections. II. Factors responsible for failure", New England Journal of Medicine, 259, 51-57.

CATOGGIO, P.M. (1951): "Cortisona y artritis reumatoide", Gaceta Médica Española, año XXV, núm. VI, 205-213.

CAVET, A. (1939): De quelques affections des tissus mésodermiques, (Rhumatisme chronique, Cellulite, Pyorrhée alvéolo-dentaire) et de leur traitement par le sérum-éparathyroïdien, Imprimerie Georges Patin, Lille, 75.

CECIL, R.L. (1940): "The therapy of rheumatic fever", J.A.M.A., 114, 15, 1443-1447.

CECIL, R.L. (1955): Las especialidades en la práctica general, primera edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana S.A., Barcelona, 915.

CERVIÁ, T. y GARCÍA LÓPEZ, J. (1941): "Aportación al estudio de la reacción de Mester en el diagnóstico del reumatismo", Revista Clínica Española, III, 1, 20-23.

CERVIÁ, T. y GARCÍA LÓPEZ, J. (1942): "La reacción coloidoclástica de Mester modificada en el diagnóstico diferencial de la enfermedad reumática", Revista Clínica Española, IV, 8, 183-185.

CIRERA VOLTÁ, R. (1941): La ciática. Su significación clínica, diagnóstico y tratamiento, Talleres Gráficos de Relieves Basa y Pagés, S.A., Barcelona, 138.

CIRERA VOLTÁ, R. (1948): "Las artrosis de las rodillas", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, año IV, tomo II, número 8, 576-589.

CLOETTA, M. (1924): "Intoxicaciones por alcaloides y otras sustancias vegetales", en: MOHR, L. y col: Tratado de Medicina Interna, tomo décimoquinto. Editorial Saturnino Calleja, S.A., Madrid, 177-235.

COBRA (1949): "Cobra venom for rheumatoid arthritis", J.A.M.A., 139, 8, 553.

COBURN, A.F. (1943): "Salicylate Therapy in Rheumatic Fever: A Rational Technique", Bull. Johns Hopkins Hosp., 73, 435-464 (Dec.).

COBURN, A.F. and PAULI, R.H. (1935): "The Significance of the Antistreptolysin Titre Level in the Development of Rheumatic Activity", The Journal of Clinical Investigation, 14, 755-791.

COBURN, A.F. and PAULI, R.H. (1935): "Studies on the Immune Response of the Rheumatic Subject and its Relationship to Activity of the Rheumatic Process", The Journal of Experimental Medicine, 62, 129-178.

COBURN, A.F. and MOORE, L.V. (1939): "The prophylactic use of sulfanilamide in streptococcal respiratory infections, with especial reference to rheumatic fever", The Journal of Clinical Investigation, 18, 147-155 (Jan.).

COHEN, A. (1936): "Gout", The American Journal of the Medical Sciences, 192, 488-493.

COHEN, H. (1957): "Gota", XIV, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, Editorial Alhambra, S.A., Madrid, 366-428.

COLINET, E. (1953): "Polyarthrite chronique évolutive et silicose pulmonaire", Acta Phys.Rheum.Belg., 8, 37-41.

COLLES, A. (1839): "Morbus coxae senilis", J. Med. Sci., 15, 45, 498-500.

CONDE GARGOLLO, E. (1951): Reumatismo. (Folleto para médicos), Gráficas González, Madrid, 89.

CONDE GARGOLLO, E. (1951): "Algunas formas de reumatismo en la menopausia y su tratamiento hidromineral asociado a la terapéutica de estrógenos", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, tomo 4, núm. 1, 21-27.

COOMBS, F.S. et al. (1940): "Renal function in patients with gout", The Journal of Clinical Investigation, 19, 525-535.

COPEMAN, W.S.C. (1955): Textbook on Rheumatic Diseases, ed.2, Livingstone, Edinburgh and London.

COPEMAN, W.S.C. (1957): "Introducción a la nomenclatura y clasificación de las enfermedades reumáticas", 1, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades

reumáticas, primera edición española, Editorial Alhambra, S.A., Madrid, 1-4.

COPEMAN, W.S.C. (1957): "Corea (baile de San Vito)", VIII, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, Editorial Alhambra, S.A., Madrid, 169-175.

COPEMAN, W.S.C. (1964): A short history of the Gout and the Rheumatic Diseases, University of California Press, Berkeley and Los Angeles, 236.

CORTÉS, C. y FERRER, D. (1929): "Contribución al estudio del reumatismo cardíaco evolutivo", en: VARIOS AUTORES: Libro-Homenaje a Marañón, Editorial Paracelso, Madrid, 398 y 401.

COSTA BERTANI, G. (1947): Reumatismos crónicos y afecciones concomitantes, segunda edición, El Ateneo, Impresión en casa de Don Francisco A. Colombo, Buenos Aires, 532.

COSTE, F. (1933): Traitement du rhumatisme chronique des jointures, G. Doin & Cie Editeurs, Paris, 76.

COSTE, F.; FORESTIER, J. et LACAPÈRE, J. (1931): "Grands syndromes des rhumatismes des jointures", La Presse Médicale, 39, 475-511.

COSTE, F. et FORESTIER, J. (1935): "Hémiplégie et nodosités d'Heberden contro-

latérales", Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 51, 772-777.

COSTE, F. et DELBARRE, F. (1950): "Étude d'une corticostimuline hypophysaire", Annals of the Rheumatic Diseases, 9, 4, dec., 317-320.

COSTE, F.; GALMICHE, P. y DELBARRE, F. (1951): "Le cortex surrénal joue-t-il un rôle dans la genèse des maladies dites de l'adaptation?", extrait de La Presse Médicale, 59, 24, 11 avril, 481-484, 1-31.

COSTE, F.; GALMICHE, P. y PIGUET, B. (1951): "Action thérapeutique de l'ACTH et de la Cortisone dans la goutte", extrait de la Revue du Rhumatisme, 18 année, n° 4, avril, 1-9.

COSTE, F.; AUQUIER, L. y CIVATTE, J. (1952): "Polyarthrite chronique évolutive avec luxation atloïdo-axoïdienne sans signes de compression médullaire", Revue du Rhumatisme, 19, 55-56.

COSTE, F.; FRANÇON, J.; TOURAINE, R. et LOYAU, G. (1958): "Polyarthrite psoriasique", Revue du Rhumatisme, 25, 75.

CRAIN, D.C. (1961): "Interphalangeal osteoarthritis", J.A.M.A., 175, 1049-1053.

CROWE, H.W. (1921): "Vacunoterapia de la artritis reumatoidea", J.A.M.A., volumen 5, N° 2, 135 (15 enero); también en 1920 en British Medical Journal, 3126, november

27, 2.

CRUVEILHIER, J. (1824): "Observations sur les cartilages diarthrodiaux et les maladies des articulations", Arch. Gén. Méd., 4, 161-198.

CRUVEILHIER, J. (1829-1835): Anatomie pathologique du corps humain, I, IX, Livraison; II, XXVIII, Livraison, Bailliere, Paris.

CUATRECASAS, J. (1933): Nuevos puntos de vista sobre reumatismo cardioarticular, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 363.

CHABÁS, J. (1957): "Dishepatía y dismetabolía reumatógenas", Gaceta Médica Española, XXXI, 1, 61-69.

CHABÁS, J. (1957): "Dishepatía y dismetabolía reumatógenas. IV", Gaceta Médica Española, XXXI, 4, 143-151.

CHABÁS, J. (1957): "Terapéutica del reuma. I", Gaceta Médica Española, XXXI, 10, 376-384.

CHABÁS, J. (1957): "Terapéutica del reuma. II", Gaceta Médica Española, XXXI, 12, 454-459.

CHABÁS, J. (1959): "Lumbago. Ciática. I. Concepto y clínica. II. Tratamiento. Nuestro método", Gaceta Médica Española, XXXIII, 2, 46-52.

CHABÁS, J. (1959): "Lumbago. Ciática. I. Concepto y clínica. II. Tratamiento. Nuestro método", Gaceta Médica Española, XXXIII, 3, 106-109.

CHABÁS, J. (1959): "Lumbago. Ciática. I. Concepto y clínica. II. Tratamiento. Nuestro método", Gaceta Médica española, XXXIII, 5, 292-296.

CHARCOT, J.M. (1883): Lecciones clínicas sobre las enfermedades de los viejos y las enfermedades crónicas, recogidas y publicadas por B. BALL, imprenta de Enrique Teodoro, Madrid, 224.

CHAUFFARD (1922): "El síndrome humoral de la gota", La Medicina Ibero, año VI, tomo XVI, volumen I, núm. 239, 544.

CHAUFFARD, A. et RAMOND, F. (1896): "Des adénopathies dans le Rhumatisme chronique infectieux", Revue de Médecine, 16, 345-359.

DALVIT, G. (1989): "Lutte internationale contre le rhumatisme", EULAR Bulletin, XVIII, 3, 107-108.

DAMSCH, O. (s.a.): "Enfermedades de los músculos, huesos y articulaciones", en: EBSTEIN, W.; SCHWALBE, J. y col: Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica,

segunda edición completamente modificada, tomo III, José Espasa e Hijos, Editores, Barcelona, 947-1072.

DAUGHADAY, W.H. (1957): "A hormonally controled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro", *The Journal of Clinical Investigation*, 49, 825-831.

DEBEYRE, J. et LEVERNIEUX, J. (1952): "La patellectomie totale dans l'arthrose du genou", *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 28, 170-175.

DEBEYRE, J.; LEVERNIEUX, J. et PATTE, D. (1962): "92 gonarthroses traitées par patellectomie dont quelques-unes suivies depuis 10 ans", *La Presse Médicale*, 70, 2775-2778.

DEBRAY, M. et LANTY, R. (1956): "Le traitement par voie artérielle de la polyarthrite chronique évolutive, après quelques années d'expérience", *La Presse Médicale*, 64, 1061-1064.

DEBRÉ, R.; MARIE, J. et SHAPIRA, G. (1938): "Rhumatisme chronique déformant progressif", *Bull.Soc.Pediat.*, 36, 326.

DEBRÉ, R.; MILHIT, J. et LAMY, M. (1938): "La maladie de Still", *Revue du Rhumatisme*, 5, 373-380.

DECHAMBRE, A. et coll (1877): Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, première série, tome sixième, ARB-AST, Typographie Lahure, G. Masson, P. Asselin, Paris, 798.

DECKER, J.L. (1989): "Prólogo a la primera edición", en: BEARY III, J.F.; CHRISTIAN, Ch.L. y JOHANSON, N.A.: Manual de reumatología y de trastornos ortopédicos ambulatorios. Diagnóstico y terapéutica, SALVAT Editores, S.A., Barcelona, VII.

DELCAMBRE, B. et TONNEL, F. (1989): "Syndrome de Gougerot-Sjögren", Encycl.Méd.Chir. (Paris, France), Appareil locomoteur, 14223 A10, 4, 1-5.

DENTON, J.E. and BEECHER, H. (1949): "New analgesics. Methods in the clinical evaluation of new analgesics", J.A.M.A., 141, 1051-1057.

DEUTSCH, H.F. and MORTON, J.I. (1957): "Dissociation of human serum macroglobulin", Science, 125, 600-605.

DEWAR, M.J.S. (1945): "Structure of colchicine", Nature, 155, 141-142.

DIAMANT-BERGER, L. (1951): "L'arthroplastie du genou par prothèse d'acrylic interposée", Bull. Soc. Chir. (Paris), 41, 88-93.

DIEULAFOY, J. (1900): Manual de Patología Interna, tomo III, tercera edición corregida y aumentada, traducida al castellano de la undécima edición francesa.

Imprenta y librería de Nicolás Moya, Madrid, 446.

DIEULAFOY, J. (1904): Manual de Patología Interna, tomo IV, cuarta edición española corregida y aumentada, traducida al castellano de la décimatercera edición francesa, Imprenta y librería de Nicolás Moya, Madrid, 535.

DOLCET, L. (1956): "Ojo y reumatismo", en: VARIOS AUTORES: Colección Española de Monografías Médicas, vol. 211, Ediciones B y P, Barcelona, 43-49.

DOMARUS, A. von (1930): Manual Práctico de Medicina Interna, traducido de la tercera edición alemana, Manuel Marín, Editor, Imprenta La Neotipia, Barcelona, 730.

DOMÍNGUEZ MORENO, B. (1989): "Marañón y las enfermedades infecciosas", Madrid Médico, 5, 13-15.

DRESNER, E. and TROMBLY, P. (1959): "The latex fixation reaction in non rheumatic diseases", New England Journal of Medicine, 261, 981-984.

DUNCAN, W.S. (1932): "Relationship of thyroid disease to chronic nonspecific arthritis", J.A.M.A., 99, 15, oct. 8, 1239-1244.

DUQUE, A. (1930): "Casuística sobre el reumatismo poliarticular", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año IV, 1928-1929, redactado por G. Marañón, M. Izquierdo y A. Palacios, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.), Compañía General de Artes Gráficas, Madrid, 26-29.

DUQUE, A. (1930): "Casuística cardiológica", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año IV, 1928-1929, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.), Compañía General de Artes Gráficas, Madrid, 288-290.

DUQUE SAMPAYO (1928): "La tiroidina en el reumatismo poliarticular agudo", Anales de la Academia Médico-Quirúrgica Española, año XV, tomo XV, 698-704.

DUQUE SAMPAYO, A. (1951): "Reumatismo cardioarticular.-Problemas epidemiológico y social.-Problemas etiopatogénicos", lección IV, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 41-51.

DUQUE SAMPAYO, A. y LÓPEZ MORALES, J. (1928): "La tiroidina en el reumatismo poliarticular agudo", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXIX, núm. 3, año IX, núm. 372, 76-78; también al año siguiente en La Medicina Ibera, año XIII, núm. 597, tomo XXIV, volumen I, 538.

DUQUE y LÓPEZ MORALES (1928): "Intolerancia para el salicilato e insuficiencia tiroidea", La Medicina Ibera, año XII, núm. 538, tomo XXII, volumen I, 238; también al año siguiente en Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año III, 1927-28, Ruiz Hermanos, editores, Tipografía Artística Cervantes, Madrid, 82-84.

DUQUE SAMPAYO, A. y LÓPEZ MORALES, J. (1929): "Contagiosidad del reumatismo poliarticular", en: VARIOS AUTORES: Libro-Homenaje a Marañón, Editorial Paracelso, Madrid, 435-438.

DUQUE SAMPAYO, A. y LÓPEZ MORALES, J.M. (1931): "Etiología y transmisibilidad del reumatismo poliarticular", Los Progresos de la Clínica, tomo XXXIX, núm. 1, año XIX, núm. 230, 103-115, y núm. 231, 214-222.

DUQUE, A.; PARDO URDAPILLETA, J.M. y LÓPEZ MORALES, J. (1933): "Los factores constitucional y endocrino que actúan sobre la frecuencia y la evolución del reumatismo cardio-articular", Anales de Medicina Interna, II, 1, 59-71.

DUQUE, LÓPEZ MORALES y LAFUENTE (1936): "Concepto actual del reumatismo cardioarticular", Anales de Medicina Interna, V, 1, 79-100.

DUQUE SAMPAYO, A. y CUBILLO, J. (1947): "Reumatismo familiar", Boletín del Instituto de Patología Médica, II, 3, 49-50.

DURAN ARROM, D. y GÓMEZ JORNET, S. (1950): "La carditis reumática", Gaceta Médica Española, XXIV, VII, 239-245.

DUTHIE, J.J.R. and DAVIDSON, L.S.P. (1957): "Poliartritis crónica progresiva", capítulo IX, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, editorial Alhambra, S.A., Madrid, 176-229.

EBSTEIN, W. (s.a.): "Enfermedades difusas del peritoneo", en: EBSTEIN, W., SCHWALBE, J. y col: Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica, tomo II, José Espasa, Editor, Barcelona.

EBSTEIN, W. (s.a.): "Gota, artritis úrica (ó mejor, urática)", en capítulo XII, en: EBSTEIN, W.; SCHWALBE, J. y col: Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica, tomo V, José Espasa, Editor, Barcelona, 647-722.

ECHEVERRI, J. (1946): "Sobre la etiopatogenia de las artrosis deformantes de la articulación coxo-femoral", Revista Clínica Española, XX, 5, 413-417.

EDITOR (1949): "Convalescence in rheumatic fever", J.A.M.A., 140, 16, 1313.

EDITORIAL (1949): "Adrenal cortical hormone for arthritis", J.A.M.A., 139, april 30, 1274.

EDITORIALES (1945): "Intentos quimioterápicos en el reumatismo agudo", Revista Clínica Española, XVI, 2, 125-126.

EDITORIALES (1946): "Etiología de los nódulos de Heberden", Revista Clínica Española, XXIII, 4, 343-344.

EDITORIALES (1947): "Distintas clases de corea de Sydenham", Revista Clínica Española, XXVII, 4, 30 noviembre, 301-302.

ELENEVSKIY, K.F.; MUSYCHENKO, P.I. and REZNITSKAYA, E.Ya. (1933): "Calcium Gout", Ortopediya i Traumatologiya, 3, 7, 37.

ELKINTON, J.R.; HUNT Jr., A.D.; GODFREY, L.; McCRORY, W.W.; ROGERSON, A.G. and STOKES Jr., J. (1949): "Effects of Pituitary Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) therapy", J.A.M.A., 141, 18, 1273-1279.

ELLIS, S. (1953): "Influence of Hipophysectomy and growth hormone on cartilage sulfate metabolism", Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 84, 603-610.

ELLMAN, P.; LAWRENCE, J.S. and THORHOLD, G.P. (1940): "Goldtherapy in rheumatoid arthritis", British Medical Journal, 11, 312-319.

ELLMAN, P. and BALL, R.E. (1948): "Rheumatoid disease" with joint and pulmonary manifestations", British Medical Journal, 2, 816-820.

ENCICLOPEDIA (1923): "Reumatismo", Enciclopedia Universal Ilustrada Europeo-Americana, tomo L (REF-REUZ), Hijos de J. Espasa, Editores, Barcelona, 1465-1469.

ENRÍQUEZ de SALAMANCA (1928): "El artritisismo", España Médica, año XIX, Núm. 536-537, 1-3 y 1-3.

EPSTEIN, W.; JOHNSON, A. and RAGAN, C. (1956): "Observation on a precipitin reaction between serum of patients with rheumatoid arthritis and a preparation (Cohn fraction II) of human gamma globulin", Proc.Soc.Exp.Biol., 91, 235-237.

ESTAPÉ, F. de A. y ESTAPÉ, A. (1950): "Nódulos subcutáneos reumáticos (Estudio clínico y anatomopatológico)", Revista Clínica Española, XXXVI, 4, 28 febrero, 245-253.

ESTEBAN MÚGICA, L. (1946): "Un caso de artrosis deformante trofostática de la región lumbar de la columna vertebral", Revista Clínica Española, tomo XXIII, número 1, 15 octubre, 53-55.

FALTA, W. (1930): Tratado de las enfermedades de las glándulas de secreción interna, versión directa de la segunda edición alemana. Editorial Labor, S.A., Barcelona, 595.

FANCONI, G. (1946): "Über einen Fall von Subsepsis allergica de Wissler", Helv. Paediat. Acta, 1, 6, 532-537.

FANTUS, B. (1934): "The therapy of the Cook County Hospital. Therapy of rheumatic fever", J.A.M.A., 102, 25, 2100-2101.

FARRERAS VALENTÍ, P. (1945): "La terapéutica general y especial de las principales enfermedades reumáticas. Reumatismo poliarticular agudo, artritis y artrosis crónicas", Revista Clínica Española, tomo XVI, número 5, 15 de marzo, 374-383.

FAWCETT, J. (1895): "On the urinary excretion in gout and the effect of treatment with colchicum and salicylate of soda", Guy's Hospital Reports, 52, 115-146.

FELDT, A.; SCHOELLER, W.; BORGWARDT, E. und ALLARDT, H. (1930): "Der heutige Stand der Goldtherapie", Die Medizinische Welt, 4, 437-440.

FELTY, A.R. (1924): "Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and leucopenia. A report of five cases of an unusual clinical syndrome", Bull. Johns Hopkins, Hosp., 35, 16-20.

FERNÁNDEZ IRUEGAS, D. (1951): "Lumbago y ciática", lección XII, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 225-239.

FERNÁNDEZ RUBIO, F. (1954): "Enfermedades del colágeno", capítulo VII, Actualidad Médica, año XXX, tomo XL, núm. 354, junio, 330-341.

FERNÁNDEZ DEL VALLADO, P. (1959): "Avances en el tratamiento de los reumatismos crónicos", en: JIMÉNEZ DÍAZ, C. y col: Curso de avances en el diagnóstico y terapéutica, Editorial Paz Montalvo, Madrid, 442-452.

FERRER CAGIGAL, A. y PERPIÑA ROBERT, B. (1928): "Los conceptos de artritis, reumatismos y seudorreumatismos", Los Progresos de la Clínica, tomo XXXVI, núm. 1, año XVI, 848-852.

FINE, M.S. and CHACE, A.F. (1915): "Influence of salicylates upon uric concentration of blood", The Journal of Biological Chemistry, 21, 371-375.

FISCHER, A. (1935): Reumatismo y afecciones análogas, Editorial Labor, S.A., Barcelona, Madrid, Buenos Aires, 264.

FLETCHER, E. and ROWLEY, K.A. (1952): "The radiological features of rheumatoid arthritis", British Journal & Radiology, 25, 282-296.

FLETCHER, E.T.D. (1957): "Artrosis", capítulo XI, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, Editorial Alhambra, S.A., Madrid, 248-277.

FLÓREZ TASCÓN, F.J. (1988): "Marañón, el arte y la ciencia médica", Geriátrika, IV, IV, 6, 294-303.

FOLIN, O. and DENIS, W. (1912): "A new (colorimetric) method for the determination of uric acid in blood", The Journal of Biological Chemistry, 13, 469-475.

FOLIN, O. (1934): "The preparation of sodium tungstate free from molybdate, together with a simplified process for the preparation of a correct uric acid reagent", The Journal of Biological Chemistry, 106, 311-314.

FONT QUER, P. (1985): Plantas medicinales. El Dioscórides renovado, novena edición, Editorial Labor, S.A., Barcelona, 1033.

FORESTIER, M.J. (1929): "La chrysothérapie dans les rhumatismes chroniques", Bull.

et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 8, 323-327.

FORESTIER, J. (1931): "Les rhumatismes polyarticulaires de l'adulte et leur traitement par les sels organiques d'or", La Presse Médicale, N° 40, mai, 735-739.

FORESTIER, M.J. (1934): "Gold salts in rheumatoid arthritis", Lancet, II, 646-648.

FORESTIER, M.J. (1935): "Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. The results of six years experience", The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 20, 827-840.

FORESTIER, J. (1937): "L'ostéoarthrite sèche trapézo-métacarpienne (rhizarthrose du pouce)", La Presse Médicale, 45, 315-317.

FORESTIER, J. and ROTÉS-QUEROL, J. (1950): "Senile ankylosing hyperostosis of the Spine", Annals of the Rheumatic Diseases, 9, 321-330.

FORESTIER, J. et ROTÉS-QUEROL, J. (1950): "Hyperostose vertébrale ankylosante sénile", Revue du Rhumatisme, 17, 525-534.

FORESTIER, J.; JACQUELINE, F. et CANET, L. (1952): "Aspects radiologiques des poignets et des mains dans les polyarthrites chroniques de l'adulte et de la spondylarthrite ankylosante", J.Radiol.Electrol., 33, 341-349.

FORESTIER, J. et CERTONCINY, A. (1954): "Essai de traitement des rhumatismes

inflammatoires par les antimalariques de synthèse", Revue du Rhumatisme, 21, 395-399.

FORESTIER, J.; ARLET, J. et JACQUELINE, F. (1954): "L'atteinte des hanches dans la polyarthrite chronique évolutive de l'adulte", Revue du Rhumatisme, Mal Osteoarthric, 21, 304-310.

FORESTIER, J.; JACQUELINE, F. et CANET, L. (1959): "Les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant. Étude clinique et radiologique", Rhumatologie, 11, 53.

FOSTER, F.P.; McEACHERN, G.C.; MILLER, J.H.; BALL, F.E.; HIGLEY, C.S. and WARREN, H.A. (1944): "The treatment of acute rheumatic fever with penicillin", J.A.M.A., 126, 5, 281-282.

FRAILE, R. (1925): "Trabajos analizados: F. Turan: El diagnóstico precoz de la gota atípica y de la diátesis gotosa", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XX, núm. 11, año VI, núm. 223, 498-502.

FRANCE, R. and REICHSMAN, F. (1941): "The prophylactic use of sulfanilamide in patients susceptible to rheumatic fever", J.A.M.A., 116, 7, february 15, 551-560.

FRANÇON, F. (1956): "Formes radio-cliniques de la coxarthrie", J. Méd. Lyon, 37, 431-448.

FRANKENHÄUSER, F. (1912): "Climatoterapia, Talasoterapia y Balneoterapia", capítulo IV, en: KRAUSE, P.; GARRÉ, C. y col: Tratado de Terapéutica general y aplicada para médicos y estudiantes, tomo I, Manuel Marín, Editor, Sociedad Anónima La Neotipia, Barcelona, 333-362.

FRANKLIN, E. C.; HOLMAN, H. R.; MULLER-EBERHARD, H. J. and KUNKEL, H. G. (1957): "Relation of high molecular weight proteins to the serological reactions in rheumatoid arthritis", Annals of the Rheumatic Diseases, 16, 315-320.

FRASER, T. N. (1945): "Gold treatment in rheumatoid arthritis", Annals of the Rheumatic Diseases, 4, 71-75.

FREEDMAN et BACH, F. (1952): "Mepacrine and rheumatoid arthritis", Lancet, II, 231.

FREEMAN, H.; PINCUS, G.; JOHNSON, C. W.; BACHRACH, S.; McCABE, G. E. and MacGILPIN, H. (1950): "Therapeutic efficacy of delta-5-pregnenolone in rheumatoid arthritis", J.A.M.A., 142, 15, april 15, 1124-1128.

FREEMAN, H.; PINCUS, G.; BACHRACH, S.; JOHNSON, C. W.; McCABE, G. E. and MacGILPIN Jr., H. H. and al (1950): "Oral steroid medication in rheumatoid arthritis", The Journal of Clinical Endocrinology, X, 12, dec., 1523-1532.

FREYBERG, R. H. (1956): "Corticotropina, cortisona e hidrocortisona", capítulo XVII, en: HOLLANDER, J. L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 283-315.

GÁLVEZ ARMENGAUD, F. (1951): "Fisioterapia de los reumatismos", lección XVI, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 299-312.

GARCÍA AYUSO, J. (1942): Tratado Completo de Hidrología Médica, Climatología y Legislación balnearia, Instituto Editorial Reus, Centro de Enseñanza y Publicaciones (S.A.), Madrid, 463.

GARCÍA AYUSO, J. (1944): Complementos de Hidrología Médica, Instituto Editorial Reus, Centro de Enseñanza y Publicaciones (S.A.), Madrid, 163.

GARCÍA AYUSO, J. (1959): La terapéutica hidromineral, Gráficas González, Madrid, 104.

GARCÍA GUERRA, D. (1990): "Del eclecticismo francés a la fisiopatología del positivismo", Jano, volumen XXXVIII, número 905, 98-107.

GARCÍA LUQUERO, C. (1958): "El reumatismo, proceso morboso y causa de invalidez. (Estudio estadístico)", Revista de Sanidad e Higiene Pública, XXXII, 11-12, 561-592; separata 1-32.

GARCÍA DEL REAL, E. (1916): "Enfermedades del aparato circulatorio", en: GARCÍA DEL REAL, E.: Tratado de Patología Médica, tomo tercero, Hijos de Reus, editores e impresores, Madrid, 637.

GARCÍA DEL REAL, E. (1918): "Enfermedades del aparato digestivo", en: GARCÍA DEL REAL, E.: Tratado de Patología Médica, tomo quinto, Hijos de Reus, editores e impresores, Madrid, 846.

GARCÍA VIÑALS, J. (1926): Climatología e hidrología, Casa Editorial Bailly Baillere, S.A., Madrid, 153.

GARMA (1927): "Sobre la adiposidad dolorosa", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año II, curso 1926-27, Imprenta Viuda e Hijos de Jaime Ratés, Madrid, 134-135.

GARRISON, F.H. (1966): Historia de la Medicina, cuarta edición, Editorial Interamericana, S.A., México, 664.

GARROD, A.B. (1855): "Illustrations of certain points in the history of gout", Lancet, London, I, 37-40.

GARROD, A.E. (1890): A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis, P. Blakiston, Son and Company, Filadelfia.

GIBERT QUERALTÓ, J. (1948): "Evolución histórica del concepto y sistemática de las artrosis", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, año IV, tomo II, número 8, 518-523.

GIBSON, H.J. (1957): "Patología especial de las enfermedades reumáticas", capítulo XIX, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, Editorial Alhambra, S.A., Madrid, 520-557.

GILSANZ, V. (1959): "Gota", en: VARIOS AUTORES: Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, 1957-1958, tomo III, Industrias Gráficas España, S.L., Madrid, 167-179.

GIMENA (1930): "Endocarditis lenta maligna por estafilococos", La Medicina Ibero, año XIV, tomo XXIV, vol. II, núm. 662, 77-78.

GIMENA (1930): "Poliartritis séptica de foco colecistítico", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año IV, 1928-1929, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.), Compañía General de Artes Gráficas, Madrid, 131-133.

GIMENA, J. (1951): "Síndrome de Still-Chauffard. (Artritis reumatoide de la infancia.- Artritis reumatoide adeno脾enomegálica)", apéndice a la lección VIII, en MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 161-165.

GIMENA, J. (1951): "Artritis deformante (Artrosis)", lección XI, en MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 201-224.

GIMENA, J. (1951): "Reumatismos vertebrales", lección XIV, en: MARAÑÓN, G. y

col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 259-279.

GIMENA, J.; BENÍTEZ DE HUELVA, A. y CABRERA, G. (1949): "Movilización del ácido úrico por los estrógenos. (Trabajo extractado)", Boletín del Instituto de Patología Médica, IV, 12, 236-237.

GIMENA, J.; BENÍTEZ DE HUELVA, A. y CABRERA, G. (1951): "Movilización del ácido úrico por los estrógenos", Tip. Sequeira, L.da, Porto, 3-11, separata de Acta Endocrinológica Ibérica, I (1), 13-21.

GIMENA, J., GALLEGO, M. y MERCHÁN, M. (1952): "La denervación del seno carotídeo en la artritis reumatoide", Boletín del Instituto de Patología Médica, VII, 1, 1-6.

GIMENA, J., RODRÍGUEZ SAN PEDRO, J.M. y LLANOS, L. (1953): "La Butazolidina. Nuestra experiencia con este nuevo medicamento antirreumático", Boletín del Instituto de Patología Médica, VIII, 7, 129-136.

GIMENA, I. (s.a.): "Aportación al tratamiento de la artritis reumatoide con A.C.T.H. y a sus efectos sobre los tests de Thorn", en: VARIOS AUTORES: Homenaje ofrecido a Teófilo Hernando por sus amigos y discípulos, Librería y Casa Editorial Hernando, S.A., Sucesores de Rivadeneyra S.A., Madrid, 201-206.

GOERKE, H. (1986): 3.000 años de Historia de la Medicina. De Hipócrates a la medicina bioquímica, Editorial Gustavo Gili, S.A., Impresión GRAFOS, S.A.,

Barcelona, 280.

GOLDMAN, L.; COLE, D.P. and PRESTON, R.H. (1953): "Chloroquine diphosphatus in treatment of discoid lupus erythematosus", J.A.M.A., 152, 1428.

GONZÁLEZ AGUILAR, J. (1930): "Septicemia de origen oral y artritis deformante", Anales de la Casa de Salud Valdecilla, tomo 1, sesión del 6 de marzo, 124.

GONZÁLEZ AGUILAR, J. y BUSTO, H.F. (1931): "Calcemia, paratiroides y patología ósea", Los Progresos de la Clínica, tomo XXXIX, núm. 1, año XIX, núm. 229, 3-10; también en 1930 en los Anales de la Casa de Salud Valdecilla, 1, sesión del 4 de diciembre, 199.

GONZÁLEZ CRUZ, A. (1956): Fundamentos científicos actuales de la cura balnearia en los reumatismos, Ediciones B y P. Talleres Gráficos de Relieves Basa y Pagés, S.A., Barcelona, 38.

GONZÁLEZ SUÁREZ, F. (1947): "Nuevos puntos de vista en la interpretación y tratamiento de la carditis reumática. (Carditis nodular estreptofocal recidivante)", Boletín del Instituto de Patología Médica, II, 5, 97-100.

GONZÁLEZ SUÁREZ (1951): "La carditis recidivante, rescatada de la férula del reumatismo", Ibys, IX, 6, noviembre-diciembre, 218-224.

GONZÁLEZ SUÁREZ (1951): "La vacunoterapia en la artritis reumatoide y dolencias afines", Gaceta Médica Española, XXV, VI, 220-222.

GONZÁLEZ SUÁREZ, F. (1957): "La desintegración clínica del reumatismo y liberación de las diversas afecciones en él recluidas", Gaceta Médica Española, XXXI, 3, 95-100.

GRAHAM, W. (1956): "La infección focal en la poliartritis crónica", capítulo XXVI, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 508-516.

GRANJEL, L.S. (1986): "La Medicina Española Contemporánea", en: GRANJEL, L.S.: Historia General de la Medicina Española, tomo V, Ediciones Universidad de Salamanca, Europa Artes Gráficas, S.A., Salamanca, 246.

GRINDA, J. (1944): "Normas modernas del tratamiento hidromineral del Reumatismo", en: VARIOS AUTORES: Guía oficial de los balnearios y aguas minero-medicinales de España, Editada por la Asociación Nacional de la Propiedad Balnearia, Grupo Balnearios del Sindicato Vertical de Hostelería y similares, Madrid, 35-41.

GRINDA, J. (1957): "Artrosis y arterioesclerosis aórtica", Revista Española de Reumatismo y Enfermedades Osteoarticulares, tomo 7, número 1, enero, monografía nº 12, 138-139.

GRINDA LÓPEZ DÓRIGA, J. (1948): "Crenoterapia de las artrosis", Revista Española

de Reumatismo y Enfermedades Osteoarticulares, año IV, tomo II, núm. 8, 633-641.

GRINDA LÓPEZ DÓRIGA, J. (1959): "Las artrosis", en: VARIOS AUTORES: Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, 1957-1958, tomo III, Industrias Gráficas España, S.L., Madrid, 151-166.

GRINDA LÓPEZ DÓRIGA, J. (1962): "Las artrosis", en: CASTILLO-OJUGAS, A. y col: Cursillo de Clínica Hidrológica del Reumatismo (Artrosis), Tipografía Artística, Madrid, 33-39.

GROSS, A. (1945): Reumatismo muscular y mialgias, Ediciones B y P, Talleres Gráficos de Relieves Basa y Pagés, S.A., Barcelona, 101.

GROTE, L.R. (1958): "Tratamiento dietético del reumatismo", 13, en: HOCHREIN, M. y col: Enfermedades reumáticas. Su origen y tratamiento, segunda edición, completamente reformada, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 312-320.

GRUMBACH (1934): "Etiología del reumatismo", La Medicina Ibera, año XVIII, tomo XXVIII, volumen 1, núm. 851, 276-277.

GUBNER, R.; AUGUST, S. and GINBSBERG, V. (1951): "Effects of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis", The American Journal of Medical Sciences, 220, 176-182.

GUDZENT, F. (1929): Gota y reumatismo, Manuel Marín, Editor, Imprenta La Neotipia, Barcelona, 280.

GUTMAN, A.B. and YU, T.F. (1957): "Renal function in gout", American Journal of Medicine, 23, 600-622.

HADLEY, L.A. (1938): "Pathologic conditions of the spine-Painful disturbances of the intervertebral foramina", J.A.M.A., 110, 275-278.

HAGLUND, P. (1926): "Die hintere Patellar-Kontusion", Zbl. Chir., 53, 1757-1760.

HARKAVY, J. (1949): "Allergy in gout", J.A.M.A., vol. 139, n° 2, 75-80.

HART, F.D. and MACKENZIE, D.H. (1955): "Pulmonary rheumatoid disease", British Medical Journal, 2, 890.

HARTUNG, E.F. (1954): "History of the use of colchicum and related medicaments in gout", Annals of the Rheumatic Diseases, 13, 190-199.

HAYDU, G.G. (1949): "The Treatment of Rheumatoid Arthritis in the Light of New Knowledge", reprinted from the july-august, The American Journal of Occupational Therapy, sin más datos.

HAYDU, G.G. and WOLFSON, A.H. (1950): "Studies on the pathogenesis of

rheumatoid arthritis. I. The differential response of the glucose tolerance in patients with rheumatoid arthritis contingent on insulin induced production of adenosine triphosphate", reprinted from the January, 1950, Rheumatism, 56-60, Weymouth Street, London, 1-8.

HAZARD, R. (1925): "Análisis de las orinas", IX, en: SERGENT, E. y col: Técnica clínica médica y semiología elementales, cuarta edición española, Modesto Usón, editor, Barcelona, 591-620.

HEDENIUS, J. (1926): "Le traitement des polyarthrites septiques", Acta Medica Scandinavica, suppl. 16, 313-323.

HELLER, G.; JACOBSON, A.S.; KOLODNY, M.H. y KAMMERER, W.H. (1954): "The hemagglutination test for rheumatoid arthritis. II. The interference of human plasma fraction II (gammaglobulin) on the reaction", Journal of Immunology, 72, 66-78.

HENCH, P.S. (1939): Communication to the Sixth Annual Meeting, The American Rheumatism Association, St. Louis, 15 Mayo 1939, J.A.M.A., 113:1065.

HENCH, P.S. (1949): "The potential reversibility of rheumatoid arthritis", Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 24, 167-174.

HENCH, P.S. y ROSENBERG, E.F. (1941): "Palindromic rheumatism. A new-of-t recurring disease of joints; (arthritis, periartthritis, paraarthritits), apparently producing no articular residues; report of 34 cases (its relationship to angioneural

arthrosis, allergic rheumatism, rheumatoid arthritis)", Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 16, 808-815.

HENCH, P.S.; SLOCUMB, C.H.; BARNES, A.R.; SMITH, H.L.; POLLEY, H.F. and KENDALL, E.C. (1949): "The Effects of the Adrenal Cortical Hormone 17-hydroxy-11-Dehydrocorticosterone (Compound E) on the Acute Phase of Rheumatic Fever: Preliminary Report", Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 24, May, 277-297.

HENCH, P.S.; KENDALL, E.C.; SLOCUMB, C.H. and POLLEY, H.F. (1949): "The effect of an hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis: Preliminary report", Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 24, 181-188.

HENCH, P.S.; SLOCUMB, C.H.; POLLEY, H.F. and KENDALL, E.C. (1950): "Effect of cortisone and pituitary adrenocorticotropic hormone (ACTH) on rheumatic diseases", J.A.M.A., 144, 16, december, 1327-1335.

HENCH, P.S.; KENDALL, E.C.; SLOCUMB, C.H. and POLLEY, H.F. (1950): "Effects of Cortisone Acetate and Pituitary ACTH on Rheumatoid Arthritis, Rheumatic Fever and Certain Other Conditions: A Study in Clinical Physiology", Archives of Internal Medicine, 85, april, 545-666.

HERNANDO, T. (1960): "El Legado de Marañón a la Medicina y a los médicos españoles", Ibys, XVIII, 3, mayo-junio, 161-173.

HIPÓCRATES (1849): Oeuvres Complètes, volumen 8, E. Littré, Paris.

HIS, W. (1929): "Tratamiento económico y eficaz de los gotosos y reumáticos", capítulo VI, en: KRAUS, F. y col: Tratamiento económico y eficaz de las enfermedades más frecuentes, Manuel Marín, editor, Barcelona, 105-113.

HOCHREIN, M. y SCHLEICHER, I. (1958): "Clínica del reumatismo infeccioso. Diagnóstico y tratamiento", capítulo 4, en: HOCHREIN, M. y col: Enfermedades reumáticas. Su origen y tratamiento, segunda edición, completamente reformada, traducida del alemán, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 26-114.

HOLBROOK, W.P. and HILL, D.F. (1934): "The Management of Atrophic Arthritis", J.A.M.A., 103, 23, 1802-1803.

HOLLANDER, J.L. (1956): "Introducción al estudio de las artritis y de las enfermedades reumáticas", capítulo primero, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 1-11.

HOLLANDER, J.L. (1956): "Crenoterapia", capítulo XXIV, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 485-494.

HOLBROOK, W.P. (1956): "Reumatismo poliarticular agudo (fiebre reumática)", capítulo XXXII, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A. Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 581-628.

HOLLANDER, J.L. (1983): "Introducción a la artritis y las enfermedades reumáticas", en McCARTY, D.J.: Artritis y enfermedades conexas, tomo I, Editorial Médica Panamericana S.A., Buenos Aires, 21-25.

HOLLANDER, J.L.; BROWN, E.M.; JESSAR, R.A. and BROWN, C.Y. (1951): "Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints. Comparative effects of, and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent", J.A.M.A., 147, 1629-1635.

HOLMDAHL, H. (1948): "Some results of an experimental investigations into the morphophysiology of joints", Acta Orthop. Scandinavica, 18, 13-29.

HORDER, R. y BYWATERS, E.G.L. (1957): "Fiebre reumática", capítulo VII, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, editorial Alhambra, S.A., Madrid, 131-168.

HORSTERS, H. (1941): "Enfermedades de los músculos, huesos y articulaciones", XII, en: HORSTERS, H.: Manual de diagnóstico clínico, tercera edición refundida y completada, Ediciones de la Sección Científica Bayer, Artes Gráficas Martí y Martí, Barcelona, 387-394.

HORSTERS, H. (1941): "Alteraciones del metabolismo", IX, en: HORSTERS, H.: Manual de diagnóstico clínico, tercera edición refundida y completada, Ediciones de la Sección Científica Bayer, Artes Gráficas Martí y Martí, Barcelona, 335-362.

HORTWATH, S.M. and HOLLANDER, J.L. (1949): "Intraarticular temperature as a measure of joint reaction", The Journal of Clinical Investigation, 28, 469-478.

HUBER, S. von (1896): "Zur Verwertung der Röntgen-Strahlen und Gebiete der inneren Medizin", Deutsche medizinische Wochenschrift, 22, 182-184.

HUECK, W. (1958): "Génesis de las enfermedades reumáticas", 2, en: HOCHREIN, M.: Enfermedades reumáticas. Su origen y tratamiento, segunda edición, completamente reformada, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 5-17.

INGELMARCK, B.F. (1950): "The nutritivi supply and nutritional value of synovial fluid", Acta Orthop. Scand., 20, 145-155.

IRONS, E.E. (1934): "The New Association and Its Purposes", J.A.M.A., 103, 22, 1732-1734.

JACKSON, R.L. (1949): "Treatment of acute rheumatic fever and prevention of recurrences", J.A.M.A., 141, 7, 439-445.

JACQUELINE, F.; EYQUEM, A. et PODLIACHOUK, L. (1957): "L'hémagglutination au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques", Revue du Rhumatisme, 24, 385-388.

JAFFÉ, I.A. (1962): "Intra-articular dissociation of the rheumatoid factor", The Journal

of Laboratory and Clinical Medicine, 60, 409-421.

JAFFÉ, I.A. (1965): "The effects of penicillamin on the laboratory parameters in rheumatoid arthritis", Arthritis Rheum., 8, 1064-1079.

JIMÉNEZ DÍAZ (1930): "Endarteritis reumática", La Medicina Ibera, año XIV, núm. 683, tomo XXIV, volumen II, 678-680.

JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1939): Lecciones de Patología Médica, tomo III, Editorial Científico-Médica, Madrid-Barcelona, 879.

JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1940): Lecciones de Patología Médica, tomo IV, Editorial Científico-Médica, Madrid-Barcelona, 765.

JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1950): "Un nuevo horizonte en el tratamiento de la artritis reumatoide", Ibys, VIII, 4, julio-agosto, 145-147; también publicado el mismo año en Revista Clínica Española, XXXVII, 6, 30 junio, 410-411.

JIMÉNEZ DÍAZ, C. (1951): "Treatment of dysreaction diseases with nitrogen mustard", Annals of the Rheumatic Diseases, 2, 144-152.

JIMÉNEZ DÍAZ, C.; ARJONA, E.; PUIG LEAL, J.; YUSTE, D. y LÓPEZ GARCÍA, E. (1941): "Comparación entre la potencia aglutinógena, cutirreactiva y terapéutica de diversas razas de los estreptococos hemolíticos en las artritis reumatoides", Revista Clínica Española, III, 6, 1 diciembre, 509-514.

JIMÉNEZ DÍAZ, C.; MORALES, M.; de OYA, J.C.; RODA, E. y LÓPEZ GARCÍA, E. (1946): "La naturaleza del llamado síndrome de Felty y afecciones similares (Still, Chauffard-Ramon, etc.). Reticulosis poliartrítica", Revista Clínica Española, XXIII, 5, 15 diciembre, 368-378.

JIMÉNEZ DÍAZ, C.; MERCHANTE, A.; PERIANES, J.; LÓPEZ GARCÍA, E. y PUIG LEAL, J. (1950): "El tratamiento de las enfermedades de disreacción con las mostazas nitrogenadas: Fundamentos y resultados. I. Tratamiento de la artritis reumatoide", Ibys, VIII, 5, septiembre-octubre, 161-185.

JIMÉNEZ QUESADA, M. (1951): Nuevas orientaciones en la Patología y Clínica Otorrinolaringológica, Artes Gráficas Faure (Oteiza), Madrid, 164.

JONES, N.W. (1921): "Resultados finales en el tratamiento del reumatismo crónico", J.A.M.A., E.E., 5, 1, 59, también en 1920 en Northwest Medicine, Seattle, 19, 11.

JONES, T.D. and BLAND, E.F. (1935): "Clinical Significance of Chorea as a Manifestation of Rheumatic Fever", J.A.M.A., 105, 571-577 (Aug. 24).

JONES, T.D. (1944): "The diagnosis of rheumatic fever", J.A.M.A., 126, 8, 481-484.

JUDERÍAS, A. (1960): Idearium de Marañón, Editorial Cultura Clásica y Moderna, Madrid, 682.

JUDET, J. and JUDET, R. (1950): "The use of an artificial head for arthroplastic of the hip joint", J. Bone. Jt. Surg., 32-B, 166-173.

JUSTIN-BESANÇON, L.; RUBENS-DUVAL, A. et VILLIAUMEY, J. (1953): "Etude clinique du mode de début de la maladie arthrosique", Bull. Acad. Méd., 3-4, 48.

KAISER, A.D. (1930): "Results of tonsillectomy. A comparative study of twenty-two hundred tonsillectomized children with an equal number of controls three and ten years after operation", J.A.M.A., 95, 12, 837-842.

KAISER, A.D. (1934): "Factors that influence rheumatic disease in children. Based on a study of 1.200 rheumatic children", J.A.M.A., 103, 12, 886-892.

KEEL, O. (1980): "La pathologie tissulaire de John Hunter", tiré à part de Gesnerus 37, fasc. 1/2, Sanerländer AG, Aarau, 47-61.

KEELE, K.D. (1948): "The pain chart", Lancet, 2, 6-8.

KEITH, J.D. and ROSS, A. (1945): "Observations on Salicylate Therapy in Rheumatic Fever", Canad. M.A.J., 52, 554-559.

KELLGREN, H.; BALL, J. and TUTTON, G.K. (1952): "The articular and other limb changes in acromegaly: A clinical and pathological study of 25 cases", Quart. J. Med., 21, 405-424.

KELLGREN, J.H. and LAWRENCE, J.S. (1957): "Radiological assesment of rheumatoid arthritis", Annals of the Rheumatic Diseases, 16, 484-493.

KELLY, M. (1948): "Rheumatoid Arthritis After Injury to Single Joint", Medical Journal of Australia, 2, sept. 18, 309; in: Current Medical Literature, J.A.M.A., 139, 11, march 12, 748, 1949.

KERSLEY, G.D.; MANDEL. L. and BENE, E. (1951): "Gout; observations on effects of drugs on plasma uric acid and urinary uric acid", Annals of the Rheumatic Diseases, 10, 353-358.

KISCH, E.H. (1915): La vida sexual de la mujer. Considerada desde el punto de vista fisiológico, patológico e higiénico, versión española de la segunda edición alemana por Joaquín Núñez Grimaldos, Perlado Páez y Compañía, Editores. Madrid, 566.

KOCH, R. (1890): "Über bakteriologische Forschung", Deutsche medizinische Wochenschrift, 16, 756-757.

KOHLRAUSCH, W. (1946): "Masaje y gimnasia médica", en: MEYER, E. y col: Técnica terapéutica para la Medicina Práctica, Editorial Labor, S.A., Talleres Gráficos de la S.G. de P., S.A., Barcelona, 284-356.

KREHL, L. (1936): Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades internas, Editorial Labor, S.A., Talleres Gráficos Ibero-Americanos S.A., Barcelona, 531.

KRETSCHMER, E. (1923): "Genio y figura", Revista de Occidente, I, julio-agosto-septiembre, 161-174.

KUTTNER, A.G. and REYERSBACH, G. (1943): "The Prevention of Streptococcal Upper Respiratory Infections and Rheumatic Recurrences in Rheumatic Children by the Prophylactic Use of Sulfanilamide", The Journal of Clinical Investigation, 22, January, 77-85.

KUZELL, W.C. et al. (1953): "Phenylbutazone", A.M.A. Archives of Internal Medicine, 92, 646-661.

KUZELL, W.C. et al. (1955): "Some observations on 520 gouty patients", J. Chronic Dis., 2, 645-669.

LA DU, B.; ZANONI, V.G.; LASTER, L. y SEEGMILLER, J.E. (1958): "Nature of the defect in tyrosine metabolism in alkaptonuria", The Journal of Biological Chemistry, 230, 251-263.

LAACHE, S. (s.a.): "Enfermedades de la sangre", III, en: EBSTEIN, W., SCHWALBE, J. y col: Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica, tomo II, José Espasa, Editor, Barcelona, 121-261.

LABBÉ, M. (1922): "Maladies de la nutrition", en: BEZANÇON, F. et coll: Précis de Pathologie Médicale, tome V, deuxième édition revue, Masson et Cie, Éditeurs.

Coulommiers. Imp. Paul Brodard, Paris, 669-755.

LABBÉ, M. (1927): "Maladies par carence", en: BEZANÇON et coll: Précis de Pathologie Médicale, tome VI, deuxième édition revue, Masson et Cie, Éditeurs, Paris, 771-822.

LACAPÈRE, J.; MONIER, H. et VIAL, G. (1954): "Essai de traitement des rhumatismes inflammatoires par un antimalarique de synthèse dérivé de la quinoléine", Revue du Rhumatisme, 21, 389-395.

LAFFITTE, A. y MAY, E. (1928): "Reumatismos crónicos", en: ENRIQUEZ, E. y col: Tratado de Patología Interna, II, segunda parte, Salvat Editores, S.A., Barcelona, 816-841.

LAFORA, G.R. (1951): "El reumatismo infeccioso del sistema nervioso central y periférico y sus formas clínicas", lección VII, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 125-143.

LAFORET, J. (1961): "Los síndromes y signos clínicos de Marañón", Boletín de la Sociedad de Ciencias Médicas de Las Palmas, nº 4, febrero, 73-78.

LAFUENTE, DUQUE y LÓPEZ MORALES (1933): "Familia de coreicos y reumáticos", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, núm 43, año XIV, núm. 647, 1225; también el mismo año en La Medicina Ibera, año XVII, núm. 833, tomo XXVII, volumen II, 585.

LAGUNA, C. (1959): "Reumatismos infantiles", en: Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, tomo III, 1957-1958, Industrias Gráficas España S.L. Laboratorio de Hidrología Médica, Madrid, 65-80.

LAÍN ENTRALGO, P. (1961): La Historia Clínica. Historia y teoría del relato patográfico, tomo I, segunda edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana, S.A, Barcelona, 416.

LAÍN ENTRALGO, P. (1979): Historia de la Medicina, reimpresión de la primera edición, Salvat Editores, S.A., Barcelona, 722.

LAÍN ENTRALGO, P. (1982): El diagnóstico médico. Historia y Teoría, Salvat Editores, S.A., Impresión EGS, Barcelona, 425.

LAÍN ENTRALGO, P. (1987): "El fármaco en el siglo XIX", en: VARIOS AUTORES: Historia del medicamento, cuarta edición en lengua castellana, Ediciones Doyma, S.A., Barcelona, 197-221.

LALESQUE, F. (s.a.): "Climatoterapia", en: GILBERT, A.; CARNOT, P. y col: Crenoterapia. Climatoterapia, Talasoterapia, tomo VIII, Salvat y C^a, S. en C., Editores, Barcelona, 537-641.

LALESQUE, F. (s.a.): "Talasoterapia", en: GILBERT, A.; CARNOT, P. y col: Crenoterapia. Climatoterapia, Talasoterapia, tomo VIII, Salvat y C^a, S. en C., Editores, Barcelona, 642-672.

LANDE, K. (1927): "Die günstige Beeinflussung schleichender Dauerinfekte mit Solganal", Münchener medizinische Wochenschrift, 74, 1132-1134.

LANDOUZY, L. y CARNOT, P. (s.a.): "Indicaciones y contraindicaciones clínicas de las curas crenoclimáticas", en: GILBERT, A.; CARNOT, P. y col: Crenoterapia, Climatoterapia, Talasoterapia, VIII, Salvat y C^a, S. en C., Editores, Barcelona, 673-705.

LANGLE (1796): Voyage en Espagne, cinquième édition, Imprimerie de Beauvais, Paris, 262.

LANSBURY, J. (1956): "Papel de las glándulas endocrinas en las enfermedades reumáticas", capítulo XXVIII, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A., imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 522-531.

LANSBURY, J. (1956): "Efecto favorable de la gestación y la ictericia sobre determinadas afecciones reumáticas", capítulo XXIX, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, primera edición, Salvat Editores, S.A., imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona, 532-542.

LASÈGUE, CH. (1856): "Du rhumatisme noueux et de son traitement par l'iode", Arch. Gén. Méd., 8, 300-312.

LAW, W.A. (1979): "Some landmarks in the surgery of the rheumatic diseases", Ann. R. Coll. Surg. Engl., 61, 29-36.

LÁZARO OCHAITA, P. (1986): El nacimiento de la Dermatología: Las Clasificaciones "More Botánico", tesis doctoral realizada en el Departamento de Historia de la Medicina de la Universidad Complutense, Editorial de la Universidad Complutense, Madrid, 354.

LE GENDRE, P. (1891): "Troubles et maladies de la nutrition", chapitre premier, en: CHARCOT et coll: Traité de Médecine, tome I, première partie, G. Masson, Editeur. Imprimerie Lahure, Paris, 241-255.

LE GENDRE, P. (1891): "Rhumatisme chronique progressif (polyarthrite déformante, pseudorhumatisme nouveau)", chapitre VII, en: CHARCOT et coll: Traité de Médecine, tome I, deuxième partie, G. Masson, Editeur. Imprimerie Lahure, Paris, 498-516.

LECA, A.P. (1984): Histoire illustrée de la Rhumatologie. Goutte, rhumatismes et rhumatisants, Les Editions Roger Dacosta, Imprimerie Aubin, Paris, 517.

LERICHE, R. (1930): "Recherches sur le role de l'innervation sensitive des articulations et de leur appareil ligamentaire dans la physiologie pathologique articulaire", La Presse Médicale, 25, 26 Mars, 417-418.

LERICHE, R. (1932): "L'avenir et la signification de la chirurgie des parathyroïdes", La Presse Médicale, 58, 20 juillet, 1133-1136.

LERICHE, R. (1948): "De la thymectomie avec parathyroïdectomie dans la polyarthrite ankylosante", La Presse Médicale, 56, 437.

LERICHE, R. et JUNG, A. (1933): "Essais de traitement de la polyarthrite chronique par des opérations sympathiques résultats de deux ans et demi et d'un an", La Presse Médicale, 4, 14 janvier, 66-68.

LEROY STEINBERG, Ch. (1954): Arthritis and Rheumatism. The diseases and their treatment, Springer Publishing Company, Inc., New York, 326.

LESCHKE, E. (1932): Enfermedades del metabolismo, Editorial España, Sucesores de Rivadeneyra (S.A.), Artes Gráficas, Madrid, 217.

LESNÉ, E. et LANGLE, J. (1924): "Pseudo-rhumatismes infectieux et toxiques", en: ROGER, G.H. et coll: Nouveau Traité de Médecine, fascicule XXII, Masson et Cie, Editeurs, Imp. A. Taffin-Lefort, Paris, 401-455.

LÉVI, L. (1929): "Semiología de la mano en endocrinología corriente", en: VARIOS AUTORES: Libro-Homenaje a Marañón, Editorial Paracelso, Madrid, 95-105.

LÉVI, L. et ROTHSCHILD, H. (1908): Études sur la physio-pathologie du corps thyroïde et de l'hypophyse, Octave Doin, Éditeur. Macon, Protat Frères, imprimeurs, Paris.

LEWY, F.M. und FREUND, R. (1926): "Die Behandlung des chronischen Infektes mit

dem neuen Goldpräparat Solganal", Deutsche medizinische Wochenschrift, 52, 1857-1858.

LEZAETA PÉREZ-COTAPOS, R. (1981): La salud por la naturaleza, tercera reimpresión, Editorial Pax-Mexico, Librería Carlos Cesarman, S.A., Impresora Galve, S.A., México, 508.

LIAN, C. et CALCENA, B. (1932): "Les troubles myocardiques révélés par l'électrocardiographie pendant et après le rhumatisme articulaire aigu", La Presse Médicale, n° 1, 2 janvier, 1-3.

LIÈVRE, J.A. (1954): "Traitement de la goutte", Rev. Prat., 4, 119-128.

LIÈVRE, J.A. et LÉGER, L. (1950): "Guérison soudaine d'une polyarthrite chronique inflammatoire après énervation sinu-carotidienne", Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 101, 1142.

LIÈVRE, J.A. et BREUZARD, J. (1956): "Le problème du rhumatisme psoriasique", Revue du Rhumatisme, 23, 549-566.

LOCKIE, L.M. and HUBBARD, R.S. (1934): "The Effect of a High Fat Diet on Four People with Gout", J.A.M.A., volume 103, number 24, 1883-1884.

LÓPEZ MORALES (1931): "Periarteritis nudosa", La Medicina Ibera, año XV, tomo

XXV, volumen II, número 736, 774-775.

LÓPEZ MORALES, DUQUE SAMPAYO y LAFUENTE (1933): "El tratamiento de la corea reumática por las sales de oro", Anales de Medicina Interna, II, 6, 563-570.

LÓPEZ MORALES, DUQUE y PARDO (1933): "Los factores constitucional y endocrino que actúan sobre la frecuencia y la evolución de la enfermedad reumática", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, número 22, año XIV, número 626, 642-643; también como extracto de las comunicaciones presentadas al IIIe Congrès International du Rhumatisme, celebrado en Paris el año 1932: DUQUE, A.; PARDO, J.M. y LÓPEZ MORALES, J. (1932): "Les facteurs constitutionnels et endocriniens agissant sur la fréquence et l'évolution de la maladie rhumatismale", Recueil des Communications, 377-379.

LÓPEZ PIÑERO, J.M. (1961): "Los sistemas nosológicos del siglo XVIII", Archivos Iberoamericanos de Historia de la Medicina, 13, 65-93.

LÓPEZ PIÑERO, J.M. (1991): El vanquete de nobles cavalleros (1530), de Luis Lobera de Avila y la higiene individual del siglo XVI, Ministerio de Sanidad y Consumo, Artes Gráficas Soler, S.A., Valencia, 40.

LÓPEZ PIÑERO, J.M.; FRESQUET FEBRER, J.L.; LÓPEZ TERRADA, M.L. y PARDO TOMÁS, J. (1992): Medicinas, drogas y alimentos vegetales del Nuevo Mundo. Textos e imágenes españolas que los introdujeron en Europa, Ministerio de Sanidad y Consumo, Neografis, S.L., Madrid, 388.

LÓPEZ VIDRIERO, E. y FERNÁNDEZ y FERNANDES, M. (1951): "Un caso de poliartritis crónica progresiva y dermatitis exfoliativa, tratada con cortisona", Boletín del Instituto de Patología Médica, VI, 11, 205-207.

LORENZO VELÁZQUEZ, B. (1976): "Bromatoterapia", capítulo LXVII, en: LORENZO VELÁZQUEZ, B. y col: Farmacología y su proyección a la clínica, decimotercera edición, Editorial Oteo. Villena, Artes Gráficas, Madrid, 1168-1193.

LOSADA, M. y FRANCE, O. (1947): "Piretoterapia biológica en reumatismos inflamatorios", Revista Clínica Española, XXV, 5, 15 junio, 342-344.

LOUDET, O. (1960): "Gregorio Marañón: un médico humanista", conferencia de 24 páginas numeradas, manuscrita, enviada a B. Houssay para su corrección, fechada la carta acompañante, en Buenos Aires a 26 de mayo de 1960.

LOVETT, R.W. (1911): "Cirugía ortopédica", capítulo XXVIII, en: KEEN, W.W. y col: Cirugía. Tratado teórico-práctico de patología y clínica quirúrgicas, tomo II, traducido directamente del inglés, Salvat y Compañía, S. en C., Editores. Barcelona, 482-604.

LOVETT, R.W. y NICHOLS, E.H. (1911): "Cirugía de las articulaciones", capítulo XXV, en: KEEN, W.W. y col: Cirugía. Tratado teórico-práctico de patología y clínica quirúrgicas, tomo II, traducido directamente del inglés, Salvat y Compañía, S. en C., Editores. Barcelona, 286-386.

LUENGO TAPIA, M. (1932): Prontuario manual alfabético de Hidrología Médica. para

uso del médico práctico, Imprenta Editorial Gambón, Zaragoza, 88.

LUFF, A.P. (1907): Gout, ed.3, Wood, New York.

LUTWACK-MANN, C. (1940): "Enzymes in articular cartilage", Biochem. J., 34, 517-527.

MAC MURRAY, T.P. (1935): "Osteoarthritis of the hip joint", Brit. J. Surgery, 22, 716-727.

MAGNUSON, P.B. (1946): "Technic of debridement of the knee joint for arthritis", Surg. Clin. North. Am. 26, 249-266.

MAHAUX, J. (1952): "Le test de dispersion hyaluronidase-hemoglobine dans la fièvre rhumatismale aiguë et dans l'arthrite rhumatoïde traitées ou non par la corticotrophine hypophysaire", Acta Clinica Belgica, VII, 4, 338-355, extracto 1-18.

MANQUAT, A. (1921): Tratado elemental de Terapéutica, tomo tercero, traducido de la séptima edición francesa, Casa Editorial P. Salvat, Barcelona, 726.

MANZANEQUE, M. (1927): "Terapéutica crenoterápica de las dermatosis", en: VARIOS AUTORES: Guía oficial de los establecimientos balnearios y aguas medicinales de España, S.A. Editorial y de Publicidad Rudolf Mosse, Madrid, 31-36.

MARGOLIS, H.M. and CAPLAN, P.S. (1950): "Treatment of acute gouty arthritis with pituitary adrenocorticotropic hormone (ACTH)", J.A.M.A., volume 142, number 4, 256-258.

MARINESCO, M.G. (1924): "Rhumatisme chronique", en: ROGER, G.H. et coll.: Nouveau Traité de Médecine, fasc. XXII, Masson et Cie, Editeurs, Paris, 457-554.

MARKSON, D.E. (1949): "Prolonged treatment of rheumatoid arthritis with pituitary adrenocorticotropic hormone (ACTH)", J.A.M.A., 141, 7, 458-459.

MARTINET, A. (s.a.): Diagnóstico clínico. Exámenes y síntomas, segunda edición francesa, Hijos de J. Espasa, Editores, Barcelona, 999.

MARTÍNEZ (1929): "Forma difusa y lipomatósica de la adiposidad dolorosa", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año III, 1927-28, Tipografía Artística Cervantes. Ruiz Hermanos, Editores, Madrid, 91-93; también en 1928 en La Medicina Ibero, año XII, núm. 539, tomo XXII, volumen I, 275.

MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1951): "Terapéutica general de los reumatismos", lección XV, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 281-297.

MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1953): "Síndrome de glándulas arracimadas tipo Sjögren", Boletín del Instituto de Patología Médica, VIII, 6, 114-116.

MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1956): "Acromegalia y gota", Boletín del Instituto de Patología Médica, XI, 7, 149-150.

MARTÍNEZ DÍAZ, J. (1958): "Dificultades en el diagnóstico de la gota", Boletín del Instituto de Patología Médica, XIII, 10, 280-283; también en 1959 en Gaceta Médica Española, año XXXIII, núm. 3 (390), 104-106.

MASON, R.M. (1954): "Effect of phenylbutazone on uric acid metabolism", British Medical Journal, 1:788-792.

MASSELL, B.F. and JONES, T.D. (1938): "The Effect of Sulfanilamide on Rheumatic Fever and Chorea", New England Journal of Medicine, 218, 876-878 (May 26).

MASSELL, B.F. and WARREN, J.E. (1950): "Effect of pituitary adrenocorticotropic hormone (ACTH) on rheumatic fever and rheumatic carditis", J.A.M.A., 144, 16, 1335-1341.

MASSELL, B.F.; WARREN, J.E.; STURGIS, G.P.; HALL, B. and CRAIGE, E. (1950): "Clinical Response of Rheumatic Fever and Acute Carditis to ACTH", New England Journal of Medicine, 242, april, 641-647, may, 692-698.

MASSELL, B.F.; WARREN, J.E.; PATTERSON, P.R. and LEHMUS, H.J. (1950): "Antirheumatic Activity of Ascorbic Acid in Large Doses: Preliminary Observations on 7 Patients with Rheumatic Fever", New England Journal of Medicine, 242, 614-615 (April 20).

MASSOTTI LITTEL, A.L. (1951): "Artritis y artrosis", Boletín Español de Hidrología Médica y Climatología, II, 6, abril-junio, 29-33.

MASTER, A.M. and JAFFE, H. (1932): "Rheumatoid (infectious) arthritis and acute rheumatic fever. The differential diagnosis", J.A.M.A., 98, 11, 881-882.

MASTER, A.M. and ROMANOFF, A. (1932): "Treatment of rheumatic fever patients with and without salicylates. A clinical and electrocardiographic study", J.A.M.A., 98, 23, 1978-1980.

MATTHES, M. y CURSCHMANN, H. (1937): Diagnóstico diferencial de las enfermedades internas, traducción de la séptima edición alemana, cuarta edición, Editorial LABOR, S.A., Talleres Gráficos Ibero-Americanos, S.A., Barcelona, 855.

MAUGEIS DE BOURGUESDON, J. (1951): "Importance de la stase veineuse dans la genèse de la gonarthrose", Revue du Rhumatisme, 18, 520-527.

MAURER, E.F. (1955): "Toxic effects of phenylbutazone (butazolidin)", New England Journal of Medicine, 253, 404-410.

McARDLE, M.J. (1957): "Neuralgia braquial", capítulo XVI, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, editorial Alhambra, S.A., Madrid, 457-492.

McCARTY, E.D. (1920): "X-ray studies in gout", Am. J. Roentgenol., 7, 451-459.

McCLURE, C.W. (1920): "Gout; a report of 13 cases with tophi and remarks on the symptomatology, metabolism and therapy", M. Clin. North America, 3, 957-998.

McEWEN, C.; and others (1950): "The Effect of Cortisone and ACTH on Rheumatic Fever", Bull. New York Acad. Med., 26, 212-228 (April).

McGREW, R.E. & McGREW, M.P. (1985): Encyclopedia of Medical History, The MacMillan Press Ltd., London, 400.

MELENDO, P. (1930): "Neurolipomatosis de Umber", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año IV, 1928-1929, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.). Compañía General de Artes Gráficas, Madrid, 184-185.

MELENDO (1930): "Un nuevo caso de neurolipomatosis", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año IV, 1928-1929, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.). Compañía General de Artes Gráficas, Madrid, 259-260.

MENA (1927): "Estrechez aórtica por endocarditis reumática", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid. Curso 1926-27, año II, Imprenta Viuda e Hijos de Jaime Ratés, Madrid, 87-89.

MENA (1929): "Autopsia de un caso de endocarditis reumática", La Medicina Ibera, año XIII, núm. 628, tomo XXV, volumen II, 549-550.

MERCHÁN, M. (1951): "Problemas ortopédicos que plantean los reumatismos", lección XVII, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 313-326.

MERLE D'AUBIGNE, R.; CAUCHOIX, J. et RAMADIER, J.O. (1949): "Evaluation chiffré de la fonction de la hanche. Application à l'étude des resultats des operations mobilisatrices", Rev. Orthop., 35, 541-548.

MEYER, O.O. and HOWARD, B. (1943): "Production of Hypoprothrombinemia and Hypocoagulability of the Blood with Salicylates", Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 53, 234-237 (june).

MEYERDING, H.W. (1931): "Surgical treatment of chronic arthritis", J.A.M.A., 97, 11, 751-757.

MEYNET, P. (1875): "Rhumatisme articulaire subaigu", Lyon Médicale, 19, 495-499.

MIESCHER, F. (1896): "Physiologisch-chemische Untersuchungen über die Lachsmilch", Arch. Exp. Path. u. Pharmakol., 37, 100-155.

MIGNON, A. (1900): "Synovectomie du genou", Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris, 26, 1113-1115.

MIGUEL MARCOS, J.M. (1956): "La penicilina en la profilaxis del reumatismo cardioarticular", Boletín del Instituto de Patología Médica, XI, 5, 97-99.

MILLER, J.L. (1914): "The Specific Action of Salicylates in Articular Rheumatism", J.A.M.A., 63, 1107-1109.

MODERN, F.W.S. and MEISTER, L. (1952): "The kidney of gout, a chemical entity", M. Clin. North America, 36:941-951.

MONARDES, N. (1989): La Historia Medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales (1565-1574), Ministerio de Sanidad y Consumo, Neografis, S.L., Madrid, 291.

MONTMOLIN, B. (1951): "La chondromalacie de la rotule", Rev. Chir. Orthop., 1, 41-52.

MORATA (1930): "Sobre la fibrina de la sangre en los estados reumáticos", Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año IV, 1928-1929, Compañía Ibero-Americana de Publicaciones (S.A.), Compañía General de Artes Gráficas, Madrid, 133-136; también en 1929 en La Medicina Ibera, año XIII, núm. 593, tomo XXIV, volumen 1, 382-383.

MORQUIO, L. (1929): "Sur une forme de dystrophie osseuse familiale", Bull. Soc. Pédiat., Paris, 27, 145-152.

MOURIQUAND, G. et BLANC-PERDUCET (1922): "Goutte", en: SERGENT, E. et coll: Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique Appliquée, deuxième partie, tome XXIII, A. Maloine & Fils, Editeurs, Paris, 329-433.

MOURIQUAND, G. et MICHEL, P. (1922): "Rhumatisme chronique", en: SERGENT, E. et coll: Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique Appliquée, deuxième partie, tome XXIII, A. Maloine & Fils, Editeurs, Paris, 523-640.

MÜLLER, F. von (1913): "Differenzierung der Chronischen Gelenkentzündungen", Münchener medizinische Wochenschrift, 36, 2017-2018.

MÜLLER, F. (1933): "Forschung und Klinik. Ueber den Rheumatismus", Münchener medizinische Wochenschrift, 80 Jahrgang, 1, Januar, 1-5.

MÜLLER-SEIFERT (1930): Manual de exploración clínica y de diagnóstico médico, vigésimocuarta edición alemana (segunda española), Manuel Marín, Editor, Imprenta La Neotipia, Barcelona, 554.

MUNTANÉ, S.D. (1992): "Julius Wagner-Jauregg: Fiebre contra la locura", Minutos Menarini, 179, abril, 9-11.

MURPHY, G.E. (1943): "The Evolution of Our Knowledge of Rheumatic Fever: An Historical Survey with Particular Emphasis on Rheumatic Heart Disease", Bulletin of the History of Medicine, 14, july, 123-147.

MYERS, W.K. and KEEFER, C.S. (1934): "Antistreptolysin Content of the Blood Serum in Rheumatic Fever and Rheumatoid Arthritis", The Journal of Clinical Investigation, 13, 155-167.

NAVARRO, J.C. y BERETERVIDE, E. (1921): "Las nudosidades reumáticas", J.A.M.A., 5, 2, 134; referencia del artículo publicado en Revista de la Asociación Médica Argentina en abril-junio de 1920.

NAVLET RODRÍGUEZ, J. (1948): "Eritema nudoso. A propósito de seis observaciones", Medicina Clínica, VI, X, 1, 43-47.

NOGUERAS (1929): "Tratamiento de las tuberculosis cutáneas por las sales de oro (Orosanil)", Trabajos del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid, año III, 1927-28, Ruiz Hermanos, editores, Tipografía Artística Cervantes, Madrid, 109-111.

NOORDEN, C. von (1914): "Tratamiento de las enfermedades de los cambios nutritivos", capítulo IV, en: KRAUSE, P.; GARRÉ, C. y col: Tratado de terapéutica general y aplicada para médicos y estudiantes, tomo III, Manuel Martín, Editor, Sociedad Anónima La Neotipia, Barcelona, 261-356.

NOTHNAGEL (1867): "Zur lehre von den vasomotorischen Neurosen", Dtsch. Arch. Klin. Med., 2, 173-191.

NÓVOA SANTOS, R. (1914): "Dos casos de adipositas dolorosa", Galicia Médica, 2,

II, 331-336.

NÓVOA SANTOS, R. (1927): Manual de Patología General, tomo primero, cuarta edición, Tipografía El Eco de Santiago, Santiago, 716.

OBER, F.R. and GREEN, W.T. (1934): "The Care of the Joints in Chronic Proliferative Arthritis of Children", J.A.M.A., 103, 23, 1801-1802.

OLIVER PASCUAL, E. (1960): "Repartió más bien que ningún español contemporáneo", Gaceta Médica Española, XXXIV, 5, 182.

OLIVEROS ÁLVAREZ, J. (1951): "Tratamiento del reumatismo en el Balneario de Zújar", Comunicación al II Congreso Hispano-Portugués de Hidrología, Boletín Español de Hidrología Médica y Climatología, II, 7, octubre-diciembre, 50.

OREN, H. (1936): "Arthritis and its treatment with gold salts", J. Med. Soc. New Jersey, 23, 591-599.

ORTIZ VÁZQUEZ, J. (1946): "Un caso de lipomatosis múltiple simétrica con espina bífida", Boletín del Instituto de Patología Médica, 1, 10, 198-201.

OUTERBRIDGE, R.E. (1964): "Further studies on the etiology of chondromalacia patellae", J. Bone. Jt. Surg., 46-B, 179-190.

OVERGAARD, K. (1935): "Otto's disease and other forms of protrusio acetabuli", Act. Radiol., 16, 390-410.

PALLARDO PEINADO, L.F. (1962): "Concepto y clasificación de los reumatismos", en: CASTILLO-OJUGAS A. y col: Cursillo de Clínica Hidrológica del Reumatismo (artrosis), Tipografía Artística, Madrid, 7-24.

PALMER, W.L. and WOODALL, P.S. (1936): "Cinchophen-is there a safe method of administration?", J.A.M.A., 107, 760-764.

PARDO (1934): "Hiperuricemias involutivas", Gaceta Médica Española, año VIII, número 91, 417; también en 1934 en Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVII, núm. 2, año XV, núm. 658, 44-45; y asimismo en 1934 en La Medicina Ibero, año XVIII, núm. 849, tomo XXVIII, volumen I, 205-206.

PARDO, J.M.; CONDE GARGOLLO y VAN BAUMBERGHEN (1936): "Hiperuricemias", Anales de Medicina Interna, tomo V, Núm 3, marzo, 281-283; también el mismo año en los Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXIX, número 1, año XVII, número 733, 29-30.

PARISH, L.C. (1963): "An historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis", Arthritis Rheum., 6, 139-158.

PASCUAL SANTOS, J. (1986): Vejez y Geriatria en la obra de Gregorio Marañón, Tesina de la Universidad Complutense de Madrid, Departamento de Historia de la

Medicina, Facultad de Medicina, Madrid.

PASCUAL SANTOS, J. (1987): "Vejez y Geriatria en la obra de Gregorio Marañón", Jano, XXXIII, 797, 56-62.

PATON, N. (1886): "Report on the relationship of the formation of urea and uric acid in the secretion of bile", British Medical Journal, 1, 377-383.

PAUWELS, F. (1950): "Über eine kausale Behandlung der Coxa Valga", Zschr. Orthop., 79, 305-315.

PAUWELS, F. (1951): "Des affections de la hanche d'origine mécanique et leur traitement par l'ostéotomie d'adduction", Rev. Chir. Orthop., 37, 22-30.

PAUWELS, F. (1959): "Directions nouvelles pour le traitement chirurgical de la coxarthrose", Rev. Chir. Orthop., 45, 772-774.

PEDRO PONS, A. y BARCELÓ, P. (1948): "La artropatía deformante de la cadera", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, tomo II, núm. 8, 565-575.

PEMBERTON, H.S. (1935): "One hundred cases of chronic arthritis treated by gold", Lancet, 1, 1037-1038.

PEMBERTON, R. (1921): "Naturaleza de la artritis y de los estados reumatoideos", J.A.M.A., E.E., 5, 2, 77-84; también en 1920 en Northwest Medicine, 19, 11.

PEMBERTON, R. (1945): "Developments in Arthritis", The American Journal of Medical Sciences, 209, 364-382.

PENDE, N. (1937): Endocrinología, patología y clínica de los órganos de secreción interna, tomo primero, primera edición española, traducida de la 4ª edición italiana, completamente revisada y renovada, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona-Buenos Aires, 694.

PERET RIERA, J. (1991): "Reflexiones sobre las secuelas de un viejo problema: la fiebre reumática", Jano, XXXIX, 932, 11.

PERSELLIN, R.H.; SMILEY, J.D. and ZIFF, M. (1963): "Mechanism of action of gold salts", Arthritis Rheum., 6, 787-788.

PESET, J.L. (1987): "El fármaco en la Ilustración y el Romanticismo", VI, en: VARIOS AUTORES: Historia del medicamento, cuarta edición en lengua castellana, Ediciones Doyma, S.A., Barcelona, 169-195.

PETER, J.B.; PEARSON, C.M. and MARMOR, L. (1966): "Erosive osteoarthritis of the hands", Arthritis Rheum., 9, 365-388.

PETIT (1802): Tratado de las enfermedades de los huesos (en el que se trata de los aparatos y máquinas más útiles para curarlas), tercera edición, Imprenta de la viuda e hijo de Marín, Madrid, 406.

PITTALUGA, G. (1934): "Revista de libros: C. Costa Bertani: Fiebre reumática (enfermedad de Bouillaud)", Anales de Medicina Interna, III, 12, 1147.

PIZARRO DE HOYOS, J.A. (1973): "¿Artritis reumatoidea en el siglo XVI?", Noticias Médicas, 1, 18, 5-7.

PIZON, P. (1961): "Neuropathies de la polyarthrite chronique évolutive", La Presse Médicale, 69, 40.

POAL, J.M. (1956): "Rasgos fundamentales de las enfermedades reumáticas más frecuentes", en: VARIOS AUTORES: Colección Española de Monografías Médicas, Ediciones B y P, Barcelona, vol. 211, 8-23.

POLLEY, H.F. and BICKEL, W.H. (1951): "Punch biopsy of synovial membrane", Annals of the Rheumatic Diseases, 10, 277-287.

POULIQUEN, J.C., et RIGOT, J. (1984): "Epiphysiolyse fémorale supérieure de l'adolescent", Encycl. Méd. Chir., Paris, Appareil Locomoteur, 14321 A10, 3.

POZUELO ESCUDERO, V. (1962): "Algias del climaterio", en: CASTILLO OJUGAS,

A. y col: Cursillo de Clínica Hidrológica del Reumatismo (Artrosis), Tipografía Artística, Facultad de Medicina, Madrid, 61-69.

PRIDIE, K.H. (1959): "A method of resurfacing osteoarthritis knee joints", J. Bone. Jt. Surg., 41-B, 618-619.

PRUVOST, P. (1930): "Radioscopia y radiografía", XII, en: SERGENT, E. y col: Técnica clínica médica y semiología elementales, cuarta edición española, traducido de la última francesa. Editorial Modesto Usón. Establecimientos Dalmau Oliveres, S.A. Imprenta Moderna, Barcelona, 923-1009.

RAGAN, C. (1961): "The history of the rheumatoid factor", Arthritis Rheum., 4, 571-573.

RAGAN, Ch. (1949): "The general management of rheumatoid arthritis", J.A.M.A., 141, 2, 124-127.

RAMSAY STRAUB, L. (1955): "Cirugía ortopédica", capítulo II, en: CECIL, R.L. y col: Las especialidades en la práctica general, primera edición, Salvat Editores, S.A. Imprenta Hispano-Americana S.A., Barcelona, 69-157.

RAVAULT, P.; VIGNON, G. et BERTHIER, L. (1950): "Aux confins de la maladie de Bouillaud. Le rhumatisme articulaire subaigu de l'adulte", Revue du Rhumatisme, 17, 290-295.

RAVAULT, P.; LEJEUNE, E. et MAITREPIERRE, J. (1956): "Arthropathies chroniques et séquelles articulaires de la maladie de Bouillaud. A propos de trois nouvelles observations de rhumatisme disloquant", Lyon Médicale, 5, 849-859.

REICHSTEIN, T. and SHOPPEE, C.W. (1943): "The hormones of the adrenal cortex", Vitamins and hormones, 1, 346.

REITTER, C. und LÖWENSTEIN, E. (1930): "Akuter Gelenkrheumatismus und Tuberkelbazillämie", Münchener medizinische Wochenschrift, 36, September, 1522-1523.

REITTER, C. und LÖWENSTEIN, E. (1931): "Akuter Gelenkrheumatismus und Tuberkelbazillämie", Münchener medizinische Wochenschrift, 48, November, 2033-2034.

RENDU, H. (1884): "Goutte", en: DECHAMBRE, A. et coll: Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, F-K, GOU-GRO, quatrième série, tome dixième, Typographie A. Lahure, P. Asselin et Cie, G. Masson, Paris, 6-239.

REZNIKOFF, P. (1929): "Immature white blood cell counts in infectious diseases", J.A.M.A., 93, 13, 963-967.

RIEDER, H. (1912): "Fototerapia y Aeroterapia", capítulo V, en: KRAUSE, P.; GARRÉ, C. y col: Tratado de terapéutica general y aplicada para médicos y estudiantes, tomo I, Manuel Marín, Editor, Sociedad Anónima La Neotipia, Barcelona, 363-420.

RIESMAN, D. (1921): "El reumatismo articular agudo y sus variantes en la infancia y la adolescencia", J.A.M.A., E.E., 5, 11, 717-721.

RÍOS MOZO, M. (1965): La fiebre reumática, Editorial Científico-Médica, Gráficas Delriu S.L., Barcelona, 397.

RITZMAN, S.E.; COLEMAN, S.L. and LEVIN, W.C. (1959): "The modification of a macryogelglobulin by penicillin, penicillamine and cysteamine", The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 54, 938.

RIVIERE, J.R. (1981): "La medicina en la antigua india", en: LAÍN ENTRALGO, P. y col: Historia Universal de la Medicina, tomo I, reimpresión de la primera edición, Salvat Editores, S.A., Barcelona, 129-158.

ROBERT, P. et FORESTIER, J. (1936): "Le diagnostic radiologique des arthrites et des arthroses", Revue du Rhumatisme, 3, 768-774.

RODA, E. (1933): "Amígdalas y reumatismo", Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, tomo XXXVI, número 36, año XIV, número 640, 1037-1039; también el mismo año en La Medicina Ibera, año XVII, núm. 827, tomo XXVII, volumen II, 388-390.

RODA, E. (1933): "Contribución al estudio bacteriológico y anatómo-patológico del reumatismo", Anales de Medicina Interna, II, 5, 387-403.

RODA PÉREZ, E. y ORBANEJA, J.G. (1947): "Contribución al conocimiento clínico y patogénico de la calcinosis universalis. Consideraciones sobre un caso", Revista Clínica Española, tomo XXVI, Número 2, 113-117.

RODNAN, G.P.; McEWEN, C.; WALLACE, S.L. y col (1977): Compendio de las enfermedades reumáticas, primera edición española traducida de la séptima edición inglesa, impreso por TEMI, S.A., Madrid-Barcelona, 170.

RODRÍGUEZ ARIAS, B. y CUATRECASAS, J. (1927): "Un caso de enfermedad de Barraquer", Anales de la Academia Médico-Quirúrgica Española, tomo catorce, año XIV, curso académico 1926 a 1927, Imp. Gráfica Universal, Madrid, 896-898.

RODRÍGUEZ BALANZAT, J. (1957): "Trabajos sobre investigación reumática", Gaceta Médica Española, XXXI, 6, 231-232.

RODRÍGUEZ MIÑÓN, J.L. (1945): "Tratamiento de la gota", Revista Clínica Española, tomo XVIII, número 6, 418-424.

RODRÍGUEZ PINILLA, H. (1925): Manual de Hidrología Médica, Editorial Reus (S.A.), Madrid, 377.

RODRÍGUEZ PINILLA, H. (1927): "El pasado y el presente de la hidrología médica española", en: VARIOS AUTORES: Guía Oficial de los establecimientos balnearios y aguas medicinales de España, S.A. Editorial y de Publicidad Rudolf Mosse, Madrid, 11-16.

ROF CARBALLO, J. (1950): "Hipófisis y enfermedades del tejido conjuntivo. (Aspectos endocrinológicos de la inmunidad)", Ibys, VIII, 1, 3-31.

ROF CARBALLO, J. (1961): "Marañón, el médico", en: VARIOS AUTORES: Homenaje y recuerdo a Gregorio Marañón (1887-1960), Papeles de Son Armadans, año VI, tomo XX, núm. LX, marzo, 308-341.

ROF CARBALLO, J. (1988): "Gregorio Marañón y la patología psicosomática", Revista de Occidente, 84, 5, 45-56.

ROMBERG, E. (s.a.): "Enfermedades del corazón", en: EBSTEIN, W.; SCHWALBE, J. y col: Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica, tomo I, José Espasa, Editor, Barcelona, 665-1063.

ROMERO, E. (1951): "Desde la balneoterapia a la cortisona y ACTH en el reumatismo", Boletín Español de Hidrología Médica y Climatología, II, 5, 4-8.

ROMERO, E. (1963): "Fisiopatología del ácido úrico", capítulo 30, en: Patología General y Fisiopatología, tomo II, segunda edición, Editorial Paz Montalvo, Gráficas Lafalpoo, Valladolid, 276-284.

ROMERO CALATAYUD, A. (1942): "Dos nuevos casos de ictericia por atofán", Revista Clínica Española, tomo IV, número 3, 196.

ROPES, M.W. et al (1958): "1958. Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis", Bull. Rheum. Dis., 9: 175-176.

ROPES, M.W.; BENNETT, G.A.; COBB, S.; JACOX, R. and JESSAR, R.A. (1957): "Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis", Bull. Rheum. Dis., 7, 121; también el mismo año en Annals of the Rheumatic Diseases, 16, 118.

ROSE, H.M.; RAGAN, C.; PEARCE, E. and LIPMAN, M.O. (1948): "Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis", Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 68, 1-6.

ROSEN, G. (1984): "Análisis histórico del concepto de Medicina Social", en: LESKY, E.: Medicina Social. Estudios y testimonios históricos, Colección Textos clásicos españoles de la Salud Pública, volumen complementario I, primera edición, Servicio de Publicaciones, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 211-272.

ROSENBERG, E.F. and ARENS (1947): "Gout; clinical, pathologic and roentgenographic observations", Radiology, 49, 169-176.

ROSENBERG, E.F. (1941): "Gout and male pseudohermaphrodisism; case report", Annals of the Rheumatic Diseases, 2, 273-278.

ROSENSTEIN, S. (s.a.): "Enfermedades de los riñones, de las pelvis renales y de los uréteres", EBSTEIN, W.; SCHWALBE, J. y col: Tratado de Medicina Clínica y Terapéutica, tomo III, José Espasa, Editor, Barcelona, 347-532.

ROTÉS QUEROL, J. (1957): "Tratamiento de las enfermedades reumáticas del aparato locomotor", capítulo, 16, en: PEDRO-PONS, A. y col: Formulario médico Daimon. Guía y formulario de Terapéutica Clínica, Ediciones Daimon, Manuel Tamayo, Barcelona, 5-42.

ROTÉS QUEROL (1960): Tratamiento actual de los reumatismos (para el médico práctico), segunda edición, Editorial JIMS, Barcelona, 379.

ROTÉS-QUEROL, J. (1960): "Ensayo de interpretación", en: VARIOS AUTORES: III Jornadas Reumatológicas Españolas. (Ponencias y Comunicaciones), Editorial Scientia, Barcelona, 306-308.

ROTÉS-QUEROL, J. y ROIG-ESCOFET, D. (1960): "Reumatismo focal verdadero", en: VARIOS AUTORES: III Jornadas Reumatológicas Españolas. (Ponencias y Comunicaciones), Editorial Scientia, Barcelona, 232-235.

ROTÉS QUEROL, J. y LIENCE, E. (1962): "Acciones secundarias de los diversos corticosteroides. Estudio comparativo", Medicamenta, año XX, tomo XXXVII, núm. 379, 266-269; extracto de Medicamenta, publicaciones del Instituto Farmacológico Latino, S.A., Madrid, 3-6.

ROUX, H.; RECORDIER, A.M.; SERRATRICE, G. et coll (1972): "Les atteintes musculaires de la polyarthrite rhumatoïde. Étude clinique, électromyographique, anatomo-pathologique et biochimique", Revue du Rhumatisme, 39, 339-350.

SÁENZ CRIADO, J. (1928): "Reúma y corazón en la infancia y en la juventud", España Médica, XIX, 531, 2.

SALA PATAU, E. (1950): "Fibrolipomatosis cervical difusa simétrica", Gaceta Médica Española, XXIV, III, 86-93.

SAN ROMÁN, J.; GRINDA y CASTILLO OJUGAS (1959): "Un ensayo sobre la asistencia a los reumáticos en los balnearios españoles", Anales Hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología, tomo III, 1957-1958, Industrias Gráficas España, S.L., Madrid, 331-338.

SAN ROMÁN y ROUYER, J. de (1959): "Las aguas minero-medicinales y los peloides en el tratamiento del reumatismo", Anales Hispano-Americanos de Hidrología Médica y Climatología, tomo III, 1957-1958, Industrias Gráficas España, S.L., Madrid, 297-316.

SÁNCHEZ GONZÁLEZ, M.A. (1991): "La clasificación de las enfermedades: funciones actuales y fundamentos históricos", Medicina Clínica, 96, 703-706.

SÁNCHEZ MARTÍN, M.M. (1982): Historia de la Cirugía, Traumatología y Ortopedia, Acta Histórico-Médica Vallisoletana XV, Valladolid, 225.

SANGREGORIO, A. (1914): Reumatismo articolare cronico, Successori Marelli, Pavia, 573.

SCULL, C.W. and PEMBERTON, R. (1934): "The Relation of Dietetics to the Reduction of Tissue Swelling in Arthritis", J.A.M.A., 103, 23, 1803.

SCHLESINGER, B. (1957): "Enfermedad de Still", capítulo X, en: COPEMAN, WSC y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, Editorial Alhambra, S.A., Madrid, 230-247.

SCHNITKER, M.A. and RICHTER, A.B. (1936): "Nephritis in gout", The American Journal of Medical Sciences, 192, 241-252.

SCHÜLLER, A. (1959): "Algunas consideraciones etiopatogénicas sobre la fiebre reumática", Anales Hispano-Americanos de Hidrología Médica y Climatología, tomo III, 1957-1958, Industrias Gráficas España, S.L., Madrid, 41-49.

SCHÜLLER PÉREZ, A. (1962): "Orientaciones del tratamiento médico de las artrosis", en CASTILLO OJUGAS, A. y col: Cursillo de Clínica Hidrológica del Reumatismo (artrosis), Tipografía Artística, Madrid, 70-78.

SCHÜLLER, A. (1987): "Mi homenaje a Don Gregorio Marañón", en: VARIOS AUTORES: Homenaje a Gregorio Marañón en el centenario de su nacimiento, Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, tomo CIV, cuaderno tercero, 412-417.

SENTÍ MONTAGUT, V. (1959): "Avances en la cirugía del reumatismo", en: JIMÉNEZ DÍAZ, C. y col: Curso de avances en el diagnóstico y terapéutica, Editorial Paz Montalvo, Madrid, 480-487.

SERGENT, E. et MAMOU, H. (1933): "Sur un cas de rhumatisme de Chauffard-Still

associé à une polynévrite extenso-progressive", Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 110, 1118.

SÈZE, S. de; DEBEYRE, J.; DJIAN, A. et GODLEWSKI, S. (1948): "Algie cervicobrachiale, hernie du disque intervertébral et ostéophytose unco-vertébrale. Précisions sur le rôle de la fente articulaire unco-vertébrale et sur l'importance du processus ostéophytique dans la genèse des compressions nerveuses douloureuses à la région cervicale", La Semaine des Hôpitaux de Paris, 24, 3101-3111.

SÈZE, S. de et GODLEWSKI, S. (1952): "L'acroparesthésie douloureuse nocturne des membres supérieurs", La Semaine des Hôpitaux de Paris, 73, 2941-2953.

SÈZE, S. de et MAITRE, M. (1953): "Historique des arthroses", Revue du Rhumatisme, 20, 134-140, 243-252, 340-347, 436-445.

SÈZE, S. de, et RYCKEWAERT, A. (1954): Maladies des os et des articulations, deuxième partie, Editions Médicales Flammarion, Paris, mise à jour 1975, 1242.

SHORT, Ch.L.; DIENES, L. and BAUER, W. (1937): "Rheumatoid arthritis. A comparative evaluation of the commonly employed diagnostic tests", J.A.M.A., 108, 25, 2087-2091.

SILBERBERG, M. and SILBERBERG, R. (1939): "Growth processes in cartilage and bone subsequent to gonadectomy and administration of anterior pituitary extract in immature male and female guinea pigs", Am. J. of Path., 55, 193-204.

SILBERBERG, M. et SILBERBERG, R. (1941): "Age changes of bone and joints in various strains of mice", Am. J. Anat., 65, 69-95.

SIMARRO PUIG, J. y ROCA DE VIÑALS, R. (1950): "Las encefalitis reumáticas embolígenas. Estudio anatómico-clínico, con hallazgo de nódulos de Aschoff en la sustancia blanca cerebral", Revista Clínica Española, XXXVI, 4, 254-260.

SINGER, J.M. and PLOTZ, C.M. (1956): "The latex fixation test", American Journal of Medicine, 21, 388-392.

SINGER, J.M. and PLOTZ, C.M. (1956): "The latex fixation test. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis", American Journal of Medicine, 21, 888-896.

SIROTA J.H., YU, T.F., and GUTMAN, A.B. (1952): "Effect of benemid on urate clearance and other discrete renal functions in gouty subjects", The Journal of Clinical Investigation, 31, 692-701.

SLOCUMB, Ch.H. (1937): "Diseases of the locomotor system. Diseases of the muscles", en Cecil: A textbook of Medicine, 4th Edition. Published by W.B. Saunders Company West, Philadelphia, 1271-1282.

SLOT, G. and DEVILLE, P.M. (1934): "Gold treatment of arthritis and rheumatism", Lancet, 1, 73-76.

SMITH, C.J. (1956): "Gota", capítulo XLI, en: HOLLANDER, J.L. y col: Artritis y estados afines, capítulo XLI, primera edición, Salvat-Editores S.A., Barcelona, 749-785.

SMITH, R.W. (1835): "On the diagnosis of fractures of the neck of the femur", J. Med. Sci., Dublin, VI, 17, 205-208.

SMYTH C.J., COTTERMAN, C.W. and FREYBERG, R.H. (1948): "The genetics of gout and hyperuricemia; an analysis of 19 families", The Journal of Clinical Investigation, 27, 749-759.

SOKOLOFF, L.; MICKELSEN, O.; SILVERSTEIN, E.; JAY, G.E. and YAMAMOTO, R.S. (1960): "Experimental obesity and osteoarthritis", American Journal of Physiology, 198, 765-780.

SORIA RAMÍREZ, F. (1953): "Tratamiento de la carditis reumática", Gaceta Médica Española, XXVII, 3, 591.

SPACKMAN, E.W.; BACH, T.F.; SCULL, C.W. and PEMBERTON, R. (1941): "Complete Roentgen Ray Studies of the Gastro-Intestinal Tract in 400 Arthritics ", The American Journal of Medical Sciences, 202, 68-77.

STECHEER, R.M. et HAUSER, H. (1954): "Traumatic Heberden´s nodes; osteoarthritis of fingers due to injury", Amer. J. Roentgenol., 72, 452-461.

STECHEER, R.M. (1950): "Nódulos de Heberden. Naturaleza de la osteoartritis de los dedos", Revista Española de Reumatismo y enfermedades osteoarticulares, año VI, tomo 3, núm. 5, 310-323.

STECHEER, R.M. (1955): "Heberden's nodes: A clinical description of osteoarthritis of the fingers joints", Annals of the Rheumatic Diseases, 14, 1-10.

STECHEER, R.M., HERSH, A.H. and SOLOMON, W.M. (1949): "Heredity of gout and its relationship to familial hyperuricemia", Annals of Internal Medicine, 31, 595-614.

STEINBROCKER, O. (1946): "Clasificación de las artritis y afecciones afines", capítulo II, en: STEINBROCKER, O. y KUHNS, J.G.: Las artritis en la práctica moderna, primera edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona-Buenos Aires, 9-11.

STEINBROCKER, O. (1946): "Artritis (atrófica) reumatoidea", capítulo III, en: STEINBROCKER, O. y KUHNS, J.G.: Las artritis en la práctica moderna, primera edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona-Buenos Aires, 12-71.

STEINBROCKER, O. (1946): "Osteoartritis (Artritis hipertrófica) (Artritis degenerativa, artritis senil, malum coxae senilis)", capítulo IV, en: STEINBROCKER, O. y KUHNS, J.G.: Las artritis en la práctica moderna, primera edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona-Buenos Aires, 72-98.

STEINBROCKER, O. (1946): "Fiebre reumática", capítulo VI, en: STEINBROCKER, O. y KUHNS, J.G.: Las artritis en la práctica moderna, primera edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispano-Americana, S.A., Barcelona-Buenos Aires, 117-131.

STEINBROCKER, O. (1946): "Gota", capítulo VIII, en: STEINBROCKER, O. y KUHNS, J.G.: Las artritis en la práctica moderna, primera edición, Salvat Editores, S.A., Imprenta Hispanoamericana, S.A., Barcelona-Buenos Aires, 156-173.

STEINBROCKER, O. and HARTUNG, E.F. (1933): "The filament-nonfilament count in chronic arthritis. An aid in the differentiation of rheumatoid arthritis and osteoarthritis", J.A.M.A., 100, 9, 654-656.

STILL, G.W.F. (1897): "On a form of chronic joint disease in children", Med. Chir. Trans., 80, 47-59.

STONE, K. (1947): Diseases of the joints and rheumatism, William Heinemann-Medical Books-Ltd, London, 362.

SUÑER Y ORDÓÑEZ, E. (1921): Enfermedades de la infancia. (Doctrina y Clínica), tomo III, segunda edición, Calpe, Madrid, 922.

SWENSSON, A. et REIS, G. von (1950): "Les injections intra-articulaires d'acide osmique dans les affections douloureuses", La Semaine des Hôpitaux de Paris, 65, 3354.

SWETT, P.P. (1939): "The use of synovectomy in chronic arthritis", N.Y. State J. Med., 39, 2125-2131.

SWIFT, H.F.; MOEN, J.K. and HIRST, G.K. (1938): "The Action of Sulfanilamide in Rheumatic Fever", J.A.M.A., 110, february, 426-434.

TALBOTT, J.H. (1940): "Serum urate in relatives of gouty patients", The Journal of Clinical Investigation, 19, 645-648.

TALBOTT, J.H. (1943): "Gout", Oxford Loose-Leaf Medicine, 4, 79-130.

TALBOTT, J.H. (1955): "Gout", J. Chronic Dis., 1, 338-345.

TALBOTT, J.H. (1989): "Reumatología: Introducción", en: BERKOW, R. y col: El Manual Merck de diagnóstico y terapéutica, octava edición española, Merck & Co., Inc., Ediciones DOYMA, S.A., Barcelona, 1368-1369.

TALBOTT, J.H.; BISHOP, C. and GARNER, W. (1950): "A study of labeled uric acid in gouty and non-gouty subjects", Trans. Ass. Amer. Physicians, 63, 201-208.

TALBOTT J.H., BISHOP C., NORCROSS B.M., LOCKIE L.M. (1951): "The clinical and metabolical effects of benemid in patients with gout", Trans. Ass. Amer. Physicians, 64, 372-377.

TARAN, L.M. (1944): "Problems in management of rheumatic disease in childhood", The Journal of Pediatrics, 24, 1, 62-80; también en: TARAN, L.M. (1967): Collected works on rheumatic fever, International Professional Publications, Inc., New York, 39.

TARAN, L.M. (1967): "The treatment of acute rheumatic fever and acute rheumatic heart disease in children", en: TARAN, L.M.: Collected works on rheumatic fever, International Professional Publications, Inc., New York, 117; reprinted from The Medical Clinics of North America, W.B. Saunders Company, Publishers, Philadelphia, may, 557-580, 1947.

TARAN, L.M. (1967): "Previously unpublished data", en: TARAN, L.M.: Collected works on rheumatic fever, International Professional Publications, Inc., New York, 261.

TARAN, L.M.; GULOTTA, G.A.; SZILAGYI, N.; JABLON, J.M. and LANE, W.K. (1967): "Effect of cortisone and ACTH on the protracted phase of rheumatic carditis in children", en: TARAN, L.M.: Collected works on rheumatic fever, International Professional Publications, Inc., New York, 173; reprinted from The American Journal of Medicine, XIV, 3, 275-283, 1953, Reuben H. Donnelley Corporation, Publishers, New York.

TARAN, L.M.; GULOTTA, G.A.; CHAND, D. and ANGELOS, P.H. (1967): "The effect of cortisone and ACTH on protracted rheumatic carditis in children", en: TARAN, L.M.: Collected works on rheumatic fever, International Professional Publications, Inc., New York, 184; reprinted from The Bulletin of the St. Francis Sanatorium, 11, 1, 1-28, 1954, published by St. Francis Hospital, Roslyn.

TARAN, L.M.; JABLON, J.M. and WEYR, H.N. (1967): "Immunologic studies in Rheumatic Fever. I. Cutaneous response to type-specific proteins of the hemolytic streptococcus. A. Response to combinations of "M" proteins from selected types of hemolytic streptococci", en: TARAN, L.M.: Collected works on rheumatic fever, International Professional Publications, Inc., New York, 53; reprinted from: The Journal of Immunology, 49, 4, october, 1944, Williams & Wilkins Company, Publishers, Baltimore.

TARNOPOLSKY, S. (1953): "Proposiciones para una racionalización de la nomenclatura reumatológica", Gaceta Médica Española, XXVII, 9, 810-813.

TAYLOR, G.D. et al. (1936): "Roentgenologic observations on various types of chronic arthritis", Archives of Internal Medicine, 57, 979-998.

TEGNER, W.S. (1949): "Lesions of the shoulder", J.A.M.A., 141, 12, 835-837.

THANNHAUSER, S.J. (1932): Tratado de metabolismo y enfermedades de la nutrición, traducción de la primera edición alemana, Editorial Labor S.A., Barcelona, 776.

THOMAS, C.B. and FRANCE, R.A. (1939): "A Preliminary Report on the Prophylactic Use of Sulfanilamide in Patients Susceptible to Rheumatic Fever", Bull. Johns Hopkins Hosp., 64, 67-77 (Jan.).

THOMSON, F.G. y GORDON, R.G. (1929): Las enfermedades reumáticas crónicas. Diagnóstico y tratamiento, Manuel Marín, Editor, Imprenta Clarasó, Barcelona, 199.

THORN, G.W.; FORSHAM, P.H.; FRAWLEY, T.F.; HILL, S.R., Jr.; ROCHE, M.; STAEHELIN, D. and WILSON, D.L. (1950): "The Clinical Usefulness of ACTH and Cortisone" New England Journal of Medicine, 242, 783-793 (May 18); 824-834 (May 25) 1950; 865-872 (June 1) 1950.

TODD, E.W. (1932): "Antigenic Streptococcal Hemolysin", The Journal of Experimental Medicine 55, 267-280 (Feb.).

TODD, E.W. (1932): "Antihemolysin Titres in Hemolytic Streptococcal Infections and Their Significance in Rheumatic Fever", Brit. Jour. Exper. Path., 13, 248-259.

TRUETA, J. and HARRISON, M.H.M. (1953): "The normal vascular anatomy of the femoral head in adult man", J. Bone and Jt. Surgery, 35B, 442-461.

TUVO, F. (1949): "Contributo clinico alla conoscenza della sindrome cosiddetta irritable legs", Minerva Medica, 40, 741-744.

UMBER, F. (1928): "La gota", capítulo VIII, en: UMBER, F. y ROSEMBERG, M.: Enfermedades de la nutrición, primera edición castellana, traducción de la 3ª edición alemana, Casa A. Barreiro y Ramos S.A., Montevideo, 401-532.

UNGER, P.N.; ZUCKERBROD, M.; BECK, G.J. and STEELE, J.M. (1948): "Amyloidosis in Rheumatoid Arthritis: Report of 10 Cases", The American Journal of the Medical Sciences, Philadelphia, 216, July, 51.

URÍBARRI, G. (1969): "Algunas consideraciones sobre el diagnóstico de artritis reumatoide", América Clínica, XLIX, 6, 354-364.

URIST, M.R. (1957): "The principles of hip-socket arthroplasty", J. Bone. Jt. Surg., 39-A, 786-810.

VAGUE, J. (1988): "Marañón, y su lugar en la historia de la Endocrinología", en: VARIOS AUTORES: Marañón, actualidad anticipada (Homenaje ofrecido por la Universidad Complutense con motivo del primer centenario de su nacimiento, EUDEMA, S.A. (Ediciones de la Universidad Complutense, S.A.) Madrid, 121-126.

VALLE LÓPEZ, M. y ARAMENDI LIZCANO, J. (1958): El laboratorio en el diagnóstico y evolución de los procesos reumáticos. Fundamentos y técnicas inespecíficas, imprenta Samagón, Valladolid, 15.

VAN NGHI (1981): Patogenia y patología energéticas en Medicina China. Tratamiento por Acupuntura y Masajes, volumen II, Editorial Cabal, Imprenta FARESO, S.A., Madrid, 374.

VANDER, A. (1958): Dolores. Reumatismo. Su curación, Ediciones Dr. Vander, nueva edición aumentada y puesta al día, Barcelona, 143.

VAQUERO GONZÁLEZ, F. (1962): "Tratamiento quirúrgico de las artrosis del miembro inferior", en: CASTILLO OJUGAS, A. y col: Cursillo de Clínica Hidrológica del Reumatismo (artrosis), Tipografía Artística, Madrid, 79-94.

VARELA, G. (1987): "Marañón y el buen comer", Cuenta y Razón, 28, junio-julio, 73-87.

VAUBEL, E. (1941): Reumatismo articular agudo. (Fiebre reumática), Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 165.

VEGA DÍAZ, F. (1951): "Clínica y tratamiento del reumatismo cardioarticular agudo", lección V, en: MARAÑÓN, G. y col: Diecisiete lecciones sobre el reumatismo, Espasa-Calpe S.A., Madrid, 53-106.

VEGA y LOMBAN, J.F. de la (1946): Hidrología y materia biológica. (Lecciones adaptadas al programa de las oposiciones a médicos hidrólogos), primera parte, Imprenta Juan Bravo, 3, Madrid, 278.

VEGA y LOMBAN, J.F. de la (1954): Memoria sobre las aguas sulfuroso-fluorurado sódicas, frías y radioactivas de San Juan de Guitiriz (Lugo), Imprenta Moret, La Coruña, 66.

VELA GUILLÉN, R. (1952): "Diagnóstico y tratamiento crenoclimático de la artritis reumatoide", Boletín Español de Hidrología Médica y Climatología, III, 8, enero-marzo, 16-21.

VERAGUTH, O. y TILMANN, O. (1914): "Tratamiento especial de las enfermedades nerviosas", capítulo V, en: KRAUSE, P.; GARRÉ, C. y col: Tratado de terapéutica general y aplicada para médicos y estudiantes, tomo III, Manuel Marín, Editor.

Sociedad Anónima La Neotipia, Barcelona, 357-488.

VERDÚ, R. (s.a.): La patogenia hiperérgica en Reumatología, 5ª edición, Editorial Tres Fronteras, Argentina, 549.

VERDÚ, R. (1961): La patogenia hiperérgica en Reumatología, editado por el autor, impreso en Talleres Gráficos Martínez, Rodríguez y Cía, Bahía Blanca, 115.

VIARD, M. (1913): Recherches sur les Rapports du Trophoedème et des Adiposes localisées chez la Femme, Thèse pour le doctorat en Médecine. Université de Paris, Faculté de Médecine. Président: M. Le Professeur Gilbert Ballet, Librairie de la Faculté de Médecine, Ollier-Henry, Paris, 80.

VIGNON, G. et DURANT, J. (1959): "Les névrites périphériques de la polyarthrite chronique évolutive", Lyon Médicale, 8, 137-155.

VIGNON, G.; BRESSOT, Ch.; VIGNON, E. et ARLLOT, M. (1980): "Coxarthrose: Etiologie. Symptômes. Evolution. Formes cliniques", Encycl. Méd. Chir., Paris, Appareil Locomoteur, 14318 A 10, 4.

VILA BARBERÁ (1927): "Las aguas medicinales naturales en las enfermedades de la nutrición", en: Guía oficial de los establecimientos balnearios y aguas medicinales de España, S.A. Editorial y de Publicidad Rudolf Mosse, Madrid-Barcelona, 48-55.

VILLANOVA, X. et PINOL, J. (1951): "Psoriasis arthropatica", Rheumatism, 7, 197.

VILLEY, R.; MANDONNET, Cl. et CAMPBELL, P. (1976): Histoire du diagnostic médical, Masson, Editeurs, imprimerie de l'Indépendant, Paris, 218.

VOLKMANN, R. (1865-1882): "Arthritis deformans", in: PITHA und BILLROTH: Handbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie, Enke, Stuttgart, 2, 555-573.

WAALER, E. (1940): "On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles", Acta Pathol. Microbiol. Scand., 17, 172-188.

WAINE, H.; BAKER, F. and METTIER, S.R. (1947): "Controlled evaluation of gold therapy in rheumatoid arthritis", California Med., 66, 295-301.

WALDMANN, W. (1884): "Arthritis Deformans und der chronische Gelenkrheumatismus", Samml. Klin. Vortr. (chir., núm 75), 238, 2041-2066.

WALLACE, S.L. (1958): "Studies on the mechanism of colchicine in acute gout; the use of colchicine derivatives", communication read at the meeting of the American Rheumatism Association, June, San Francisco, California, sin más datos.

WALLDIUS, B. (1960): "Arthroplasty of the knee using an endoprosthesis, 8 years experience", Acta. Orthop. Scand., 30, 137-148.

WANT, J. (1814): "The use of colchicum autumnale in rheumatism. Case of the paroxysm of gout removed by the tincture of colchicine", Med. Physiol. I, 32, 312-314.

1

WATSON, R.F., ROTHBARD, S. and SWIFT, H.F. (1944): "The use of penicillin in rheumatic fever", J.A.M.A., 126, 5, 274-280.

WEICHSELBAUM, A. (1878): "Die feineren Veränderungen des Gelenkknorpels bei fungöser Synovitis und Caries der Gelenkenden", Virchows Archiv für Pathologische Anatomie, 73, 461-475.

WEISS, T.E. and SEGALOFF, A. (1959): Gouty Arthritis and Gout, Charles C. Thomas. Publisher, Springfield, Illinois, 221.

WEISSENBACH, R. et FRANÇON, F. (1929): "La lipoarthrite sèche bilatérale et symétrique du genou, variété fréquente du rhumatisme ovarien de la ménopause. Étude sémiologique et interprétation pathogénique", Gazette des Hôpitaux, 50, 917-921.

WEISSENBACH, R.J. et FRANÇON, F. (1935): "Nosographie et sémiologie du rhumatisme chronique progressif", Revue du Rhumatisme, 2, 5-58.

WEISSENBACH, R.J. et FRANÇON, F. (1948): "La polyarthrite sèche progressive", in: Le rhumatisme chronique dégénératif, Rapport de la IIe Conf. Scient. Internat. d'Aix-les-Bains, 159-180.

WEST, S. (1878): "Analysis of Forty Cases of Rheumatic Fever", Saint Bartholomew's Hospital Reports, 14, 221-233.

WILSON, Ph. (1929): "Posterior Capsuloplasty in Certain Flexion Contractures of the Knee", J. Bone and Joint Surg., 11 (1), 40-50.

WILSON, D., COLLINS, D.H. and MASON, R.M. (1951): "Discussion: gout", Proceedings of the Royal Society of Medicine, 44, 285-292.

WINDAUS, A. von (1924): "Untersuchungen über die Konstitution des Colchicine", Annalen, 439, 59-75.

WINDEYER, B.W. (1957): "Radioterapia en las enfermedades reumáticas", capítulo XXII, en: COPEMAN, W.S.C. y col: Tratado de enfermedades reumáticas, primera edición española, Editorial Alhambra, S.A., Madrid, 617-620.

WINTERNITZ, H. y MACHOL, A. (1914): "Tratamiento de las enfermedades de los órganos de los movimientos", capítulo VI, en: KRAUSE, P.; GARRÉ, C. y col: Tratado de terapéutica general y aplicada para médicos y estudiantes, tomo III, Manuel Marín, Editor, Sociedad Anónima La Neotipia, Barcelona, 489-565.

WISSLER, H. (1944): "Über eine besondere Form sepsisähnlicher Krankheiten (subsepsis hyperergica)", M Schr. Kinderheilk, 194, 81, 1.

WOLFSON, W.Q. et al. (1950): "ACTH and colchicine in the clinical treatment of acute gouty arthritis; physiological considerations and review of therapeutic results in 51 attacks", J. Michigan M. Soc., 49, 1058-1064, 1083.

YOUNG, H. (1963): "Use of a hinged vitallium prosthesis for arthroplasty of the knee, A preliminary report". J. Bone. Jt. Surg., 45-A, 1627-1642.

ZIMMER, A. (1930): Die Behandlung der rheumatischen Krankheiten, Sicher's Med. Buchhandlung, Leipzig, 268.