

REVISIONES TERAPEUTICAS

COMPLICACIONES DE LA MEDICACION ALCALINA EN EL ULCUS

I.—LA ALCALOSIS AGUDA.

J. BOSCH HERNÁNDEZ.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.

Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Servicio B de Aparato Digestivo.

Constituyen los alcalinos una de las medicaciones que con más frecuencia usa el gastroenterólogo. Domina la idea de que se trata de una terapéutica inofensiva, a pesar de que ya en el primer cuarto de este siglo y, por segunda vez, desde hace seis años, han aparecido una serie de publicaciones sobre sus complicaciones. Por estas razones, juzgamos conveniente una revisión sobre este tema.

Para una exposición ordenada, examinamos por separado las complicaciones de la alcaliterapia intensiva de aquellas otras que aparecen en ocasiones en el tratamiento prolongado con alcalinos.

A) El término "alcalosis" fué usado por primera vez por FISCHLER, refiriéndose a los síntomas que presentaban los animales con fistula de Eck, y que atribuyó a una desproporción entre los radicales ácidos y básicos del cuerpo, con predominio de éstos. En 1912 SELLARDS, y en 1917 PALMER y VAN SLYKE, señalaron la posibilidad de que por la ingestión de alcalinos se pudiera producir una alcalosis; el propio SIPPY, con la pauta terapéutica del úlcus que lleva su nombre, observó ciertos síntomas "tóxicos" en algunos de sus pacientes, aunque los estudios de la química sanguínea por él realizados fueron prácticamente normales. La primera observación sobre el efecto tóxico comprobado de la cura de Sippy fué hecha por HARDT y RIVERS en 1922, aunque anteriormente HOWLAND y MARIOT, y también GRANT, habían descrito manifestaciones tóxicas por la administración intravenosa y oral de bicarbonato sódico, respectivamente. En años posteriores aparecieron las publicaciones de ELLIS, GATEWOOD y cols., S. JORDAN, OAKLEY, KIRSNER y PALMER, entre otras. COPE hizo en 1936 una buena revisión del problema, así como HOUGHTON, VENABLES y LLOYD.

B) La mayoría, aunque no todos, de los casos de alcalosis en ulcerosos han aparecido en pacientes sometidos a la cura de Sippy, y ésta ha sido una de las causas del descrédito en que ha caído el proceder terapéutico citado. SIPPY atribuyó la cronicidad de la úlcera a la acción corrosiva del jugo gástrico y preconizó la administración de leche y alcalinos en tomas horarias y durante semanas. Primero administró una mezcla de bicarbonato sódico, subcarbonato de bismuto y óxido de magnesio, en cantidades suficientes para controlar la acidez gástrica, y después utilizó el carbonato cálcico en lugar del bicarbonato sódico, pues con éste a veces los pacientes desarrollaban edemas. A estas medidas añadió

el aspiración del contenido gástrico en caso de que no se lograra con ello neutralizar el jugo gástrico. Como demostraron los estudios de JORDAN, en aproximadamente mitad de los casos tratados así se producía en los primeros días un aumento de la reserva alcalina del plasma y de la calcemia, y una disminución de los cloruros, alteraciones que se recuperaban, a pesar de la continuación del tratamiento, en las tres primeras semanas en la mayoría de los casos. Pero en una proporción variable (4 por 100, según JORDAN; 10 por 100, KIRSNER y PALMER; 18 por 100, JEGHERS y LERNER) estas modificaciones químicas no remiten y aparecen una serie de síntomas que pasamos a describir.

C) Clínicamente, los *síntomas* aparecen entre el cuarto y el décimo día después de comenzado el tratamiento, lo más frecuentemente; pero pueden notarse ya el primer día, o ser necesario el transcurso de dos o tres semanas. Generalmente el primer síntoma es la repugnancia por la leche, que les sabe mal, molestia que precede en tres o cuatro días a las demás. A veces se presenta simultáneamente sequedad de boca y garganta, estreñimiento, y sobre todo cefaleas, que al principio pueden limitarse a sensación de tensión en la nuca o región occipital, y que se suelen extender a la parietal o frontal. Se hace más severa al empeorar el cuadro clínico y es el último síntoma en desaparecer.

Con el aumento de la repugnancia a la leche aparecen náuseas y vómitos. Es usual el vértigo y sensación de cabeza pesada con los movimientos. Síntoma común es el dolor en los músculos y articulaciones, que semejan a los de la gripe; aparece astenia, que puede llegar a postrar al enfermo. La respiración se hace lenta y el pulso acelerado; hay rubor facial y sudoración profusa. El paciente descansa en cama relajado, apático y muy somnoliento. En otras ocasiones, las alteraciones mentales son de tipo agresivo; si las manifestaciones son muy intensas, puede llegar al coma. A la exploración la lengua es seca y cubierta y los principales signos son los de hiperexcitabilidad neuromuscular: reflejos vivos y temblor muscular. Sin embargo, es excepcional la tetanía (HURST y cols. MCVICAR). Síntoma más raro es la incontinencia urinaria y frecuentemente hay poliuria y polidipsia (BERGER y BINGER).

A las 24-36 horas de interrumpir la medicación alcalina los síntomas desaparecen.

En sangre existe un aumento de la reserva alcalina del plasma, que en un caso de JORDAN llegó hasta 117 vol. CO, por 100 y en otro de KIRSNER a 47,4 milimoles/litro. En los primeros trabajos publicados no se midió el pH sanguíneo; los primeros en hacerlo fueron BINGER y HASTING y cols. y encontraron un aumento del pH hasta 7,55, y un año más tarde (1924), KAST y MYERS y cols. lo ven subir hasta 7,6. Aproximadamente, la mitad de los pacientes presentan alcalosis descompensada (GATEWOOD). Como ya señaló EISELE, no hay relación entre la intensidad de la alcalosis y la presentación de los síntomas, e incluso puede existir alcalosis sin

síntomas; en general, éstos se presentan cuando la reserva alcalina del plasma pasa de 70 vol. por 100.

La base total del plasma no se altera según KIRSNER y PALMER, y también KIEFER. La alcalosis se asocia a disminución de los cloruros séricos, cosa que PETERS y VAN SLYKE explican porque la base total del plasma se mantiene a nivel constante. Está formada casi exclusivamente por cloruros y bicarbonatos y la alteración de uno de estos iones causa una alteración compensatoria e inversa en el otro. Los niveles séricos de Ca y P han sido estudiados por numerosos autores (COOKE y COPE); las investigaciones demuestran que en muchos o quizás en todos los pacientes existe en algún momento un aumento del Ca, P o de los dos, que es pasajero y reversible, y esto explica probablemente la variabilidad de las cifras publicadas. El K está disminuido a veces.

Suele existir asimismo un aumento del N residual sin relación con la gravedad de la alcalosis. Se eleva el contenido de urea, creatinina, sulfatos y fosfatos inorgánicos. Todas estas alteraciones ceden al desaparecer la alcalosis. Adelantemos que pueden resumirse en dos grandes grupos: las que dependen del desarrollo de la alcalosis (aumento del pH y reserva alcalina, descenso de los cloruros) y las que se originan por afectación de la función renal (elevación de la urea, creatinina, sulfatos y fosfatos inorgánicos).

En orina es común la presencia de albúmina y cíndros, y en el sedimento, además, leucocitos y hematíes. La densidad suele ser baja de manera constante. Estas alteraciones no aparecen siempre y algunos autores la han observado raramente. La orina es raramente ácida, lo que en otros tipos de alcalosis no es excepcional (BROWN, GAMBLE y Ross), y cuando tal ocurre indica lesión renal severa. La excreción de fenolsulfoftaleína está disminuida, así como los clearances de urea, inulina, creatinina, fosfato, sodio y calcio ultrafiltrable (McCANCE y WIDDOWSON), y también los de manitol y ácido paraaminohipúrico, así como la capacidad excretoria tubular máxima de dicho ácido. Esto sugiere una reducción de la velocidad de filtración glomerular, flujo plasmático efectivo y capacidad tubular máxima excretoria. También estos datos patológicos por parte del riñón mejoran, y a veces desaparecen, al hacerlo la alcalosis. Según McCANCE y WIDDOWSON, la alteración fundamental es el descenso de filtración glomerular.

La secreción clorhídrica gástrica es generalmente alta al comienzo de la alcalosis; después desaparece el CIH (GATEWOOD) y al corregirse la alcalosis la secreción ácida tarda en aparecer y hacerse normal hasta tres meses. Según KIRSNER, los cloruros del LCR disminuyen también, como sucede con los sanguíneos.

D) En lo referente a la patogenia de este síndrome, existen muchos puntos oscuros. Es indudable que el factor desencadenante es la ingestión de alcalinos. En general, y como decíamos al principio, el cuadro está en relación con la ingestión de la mezcla alcalina de SIPPY, pero también se han publicado casos producidos por la ingestión de otros alcalinos e incluso por el uso de polvos efervescentes como remedio casero (MURRAY y STEELE, BERGER y BINGER, WILDMANN, etc.); en estos casos pueden transcurrir incluso meses antes que los síntomas se desarrolle. Al parecer el síndrome aparece más precoz y frecuentemente con el uso de bicar-

bonato que con la creta u óxido magnésico, y es curioso que a pesar de que los polvos originales de SIPPY contenían CO_2HNa y CO_2Ca , los efectos sistemáticos del álcali fueron atribuidos al bicarbonato, muy soluble, y la influencia de la creta en el balance electrolítico recibió sólo atención ocasional. Se presumió originariamente que este alcalino no tenía efectos sistemáticos, o eran muy pequeños (VENHARDT y GRANDALL, McGEE y MARTIN y colaboradores), hasta que WILDMANN, COOKE, COPE, ELLIS y KIRSNER y cols., describieron la alcalosis en el tratamiento con creta.

Tiene importancia también el tiempo de tratamiento: cuanto más largo, más probabilidad de aparición de la alcalosis. Y, finalmente, es necesaria una ingestión grande de alcalinos: entre 15 y 48 gramos de creta en los casos de KIRSNER y 30 gr. de mezcla de Sippy en los casos de HARDT y RIVERS (dosis de ingestión por día). Esta es posiblemente la explicación de que prácticamente todos los casos que desarrollan el síndrome sean ulcerosos duodenales, en los que es necesario una dosis mayor de alcalinos por ser sus molestias más persistentes y la acidez mayor y más difícilmente controlable. Sin embargo, el hecho de que sólo un número pequeño de los enfermos sometidos a tratamiento desarrollen la alcalosis, y además que no exista relación entre la cantidad de alcalinos ingeridos y la presentación del cuadro (no lo hizo en pacientes que ingerieron 48 gr. de creta durante 42 días y sí en otros que tomaron 15 gr. durante cuatro días entre los casos de KIRSNER, por ejemplo), nos demuestra que es necesaria la coexistencia de otro u otros factores.

La importancia en el mecanismo de producción de los alcalinos absorbibles surge del hecho de que la alcalosis jamás se presenta cuando se usan alcalinos no absorbibles. Los absorbibles parecen actuar de varias formas; PETERS sugiere que parte del CO_2H^+ se absorbe y perturba el equilibrio ácido-base: aunque los valores de base total del plasma no exceden los límites normales (150-160 mEq/l) esta posibilidad debe ser considerada. COOKE piensa que las sales insolubles pueden "fijar" el jugo gástrico y con ello prevenir la neutralización normal de la secreción intestinal alcalina y hacer capaz de absorción a una cantidad aumentada de base: no existe evidencia de ello.

Como dijimos más arriba, una parte de las investigaciones bioquímicas pueden referirse a la posible existencia de insuficiencia renal: esto nos obliga a referirnos a la posible intervención del riñón en la génesis del síndrome. Para muchos autores la existencia de una lesión renal previa es necesaria para que el cuadro se presente y sería la explicación de que sólo se desarrolle en algunos de los pacientes tratados, que serían precisamente aquellos en los que preexistiera una insuficiencia renal. Se sabe de antiguo que en la misma no son bien tolerados los alcalinos, y que el equilibrio ácido-base se afecta más fácilmente por la ingestión de ácidos o bases. PALMER y HENDERSON administraron a una serie de personas 4 gr. de bicarbonato y examinaron el pH urinario a intervalos de 1-2 horas; en los normales existe un aumento máximo del mismo a la hora, en unos pocos el aumento era más tardío y en los demás no se elevaba: éstos eran enfermos nefríticos. Algunos tuvieron que ingerir hasta 12 gramos antes de que se notara un cambio del pH urinario. SELLARDS, y más tarde PALMER y VAN SLYKE, vieron que en los individuos normales la ingestión de 5-10 gr. de bicarbonato hacia a la orina al-

calina y subía la reserva alcalina a 71 vol. CO₂ por 100; la mayoría de las orinas patológicas examinadas no se hicieron alcalinas aunque subiera mucho la reserva alcalina del plasma. PALMER, SALVERSEN y colaboradores comprobaron que si la urea estaba aumentada era necesaria una cantidad mayor de bicarbonato para que la orina se hiciera alcalina, lo que explican por la afectación de la función del riñón sobre el equilibrio ácido-base; no encontraron relación entre esta función y la excreción de fenolsulfoftaleína ni la cifra de urea. Así, pues, la alcalosis es más fácil de producir cuando existe lesión renal previa y la aparición de alcalosis en el curso del tratamiento por alcalinos debe hacer sospechar la insuficiencia renal. En efecto, WILKINSON y JORDAN, KIRSNER y PALMER y otros muchos pudieron demostrar la existencia de insuficiencia renal en muchos pacientes que después desarrollaron alcalosis; se ha venido señalando también la mayor frecuencia de la misma en personas con hipertensión y nefritis (JORDAN y KIEFER, SHATTUCK, WAY y MUNTWYLER) y quizás sea ésta la explicación de que también sea más frecuente en los ulcerosos de edad por encima de cuarenta años.

Aunque todo esto es indudable, no puede explicar la alcalosis en pacientes sin enfermedad renal previa (NICOL, GATEWOOD, WILDMAN, COOKE, COPE, JORDAN y KIEFER) el aumento de tolerancia a los alcalinos observado en algunos casos sin mejoría de la función renal (KIEFER) o la ausencia de alcalosis en pacientes con enfermedad renal comprobada. Como los riñones en la alcalosis experimental prolongada no exhiben alteraciones histológicas, y por ser además reversible la azotemia al cesar la alcaloterapia, es necesario aceptar que las alteraciones funcionales del riñón durante la alcalosis, más arriba descritas, dependen de factores prerreales. Ya HARDT y RIVERS, y más tarde ELLIS y VENABLES, TILLESTON y cols., BROWN y EUSTERMANN, TUCKER y otros, sugirieron que la alcalosis prolongada puede lesionar el riñón. En las ratas se ha demostrado que la alimentación con alcalinos puede seguirse de hematurias, aunque en la autopsia el riñón sea normal: con frecuencia se desarrolla una hidronefrosis (ADDIS).

HADEN y ORR fueron los primeros que demostraron que la alcalosis se corrige con la administración de ClNa, y KIRSNER y PALMER lo pudieron comprobar aunque se continuaran administrando alcalinos. En estos enfermos existe, como ya hemos citado, una disminución de cloruros en el plasma. Existen razones para suponer que nos enfrentamos a una hipocloremia primaria. La cura de Sippy tiende a producir en algunos pacientes hipocloremia, pues la ingestión diaria de ClNa en ellos es por término medio 2,33 gr. frente a 10-12 normales. Además pueden perderse cloruros por vómitos, y en la aspiración del contenido gástrico, una de las rutinas en el programa de SIPPY: de esta manera pueden perderse diariamente algunos centenares de miligramos de cloruro. Por otra parte, KIEFER atribuye la mayor frecuencia de alcalosis cuando existe hiposecreción gástrica a la pérdida de cloruros resultante de la excreción aumentada de Na. Otra es que la creta pueda eliminar grandes cantidades de cloro del jugo gástrico por no poder reabsorberse al combinarse con el Ca. BINGER y GOLDSCHMIDT han visto que el lactato de cal en concentraciones progresivas, primero acelera y luego inhibe la absorción de Cl de una solución de ClNa en el intestino. KIRSNER demostró que el contenido en cloru-

ros de las heces aumentaba después de la ingestión de creta.

Es probable, empero, que la pérdida de cloruros sea sólo un factor contributorio, puesto que la alcalosis no se desarrolla en todos los casos de la cura de Sippy aunque bajen los cloruros. Las diferencias pueden referirse a variaciones en la secreción gástrica, en la ingestión de sal, reserva salina del cuerpo y variaciones del volumen plasmático antes del tratamiento. La mejoría de la función renal (McCANCE y WIDDOWSON, KIRSNER y PALMER, etcétera)—que se hace más rápidamente si al mismo tiempo se interrumpe la administración de alcalinos—con el ClNa, se explica porque el volumen de líquido extracelular no puede ser mantenido sin cantidades normales de ClNa, y por ello la pérdida de estos iones se acompaña invariablemente de una disminución del mismo o deshidratación (GAMBLE): en las investigaciones de McCANCE en la deficiencia salina humana experimental comprobó una disminución del 28-38 por 100 del volumen de líquidos corporales.

La deshidratación puede existir en los pacientes con alcalosis aun cuando el agua total del organismo no se altere, porque el líquido intracelular puede aumentar a expensas del extracelular (McCANCE y DARROW). La función renal suele disminuir en la deshidratación (GAMBLE). McCANCE y WIDDOWSON observaron un descenso de los clearances de creatinina, glucosa, inulina y urea, y BURNETT y colaboradores los de manitol, ácido paraaminohipúrico y capacidad excretaria tubular máxima del mismo, demostrándose así una reducción marcada de la velocidad de filtración glomerular, flujo plasmático efectivo y capacidad tubular excretaria máxima durante los períodos de alcalosis. Estas alteraciones dependen de varios factores: aumento de la presión coloidosmótica, de la viscosidad sanguínea y reducción en el número de glomérulos activos (debido al descenso de volumen sanguíneo) y de la velocidad circulatoria (FISHBERG). De hecho, GOMORI y colaboradores han demostrado una reducción de la velocidad de circulación y un descenso de la presión de filtración en condiciones similares. Además, puesto que la función tubular renal mejora cuando la concentración de electrolitos se hace normal, es posible también que una disminuida eficiencia tubular sea en parte responsable de este síndrome. Indica también la importancia de la deshidratación que la alcalosis aguda puede producirse experimentalmente sin alteraciones de los clearances de urea y creatinina cuando se tiene cuidado de evitar la deplección de líquido (KIRSNER y ALPERT).

La urea sanguínea aumentada no indica fracaso renal solamente, sino también catabolismo proteico aumentado durante la deshidratación. A través de la pérdida de cloruros podría explicarse que los pacientes con hematemesis y melenas repetidas sean particularmente propensos a la alcalosis (BOCKUS y BANCK, JORDAN y KIEFER). La importancia de la deshidratación se revela también por las experiencias de NICOL, que vió que solamente en los casos en que existía, aparecían albúmina y cilindros en la orina, que desaparecían al rehidratar al enfermo. Según BURNETT y SHAPIRO y cols., estos trastornos metabólicos y funcionales del riñón consecutivos no son diferentes a lo que ocurre en la nefrosis de la nefrona distal, en cuyo síndrome lo incluye también SWANN.

Una vez establecida la alcalosis, puede persistir quizás en parte por la depleción de K, y también a través de la elevación parcial de CO₂. Este último

aparentemente aumenta la reabsorción renal de CO_2H^+ y favorece el nivel elevado de CO_2HNa sérico. Por otra parte, SCHWARTZ y RELMAN han visto una disminución de la función tubular y glomerular en los pacientes con depleción crónica de K que se recuperó con la administración de dicho ión. Existía al mismo tiempo una desviación del Na del espacio extra- al intracelular, con un aumento pasajero de los líquidos del espacio intracelular. Es posible, pues, que la depleción de K que se produce durante la alcalosis (por vómitos o pérdida renal, sobre todo cuando se han administrado grandes cantidades de suero) produzca una disminución suficiente del volumen de líquido extracelular para disminuir el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular.

En resumen, los hechos esenciales son: que la depresión severa de la función renal ocurre usualmente, si no invariablemente, durante los episodios de alcalosis, indiferentemente de si existe o no insuficiencia renal previa. Además, esta depresión funcional es parcialmente reversible, aunque tarde meses en recuperarse.

E) Pronóstico y complicaciones.—Los episodios de alcalosis pueden repetir, como ocurrió en 13 casos de KIRSNER con dos episodios y en cinco con tres. A veces, sin embargo, puede continuarse la alcaliterapia después de la desaparición de la alcalosis sin que ésta recidive.

Existen varios casos de muerte después del episodio agudo, casi todos en insuficiencia renal. Esto despierta la posibilidad de que la disfunción renal persista una vez desaparecida la alcalosis. Existen pocos estudios sobre este problema. Según BERGER y BINGER, COOKE, COPE, NICOL, GATEWOOD y colaboradores, WILDMANN, etc., la función renal usualmente se recupera en semanas, aunque a veces tarde meses, incluso cuando los episodios de alcalosis han sido repetidos; a veces la disfunción dura más. KIRSNER y PALMER concluyen que la lesión renal es reversible siempre, y BURNETT y SHAPIRO y colaboradores que no hay ninguna prueba definitiva de que el riñón pueda lesionarse duraderamente por la alcalosis. Como ALVING y VAN SLYKE han puesto de manifiesto, la recuperación del poder de los riñones para la concentración de orina es más tardía que la de excreción de urea. En general se admite, pues, que la lesión renal duradera depende no de la alcalosis, sino de que preexistía a ésta.

F) Como profilaxis de la alcalosis se debe comprobar siempre el estado del riñón antes de hacer una cura intensiva con alcalinos; si hay lesión renal, sólo se deben administrar éstos en pequeñas dosis o recurrir a los no absorbibles.

G) En el tratamiento de la alcalosis es necesario interrumpir la administración de alcalinos absorbibles y recurrir a los que no lo son. GREENWALD demostró que éstos se eliminaban inalterados por el intestino y no por la orina, y KANTOR que disminuyen la acidez gástrica: el fosfato magnésico terciario neutraliza (KILLIAN) tanto como el bicarbonato, a partes iguales, y el fosfato cálcico sólo 1/4 de

aquél. La neutralización es completa con éste a los quince minutos y con el fosfato magnésico en dos horas. Con ellos no se produce alteración de la urea, excreción de fenolftaleína, cloruros ni reserva alcalina del plasma, aunque según KANTOR no actúan tan eficazmente sobre las molestias como los absorbibles.

KIRSNER y PALMER recomiendan el ClNa a dosis de 3-15 gr. diarios, con lo que ven recuperarse a los enfermos en 3-14 días, a pesar de continuar con los alcalinos, aunque la restauración del equilibrio electrolítico se hace antes si se interrumpen además los álcalis. OAKLEY prescribe además suero salino al 2 por 100 y glucosado al 5 por 100 y sales acidificantes: ClNH₄, o fosfato ácido de sodio, a grandes dosis. Naturalmente, que en caso de que exista depleción de K es necesario administrarlo, oral o parenteralmente.

BIBLIOGRAFIA

1. BERGER, E. H. y BINGER, M. W.—Jour. Am. Med. Ass., 104, 1.383, 1935.
2. BINGER, C. A. L., HATING, A. B. y NEILL, J. M.—Arch. Int. Med., 31, 145, 1923.
3. BOEKUS, H. L. y BANK, J.—Med. Clin. North Am., 16, 143, 1932.
4. BURNETT, CH. H., BURROWS, B. A. y COMMONS, R. S.—Jour. Clin. Invest., 29, 169, 1950.
5. BURNETT, CH. H., BURROWS, B. A. y COMMONS, R. S.—Jour. Clin. Invest., 29, 175, 1950.
6. COPE, C. L.—Clin. Sci., 2, 237, 1936.
7. COOKE, A. M.—Quart. Jour. Med., 1, 527, 1932.
8. EISELE, C. W.—Arch. Int. Med., 63, 1.043, 1939.
9. ELLIS, A. W. M.—Quart. Jour. Med., 17, 405, 1942.
10. FISHBERG, A. M.—Hypertension and Nephritis. Lea y Febiger, 1934.
11. GAMBLE, J. L.—Bull. John Hopkins Hosp., 61, 174, 1937.
12. GATEWOOD, W. E., GABELL, O. H., MUNTWYLER, E. y MYERS, V. C.—Arch. Int. Med., 42, 79, 1928.
13. HARDT, L. L. y RIVERS, A. B.—Arch. Int. Med., 31, 11, 1923.
14. HOUGHTON, L. W., VENABLES, J. F. y LLOYD, N. L.—Guy's Hosp. Rep., 75, 149, 1925.
15. HOWARD, I. E., HOPKINS, T. R. y CONN, T. B.—Jour. Clin. Endocrinol., 13, 1, 1953.
16. JEGHERS, H. y LERNER, H. H.—New Engl. Journ. Med., 214, 1.236, 1934.
17. JORDAN, S. M.—Journ. Am. Med. Ass., 87, 1.906, 1926.
18. KANTOR, J. L.—Journ. Am. eMed. Ass., 81, 816, 1923.
19. KAST, L., MYERS, V. C. y SCHMITZ, H. W.—Journ. Am. Med. Ass., 82, 1.858, 1924.
20. KIEFER, E. D.—Am. Journ. Dig. a. Nutr., 4, 667, 1937.
21. KIRSNER, J. B. y PALMER, W. L.—Journ. Am. Med. Ass., 116, 384, 1941.
22. KIRSNER, J. B. y PALMER, W. L.—Arch. Int. Med., 78, 789, 1942.
23. KIRSNER, J. B. y KNOWLTON, K.—Journ. Clin. Invest., 30, 303, 1941.
24. MARTZ, H.—Arch. Int. Med., 65, 375, 1940.
25. McCANCE, R. A. y WIDDOWSON, E. D.—Lancet, 2, 26, 1937.
26. MUDGE, C. H. y VISLOCKY, K.—Journ. Clin. Invest., 26, 482, 1949.
27. MURRAY STEELE, J.—Journ. Am. Med. Ass., 106, 2.05, 1935.
28. NICOLI, M.—Quart. Journ. Med., 9, 1940.
29. OAKLEY, W.—Lancet, 2, 187, 1935.
30. PALMER, W. L. y VAN SLYKE, D. D.—Journ. Biol. Chem., 32, 499, 1917.
31. PETERS, J. B. y VAN SLYKE, D. D.—Quantitative Clinical Chemistry. Williams a. Wilkins Comp., 1931. volumen 1, pág. 1.031.
32. RAFSKY, H. A., SCHWARTZ, L. y KINGER, A. W.—Jour. Am. Med. Ass., 99, 1.582, 1932.
33. SCHWARTZ, W. B. y RELMAN, A. S.—Journ. Clin. Invest., 28, 482, 1949.
34. SHATTUCK, H. F., ROHDENBURG, E. L. y BOOHER, L. E.—Journ. Am. Med. Ass., 82, 200, 1924.
35. SWANN, R. C. y MERRILL, J. P.—Medicine, 32, 215, 1953.
36. WAY, C. T. y MUNTWYLER, E.—Ann. Int. Med., 8, 8, 1935.
37. WILDMAN, H. A.—Arch. Int. Med., 43, 615, 1929.
38. WILKINSON, S. A. y JORDAN, S. S.—Amer. Journ. Dis. a. Nutr., 1, 509, 1934.