

REVISIONES TERAPEUTICAS

UREMIA VERDADERA. SU TRATAMIENTO

A. RUIZ TORRES.

Departamento de Medicina Interna del Hospital de Verden
(Aller, Alemania.)

Médico Director: Dr. R. WINKHAUS.

CONCEPTO.

Bajo esta denominación se comprende generalmente la uremia de origen renal exclusivo.

SINTOMATOLOGÍA.

a) *Circulatorio*: Existen manifestaciones cardíacas y pericárdicas. El electrocardiograma suele mostrar alteraciones en la conducción de la excitación, que son una muestra de la intoxicación del miocardio; además pueden observarse zonas de isquemia y hasta verdaderos infartos. La presión arterial suele estar baja, aunque no es ésta siempre la regla. La pericarditis, que suele aparecer en las últimas fases de la uremia, suele ser por ello un diagnóstico autopsico. Se trata de una inflamación bien fibrinosa, serofibrinosa o serofibrinohemorrágica del pericardio.

b) *Respiratorio*: La tos que a menudo aquejan estos enfermos, se debe en la mayoría de los casos a la gran sequedad de mucosas que existe. En la auscultación de los pulmones se suelen oír estertores secos que, o bien tienen un origen urémico, propiamente dicho (ANDERS), o se deben a procesos de estasis en el árbol bronquial. La disnea de los urémicos es una combinación circulatoria y respiratoria.

c) *Digestivo*: Causado por la sequedad general de mucosas existen signos de irritación de boca, faringe, estómago e intestino. La gastroduodenitis puede conducir a un ulcus. Se comprenderá que la presencia de náuseas, vómitos, hematemesis y melenas es una consecuencia de todo lo anterior.

d) *Neuropsíquico*: Los reflejos tendinosos suelen estar vivos. No suele haber reflejos patológicos. Momentos antes del exitus pueden presentarse convulsiones clónicas. Se ha llegado a describir una meningitis purulenta de origen urémico (LICHTWITZ, 1934). La excitabilidad muscular tiene su base en la hipocalcemia reinante. JIMÉNEZ DÍAZ (1950) ha encontrado frecuentemente un positivo Chvostek; este mismo autor denomina al cuadro de "hiperexcitabilidad tetanoide".

Psíquicamente estos enfermos se muestran indiferentes, somnolientos y fácilmente irritables.

e) *Otras manifestaciones*: La piel se muestra gris-pálida, puede existir prurito. Las urémides son rubefacciones cutáneas, que pueden llegar hasta el estado de vesícula.

La anemia tiene un origen tóxico, puede alcanzar valores bajísimos. Frecuentemente alcanza su punto más bajo cuando las cifras del nitrógeno de residuo o ureicas en sangre tienden ya hacia la normaliza-

ción. En tal caso, se puede contar también con una mejoría cercana y se debe de esperar a ella.

La "fiebre urémica" son más bien décimas. Temperaturas por encima de 38° C. son producidas por un foco infeccioso.

Los leucocitos se comportan en forma indiferente; su imagen debe de ponerse en relación con la curva de temperaturas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Siempre que llegue un enfermo en coma a un hospital o seamos llamados a visitarle tendremos que realizar forzosamente una separación diagnóstica entre el coma hepático, acetónémico, hipoglucémico y el urémico. También interesa su diferenciación del cuadro de intoxicación barbitúrica. En último lugar, también debe de pensarse en la posibilidad de un insulto cerebral. Con sólo la exploración clínica podremos separar el coma urémico del hipoglucémico, hepático, apoplético y barbitúrico. El enfermo urémico muestra una piel seca, sus mucosas están rojas e igualmente secas; tampoco se encuentra en un coma profundo, sino que se le puede despertar; sus reflejos están más bien exaltados, no existen diferencias en intensidad de los reflejos tendinosos de un lado comparándolos con la de los otros, tampoco hay reflejos patológicos, los surcos faciales se muestran intactos.

Algo más difícil son los casos de nefritis, de cuadro nefrótico, donde los pacientes se ven afectados de grandes edemas, existe ascitis y además una hepatopatía de origen renal. En realidad, también se puede fácilmente establecer aquí el diagnóstico diferencial con el coma cirrótico, ya que el reparto de los edemas por el cuerpo tiene otras características, no hay circulación colateral, tampoco existe un cuadro de ictericia; el enfermo cirrótico muestra una pérdida de conocimiento mucho más profunda, se encuentra más bien comatoso. Hay que tener presente que las pruebas de función hepática no muestran aquí como en muchos otros lugares de duda, una importancia primordial para el diagnóstico. La presencia de pruebas funcionales patológicas, especialmente si se trata de las de labilidad sérica (Takata-Ara, timol, etc.) o de eliminación, como la de la bromosulfataleína o la de la galactosa, no quiere decir de ninguna manera que nos encontramos ante una alteración parenquimatosa hepática, sino que el propio proceso renal, en virtud de la disproteinemia reinante (de varios orígenes) y a causa de la falta de función excretora, puede dar lugar a la positividad de estas pruebas. Mucho más complicado se hace el diagnóstico en los cuadros combinados hepatorenales. En tales casos, la clínica, junto con el laboratorio y el éxito de una terapéutica combinada colaborarán en su fijación diagnóstica.

De gran interés para su terapéutica es el diagnóstico diferencial entre una uremia renal y la *extrarrenal*. La sintomatología es la misma; el pronóstico, en cambio, mucho más prometedor. Las uremias de origen no renal se dividen en uremias de *obstrucción* (retención) y en uremias *funcionales*

(o prerrenales). Uremias por obstrucción pueden ser producidas por hipertrofias de próstata, estrecheces ureterales o uretrales, cálculos, riñones poliquísticos, neoplasias.

Enfermedades crónicas del hígado, enfermedades del tubo digestivo que se acompañan de fuerte deshidratación por vómitos y diarreas, alteraciones del metabolismo, como en la diabetes y estados endocrinos patológicos, como en el Addison, entre otros, se pueden acompañar de niveles altos de urea en sangre. A este tipo de uremia se la denomina *funcional*. Muchas veces no se puede establecer una diferenciación etiopatogénica de la uremia. En la diabetes, por ejemplo, las retenciones nitrogenadas en sangre se deben a varios mecanismos. En el Kimmelstiel-Wilson los cuadros urémicos son de un origen puramente renal, como se puede comprender. El cuadro urémico por insuficiencia renal aguda sin fondo orgánico y de curso pasajero, que sigue a un shock hemorrágico, transfusional, traumático, operatorio o infeccioso se le conoce con el nombre de "nefrosis de la nefrona distal" ("lower nephron nephrosis").

ETIOPATOGENIA DE LA UREMIA VERDADERA.

Las nefritis, crónicas o agudas, y las esclerosis renales presentan su última fase en la producción del cuadro urémico. LICHTWITZ (1934) hace una diferenciación en los casos de uremias por esclerosis; para este autor existe una uremia verdadera de esclerosis renal y otra extrarrenal por arterioesclerosis generalizada. Esta sería la uremia que pueden presentar los apopléticos, los hipertensos esenciales. Naturalmente que una diferenciación etiopatogénica de estas formas con otras de uremia eclámpica puede resultar bastante difícil. Hay que tener además presente que en aquellos hipertensos esenciales o renales a los que terapéuticamente hemos bajado bruscamente la tensión a niveles des acostumbradamente bajos, puede presentarse una retención, entre otras cosas, de urea. Existe un síndrome agudo en las anemias hemolíticas adquiridas que cursa con uremia.

Interesante resulta el estudio del mecanismo de producción de los síntomas típicos de este cuadro clínico. La idea que la urea sea la única causante de los síntomas no puede ser aceptada. Desde el punto de vista farmacológico, la urea de por sí presenta una relativa toxicidad, ya que es necesario una administración al animal de dosis elevadas para que aparezcan síntomas de intolerancia. Para BECHER, en virtud de la facilidad de difusión que se suele producir cuando la urea se encuentra elevada en sangre, este producto actuaría potencializando la acción de tóxicos retenidos, pudiendo pasar éstos con mayor facilidad al interior de las células. Parece ser, no obstante, que las alteraciones psíquicas y el cuadro general de sequedad de mucosas se debe en parte a los niveles elevados de urea en sangre. El amoniaco que se encuentra en la mucosa gástrica del enfermo proviene, en su mayor parte, de la urea (ARNOLD, 1958).

Modernamente se habla de una relación paralela entre la intensidad y progresión de los síntomas con un aumento cada vez mayor del nitrógeno de residuo. Los autores alemanes hacen una diferenciación entre lo que llamaríamos nosotros "nitrógeno de residuo" (Rest-N) y el "nitrógeno residual" (Residual-N). El nitrógeno de residuo, menos el nitróge-

no ureico, dará lugar a una cifra que se denominará nitrógeno residual. La elevación del cociente:

$$\frac{N. \text{ ureico}}{N. \text{ residuo}}$$

tendría un origen hepático (THÖLEN y

BOSSHARDT, 1958). Nosotros nos contentamos con la determinación del nitrógeno de residuo, ya que en él se incluye también la fracción ureica (generalmente, un 50 por 100 del mismo corresponde a la urea).

El hecho de que en la uremia existe una *disionosis* es muy conocido. Generalmente, existe una hiposodemia con hiperpotasemia. MOORE (1958) explica la aparición del exitus en la insuficiencia renal aguda por un mecanismo de hiperkalemia. El calcio en sangre suele estar disminuido; de aquí los síntomas de hiperexcitabilidad muscular; el fósforo, aumentado. Las uremias con frecuentes vómitos y consiguiente deshidratación presentarán una disminución del cloro en sangre, lo cual se reflejará en un cuadro de alcalosis. En la mayor parte de los casos presenta un comportamiento indiferente.

La presencia de una *acidosis* es un dato bastante corriente en las uremias. Su mecanismo de producción ocupó desde hace varios años la atención de muchos autores. Así, por ejemplo, nuestro NOVOA SANTOS (1943) señaló que la misma estaba relacionada con una retención de ácidos minerales (ácido fosfórico). BECHER, casi por la misma época, opinaba que su desencadenamiento se debía a una acumulación de ácidos orgánicos, alifáticos y aromáticos. La *retención de fenoles y oxiácidos aromáticos* es el fundamento del aumento de intensidad de la reacción xantoproteica. Hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones puede ser normal y, por el contrario, los niveles de nitrógeno de residuo claramente elevados (DRECHER y KUHN, 1925).

Otro factor interesante de tener en cuenta es la *retención de creatinina*. En estados normales la creatinina no se elimina por la orina; sí, en cambio, la creatinina. La creatinemia oscila normalmente entre 3-7 miligramos por 100, y la creatininemia entre 1-2 miligramos por 100. En las nefritis iniciales se observan valores de 2-4 miligramos por 100 de creatinina en sangre; en las crónicas, valores por encima de 20 miligramos o más. Creatina y creatinina son compuestos guanidínicos.

Tanto la guanidina como la metil-guanidina son extremadamente tóxicas y convulsivantes. Últimamente se ha podido demostrar una cierta dependencia de los niveles calcémicos en proporcionalidad inversa con los creatinínicos. REUBI (1958) ha hecho un estudio comparativo entre los niveles de creatinina en sangre y los de nitrógeno no proteico, poniéndolos en relación con el estado renal patológico. La creatinina se suele encontrar elevada en aquellos procesos renales latentes. Su determinación basta para descubrirlos. En las uremias, en cambio, la elevación del nitrógeno no proteico es un detalle constante.

TRATAMIENTO DE LAS UREMIAS VERDADERAS.

Una uremia de origen renal puede establecerse en forma rápida (uremias agudas) o bien paulatinamente a medida que va aumentando el grado de insuficiencia renal (uremias crónicas). En una y en otra clase de uremia el tratamiento resulta en principio el mismo.

Los riñones que dan lugar a un cuadro urémico son muy difíciles de influir con un verdadero tratamiento etiológico; esos riñones, más tarde o más

temprano, están condenados a la destrucción funcional, con excepción de aquellos cuadros de uremias por nefritis agudas o de nefrosis de nefrona distal.

El enfermo que va entrando poco a poco en un cuadro urémico o que va saliendo de él debe de recibir una *dieta* rica en hidratos de carbono y muy pobre en grasas y en proteínas. En Alemania son muy corrientes las dietas a base de arroz cocido, que se administra a los enfermos durante semanas enteras. Los líquidos deberán de reservarse para la administración parenteral. Los jugos de frutas, que resultan el mayor deseo de esta clase de enfermos, además de recargar el organismo en el líquido, elevan el nivel de potasio en sangre. En resumen, podremos decir que lo más indicado es que el enfermo durante la fase comatosa no reciba ni líquidos ni alimentos; posteriormente, se podrá pasar a las dietas de arroz. Naturalmente que durante este período se deberá prestar atención a la profilaxis de una estomatitis.

Referente a la *administración parenteral de líquidos*, las opiniones se encuentran un tanto distintas. Existen autores que aconsejan administrar sólo la cantidad necesaria de líquidos para nivelar el trastorno iónico; existen otros que participan de la opinión de que cuanto más líquidos se administren, tanto más probabilidades habrá para pasar la barrera renal y hacer de que poco a poco vayan eliminándose sustancias nitrogenadas. Ambos puntos de vista no son ni mucho menos modernos, sino que se trata de una discusión de más de treinta años. Nosotros partimos de la opinión que en este cuadro clínico que presenta tantas variaciones no es posible la esquematización de un tratamiento, sino que debe de decidirse delante de cada enfermo en particular. Existen enfermos en los que la administración de cantidades hasta de litro y dos litros de líquido es absolutamente necesaria, y, por el contrario, existen otros cuyo cuadro clínico prohíbe absolutamente este proceder y se hace necesario restringir su administración hasta el mínimo.

Nosotros solemos emplear las botellas preparadas para infusiones endovenosas de la casa Bayer; es decir, la solución "Periston N". Se trata de una solución polivinilpirrolidínica, de peso molecular medio de 12.000, con los electrolitos Ca, Cl, Mg y Na en 100 ccm.

En muchas ocasiones es absolutamente necesario administrar además al enfermo gota a gota endovenosa unos 500 centímetros cúbicos de suero fisiológico. Nosotros solemos administrar el Periston N por las mañanas y el suero fisiológico por las tardes. De esta forma hemos administrado una cantidad, en total, de 750-800 c. c. al día. Así hemos tratado la deshidratación y la disionosis en forma satisfactoria. No obstante, como ya veníamos diciendo en un principio, *los trastornos iónicos* en la uremia pueden tener ciertas características no comunes, dando lugar en algunos casos a alteraciones en el recambio, no previsibles. Puede también suceder que debido a la terapéutica aplicada se pase de un estado de acidosis a otro de alcalosis; será, por tanto, aconsejable en aquellas clínicas que gocen de experiencia suficiente, que se realicen determinaciones de los niveles electrolíticos a manera de control. En aquellas instituciones que suponen una excepción, es aconsejable renunciar a las mismas y tratar al urémico con una terapéutica "standard", como la que hemos señalado anteriormente.

LOSSE y FRITSCH (1957) dan esquemáticamente las siguientes posibilidades disiónicas y su trata-

miento adecuado, fundamentándose en los trabajos de BERNING (1955) y MOLL (1955):

Hipocloremia con deshidratación: Suero fisiológico subcutáneo o intramuscular.

Hipocloremia con retención de agua: Solución de ClNa intravenosa (40 c. c.) y/o 6-10 gramos de ClNa per os.

Hipopotasemia con acidosis: ClK por boca en cantidad hasta de 6 gramos. Interesa aquí también la solución de Darrow (ClK, 2,7 g.; ClNa, 4 g.; lactato sódico, 5,8 g., y agua destilada, hasta los 1.000 g.) por vía endovenosa, gota a gota.

Hipopotasemia con alcalosis: ClK, 2,7 + ClNa, 6 gramos + agua destilada hasta 1.000 gramos, gota a gota endovenosa.

Hiperpotasemia: Dieta libre en potasio (no administrar zumos de frutas). Dextrosa (25-50 % 200-300 c. c. + 1 U. I. de insulina corriente. También puede administrarse ClNa al 2-5 % en una cantidad de 200 c. c. Una u otra cosa por vía endovenosa y gota a gota.

Hipocalcemia: Calcio, 10 %, endovenoso (20-30 centímetros cúbicos) o por vía oral en forma de tabletas, según los casos.

Hiperfosfatemia: Hidróxido de aluminio (Aludrox) dos cucharaditas 4-5 veces al día.

De gran interés es también la atención que le prestemos a la *diuresis*. Debemos de administrar diuréticos del tipo de la eufilina. La utilización de mercuriales está completamente contraindicada. Los diuréticos sulfamídicos, como la acetazolamida (Diamox), clorotiacida (Clotride), etc., y otros del grupo de las disulfamidas, carecen de interés en este capítulo. Nosotros empleamos como diurético de elección la eufilina en inyección endovenosa varias veces al día (generalmente, una por la mañana y otra por la tarde). La escila por vía endovenosa presenta también un buen resultado, aunque su empleo hace que se tenga que prescindir de una terapéutica cardíaca estrofantina.

Un tratamiento *cardiotónico* es necesario en mayor o menor intensidad, según sea el caso; pero sí en todos los enfermos de uremia. El estrofantino (Kombetin, por ejemplo) resulta en la mayoría de los casos la droga de elección, que se puede administrar a dosis hasta de 1/4 de miligramo endovenoso una o dos veces al día. Posteriormente, se podrá pasar a los preparados de la digital, que se elegirán en relación a las características circulatorias particulares del enfermo en cuestión. No obstante, la estrofantina puede administrarse a altas dosis durante semanas enteras sin temer a la aparición de complicaciones. Se podrá mezclar en la misma jeringuilla con eufilina. La casa Hoechst ha presentado hace poco tiempo en el comercio un preparado teofilínico-adenosínico (Parmanil), que carece de acción sobre la tensión sanguínea y que también se vende en ampollas con estrofantina.

Se ha visto además que en la *hipertonía* de la nefritis aguda, la administración de adrenalina o sustancias parecidas, como la efedrina, simpamol o veritol, dan lugar a la normalización de las tensiones. Parece ser que los impulsos ergotrofos actuarían en contra de la vasoconstricción primaria de la nefritis. Es por este motivo por el que FREY y SEITER (1951) recomiendan el empleo del simpamol (tres veces al día 20 gotas).

La medicación *sedante* presenta en este capítulo una gran importancia. Con un preparado fenotiacínico combatiremos de mejor manera la sintomatología neuropsíquica de la uremia. Nosotros utiliza-

mos la cloropromacina (Megaphen, Largactil), y con ella combatimos el estado de tensión psicomotora y además las náuseas del enfermo. La acción beneficiosa sobre la tensión sanguínea se debe en su mayor parte a su efecto espasmolítico, en parte, por un bloqueo de los haces aferentes vegetativos. Además, no siempre la terapéutica hipotensora, sea del tipo que sea, presenta sus ventajas. En las uremias con tensiones iniciales no por encima de 190-200 mm. Hg. (máxima), nosotros representamos la opinión de no administrar hipotensores propiamente dichos; en tales casos, sólo con la cloropromacina se baja la tensión, generalmente, a niveles más moderados. Una bajada excesiva de tensión en aquellos pacientes que presentaban una hipertensión inicial, en vez de mejorar el cuadro urémico, pueden empeorarlo. Los barbitúricos no presentan el interés de los preparados promacínicos, ya que su campo de acción es mucho más estrecho. Esta circunstancia se compensa bien si se combinan con el meprobamato. La casa Merck ha lanzado al comercio un compuesto de este tipo (Propanal), que presenta buenos resultados. No hay que olvidar además que los barbitúricos presentan un efecto antidiurético bastante pronunciado, y que su administración puede conducir al enfermo renal compensado a la fase urémica. Nosotros hemos tenido ocasión de observar últimamente dos casos clarísimos, en los que el barbitúrico empleado desencadenó esa descompensación.

Generalmente, con la terapéutica expuesta, el enfermo mejora y la sintomatología objetiva retrocede. Naturalmente que en muchos de los casos ésta será tan sólo una mejoría pasajera, y que en otros, no pocos, esta medicación no resultará suficiente para sacar al enfermo de su estado. En tales casos, se puede decir que el pronóstico es muy oscuro. Las sangrías de 300-500 c. c. sólo suponen una solución momentánea, que en muchos casos de anemia pronunciada tampoco están muy indicadas. Algo mejor será alternar con transfusiones, y de esta manera realizar una especie de riñón artificial. Las transfusiones deberán de ser a base de sangre total.

También en la segunda fase de la uremia, es decir, en ese estado en el que el pronóstico se va haciendo cada vez más oscuro, es de interés la mención de métodos artificiales de eliminación. El riñón-artificial presenta unas indicaciones limitadas; además, su empleo requiere una especialización (REUBI y COTTIER, 1958). El así llamado *riñón artificial*, así como *las diálisis peritoneal o intestinal*, de empleo hasta cierto punto complicado, presentan sus indicaciones en aquellos casos que se quiera ganar tiempo; es decir, en aquellos que se tenga que esperar a que pase el estado agudo o que se confíe en una recuperación parcial del epitelio renal (por ejemplo, en los síndromes de "lower nephron nephrosis"). El simple lavado de estómago puede aliviar al enfermo de los vómitos urémicos repetidos (WOLF, 1957).

La diálisis intestinal presenta una técnica sencilla, y consiste en la implantación de una sonda de Miller-Abbot en el intestino delgado, utilizándose como solución dializadora la indicada, según el estado disidiónico. La diálisis peritoneal no goza en la actualidad de la efusión con que fue acogida. Nosotros carecemos de experiencia. Literatura sobre el respecto se encuentra especialmente en la escuela catalana (GILBERT-QUERALTÓ, etc., 1953, por ejemplo).

La *decapsulación* puede resultar salvadora en aquellos casos que esté indicada. La aparición de dolores en la región lumbar, en un nefrítico, acompañado de elevaciones nitrogenadas en sangre, puede ser una indicación para su llevada a cabo (MÖLLER, 1955). Como en los otros procedimientos, la decapsulación sólo está indicada en los casos agudos, no en aquellos estados de uremia que representan la fase final en la evolución de nefropatías crónicas.

En algunas ocasiones se hace menester el empleo de una medicación antiálgica. En tales casos se debe prescindir de los preparados morfínicos, ya que no sólo pueden dificultar la diuresis (HODGER, etc., 1950), sino que, en virtud del estado más o menos intenso de "asma bronquial urémico", están contraindicados. La novalgina endovenosa o los preparados de buscapina en supositorios o en inyecciones presentan muy buenos servicios.

BIBLIOGRAFIA

- ARNOLD, O. H.—Deutsche med. Wschr., 45, 2.021; 1958.
 BECKER.—Münch. med. Wschr., 46, 1.611; 1924.
 BECKER, KOCH.—Dtsch. Arch. Klin. Med., 148, 78; 1925.
 BERGMANN, FREY y SCHWIECK.—Tratado de Medicina Interna. Edit. Labor, 1953.
 BROWN, W. E.; HODGER, R. E., y BRADBURY, J. T.—Amer. J. Obst. and Gynec., 60, 1; 1950.
 CARAWANA, W. T.—Providence R. I. J. Am. Med. Ass., 26, 719; 1955.
 EICHHOLZ, F.—Lehrbuch der Pharmakologie. Springer, Berlin, 1955.
 FREY, W. y SUTER, F.—Handbuch d. Inneren Med., t. VIII, Springer Verlag (Berlin psw.), 1951.
 GASSER, C.; GANTIER, E.; STUCK, A.; etc.—Schweiz. med. Wschr., 33-39, 905; 1955.
 GORDÓ, A.—Diagnóstico Biológico. II, 4, 253.
 GILBERT QUERALTÓ, J.; BALAGUER VINTRÓ, I., y COLL-SMPOL, J.—Med. Clin., 1, 14; 1953.
 HAAS, G.—Deutsche med. Wschr., 52, 1.640; 1952.
 HEGGLIN.—Helv. med. Acta, 6, 584; 1939.
 JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Lecciones de Patología Médica, t. II, III. Ed. Cient. Méd., 1945.
 LICHTWITZ, L.—Die Praxis der Nierenkrankheiten. Springer, Berlin, 1934.
 LOCALIO, S. A.; CHASSIN, S. L., y HINTON, S. W.—J. Am. Med. Ass., 137, 1.592; 1948.
 LORENZO VILÁZQUEZ, B.—Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología Experimental, Madrid, t. I y II, 1953.
 LOSSE, H. y COTTIER, P.—Medizinische, 48, 1.777; 1957.
 MÖLLER, J.—Aerzt. Wschr., 8, 1.041; 1953.
 MOORE, F. D.—Schweiz. med. Wschr., 45, 1.137; 1958.
 —Schweiz. med. Wschr., 44, 1.115; 1958.
 MURRAY, G.; DELORME, E., y THOMAS, N.—J. Am. Med. Ass., 137, 1.596; 1948.
 NOVOA SANTOS.—Patología General. Edit. Compostela, 1943.
 REHFURS, ALBRECHT y PRICE.—Terapéutica Clínica Moderna. Edit. Labor, 1954.
 REUBI, F. y COTTIER, P.—Praxis, 16, 395; 1958.
 —Schweiz. med. Wschr., 43, 1.087; 1958.
 SARRE, H.—Münch. med. Wschr., 94, 8, 374; 1952.
 THÖLLEN, H. y BOSSHARDT, R.—Klin. Wschr., 36, 481; 1958.
 WOLF, H. J.—Einführung in die Innere Med. G. Thieme V. 1957.