

Cátedra de Pediatría.
Prof. E. Cienfuegos.
Hospital Arriaran.

SINDROME URINARIO EN LAS DESHIDRATACIONES. ACCION DEL SULFATIAZOL

Por el Dr. WERNER BUSTAMANTE E.

Los buenos resultados obtenidos con algunos sulfamidados en las diarreas infantiles han servido de base para tratar el cuadro más grave y dramático de la patología digestiva del lactante, cual es la toxicosis, con esta clase de medicamentos. En cuanto al sulfatiazol, esta droga no es del todo inofensiva para el organismo y en especial para el parénquima renal, ya que durante la terapéutica con este sulfamidado suelen presentarse complicaciones que afectan al aparato urinario y que han sido objeto de numerosos relatos en la literatura reciente. Sabemos que mayor gravedad revisten estas complicaciones cuando el medicamento actúa en un medio deshidratado, ácido, hemoconcentrado, con oliguria, etc., como sucede en las toxicosis.

Analizando el daño renal ocasionado por esta droga, vemos que es variable según los diferentes autores. Aproximadamente en el 2.5 % de los enfermos que han recibido sulfatiazol se ha observado hematuria macro y microscópica. Se puede presentar anuria y azotemia. La hematuria y el daño renal puede ser debido en ocasiones a la formación de cristales de acetyl-sulfatiazol, cálculos renales que bloquean los túbulos, pelvis y ureteres, pero en otros enfermos las complicaciones parecen obedecer a una acción tóxica directa del medicamento sobre el epitelio renal. (16)

Con excepción de la sulfanilamida, droga bastante soluble, las sulfonamidas son relativamente insolubles y traen complicaciones renales generalmente de naturaleza obstruc-

tiva. Fox y Jensen (20) expresan que si se pudiera aumentar la solubilidad de esas drogas podrían prevenirse las complicaciones anotadas. Ellos han realizado la determinación de la solubilidad del sulfatiazol y de la sulfadiazina y de sus derivados acetilos en la orina normal con un ph entre 5 y 8 encontrando un decidido aumento de la solubilidad en las orinas alcalinas. Con esa base, manteniendo la orina fuertemente alcalina, se puede hallar un medio para prevenir la obstrucción renal. Cuando el ph disminuye existe inmediata precipitación de la droga.

Schwartz y col. (10) han demostrado que de 100 pacientes que han recibido sulfatiazol, el 50 % tenía orinas ácidas y el otro 50 % alcalinas. El 28 % de los enfermos con orinas alcalinas presentaron cristalluria y el 70 % con orinas ácidas presentaron cristales. Dowrie y Abramson (23) estudiando la toxicidad del sulfatiazol y de la sulfadiazina expresan que el uso de los álcalis disminuye el daño renal.

Experimentalmente *in vitro* y a un ph dado, la solubilidad del acetyl-sulfatiazol y de la acetyl-sulfapiridina en la orina aumenta proporcionalmente al peso específico de la orina, fenómeno éste atribuido, a causa de consideraciones teóricas y experiencias prácticas, a la concentración más alta de urea ascendente junto con el peso específico. Sobin y col. (21) basándose en estos hechos, han realizado experiencias muy interesantes con diferentes grupos de ratas, unas recibieron acetyl-sulfapiridina sódica y otras el mismo producto más urea, etc., demostrando el hecho de que, en presencia de la urea la arquitectura renal sufre menos perjuicios.

En cuanto a su absorción se ha observado que esta se hace en forma rápida a nivel del tractus intestinal y que su eliminación guarda relación directa con una buena función renal. Strauss (3) estudiando la determinación del sulfatiazol en el organismo ha demostrado que es en el riñón donde se encuentra la más alta concentración del medicamento. La reabsorción de este preparado a nivel de los túbulos es escasa debido a su relativa insolubilidad en la orina. El 40 % de la droga se elimina por la orina en las primeras 6 horas, y esta eliminación se ve reducida en presencia de un riñón alterado. Por lo tanto con una función renal disminuida se produce un aumento de la droga en la sangre, y si existe oliguria la posibilidad de precipitación es mucho mayor. De aquí se desprende la importancia de mantener siempre una buena hidratación.

Según la opinión de Sadusk, Blake y col. (9) las personas con insuficiencia cardíaca o con alteración renal retienen el medicamento con la consiguiente alza del nivel sanguíneo y un alto grado de acetilación, la que probablemente sería consecuencia de una continua recirculación a través del hígado. Consideran por lo tanto que cualquier estado que aumente el grado de acetilación y por lo tanto la insolubilidad del sulfatiazol debe ser una contraindicación para el uso de esta droga.

Los casos de muerte atribuida al sulfatiazol con intenso daño renal no son tan raros como se desprende de la revisión hecha de la literatura que ha estado a nuestro alcance. Así, por ejemplo, en el interesante estudio realizado por Stuliff (11) acerca de las sulfonamidas como causa de muerte en la ciudad de New York durante 1941, vemos que de los 28 casos fatales estudiados hay 12 cuyo cuadro tóxico afectó principalmente al riñón y de éstos 7 fueron producidos por el sulfatiazol. Sus alteraciones fueron de tipo obstructivo y de degeneración aguda nefrótica, en algunos casos se presentó azotemia aguda progresiva.

Loewenber (5) cita un caso de neumococemia tratada con sulfatiazol y en que la autopsia reveló un intenso daño de los riñones, ureteres, vejiga, y que no dió cuadro clínico alguno de daño renal. Lederer y Rosenblatt (1) dan a conocer 4 casos de muerte atribuida al sulfatiazol. Maisel (14) describe un caso fatal por sulfatiazol. El cuadro renal daba escasos signos clínicos, sin embargo a la autopsia se encontró degeneración tubular, nefrosis, granuloma renal, tromboflebitis del riñón. Hoyne y Granville (2) citan un caso de muerte por sulfatiazol. Ormond y col. (13) publican unos casos en que hacen resaltar el daño que puede producirse con la administración de sulfonamidas. Entre sus casos hay uno fatal producido con sulfadiazina en una enferma con acidosis y bronconeumonía. Recomiendan tratar de evitar la acidosis cuando se usen los quimioterápicos. Mc. Celland (12) reciente ha dado a conocer un nuevo caso de muerte producido por el sulfatiazol. Kawachi y col. (4) han publicado 6 casos de muerte por anuria con sulfatiazol. Lindner y Atcheson (6) describen 2 casos fatales. Winsor (17) a propósito de unos casos fatales producidos por este medicamento dice: el sulfatiazol no debe darse a un paciente que se encuentre deshidratado o que presente un intenso daño renal. Relata este autor, además, un caso con intenso daño renal que se inició a las 48 horas de empezado el tratamiento y otro a los 12 días.

Es interesante anotar que en las glomerulonefritis (19) también se usan los sulfamidados, terapia que tendría su indicación en presencia de un foco supurado activo. En caso de ser necesaria su aplicación, se recurre al sulfamidado menos dañino para el riñón como es la sulfanilamida. Kato (24) ha usado el sulfatiazol sódico como un clearance para medir la función renal en los niños.

Las características de los cristales de sulfatiazol en la orina han sido muy estudiados recientemente por Lehr y Antopol (15) en la orina de 114 pacientes y describen tres formas características. Los cristales constan de acetil-sulfatiazol, y a menudo aparecen simultáneamente. El tipo más común se asemeja a las pesas gimnásticas o gavillas de trigo con un atado central. Otro tipo es el de rosetas, consiste en estructuras en forma de varillas y puede representar un cilindro cristalino. Plaquetas exagonales representan el tercer tipo. Generalmente son de color verdoso ambarino, a veces como cristal claro y tienen un modelo en forma de sobre. En la orina de poco peso específico se observan raras veces estructuras delgadas en forma de pétalos diseminados entre las formas típicas.

Los cristales de sulfatiazol en la orina pueden ayudar al diagnóstico, pero como dice muy bien Winsor, su sola presencia no significa que exista lesión renal. Si ésta se presenta acompañada de hematuria, oliguria, azotemia, etc., entonces nos habla de daño renal.

En el hombre la complicación renal es bien conocida y puede resumirse en: cólico renal, oliguria, hematuria, presencia de cristales en la orina, nefromegalia y retención nitrogenada. Como lo expusimos al principio, el daño puede ser ocasionado por la formación de cristales con su cuadro obstructivo o bien a la acción tóxica directa sobre el epitelio renal. Generalmente el daño renal se produce entre el quinto y séptimo día de tratamiento con la droga, pero debemos tener presente que puede presentarse también aun en las primeras 48 horas de iniciado el tratamiento, como los casos descritos por Winsor y entre nosotros por Mario González (25) quien encontró en la autopsia de un caso de meningitis fallecido a las 48 horas de iniciado el tratamiento con sulfadiazina, intensa congestión renal con depósito abundante de cristales con obstrucción tubular y cuyo examen de orina dos horas antes había sido totalmente normal. Flippin en su trabajo hace resaltar el hecho que a pesar de no producirse anuria ni cólicos renales, se han producido complicaciones en el riñón.

Si recordamos el cuadro renal que se presenta en las toxicosis, no tratadas con sulfamidas, vemos que su examen de orina se caracteriza por la presencia de albúmina en regular cantidad, casi nunca considerable; suele estar aumentada la acetona y a veces el ácido diacético. La presencia de cilindros hialinos, granulados y epiteliales, a menudo muy abundantes, formado de células epiteliales renales, leucocitos y escasos hematíes, demuestran, según Filkenstein, la existencia de una nefrosis aguda (18). La eliminación de azúcar en la orina es de tipo alimenticio; en algunos casos en que se elimina glucosa, también hay que pensar en un posible compromiso del metabolismo intermedio de los hidratos de carbono.

Los autores ingleses Young y McCance (22) han publicado recientemente uno de los trabajos más interesantes acerca del funcionalismo renal en los niños deshidratados y normales. En sus conclusiones dicen: "Las observaciones estudiadas tienden a demostrar que, a pesar de la rapidez con que la deshidratación altera la química del suero de tal manera que sugiere una desorganización funcional del riñón, este órgano sigue funcionando normalmente de acuerdo con su manera infantil". En general ellos no han podido demostrar en las deshidrataciones por vómitos o diarreas una lesión específica del riñón como clásicamente se creía. Este trabajo lo consideramos de un gran interés científico por la seriedad y lo completo de sus numerosas pruebas de funcionalismo renal.

Tomando en cuenta esta revisión de la literatura, nos propusimos estudiar los exámenes de orina común y corriente que se hacen en nuestro servicio, en 20 lactantes deshidratados que ingresaron con el diagnóstico de toxicosis a la sala de Lactantes y en cuyo tratamiento, además de los medios usuales de hidratación y de realimentación, se usó el sulfafiazol desde los primeros momentos. Deseábamos conocer la característica del síndrome urinario en el niño deshidratado bajo la influencia del sulfafiazol. Con este motivo se hicieron dos exámenes de orina como controles, el primero entre el cuarto y sexto día de tratamiento, en plena cura sulfafiazólica y estando el lactante deshidratado. En la mayoría de los casos el lactante empezaba a mejorar su hidratación en forma tan rápida que no podíamos esperar más allá del sexto día, que eran nuestros deseos, para hacer el examen de control, pues entonces no se cumplía nuestra primera condición, cual era la de encontrarse deshidratado.

El segundo control de orina se realizó aproximadamente 10 días después de haber sido suspendido el medicamento y estando el enfermito en perfectas condiciones de hidratación. (Cuadro N.º 1).

Edad.—La edad de los enfermitos fluctuó entre los 2 y 13 meses, siendo la mayor frecuencia entre los 3 y 6 meses.

Diagnóstico.—Las observaciones con sus diagnósticos clínicos fueron los siguientes: toxicosis y enterocolitis (5 casos); toxicosis y bronconeumonía (4 casos); toxicosis y otitis (4 casos); toxicosis y encefalitis (1 caso); toxicosis y abscesos (1 caso); toxicosis (5 casos).

Sulfatiazol.—La ingestión del medicamento fué de 0.20 gr. por kilo de peso término medio en las 24 horas y su duración estuvo sujeta a la gravedad de cada cuadro clínico.

Cantidad de orina.—El factor diuresis no nos ha ayudado en nuestro trabajo a esclarecer uno de los aspectos más interesantes cual es la oliguria por el medicamento ya que en las deshidrataciones también existe oliguria y además por lo difícil que es en el lactante poder medir la cantidad de orina eliminada.

Reacción.—En los 20 casos observados obtuvimos las siguientes reacciones:

I. ex. de orina: *ácida* (20 casos) 100 %.

II. ex. de orina: *ácida* (13 casos) 65 %.

alcalina (7 casos) 35 %.

Albúmina.—(45 %) En el primer examen de orina tuvimos 9 casos con albúmina, cuyos valores variaron entre 0.10 gr. y 2 grs. (Obs. 1, 5, 6, 8, 9, 12, 16, 19, 20). En el segundo examen sólo hubo albúmina en un caso (Obs. 19), con 1.20 gr.

Acetona.—(35 %) Se encontraron indicios de acetona en 4 casos (Obs. 1, 5, 9, 17), y reacción positiva intensa en 3 casos (Obs. 6, 10, 12). El segundo examen de orina fué negativo.

Glucosa.—(15 %) En el primer examen encontramos indicios de glucosa en 3 casos (Obs. 2, 5, 6). En el segundo examen de control sólo hubo indicios en un caso (Obs. 19).

Sedimento:

a) *Glóbulos rojos.*—(20 %) No observamos hematuria macroscópica. Solamente se encontraron los hematíes al examen microscópico (hematuria microscópica) en 4 casos, siendo muy abundantes en la Obs. 19 y escasos en las Obs. 2, 8 y 9.

CUADRO N.º 1.

Ob.	edad	diag.	S. x k.	reac.	alb.	glu.	acet.	G. blan.	G. rojos	C. sulfa.	Cilind.
1)	4 m.	T. E.	0.20;	I. ácida	0.50	—	in.	++	—	++	—
				II. ácida	—	—	—	++	—	—	—
2)	3 m.	T.	0.20;	I. ácida	in.	in.	—	++	+	—	—
				II. ácida	—	—	—	—	—	—	—
3)	8 m.	T. E.	0.15;	I. ácida	—	—	—	++	—	—	—
				II. ácida	—	—	—	+	—	—	—
4)	15 m.	T.	0.15;	I. ácida	in.	—	—	++	—	—	—
				II. ácida	—	—	—	—	—	—	—
5)	9 m.	T. E.	0.25;	I. ácida	in.	in.	in.	+	—	+++	—
				II. ácida	—	—	—	—	—	—	—
6)	6 m.	T. O.	0.25;	I. ácida	0.30	in.	+++	++	—	—	++
				II. alca.	—	—	—	—	—	—	—
7)	4 m.	T.	0.20;	I. ácida	—	—	—	—	—	—	—
				II. ácida	—	—	—	—	—	—	—
8)	5 m.	T. B.	0.20;	I. ácida	0.20	—	—	—	+	+++	—
				II. ácida	—	—	—	—	—	—	—
9)	6 m.	T. O.	0.20;	I. ácida	0.15	—	in.	++	+	—	—
				II. ácida	—	—	—	—	—	—	—
10)	6 m.	T. B.	0.25;	I. ácida	—	—	+++	—	—	—	—
				II. alca.	—	—	—	—	—	—	—
11)	6 m.	T. E.	0.15;	I. ácida	—	—	—	—	—	++	—
				II. alca.	—	—	—	—	—	—	—
12)	18 m.	T. E.	0.20;	I. ácida	—	—	+++	—	—	—	—
				II. ácida	—	—	—	—	—	—	—
13)	2 m.	T.	0.40;	I. ácida	0.35	—	—	+	—	—	—
				II. alca.	—	—	—	—	—	—	—
14)	4 m.	T. O.	0.30;	I. ácida	in.	—	—	—	—	—	—
				II. ácida	—	—	—	—	—	—	—
15)	11 m.	T.	0.25;	I. ácida	in.	—	—	—	—	—	—
				II. alca.	—	—	—	—	—	—	—
16)	3 m.	T. B.	0.30;	I. ácida	0.30	—	—	—	—	+++	—
				II. ácida	—	—	—	+	—	—	—
17)	5 m.	T. B.	0.20;	I. ácida	in.	—	+	+	—	+++	—
				II. alca.	—	—	—	—	—	—	—
18)	3 m.	T. O.	0.20;	I. ácida	—	—	—	+	—	—	—
				II. alca.	in.	—	—	—	—	—	—
19)	13 m.	T. Ef.	0.25;	I. ácida	2 gr.	—	—	—	+++	+++	++
				II. ácida	1.20	in.	—	+	—	—	—
20)	3 m.	T. A.	0.30;	I. ácida	1 gr.	—	—	++	—	—	—
				II. ácida	—	—	—	—	—	—	—

T.: toxicosis; T. O.: toxicosis y otitis; T. E.: toxicosis y enterocolitis; T. B.: coxi-
crosis y bronconeumonía; T. Ef.: toxicosis y encefalitis; T. A.: toxicosis y abscesos; S. x k.:
sulfatazol por kilo de peso; C. Sulfa.: cristales de sulfatazol.

b) *Glóbulos blancos*.—(35 %). En 7 casos encontramos los glóbulos blancos en regular cantidad (Obs. 1, 2, 3, 4, 6, 9, 20), y en escasa cantidad en 4 casos (Obs. 5, 13, 17, 18). En el segundo examen solamente lo observamos en 3 casos (Obs. 3, 16, 19).

c) *Glóbulos de pus*.—No se encontraron en ningún análisis de orina. Podría explicarse esto por ser nuestro primer examen realizado entre el cuarto y sexto día de tratamiento medicamentoso.

d) *Cristales de Sulfatiazol*.—(35 %) Observamos los cristales de sulfatiazol en 7 casos, siendo estos muy abundantes en 5 (Obs. 5, 8, 16, 17, 19), y en regular cantidad en 2 (Obs. 1, 11). No hubo cristaluria en el segundo análisis de control.

e) *Cilindros*.—(10 %) En sólo 2 casos se observaron cilindros (Obs. 6, 19), siendo negativos en el segundo análisis de orina.

Comentario: De acuerdo con los estudios experimentales y clínicos, el sulfatiazol encuentra en las deshidrataciones un terreno propicio para producir un daño renal, sin embargo, el estudio de los exámenes de orina no ha reflejado ese daño ya que en el primer examen encontramos: albúmina (45 %); acetona (35 %); cristales de sulfatiazol (35 %) glóbulos blanco (35 %); glóbulos rojos solamente al examen microscópico (20 %); glucosa (15 %); cilindros (10 %). El segundo examen de orina realizado cuando el enfermito se encontraba bien hidratado, en plena mejoría de su cuadro clínico y sin quimioterápicos, fué en casi todos los exámenes normal. Las alteraciones encontradas en el primer análisis pueden ser producidas también por la toxicosis, a excepción de la presencia de cristales del medicamento, motivo por el cual consideramos difícil poder precisar con el solo examen de orina un daño renal provocado por la droga. Probablemente la observación N.º 19 pueda corresponder a una complicación renal producida por la toxicosis y agravada con el sulfatiazol, pues encontramos abundantes glóbulos rojos, albuminuria, cilindruuria y abundantes cristales del medicamento.

Solamente en tres casos (Obs. N.os 7, 11 y 14) tuvimos oportunidad de estudiar el análisis de orina debido a la readministración del sulfatiazol. Estos enfermitos, cuyos primeros exámenes de orina fueron estudiados en el cuadro N.º 1, tuvieron que permanecer por motivos sociales un tiempo más de lo acostumbrado en la sala de Lactantes. Durante la convalecencia de su toxicosis, aproximadamente 10 a 15

días después y estando en pleno período de reparación nutritiva, bien hidratado y sin medicamento alguno, presentan una otitis supurada aguda sin deshidratación ni compromiso del estado general. Se les da de nuevo sulfatiazol a tomar y se les controla las orinas (los exámenes anteriores habían sido negativos). El primer control se hizo al cuarto día de cura sulfatiazólica y el otro cinco días después de haber sido suspendido el medicamento.

CUADRO N.º 2

Obs.	reacción	albúmina	hematíes	cristales de sulfá	cilindros
N.º 7:					
1.	ex. ácida	indi.	++	—	+
2.	ex. ácida	—	+	—	—
N.º 11:					
1.	ex. ácida	0,50	+++	+++	—
2.	ex. ácida	indi.	+	—	—
N.º 14:					
1.	ex. ácida	1.20	++	—	—
2.	ex. ácida	—	—	—	—

El estudio de estas tres observaciones nos demuestra que la readministración de sulfatiazol en los niños convalecientes de un cuadro grave de deshidratación aguda puede ir acompañado de un síndrome urinario por acción tóxica o más bien sensibilizante del parénquima renal al medicamento. En vista de ser tan pocos los casos observados, creemos que bien vale la pena estudiar con más detención y con mayor número de casos este mismo problema y ver su trascendencia no sólo para el riñón sino para otros órganos y tejidos.

Conclusiones y resumen.

1. Se estudiaron los exámenes de orina en 20 lactantes deshidratados y en plena cura con sulfatiazol. Una vez restablecidos, bien hidratados y suspendido el medicamento, se practicaron nuevos análisis de orina.

2. Las alteraciones urinarias más frecuentes encontradas al primer examen fueron las siguientes: albúmina (45 %);

acetona (35 %); cristales de sulfatiazol (35 %); glóbulos blancos (35 %); glóbulos rojos, hematuria microscópica (20 %); glucosa (15 %); cilindros (10 %). El segundo análisis de orina realizado cuando el lactante se encontraba en buenas condiciones, bien hidratado y sin medicamento, fué en casi todos los casos normal.

3. Es difícil poder precisar el daño renal por el sulfatiazol en las deshidrataciones con el solo examen de orina, pues tanto la toxicosis como el medicamento pueden dar un cuadro parecido, salvo la presencia de cristales del medicamento y sus consecuencias.

4. La readministración de sulfatiazol en tres lactantes convalcientes de toxicosis y sin deshidratación, produjo un síndrome urinario con las siguientes alteraciones: albuminuria y hematuria microscópica en los tres casos, seguidos de cilindros y cristales de sulfatiazol. La suspensión del medicamento y un nuevo examen a continuación, reveló escasos hematíes, resto normal.

Bibliografía.

- 1.—M. LEDERER, P. ROSENBLATT. — "J. A. M. A." N.º 1; Vol. 119; 1942.
- 2.—A. HOYNE, W. GRANVILLE. — "J. A. M. A." N.º 16; Vol. 117; 1941.
- 3.—E. STRAUSS, F. LOWELL y col. — "Ann. Intd. Med.", Vol. 14; 1360, 1941.
- 4.—G. KAWAICHI, W. BARNES. — "Urol. & Cutan. Rev.", Vol. 45; 477; 1941.
- 5.—F. LOEWENBERG. — "J. A. M. A.", Vol. 115; 2071; 1940.
- 6.—H. LINDNER, D. ATCHESON. — "Jour. of Urol.", Vol. 47; 262; 1942.
- 7.—W. KEITZER, J. CAMPBELL. — "J. A. M. A.", Vol. 119; 701; 1942.
- 8.—H. FLIPPIN, L. SCHWARTZ. — "J. A. M. A.", Vol. 121; 230. 1943.
- 9.—J. SADUSK, F. BLAKE y col. — "Yale Jour. Biol. & Med.", Vol. 12; 681; 1940.
- 10.—L. SCHWARTZ, H. FLIPPIN y col. — "J. A. M. A.", Vol. 117; 514; 1941.
- 11.—W. STULIFF, G. GRIFFIN y col. — "J. A. M. A.", Vol. 121; 307; 1943.
- 12.—J. McCLELLAND. — "Jour. of Urol.", Vol. 51; 97; 1944.

- 13.—J. ORMOND, B. RUSSEL. — "Jour. of Urol.", Vol. 51: 92; 1944.
- 14.—B. MAISEL, C. KUBICK, J. AYER. — "Ann. Int. Med.", Vol. 20: 311; 1944.
- 15.—D. LEHR, W. ANTOPOL. — "Am. Jour. Clin. Path.", 12: 200; 1942.
- 16.—COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY. — "J. A. M. A.", Vol. 116; N.º 4: 1941.
- 17.—T. WINDSOR, G. BURCH. — "J. A. M. A.", Vol. 118: 1346; 1942.
- 18.—H. FINKELSTEIN. — "Tratado de las Enfermedades del Lactante". Ed. Labor. 1941.
- 19.—A. BAEZA GONI. — "La Glomérulonefritis en la infancia". Ed. Zig-Zag, 1942.
- 20.—C. FOX, O. JENSEN y H. MUDGE. — "J. A. M. A.", Vol. 121: 1127; 1943.
- 21.—S. SOBIN, L. ARONBERG y col. — "Am. Jour. of Path.", 19: 211; 1943.
- 22.—W. YOUNG, R. McCANCE. — "Arch. of Dis. in Child.", Vol. 17; N.º 90, junio de 1942
- 23.—J. DOWRIE, M. ABRAMSON. — "Jour. of Ped.", 24: 176; 1944.
- 24.—K. KATO. — "Jour. of Ped.", 20: 576; 1942.
- 25.—M. GONZÁLEZ. — Comunicación personal al autor.