

ASPECTOS HEMORRAGICOS DE LAS MORDEDURAS DE SERPIENTES.
HIPOFIBRINOGENEMIA COMO HALLAZGO IMPORTANTE.

— **Dr. Manuel León Luzardo.**
Docente en la Cátedra de Medicina IV.

La manifestación hemorrágica es un signo prominente en ciertos casos de mordeduras de serpientes ponzoñosas (Quintini, Pifano). La aparición de este síntoma es un signo inequívoco de que el ofidio atacante es de tipo venenoso.

Nuestra intención es revisar el material de 89 historias de accidentes ofídicos recopilados en los dos primeros años de actividad del Hospital Central de San Cristóbal; no nos detendremos en revisar aspectos clínicos generales, ni terapéutica específica, cuestión bien estudiada en nuestro país (Pifano, Milá de la Roca, Méndez Escalante, de los Ríos), solo hemos propuesto abocarnos al aspecto hemorrágico presente en casos de ofidismo.

Que las hemorragias participen como precipitante de la muerte en mordidos por serpientes, no se puede poner en duda, si revisamos el protocolo de autopsias de seis casos con terminación fatal, en los cuales se descubrieron hemorragias en sitios importantes.

M. G., 40 años. Ingres a las 18 horas de haber sido atacado por una mapanare, en tercio inferior de brazo derecho. Al momento siente dolor en el sitio, seguido de edema local, que mas tarde se hizo difuso; a las pocas horas presenta hematemesis, repetidas a menudo. Ingres a Servicio en malas condiciones, chocado, hipertérmico y muere a las 36 horas de ingreso.

Autopsia: Hemorragias y edema grande en mano y brazo derechos. Hemorragias extensas en varias serosas. Hemotórax del lado izquierdo. Atelectasia del lóbulo inferior izquierdo. Edema cerebral.

J. A. B., 27 años. Muere a las pocas horas de ingreso; 48 horas antes había sido mordido por una serpiente. Como único signo externo presentaba el miembro inferior izquierdo edematoso.

Autopsia: Hemorragia en pierna izquierda. Hemorragias en varias serosas; peritoneo, intestino, pulmones y miocardio.

T. M., 11 años. Ingres a las 48 horas de ser mordida por un "cuatro narices". De momento apareció edema y posteriormente gingivorragia. Ingres en shock, palidez extrema, gran edema del miembro afecto y equimosis en abdomen y tórax.

Autopsia: Hemorragia en pierna derecha, en intestino y varias serosas. Edema cerebral.

J. Q., 27 años. Muere a las tres horas de admitido. Hace 24 horas fue mordido por un "mapanare" en el pie derecho. Entra agitado, con edema del miembro, que llega al escroto. Se notan encías sangrantes y equimosis bucales (Se demostró una afibrinogenemia).

Autopsia: Hemorragia en pierna, serosas e intestino. Edema cerebral.

A. S., 27 años. Ingresa con edema de pie y pierna izquierdos. Hace 20 horas fue mordido por un "mapanare". Muere a las 24 horas de haber ingresado.

Autopsia: Edema y hemorragia en zona afecta. Hemorragias en peritoneo, pleura y pericardio. Dilatación cardíaca.

Joven de 17 años que ingresa chocado a las 18 horas de haber sido atacado por un "mapanare". Muere al poco tiempo de su ingreso.

Autopsia: Coágulo grande en lóbulo occipital del cerebro, con destrucción de masa encefálica. Se encontró hemorragias en corazón, hígado y riñón.

Por estudios efectuados in vitro se ha demostrado que el veneno de serpiente produce alteraciones en la coagulación; así es conocido que la ponzoña de ciertas víboras promueven la rapidez de la coagulación (4) como la VIBORA ASPIS EUROPEA y la BITIS GABONICA AFRICANA. Estas mismas propiedades han sido encontradas en otras especies por Kornalik (8).

Otras inhiben alguna fase de la coagulación como la TRIMESURUS MACROQUAMATUS DE FORMOSA, en otras variedades donde se incluye cierto tipo de VIBORA ROUSSELL y la VIBORA XANTINA DE PALESTINA (4), producen aumento de la coagulación a pequeñas dosis y en altas, actúan como anticoagulantes. Las mismas alteraciones han sido reportadas por Klobusitzki (7). Eagle demuestra en pruebas in vitro (5), acción coagulante por activación de protombina en trombina con veneno de Bothrops atrox, jararaca y Crotalus terrificus. Recientemente se ha aislado y purificado (2) una sustancia que promueve la actividad coagulante en el Bothrops jararaca.

Reportaremos los hallazgos generales conseguidos en 89 casos de mordedura de serpientes y daremos a conocer los resultados obtenidos en el estudio de la coagulación en nueve sujetos mordidos por ejemplares ponzoñosos, donde se practicaron algunas pruebas tendientes a conocer la fase donde ocurría el trastorno. No creemos que los factores mencionados, considerados en la revisión general (edad, sexo, grado de edema local e intensidad de las hemorragias), no tengan valor suficiente para tomarlos en consideración, si anotamos que en muchos casos no pudieron recogerse datos certeros del tamaño del ofidio, y en otros ni siquiera comprobarse el tipo de serpiente, factores de mayor importancia que los invocados aquí. En los nueve casos estudiados, los datos aportados sí merecen ser tomados como fidedignos.

Número de casos mordidos: 89. **Edad:** 8-60 años. — **Hemorragias:** 32. — % 35.9.

Material y Métodos. — Se hizo estudio en nueve pacientes mordidos por serpientes venenosas. Casi todos describieron el ofidio atacante con los conocidos nombres de Mapanare, Terciopelo, Rabo Amarillo, pertenecientes al género *Bothrops*, la más común de nuestras serpientes venenosas. En dos ocasiones, el paciente aseguró haber sido atacado por una *Macau-rel* (*Lachesis muta*). Todos, excepto uno, fueron vistos en las primeras 36 horas del accidente.

MÉTODOS

- Tiempo de sangría (Duke).
- Tiempo de coagulación (Lee-White, en tres tubos).
- Prueba del lazo (80 mm durante 10 minutos).
- Contaje de plaquetas (Damashek, indirecto; Cronkite, directo).
- Tiempo de protrombina (Quick, en un tiempo).
- Consumo de protrombina, a la hora (De Vries-Alexander).
- Factor V (Quick).
- Factor VII (Koller).
- Fibrinógeno (Snhider y en ocasiones, Parfenteaj).
- Fibrinolisinias (Bidwell).
- Retracción del coágulo a la hora, cualitativo.
- Generación de tromboplastina (Biggs, modificación con cefalina).
- Generación de trombina (Mac Farlane-Biggs).
- Tolerancia a la heparina in vitro (Nicola).
- Anticuerpos circulantes (Nicola).
- En los exámenes de rutina, se usaron las técnicas habituales.

RESULTADOS.—Los resultados finales de la revisión general, pueden verse esquematizados en las primeras siete tablas. Los hallazgos encontrados en coagulación (tablas 8 y 9) pueden resumirse así:

EDAD Y HEMORRAGIAS

TABLA N° 1

	CASOS	%	HEMORRAGIAS	%	MORTALIDAD
Menor de 10 años	3	3.7	1	27	1
Entre 10-20 años	24	26.9	8	29	2
Entre 20-40 años	48	53.9	16	29	6
Entre 40-60 años	14	15	7	25	3

SEXO Y HEMORRAGIA

TABLA N° 2

SEXO	CASOS	%	HEMORRAGIAS	%	MORTALIDAD
Mujeres	13	15	3	23	1
Varones	76	85	29	38	11

Tabla No. 3

HEMORRAGIA Y PRECOCIDAD EN TERAPIA

Ingresan sin hemorragia: 2
Ingresan con hemorragia: 29

La presentan en el Servicio: 2
Presentan otra en el Servicio: 7

Todos los casos fueron inyectados al ingreso con suero polivalente. Un caso que ingresó después de dos horas de mordido no presentó hemorragia.

Tabla No. 4

TIEMPO DE LAS HEMORRAGIAS

Entre 2-6 horas de mordido	12
Entre 6-12 horas de mordido	10
Entre 12-24 horas de mordido	6
Entre 24-48 horas de mordido	4

Después de 72 horas no se vió inicio de hemorragias.

INCIDENCIA DE EDEMA Y HEMORRAGIA

† (en el sitio)
 †† (regional)
 ††† (todo el miembro)

TABLA N° 5

EDEMAS			HEMORRAGIAS		
INTENSIDAD	N°	%	N° CASOS	%	MUERTES
†	26	29	4	15	1
††	22	24	12	54	4
†††	26	29	14	55	5

SITIO DE MORDEDURA Y HEMORRAGIA

TABLA N° 6

SITIO	N° CASOS	HEMORRAGIAS	%	MUERTES
Mano	13	5	38	3
Pie	49	21	43	7
Pierna	17	5	29	1
Otros sitios	10	2	20	1

Tabla No. 7

SITIO DE LA HEMORRAGIA

Gingivorragias	10
Espujo hemoptoico	5
Equimosis general	5
Hematemesis	10
Hematuria macroscópica	4
Equimosis en sitio	1
Epistaxis	5
Equimosis en otra zona	2

TABLA N° 8

TIPO	SINTOMATOLOGIA	T de COAGULACION	T de SANGRIA	RETRACCION	LAZO	CONSUMO DE PROTROMBINA
BOTHROPS MAPANARE)	Equimosis bucales Gingivorragias Hematemesis	INCOAGULABLE	1 min		Negativo	
BOTHROPS RABO AMARILLO)	Ninguna	8 minutos	1 min	+++	Negativo	52 segundos
BOTHROPS MAPANARE)	Espustos hemoptoicos Equimosis en brazo y pierna	° 10 minutos	Mas de 10 min	+++	++	12 segundos
BOTHROPS MAPANARE)	Equimosis en abdomen Hematuria	14 minutos	Mas de 10 min	+++	++	Más de 1 min.
LACHESIS MUTA MACAUREL)	Gingivorragias Epistaxis	° 30 minutos	3 min		Negativo	Más de 1 min.
BOTHROPS MAPANARE)	Gingivorragias	INCOAGULABLE	3 1/2 min		Negativo	
BOTHROPS TERCIOPELO)	Epistaxis Gingivorragia	INCOAGULABLE	6 min.		Negativo	
BOTHROPS MAPANARE)	Epistaxis Equimosis en abdomen y brazo	7 minutos	1 min.	+++	Negativo	Mas de 1 min
LACHESIS MUTA MACAUREL)	Gingivorragia Hematemesis	INCOAGULABLE	3 min.		Negativo	

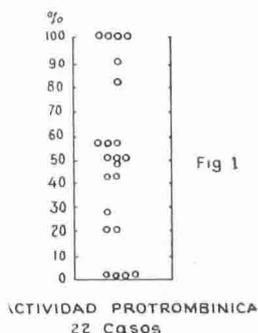
° Coagulo pequeño y fragil

TABLA N° 9

PLAQUETAS	ACT PROTROMBINICA	FACTOR V	FACTOR VII	FIBRINA	LISINAS	A CIRCULANTE	GENERACION	
							TROMBINA	TROMBOPLASTINA
206 000	0 %		C = 34 seg P = 36 seg	18.3 mg.			Deficiente	
192 000	100 %	C = 20 seg P = 20 seg	C = 31 seg P = 27 seg	172 mg.	Normal		Normal	Normal
72 000	26 %	C = 23 seg P = 40 seg	C = 33 seg P = 33 seg	51.8 mg.	Aumentada		Deficiente	Normal
237 000	44 %	C = 23 seg P = 33 seg	C = 37 seg P = 39 seg	275 mg.	Normal		Normal	Normal
168 000	43 %			81 mg.				
185 000	0 %	C = 23 seg. P = 23 seg	C = 34 seg. P = 35 seg	30.6 mg.	Normal	Negativo	Deficiente	
247 000	43 %	C = 22 seg P = 32 seg	C = 31 seg. P = 32 seg	37.5 mg.	Normal	Negativo	Deficiente	
194 000	81 %	C = 21 seg P = 21 seg	C = 37 seg P = 39 seg	128 mg.				Normal
167 000	0 %			67 mg.	Normal	Positivo		

Tiempo de coagulación. En 1, 6, 7 y 9, incoagulable. En 5, muy alargado en 30 minutos; el coágulo en este último, así como en 4, era pequeño y frágil. El único paciente que acusó trombocitopenia (Nº 3), tenía sangría alargada, lazo positivo y consumo de protrombina acordado, como suele verse en las plaquetopenias. Estas pruebas fueron negativas en el resto, excepto el 4, que tenía lazo positivo y sangría alargada, sin otra anomalía. La retracción eficiente del 3 es explicable en base de su fibrinopenia.

Actividad protrombínica. En la serie de casos no vistos en el Servicio, se efectuaron muy pocos estudios de coagulación, en algunos de ellos apenas se practicó un Tiempo de protrombina. Sumamos éstos a los 9 propósitos, con un total de 22 y cuyos resultados fueron:



Nueve acusaron una actividad entre 40 y 60%. Seis superaban una actividad de 80%. Cuatro no coagularon al efectuar el test, en tres era explicable puesto que había una intensa fibrinopenia; el cuarto, perteneciente a la serie general, no se le dosificó el fibrinógeno.

Fibrinógeno. El dato de mayor interés y probablemente el primer factor causante de hemorragias en los casos estudiados, fue el de una importante fibrinopenia, motivo de la incoagulabilidad o prolongación del tiempo de coagulación. La fibrinopenia fue apreciada en seis de los nueve afectos; en otro, los valores del dosaje no llegaron a 150 mg. En los dos restantes, el fibrinógeno estaba en límites normales y en todo el estudio intrínseco no se encontró ninguna alteración, a pesar de que uno de ellos sangraba antes de efectuarse los exámenes (Nº 2).

Los que presentaron fibrinopenia severa, fueron tratados enérgicamente con sangre y plasma recién extraído, además de las dosis habituales de suero polivalente indicado en casos graves.

En uno solo (Nº 7), no se logró elevar los niveles a más de 37 mg. y muere a las pocas horas de su ingreso. Dos pacientes recibieron adicionalmente, ACTH, 80 U diarias (Nos. 3 y 9). Los cinco sobrevivientes alcanzaron los límites considerados como normales dentro de las 72 horas.

Fibrinolisinis. Un solo paciente acusó actividad fibrinolítica intensa. Por lo complejo transcribimos un resumen: M. B. J. (Nº 3), joven de 22 años, con seis meses de embarazo. Es mordida el 1-9-59 a las 4 p. m. en el pie izquierdo por un mapanare; esa noche tuvo esputos sanguinolentos y orinas encendidas; al momento, se inicia edema que no tarda en extenderse a todo el miembro. En la madrugada siguiente del acci-

dente, nota equimosis en abdomen y brazo, apreciándolos luego en tórax, muslos y antebrazo.

Al examen se encontró: joven embarazada en condiciones regulares. Había edema extenso que cubría casi todo el miembro afecto, palidez intensa, ictericia franca. Se constata la equimosis anotada anteriormente.

Los exámenes demostraron signos de hemólisis intravascular:

Hemoglobina plasmática: 89 mg. (Normal, hasta 5 mg.).

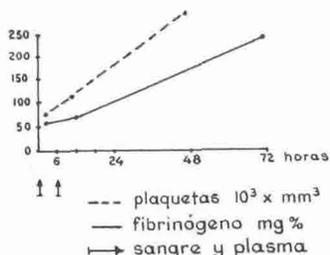
Esferocitos: ++. Reticulocitos: 7.2%.

Bilirrubina total: 4.4 mg. Bilirrubina indirecta: 4 mg.

Además se encontró: a. Trombocitopenia (único caso. Tabla 9).

b. Actividad fibrinolítica intensa.

Fig. 2



Curso: Se inyectó 60 cc de suero polivalente, 500 cc de sangre y 250 cc de plasma. Ambos se repiten a las 6 horas. ACTH: 40 U c/12 horas. Al inicio: plaquetas, 72.000 $\times \text{mm}^3$, fibrinógeno, 51 mg. A las 12 horas había 120.000 plaquetas y 65 mg. de fibrinógeno. A las 48 horas: 350.000 plaquetas y a las 72 horas: 212 mg. de fibrinógeno.

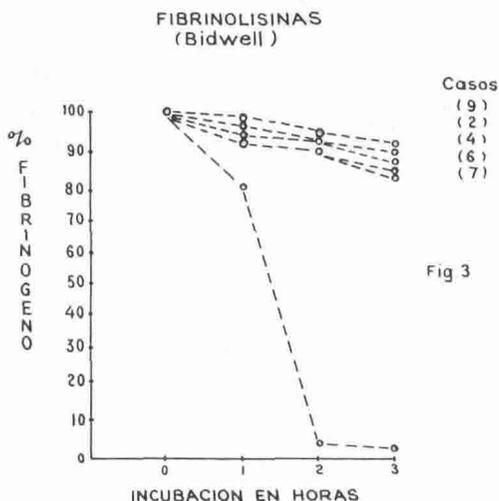


Fig 3

En 1957, Krevans, Jackson y Conley (6), describen trastornos hemorrágicos en accidentes hemolíticos transfusionales; en algunos demostraron

afibrinogenemia, hipoprotrombinemia, trombocitopenia y en ocasiones, aumento de fibrinolisin. En el caso comentado, se encontraron signos de hemólisis y todo el complejo deficitario visto en accidentes hemolíticos transfusionales. Esto nos lleva de la mano a pensar, que la hemólisis intravascular haya desencadenado las manifestaciones hemorrágicas. Ya es conocido que la destrucción eritrocítica puede iniciar una actividad coagulante al inicio, que consume varios factores, y en una etapa secundaria, lleva a la incoagulabilidad por déficit de aquellos factores. Como en un solo paciente se observó destrucción eritrocítica intensa, para detectarla por los medios rutinarios, no apoya que éste sea el mecanismo habitual productor de hipofibrinogenemia en los casos vistos. El mismo razonamiento es valedero para no aceptar que la hipofibrinogenemia es producida sistemáticamente en todos los casos por un aumento de las fibrinolisin, ya que éste fue ostensible solo en un caso, aún cuando es de aceptación general la presencia de una enzima proteolítica con acción fibrinolítica en el veneno de serpiente (9.14).

Actividad acelerante de la coagulación. En un paciente se observó una actividad trombínica en su plasma. Niña de 13 años, que ingresa a las pocas horas de haber sido mordida por un mapanare (Nº 6); en la admisión se apreció intenso edema en muslo y pierna derechos; mas tarde hizo profusa gingivorragia. Se confirmó fibrinopenia severa y como hallazgo notable, una actividad trombínica de su plasma: 0.4 cc de plasma normal + 0.1 cc de plasma del paciente, coagulaba en 26 segundos. Repetido a las 6 horas, daba un tiempo de 89 seg. A las 24 horas, fue negativo como se espera en un normal.

La actividad acelerante se puso también de manifiesto, practicando un test de tolerancia a la heparina in vitro, que resultó acortado.

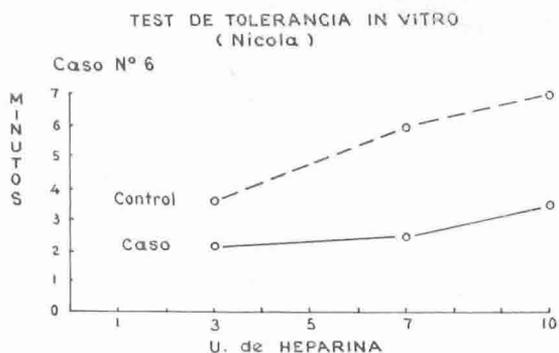


Fig. 4

Como se citó anteriormente (2), esta actividad acelerante ha sido comprobada in vitro en ciertas víboras, aprovechándose esta circunstancia para usarlo como tal en la práctica. En el presente caso es difícil valorar hasta dónde ejerció la ponzoña un efecto directo o bien lo hizo a través de irrupción de tejido necrótico que tiene acción trombolástica.

Actividad anticoagulante en circulación. En un solo caso se observó actividad anticoagulante (Nº 9).

J. A. B., 27 años. Mordido por un macaurel en el tendón aquiliano izquierdo. A las dos horas, presenta gingivorragia y hematemesis. Una hora después se le inyectan 30 cc de suero polivalente. A las 24 horas es estudiado, no había hemorragias en ese momento.

El estudio efectuado, que incluía tiempo de coagulación, recalcificación, protrombina, factor V y VII, eran incoagulables, excepto al incluir trombina para dosificar fibrinógeno, realizando un coágulo pequeño. Controles subsiguientes demostraron que estas anomalías eran debidas a un anticoagulante circulante.

Fig. 5

TUBOS	PLASMA NORMAL \neq	PLASMA PACIENTE \neq	CALCIO	T. de COAGULACIÓN
1	0.25		0.25	2 min.
2	0.20	0.05	0.25	3 min
3	0.15	0.10	0.25	3 min 50 seg.
4	0.10	0.15	0.25	8 min.
5	0.05	0.20	0.25	INCOAGULABLE
6	0.	0.25	0.25	INCOAGULABLE

Como el dosaje de fibrinógeno era de 67 mg., el plasma del paciente se enriqueció con parenógeno. Se indicó ACTH, 80 U. 24 horas después se comprueba en sangre nativa, la actividad anticoagulante.

Fig. 6

TUBO	SUERO FISIOLÓGICO	PLASMA DE PACIENTE	SANGRE NORMAL	T. de COAGULACIÓN
1	0.1		0.9	4 min.
2		0.1	0.9	5 min. 30 seg.
3		0.2	0.8	INCOAGULABLE
4		0.3	0.7	INCOAGULABLE

El tiempo de protrombina, ni factor V, fueron corregidos con adición de plasma normal. La siguiente prueba demostró que el anticuerpo era de tipo antitromboplastínico:

0.5 cc de tromboplastina + 0.5 cc de plasma del paciente. Se incubó a los 5, 10, 15 y 20 minutos. En los tiempos indicados se toma 0.1 cc de plasma normal + 0.1 cc de mezcla incubada + 0.1 cc de calcio.

Incubación

5 min.
10 min.
15 min.
20 min.

Coagulación

50 seg.
60 seg.
INCOAGULABLE
INCOAGULABLE

Este fenómeno, no descrito en casos clínicos fue puesto de manifiesto en estudios in vitro con veneno de Xantina Palestina (4).

El test de generación de tromboplastina fue normal en los casos donde se practicó. Como se usó cefalina en vez de plaquetas (Bell-Alton), se deduce que los factores plasmáticos de la tromboplastina no se alteraron. Existía un déficit moderado de factor V; no creemos que haya sido tan intenso para entorpecer la generación.

GENERACION DE TROMBOPLASTINA
(Biggs)

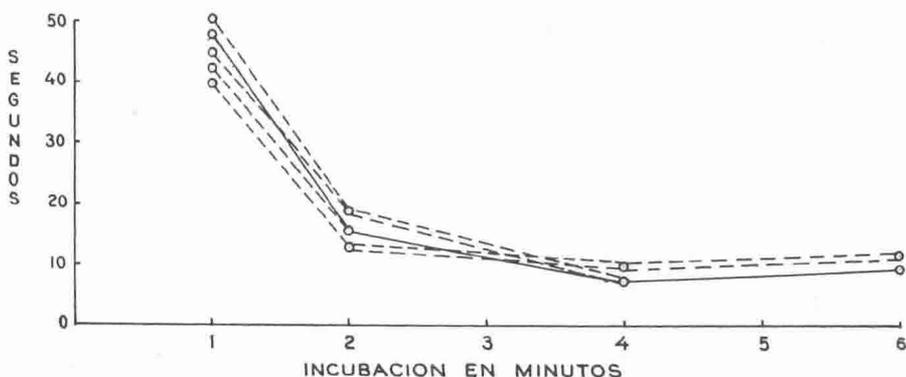


Fig. 7

Un hecho que se vió a menudo, fue la pobre formación de trombina. En dos de ellos, los anticuerpos circulantes fueron negativos. Es posible que haya tenido más influencia la disminución del complejo protrombínico, que una hipotética actividad antitrombínica no demostrada.

GENERACION DE TROMBINA.
(Mac Farlane - Biggs)

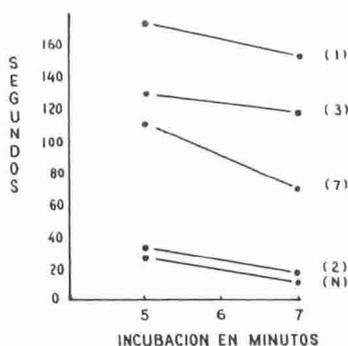


Fig. 8

RESUMEN.—Revisamos 89 historias de mordidos por serpientes, donde se demostró hemorragias en un 35.9% en casos todos hospitalizados.

Damos a conocer por primera vez las alteraciones en coagulación que ocurren en accidentes ofídicos. Destacamos que las hemorragias en estos

casos es debido a trastornos profundos en el mecanismo de la coagulación, siendo el principal de ellos, una fibrinopenia acentuada, alrededor de los cuales existen otros déficit menores (protrombina, factor V).

Hacemos hincapié en que la reposición de estos elementos (se usó plasma y sangre por no disponer de fibrinógeno comercial), constituye una medida salvadora que debería aplicarse en los casos de accidentes ofídicos hemorrágicos. Seguimos el curso de pacientes graves, con intensas hemorragias, viendo que las alzas de fibrinógeno iban aparejadas a la restitución clínica.

Aún cuando en un caso se observó actividad trombínica y en otro aumento de fibrinolisinias, es difícil explicar con mecanismos simples y aislados, la patogenia de los trastornos hemorrágicos, ya que en los mordidos de serpientes, se conjugan una serie de factores que justifican la aparición de trastornos diversos en el mecanismo de coagulación.

1. Enzimas de tipo proteasa y coagulasa en la ponzoña.
2. Factores condicionantes productores de fibrinolisinias.
 - a. Shock.
 - b. Irrupción en la circulación de tejido necrótico.
 - c. Hemólisis intravascular.
3. Consumo de fibrinógeno y otros factores por coagulación intravascular.
 - a. Trombosis locales en el sitio de la mordedura.
 - b. Irrupción de productos tisulares con actividad tromboplastínica o trombínica tanto de la zona necrótica, como del estroma proveniente de la hemólisis.

La aparición de anticuerpos circulantes, como lo demostramos en un caso, puede ocasionalmente, provocar los efectos hemorrágicos que se ven en estos accidentes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Avi-Dor, J.; Condrea, E. Enzymatic production in human plasma of a factor inducing spherocity in erythrocytes, caused by viper a palestinae venom. Rev. Franc. Etudes Clin. Biol. 5:819, 21-2, 60.
- 2.—Baserjee, Devi A.; Sarkan, N. Isolation and purification of a coagulant from snake venom of the species bothrops jararaca and the study of its properties. Thromb. Diath. Haemorr. 5:296-303. 1960.
- 3.—Biggs, R. and Macfarlane, R. G. Human Blood Coagulation and its Disorders. Blackwell. Pu. Sc. 1957.
- 4.—De Vries, A.; Gitter, S. The action of Xanthina Palestina Venom on blood coagulation in vitro. Brit. J. Haematol. III: 379-386. 1957.
- 5.—Eagle, H. J. Exp. Med. 65, 613. 1937.
- 6.—Krevacs, J.; Jackson, C. The nature of the hemorrhagic disorders accompanying hemolytic transfusion in man. Blood. XII: 834-41. 1957.
- 7.—Klobusitzki De de: Coagulant and anticoagulants agents in snake venoms. Amer. J. Med. Sci. 242:107-23. 1961.

- 8.—Kornalik, F. On blood coagulation activity of several reptile toxins. *Nau nyn Schmiedeberg Arch. Exp. Path.* 240: 72-8. 1960.
 - 9.—Master, R. W. P. and S. Srinivasa Rao. Identification of enzymes and toxins in venoms of indian cobra and Russell's viper after starch gel electrophoresis.
 - 10.—Mila de la Roca; Méndez Escalante, J. Estudios de ofidiología venezolana. Intoxicación ofídica causada por una tigra. *Car. Med.* II: 445-453. 1935.
 - 11.—Nicola de Pietro. Diagnósticos de los defectos de coagulación. *Edit. Cient. Med.* 1955.
 - 12.—Pifano, C. F. Serpientes venenosas venezolanas. Clínica del emponzoñamiento ofídico. *Pub. de la Asoc. Med. Yaracuy.* 1938.
 - 13.—Pifano, C. F. Contribución al estudio de la campaña anti-ofídica en Venezuela. *Bol. M. S. A. S.* I. 137:143. 1936.
 - 14.—Rosenfeld, G.; Hampe, O. C.; Kellen, E. M. Coagulant and Fibrinolytic activity of animal venoms; determination of coagulant and fibrinolytic index of different species. *Mens. Inst. Butantan.* 29: 145-163. 1959.
-

J. Hugo Bruno Selye.

Revolucionó la patología al descubrir que el organismo tiene una defensa unificada contra las infecciones, dolor, fatiga y otras agresiones. Después de investigaciones durante quince años demostró que muchas enfermedades del riñón, corazón y articulaciones, entre otras, son debidas al trastorno hormonal determinado por la acción de un sufrimiento prolongado. Nació en Viena y estudió en Praga, París y Roma. Luego se trasladó a América, Canadá, a la Universidad de Mc Gill.