

REVISTA CHILENA DE PEDIATRIA

Vol. 28

AGOSTO DE 1957

Nº 8

TRABAJOS ORIGINALES

APRESOLINA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION DE LA GLOMERULO NEFRITIS DEL NIÑO

Drs. LUIS VILLARROEL, LUIS CID, RAUL HERNANDEZ y PEDRO OYARCE

Cátedra de Pediatría del Prof. Arturo Scroggie. Hospital "Roberto del Río". Santiago.

No obstante el progreso de la Medicina, la G. N. subsiste como uno de los problemas nodales de la Pediatría de Segunda Infancia tanto por la gravedad intrínseca que reviste cuanto por su alta incidencia.

En efecto casi la mitad de la dotación de camas de los servicios de Segunda Infancia está ocupada, en determinadas circunstancias climatérico-epidemiológicas, por las diversas formas de nefritis que así se convierten en enfermedad de masas con proyecciones económico-sociales y que importan un riesgo intrínseco de letalidad que Bernett y Metcof aprecian en 3 a 5% como consecuencia de las complicaciones ocurridas en la primera semana, aparte de un 2 a 5% que evolucionan hacia la cronicidad. Cifras estas que coinciden con la impresión que panorámicamente tenemos de nuestros propios guarismos. Todo lo cual puede resumirse en un valor medio de 5 a 10% de casos fatales o de inhabilidad, muy superior, por cierto, al que presentan la mayor parte de las enfermedades infecto-contagiosas, máxime si se tiene en cuenta la altísima incidencia de la nefritis.

Varios autores nacionales han estudiado el problema desde distintos aspectos, los Profesores Cienfuegos, Baeza Goñi, Acevedo, Bauzá, Meneghello, los doctores Gazmuri, Bancalari, Pérez, Kirberg, del Pino.

La hipertensión arterial es ciertamente una de las causas más importantes de complicaciones y por ende de letalidad. La encefalopatía hipertensiva y la insu-

ficiencia cardíaca franca que se presentaron en el 3 y 13,5% respectivamente de nuestros casos, son directamente atribuibles a ella. Recalamos este concepto de insuficiencia cardíaca franca (hiposistolia o asistolia) que es a nuestro parecer el único que se diagnostica corrientemente, pasando desapercibidos muchos estados de disistolia, formas de insuficiencia cardíaca en las que aún no existen congestiones viscerales pasivas y cuyo síntoma culminante es la disnea de esfuerzo, que pasa más o menos inadvertida enmascarada por el proceso infeccioso que produce a su vez, por mecanismo distinto, disnea, taquicardia y fiebre.

Todo ésto muestra el interés máximo de bajar la presión arterial en la G. N. tan rápidamente como sea posible.

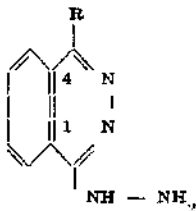
Con este fin, hasta Mayo de 1955, se usaba en el Servicio el Sulfato de Magnesio, en dosis que fluctuaban, de acuerdo a la mayor o menor severidad del síntoma entre 10 a 25 centigramos por kilogramo de peso corporal, administrado en soluciones acuosas, de 25% y después de 50%, por la vía intramuscular profunda y que debían repetirse dos, tres, cuatro, e incluso más veces en las 24 hrs. hasta lograr la baja de la presión arterial, obligando a controles repetidos de los valores tensionales, los que dadas principalmente las disponibilidades de personal resultaban impracticables. Esperamos exponer posteriormente el estudio que en la actualidad realizamos sobre los resultados prácticos de esta terapéutica y también los

que emanen del uso de la Rawolfia que recién iniciamos con miras a compararlos con los que aquí consignamos.

Adelantamos, sin embargo, que el uso del Sulfato de Magnesio tiene inconvenientes, entre ellos lo muy dolorosa que resulta la inyección misma, los frecuentes casos en los que la oliguria inicial se mantiene e incluso acentúa con la droga y finalmente el que la dosis útil, sólo se logra por lo general, con el suministro de volúmenes, de 20 y aún más cc. en cada inyección. A esto debe añadirse el que la vía de eliminación es precisamente el riñón, en este caso dañado, lo que sumado a la oliguria favorece la aparición de intoxicación por Sulfato de Magnesio cosa que ocurrió en un caso que presentó signos de intoxicación por Sulfato de Magnesio y que llegó a la mesa de autopsia.

Estos hechos determinaron al Profesor Bauzá a encomendarnos primero el estudio teórico y luego, el ensayo de las nuevas drogas anti-hipertensivas. Teniendo en cuenta que el mecanismo farmacodinámico del Clorhidrato de 1Hidrazinoftalazina se adapta mejor al presunto mecanismo patogénico de la G. N., iniciamos los trabajos con esa droga.

Química y Farmacología. Las Ftalazinas, derivados del ácido ftálico, (C₈H₆O₄) son productos poco estudiados química y farmacológicamente, están relacionados con las drogas antimaláricas más recientes. Han sido ensayados como antihipertensivos: la 1-4 Hidrazinoftalazina y el Clorhidrato de 1Hidrazinoftalazina (Apre-solina) que ha demostrado ser uno de los agentes hipotensores más poderosos que se conocen y que tienen la siguiente fórmula de estructura.



No se conoce con exactitud su modo de acción. Parecen evidentes no obstante sus propiedades antiadrenérgica y simpaticolítica que en el animal de experimentación se manifiestan en dosis pequeñísimas. Conrarrestaría en forma muy particular el efecto de la noradrenalina. Obraría tam-

bién dilatando en forma activa las arteriolas periféricas y mejorando por este mecanismo el flujo en el territorio femoral y, lo que es más interesante para nuestro estudio, en el renal. Esta acción se debería según algunos autores a la propiedad específica de dilatar la arteriola aferente del glomérulo de Malpighi.

Tendría también capacidad frenadora de los impulsos presores emanados del hipotálamo y actuaría como un verdadero antagonista de las sustancias hipertensoras circulantes del plasma, entre ellas, la hipertensina generada por la renina proveniente del glomérulo isquemizado en conjunción con una Alfa 2 globulina (Hipertensinógeno). Sus acciones, en especial las colaterales se amenguan con los antihistamínicos. Sería una antihistaminasa.

La dosis letal endóvenosa para el conejo es de 75 mg. k. pero el perro tolera bien dosis de 200 mg.k. En el hombre se han usado dosis de hasta 1500 mg. diarios sin mayores consecuencias.

El Clorhidrato de 1Hidrazinoftalazina produce en ocasiones efectos colaterales: fiebre, taquicardia, cefalea, vértigo, náuseas, vómitos, somnolencia e incluso nosotros hemos visto en dos casos tendencia franca al sopor. Determinaría también hipotensión postural lo que en este caso no reviste importancia ya que los niños permanecen en cama durante todo el tiempo de su hospitalización. Se describe que en algunos pacientes que siguen el tratamiento por un tiempo prolongado, con dosis elevadas se han observado signos de artritis muy semejante a las artritis del reumatismo agudo y que incluso en algunos casos, después de 23 meses de tratamiento, aparecieron signos cutáneos que recuerdan el lupus eritematoso diseminado, pero nunca se encontraron en ellos células de lupus y todos los casos regresaron invariablemente cuando se suspendió el tratamiento.

CASUÍSTICA

Estudiamos un total de 73 enfermos que dividimos en tres grupos: 44 casos de G. N. aguda que recibieron la droga, 23 casos que no la recibieron y que se emplean como testigos y 6 casos que originalmente catalogados como G. N. A. resultaron otras variedades de nefritis, distintas a la G. N. isquémica difusa.

Inicialmente el criterio que nos guió para la instauración del tratamiento fué el de la elevación muy intensa de los valores de la presión arterial; posteriormente, al hacer el estudio de conjunto, pudimos comprobar que esta mayor elevación tensional corresponde en líneas generales a un compromiso más intenso del parénquima renal.

En efecto, mientras en los casos tratados la presión arterial sistólica se eleva en un 154,60% y la diastólica en un 179,06% término medio, con respecto a los valores considerados normales para las distintas edades, en los casos no tratados estas cifras sólo alcanzan a un 123,82% y a un 137,87% respectivamente. El 16% de los casos tratados presentan uremia de más de 1 gramo, mientras ninguno de los casos testigo alcanza esas cifras. La mitad de las G. N. que reciben droga antihipertensiva tienen albuminuria mayor de 1 gramo contra sólo 17 de los casos no tratados. Más de la cuarta parte de los enfermos que requieren tratamiento antihipertensivo sufren oliguria menor de 200 cc. por 24 o más horas contra sólo 13% de los casos testigo. La crisis de poliuria que inicia la mejoría aparece por término medio en el primer grupo al 5º día de hospitalización, en tanto que los casos benignos lo hace al 4º día. Finalmente el 32% de los enfermos que reciben Apre-

solina presentan complicaciones, dependientes de la nefritis, contra ninguno de los casos testigo. (Tabla Nº 1).

Desde otro punto de vista, esta característica de gravedad está rubricada porque tres de los casos tratados presentan complicaciones independientes de la G. N. y que de ningún modo resultan atribuibles a la acción de la droga. (Tabla Nº 2).

En cambio, los casos testigos no presentaron ningún tipo de complicaciones.

El tercer grupo que recibió la droga, con resultados muy poco satisfactorio, está formado por tres casos de pielonefritis, en dos de los cuales hubo que intervenir por malformación de las vías eliminatorias de la orina y por otros tres casos de G. N. crónica, uno de los cuales permanece aún hospitalizado, con uremias vecinas a los 3 gramos, el segundo fué dado de alta con evidente alteración de todas las pruebas renales y el tercero falleció en su domicilio después de que se comprobó en el servicio la cronicidad de su lesión.

MÉTODO DE TRABAJO Y RESULTADOS

El tratamiento con Apresolina se inició siguiendo las experiencias extranjeras con dosis fraccionadas y repetidas pequeñas, de más o menos 1 mg. por kilogramo de peso corporal. Rápidamente se comprobó que para obtener el efecto óptimo era necesario subir las dosis y teniendo en cuenta por una parte, la gran tolerancia que demostraba el niño y por otra la necesidad apremiante de obtener el efecto terapéutico a la brevedad posible, en numerosos casos se subieron estas dosis a 5, 6, 7, e incluso 10 mg. kg. por día. Se inició el tratamiento entre el 1º y el 7º día de hos-

TABLA Nº 1

COMPARACION DE LA INTENSIDAD DE ALGUNOS SIGNOS FUNDAMENTALES Y COMPLICACIONES DE LA G. N. EN 44 CASOS TRATADOS CON APRESOLINA Y 23 CASOS TESTIGO

	Casos con Apresolina	Casos testigo
Elevación Pres. art. sist. en relación a la normal por edades	154,60% (valor término medio)	123,82% (valor término medio)
Elevación Pres. art. diast. en relación a la normal por edades	179,06% (valor término medio)	137,87% (valor término medio)
Uremia mayor de 1 gr.	16% de los casos	0% de los casos
Albuminuria mayor de 1 gr.	50% de los casos	17% de los casos
Oliguria menos de 200 cc. en 24 horas	26% de los casos	13% de los casos
Iniciación de la crisis de poliuria	5º día (valor término medio)	4º día (valor término medio)
Complicaciones dependiente de la Nefritis	32% de los casos	0% de los casos
Complicaciones independiente de la Nefritis	4,5% de los casos	0% de los casos

TABLA Nº 2

CARACTERISTICAS DE LAS COMPLICACIONES Y ENFERMEDADES CONCOMITANTES EN 44 CASOS DE G. N. TRATADOS CON APRESOLINA

Encefalopatía hipertensiva	2 casos
Insuficiencia cardíaca franca (hiposístola y asístola)	9 casos
Glomérulo Nefritis Aguda recidivante	2 casos
Glomérulo Nefritis Aguda de evolución prolongada	1 caso
Participación nefrótica	1 caso
Bronconeumonía	1 caso
Derrame pleural (?)	1 caso
Heredo lues tardía y bronquiectasia	1 caso
	18 casos

TABLA Nº 3

NORMALIZACION DE LA PRESION SISTOLICA EN 44 CASOS DE G. N. TRATADOS CON APRESOLINA Y 23 CASOS SIN APRESOLINA

	Con Apresolina		Sin Apresolina	
	Nº Casos	%	Nº Casos	%
Antes del 5º día	37	84	12	52
Después del 5º día	7	16	11	48
Totales	44	100	23	100

pitalización, por término medio a las 63 hrs. Fluctuó entre un mínimo de dos días y un máximo de 34 días (1 caso) con una duración media de 7½ días.

Se evidenció que al lograrse la dosis útil de Apresolina, la baja de la presión fué rápida, a veces espectacular y susceptible de mantenerse en ese nivel al prolongarse el tratamiento, incluso cuando aún se mantenía la oliguria.

En no pocas ocasiones la suspensión prematura del tratamiento hizo reascender la presión arterial pero generalmente estos ascensos fueron fácilmente controlables por la reinstauración de la cura.

En cifras globales la presión sistólica alcanzó su normalización en el 84% de los casos tratados con Apresolina, antes del 5º día contra sólo el 52% de los casos testigo. (Tabla Nº 3).

La hipertensión diastólica muestra cifras similares; el 79,6% de los casos tratados normalizan su hipertensión antes del 5º día mientras que sólo el 48% de los casos benignos iguala este promedio. (Tabla Nº 4).

Debe tenerse en cuenta que en estas comparaciones van incluidos tres enfermos en los cuales por diversos motivos fracasó la terapéutica con Apresolina.

La droga no mostró acción similar a la descrita, en los casos de G. N. crónica, ni en los casos de pielonefritis. El hecho resultó tan demostrativo que en no pocas ocasiones permitió hacer pronóstico y vislumbrar el diagnóstico.

TABLA Nº 4

NORMALIZACION DE LA PRESION DIASTOLICA EN 44 CASOS DE G. N. TRATADOS CON APRESOLINA Y 23 CASOS SIN APRESOLINA

	Con Apresolina		Sin Apresolina	
	Nº Casos	%	Nº Casos	%
Antes del 5º día	35	79.6	11	48
Después del 5º día	9	20.4	12	52
Totales	44	100.0	23	100

CASOS ESPECIALES

Un caso de G. N. aguda de evolución prolongada cedió fácilmente en su manifestación hipertensiva con Apresolina aunque persistieron la hematuria, la uremia elevada y fué dado de alta con las pruebas renales francamente alteradas con el diagnóstico probable de nefritis subaguda a los seis meses de hospitalización. Controlado posteriormente en Policlínico, mostró signos de mejoría que acentuándose indujeron a rehospitalizarlo para verificar el estado de suficiencia del riñón. En esta segunda hospitalización las pruebas resultaron normales pese a que persistía un recuento de Addis discretamente alterado.

Dos enfermos hicieron encefalopatía hipertensiva, el primero en pleno tratamiento con Sulfato de Magnesio, régimen dietético reducido a agua glucosada en proporción a la diuresis y reposo en cama de más de 24 hrs.; al administrársele Apresolina en proporción de 2 miligramos por kg. de peso persiste el estado convulsivo y aumenta la presión arterial obligando a elevar la dosis a 3 miligramos kg. y a asociarlo con Rawolfia, obteniéndose así pleno éxito. El segundo enfermo hace encefalopatía seudourémica al 5º día de hospitalización después de casi 36 hrs. de régimen dietético igual que el anterior; se trata con punción lumbar y Apresolina 1 mg. kg. desapareciendo espectacularmente el cuadro convulsivo con normalización de la presión arterial en varios controles del mismo día.

En tres casos la droga no dió resultado; en el primero la baja de la curva tensional fué muy lenta, al suspender la cura reaparece la hipertensión y se mantiene mientras se administra la droga por 2ª vez; otro presentó signos francos de intolerancia que obligaron a suspender el tratamiento antes de las 48 hrs.; el tercero mantuvo su hipertensión con fluctuaciones hasta el día del alta, no obstante la amigdalectomía que se le practicó con anestesia general, momento en el que también presentó hipertensión arterial. En este enfermo se teme la existencia de una cronicidad latente.

ACCIONES COLATERALES E INTOLERANCIA

Precisamente en estos tres últimos niños aparecen las manifestaciones colate-

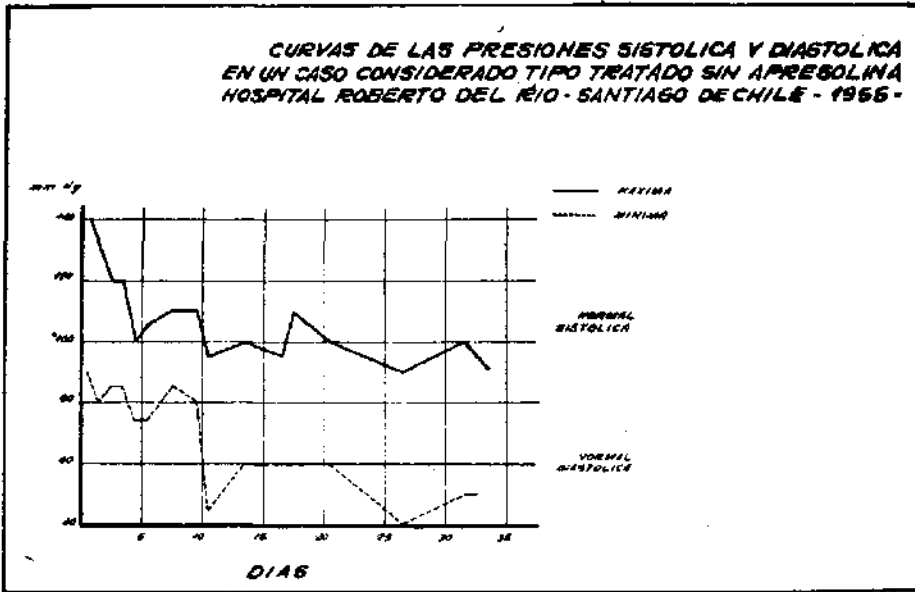


Gráfico Nº 1.

rales de la Apresolina: cefalea, taquicardia, vómitos y aún estado soporoso en uno de ellos con sólo 4 mg. por menos de 48 hrs. Estos fenómenos se repitieron en foma muy semejante en una niña que aún permanece hospitalizada al suministrársele 5 mg. kg. de la droga antes de las 24 hrs. de tratamiento. Esta última enferma no está incluida en los resultados. El enfermo en el que se teme una posible lesión

de tipo crónico presentó taquicardia y vómitos al final de una cura que se prolongó por 34 días con dosis de 10 mg kg. Todos estos síntomas fueron reversibles al suspender el tratamiento y se aminoraron grandemente con la simple reducción de la dosis. En ningún caso se presentaron manifestaciones articulares, cutáneas o fiebre.

El hecho de que los fenómenos secunda-

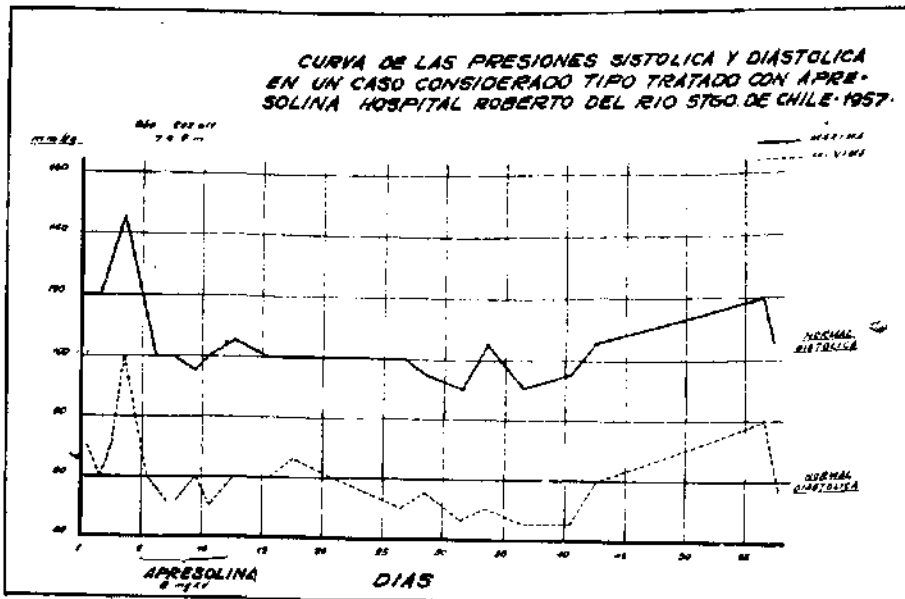


Gráfico Nº 2.

rios, en especial los vómitos, la somnolencia y el sopor aparezcan en forma tan precoz y el que sean tan fácilmente reversibles parecen indicar que obedecen más a intolerancia debida a hipersensibilidad que a acciones tóxicas propiamente tales.

En los 47 casos restantes no se registraron efectos colaterales atribuibles a la Apresolina.

El Gráfico N° 1 corresponde a una niña de 9 años y 3 meses de edad que se trata con reposo, régimen y antibióticos, las curvas de presión bajan paulatinamente y sólo logran normalizarse pasado el 10° día.

En cambio, el Gráfico N° 2 corresponde a una niña de 8 años cuya presión originalmente alta sigue elevándose pese al reposo, al tratamiento dietético y antimicrobiano. Al 5° día se le administraron 8 mg. kg de Apresolina con lo que cae rápida y definitivamente la presión.

RESUMEN

El Clorhidrato de 1Hidrazinoftalazina es una droga útil en el tratamiento de la hipertensión arterial de la G. N. aguda del niño de Segunda Infancia.

No todos los casos de hipertensión debida a G. N. aguda ceden a la droga.

Las dosis deben mantenerse en el nivel útil tres a cuatro días después de alcanzados los valores normales de la presión.

Sus efectos antihipertensivos son muy poco evidentes en los casos de pielonefritis o de nefritis que tienden a la cronicidad.

Las acciones colaterales son menos frecuentes en el niño que en el adulto y en todo caso reversibles.

Es probable que muchas de estas acciones colaterales se deban en gran parte a hipersensibilidad a la droga.

Los resultados obtenidos indican que la baja tensional no guarda relación estricta con la dosis.

Dada la evolución peculiar de la G. N. en el niño, parece conveniente iniciar el tratamiento con dosis medias de 5 mg. kg. susceptibles de aumentar o disminuir según la evolución del signo hipertensivo.

SUMMARY

APRESOLINE IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION OF GLOMERULO NEPHRITIS IN CHILDREN

The Hydrochlorate of 1-Hydrazinoftalazine is a useful medicine in the treatment of arterial hypertension of acute Glomerulo Nephritis in children.

The drug is not effective in all the cases of hypertension due to acute Glomerulo Nephritis.

The useful doses must be maintained three or four days after getting the normal pressure.

The anti-hypertensive effects are much less evident in the cases of pielonephritis or nephritis with tendency to chronicity.

The side effects are less frequent in children than in adults and are reversible in all cases.

It is probable that many of these side effects are due to a great extent, to hypersensibility to the drug.

The results indicate that the low pressure is not in close relation with the doses.

Considering the peculiar evolution of Glomerulo Nephritis in children it seems convenient to begin the treatment with half-doses of 5 mg.kg. susceptible of increasing or decreasing according to the evolution of the hypertensive sign.

BIBLIOGRAFÍA

1. E. ACEVEDO y Colab. — Acción de los Antihistaminicos en la GN Experimental. Método de Mazugi. Rev. Chilena Ped. 77:700, 1949.
2. — A. BAEZA. — GN. Isquémica Difusa Aguda. Rev. Chilena Ped. 12:300, 1941.
3. — B. BANCALARI. GN. en el Lactante. Rev. Chilena Ped. 20:178, 1949.
4. — PAULO BORBA. A. — 1Hidrazinoftalazina (Apresolina) no Tratamento de hipertensione. Minerva Médica. Anno XLV - Vol. II N° 98. 9. XII. 54.
5. — PAULO BORBA. A. — 1Hidrazinoftalazina (Apresolina) no Tratamento da Hipertensao Arterial. "O Hospital". Dezembro 1954. R. de Janeiro.
6. — O. CARERE-COMES. Sull'efficacia terapeutica e sul meccanismo d'azione del nuovi ipotensivi ftalazini. Minerva Médica. Anno XLV - Vol. II. 98.
7. — CIENFUEGOS. La G. N. Aguda Hemorragica en la Infancia. Rev. Chilena Pediatría. 14:629, 1943.
8. — G. DOMINGUEZ. — Nefropatía sifilítica en el lactante. Rev. Chilena Pediatría. 14:638, 1943.
9. — JAMES N. ETTELDORF, M. D., J. D. SMITH, M. D., C. P. THARP, M. D., A. E. TUTTLE, M. D. MEMPHIS. American Journal of Diseases of Children. April, 1955. Vol. 89 - Page 451-462.
10. — JAMES N. ETTELDORF, M. D., J. D. SMITH, M. D. and CURTIS JOHNSON, M. D., MEMPHIS TENN. — The Journal of Pediatrics. St. Louis. Vol. 48, N° 2. Pages 129-139. February, 1956.
11. — R. GAZMURI. — Exploración Funcional Renal en la GN. Difusa Crónica. Rev. Chilena Médica. 78: 174, 1950.
12. — F. GONZALEZ. M. CAMPOS. BONADONA. — G. N. Aguda del Niño Tratamiento con Antihistaminicos. Rev. Chilena de Pediatría.
13. — J. GUASCH, J. HASBUN, MENEGHELLO. — Estudio Cardiovascular en la G. N. del Niño con Especial Referencial al Pulmón Nefritico. Rev. Chilena Pediatría. N° 5, pág. 253.
14. — JOSEPH H. H. FKENSCHIEL, EDWARD B. ROBINETTE. — Recent Advances in the Treatment of Severe Hypertension. Pennsylvania. J. 53, 2, 120-124. Feb. 1952.

- 15.—M. KIRBERG, J. BAUZA. — Capillaroscopia en la G. N. Aguda. Rev. Chilena. V.-27. Nº 7. p. 300.
- 16.—W. W. McGRORY and M. RAPOPORT. Philadelphia. Effects of a New Vasodepressor ("Apresoline") on Blood Pressure and Renal Function in Children with Acute Nephritis. American Journal of Diseases of Children, 84:642-5, Nov. 1952.
- 17.—W. W. McCORORY, M. D. and RAPOPORT, M. D., Philadelphia. — Effects of Hidrazinofthalazine (Apresoline) on Blood Pressure and Renal Function in Children with Acute Nephritis. Pediatrics. Vol. 12. Nº 1. July, 1953.
- 18.—W. A. McGRORY, M. D. Philadelphia, Pa. Current Trends in the Management of Acute Nephritis and Nephrosis in Children. Pennsylvania Medical Journal. 58:2, 212-24, February, 1955.
- 19.—NORMAN MORRIS, S. B. OSBORN et H. PAYLING WRIGHT, Univ. Coll. Hosp. a Med. School, Londres (Grand Bretagne) Effective Circulation of the Uterine Wall in Late Pregnancy Measured with 24 Na. Cl. Lancet (Angl.) 268, 6859, 323-325, 1955.
- 20.—MENENGHELLO Y NIEMEYER. — Complicaciones cerebrales agudas de la G. N. Rev. Chilena de Pediatría. 15:456, 1944.
- 21.—MENENGHELLO, J., M. RODRIGUEZ. — G. N. Aguda en el Niño. Rev. Chilena de Pediatría. 25:4, P. 161, 1954.
- 22.—A. MATTAR., P. OLIVOS y A. VARGAS. — Neiritis Intersticial Aguda. Rev. Chilena de Pediatría. 19:973/48.
- 23.—MENENGHELLO Y NIEMEYER. — Neumonía y G. N. Aguda en el Niño. Rev. Chilena de Pediatría. 17, 230-1946.
- 24.—C. PAVEZ. — Complicaciones cerebrales de las Nefropatías en la Infancia. Rev. Chilena de Pediatría. 16-1032-45.
- 25.—G. C. RICCI, SPEDALI RIUNITI, II Div. Med. (Prog. G. Benedetti), Livourne (Italia). — Valeur pratique des nouveaux hypotenseurs. Boll. Soc. Med. Livornese 1953/1954, p. 75-76.
- 26.—JACQUES PINK. — Action du Chlorhydrate de l'Hydrazinophthalazine. Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Medicina. Universidad de Nancy, 1954.
- 27.—STEPHEN, W. ROYCE, M. D. Los Angeles. — Hypertensive Phase of Acute Nephritis. Pediatrics 12: 358-367, October, 1953.
- 28.—A. VIOLANTI. — Esperienze Cliniche con 1-idrazinofthalazina e con 1,4-diidrazinofthalazina nell'ipertensione arteriosa. Minerva Médica, Anno XLV-Vol. II. Nº 98 (8 Dicembre 1954).
- 29.—ROBERT, W. WILKINS, M. D. F. A. C. P., Boston, Massachusetts. — New Therapies in Arterial Hypertension, Thirty-third Annual Session of the American College of Physicians, Cleveland, Ohio, April 23, 1952.

*
* *
*