

Calcio ionizado, y equilibrio ácido-básico en la sangre de los tuberculosos y sus modificaciones después del tratamiento dietético-mineral de Gerson

Por B. VARELA FUENTES, P. RECARTE y J. ESCULIES

(Trabajo de la clínica Varela y Rubino)

En el tratamiento dietético de la tuberculosis, tal como ha sido recientemente propuesto por Gerson y desarrollado por Herrmannsdorfer y Sauerbruch (1), se da especial importancia a la influencia del régimen alimenticio, combinado con el suministro de una mezcla de sales minerales (Mineralogen), sobre el equilibrio ácido-básico de los humores en el sentido de una acidificación de los mismos (Herrmannsdorfer, Jung y Stein (2); Herrmannsdorfer (3)). Este último autor constató además modificaciones de algunos elementos minerales del suero sanguíneo y en especial del calcio, que disminuiría al principio del tratamiento, para aumentar más tarde.

Habiendo iniciado este tratamiento en una serie de enfermos, investigamos en ellos, después de un mes y medio de tratamiento riguroso, de acuerdo con las prescripciones de estos autores, las modificaciones que experimentan el equilibrio ácido-básico y el calcio ionizado del plasma, al mismo tiempo que las modificaciones observadas en la orina, de los valores de la acidez, y de la excreción diaria de cloruro de sodio y de nitrógeno.

Previamente debimos informarnos, sobre cuales son los valores habituales de esos elementos en la sangre de los tuberculosos pulmonares. Como todavía no hay acuerdo unánime, acerca de las modificaciones que sufren estos valores, y como no encontramos además en la bibliografía ninguna cifra referente al calcio ionizado del plasma del tuberculoso, a pesar de ser la fracción del calcio que interviene más activamente en el metabolismo de esta sustancia, creímos útil estudiar previamente estos diversos elementos en una serie de tuberculosos pulmonares, afectados en grados diversos por el proceso patológico.

METODOS EMPLEADOS

Sangre—

Para estudiar el equilibrio ácido-básico sanguíneo determinamos el pH y el CO^2 total que el plasma verdadero contiene a la tensión de CO^2 que existe *in vivo* en el momento de la extracción de la sangre de la vena.

El pH, fué determinado por el método electrométrico, utilizando el electrodo a quinhidrona para el plasma y como electrodo patrón el de calomel saturado. Las determinaciones son hechas sobre plasma verdadero obtenido por adición a la sangre, de fluoruro de sodio a la concentración final de 2,5 grs. 0'00, dentro de las 2 o 3 horas siguientes a la extracción; si se pasa de este plazo puede disminuir el pH. por la glucolisis, a pesar de la presencia del fluoruro de sodio; así se obtuvieron en dos plasmas los valores siguientes:

1 hora después de la extracción, pH.: 7,32; 3 horas después: 7,25.

1 hora después de la extracción: pH. : 7.42; 3 hs. después: 7.17.

No creemos, de acuerdo con estos valores, que se pueda esperar hasta 12 horas, como admite Bigwood (4), para las determinaciones del pH del plasma fluorurado, a menos que se tenga la precaución de separar desde el primer momento el plasma de los glóbulos. Nuestras investigaciones sobre la influencia inhibidora del fluoruro sobre la marcha de la glucolisis *in vitro*, han demostrado que ésta se detiene, por completo, sólo cuando se utilizan concentraciones mucho más elevadas de fluoruro (Varela y Rubino) (5).

Las determinaciones del CO^2 total (libre y combinado), que el plasma contiene a la tensión de ácido carbónico que existe *in vivo*, en el momento de la extracción de la muestra de sangre, fueron hechas de acuerdo con la técnica dada por Bigwood (6).

La sangre se recoge bajo vaselina líquida desde su salida de la vena, evitándose cuidadosamente todo contacto con el aire. La adición de Na Fl a la concentración final de $2 \frac{1}{2} \text{‰}$, permite obtener por sedimentación espontánea y rápida, un plasma sin hemolisis: *plasma verdadero* de Cullen (7). El CO^2 total contenido en este plasma verdadero se extrae y se mide en el aparato de Van Slyke. El valor del CO^2 total del plasma verdadero, permite calcular la concentración del ión bicarbonato CO^3H en función del pH del mismo plasma. Determinados así los valores del ión H y del ión CO^3H , se puede calcular el valor del calcio ionizado, $\text{Ca}++$, utilizando para esto la fórmula de Rona y Takahashi (8). Este cálculo del calcio ionizado del plasma ha sido

desarrollado por Bigwood, pero resulta en la práctica bastante laborioso a pesar de utilizar este autor para su simplificación 2 tablas. Este cálculo ha sido simplificado por nosotros de manera que pueda realizarse con mucha rapidez, con el auxilio de una sola tabla.

Partimos, como Bigwood (6) de la fórmula original de Rona y Takahashi comprobada experimentalmente para sistemas simples conteniendo calcio, y cuya validez para el calcio del plasma no puede ser puesta en duda, desde que Brinckmann y Van Damn (9) encontraron análogos resultados, efectuando determinaciones de ion calcio, por una vía completamente distinta.

He aquí la fórmula de Rona y Takahashi:

$$[\text{Ca}^{++}] = K \frac{[\text{H}^+]}{[\text{CO}^3\text{H}]} \quad \text{fórmula en que la constante K vale 350,}$$

cuando el ión calcio está expresado en molas por litro.

Expresando el ión calcio en miligramos por litro, se tiene:

$$[\text{Ca}^{++}] = 14 \cdot 10^6 \frac{[\text{H}^+]}{[\text{CO}^3\text{H}-]}$$

La concentración del ión bicarbonato, se deduce del pH y del CO^2 total *in vivo*, utilizando la ecuación de Henderson o la de Hasselbach.

$$\begin{aligned} \text{(Henderson)} \quad [\text{H}^+] &= K_1 \frac{[\text{H}^2\text{CO}^3]}{[\text{BHCO}_3]} \quad \text{(I). de donde } [\text{H}^2\text{CO}^3] \\ &= \frac{[\text{H}^+]}{K_1} [\text{BHCO}_3] \quad \text{(II).} \end{aligned}$$

Llamemos V al volumen % del CO^2 total *in vivo*. La concentración del CO^2 total en molas por litro será:

$$0,0000446 \cdot 10 \cdot V.$$

Es decir que

$$0,000446 V = [\text{H}^2 \text{CO}_3] + [\text{BHCO}_3]$$

o sea:

$$[\text{H}^2 \text{CO}^3] = 0,000446 V - [\text{BHCO}^3] \quad \text{(III).}$$

Comparando (II) y (III) tenemos:

$$0,000446 V - [\text{BHCO}^3] = \frac{[\text{H}^+]}{K_1} [\text{BHCO}^3]$$

o sea:

$$[\text{BHCO}^3] \left(\frac{[\text{H}^+]}{K_1} + 1 \right) = 0,000446 \text{ V.}$$

y,

$$[\text{BHCO}^3] = \frac{0,000446 \text{ V}}{\left(\frac{[\text{H}^+]}{K_1} + 1 \right)} \quad (\text{IV})$$

Y si se admite con Henderson, Van Slyke, Haselbach, Bigwood (6) y otros, que los bicarbonatos del plasma están ionizados en su totalidad (lo que comporta para nuestro caso un error despreciable, puesto que es inferior a los inherentes a las técnicas empleadas), se tiene:

$$[\text{HCO}^3] = \frac{0,000446 \text{ V}}{\left(\frac{[\text{H}^+]}{K_1} + 1 \right)} \quad (\text{V})$$

Y substituyendo en la fórmula de Rona y Takahashi $[\text{HCO}^3 -]$ por su valor, se tiene:

$$\text{Ca}^{++} \text{ (en milig. por litro)} = 14 \cdot 10^6 \frac{[\text{H}^+] \left(\frac{[\text{H}^+]}{K_1} + 1 \right)}{0,000446 \text{ V.}} \\ = \frac{3139 \cdot 10^7 \cdot [\text{H}^+] \left(\frac{[\text{H}^+]}{K_1} + 1 \right)}{K_1} \frac{1}{V}$$

El factor $\frac{3139 \cdot 10^7 \cdot [\text{H}^+] \left(\frac{[\text{H}^+]}{K_1} + 1 \right)}{K_1}$ en el cual

la única variable es la concentración hidrogeniónica, tiene por lo tanto un valor definido para cada pH. En la tabla final se encuentra ya calculado el logaritmo decimal del valor de ese factor, para cada pH. Para obtener el valor del calcio ionizado, bastará restar al valor de la

tabla, correspondiente al pH medido, el logaritmo decimal del volumen hallado para el CO_2 total *in vivo*; sea N el número resultante de esta substracción:

Ca^{++} (en milig. por litro de plasma) = antilog. de N. Cifras normales: de 22 a 28 milig. por litro (Bigwood). (6).

El *calcio total* del suero fué determinado directamente por el procedimiento Tisdall-Krámer (10). El *fósforo inorgánico* se dosificó por el método de Benedict Thais (1).

En los 12 enfermos que fueron sometidos al regimen de Gerson, se hizo además una segunda determinación en la sangre, de estos mismos elementos al mes de iniciado el tratamiento.

Orinas—

En este último grupo de enfermos fueron estudiadas además las modificaciones observadas en la orina durante los 45 días del tratamiento. Se hizo especialmente la determinación de la acidez urinaria (acidez inorgánica, orgánica y total) siguiendo el método de Moritz y Ronchése-Malfatti. Los valores se expresan en centímetros cúbicos de ácido n/10, excretado en 24 horas. Se hizo además, la dosificación del Nitrógeno total (Kjeldahl) y del Cloruro de sodio excretado en 24 horas.

RESULTADOS

En la tabla I se expresan los resultados obtenidos en 40 enfermos, sometidos a los tratamientos habituales (sobrealimentación, sánocrisina, Forlanini). En 36 de estos enfermos la localización es pulmonar. Hay además, 3 casos de lupus tuberculoso y uno de adenitis tuberculosa fistulizada, indicándose en cada caso, el carácter y la extensión de las lesiones, de acuerdo con los datos clínicos y radiológicos correspondientes. En la mayoría de los casos se trata de procesos pulmonares evolutivos, extendidos, úlcero-caseosos, a marcha grave. Evitamos incluir casos demasiado avanzados, en los que las condiciones propias del período preagónico pueden modificar profundamente los valores sanguíneos, independientemente del proceso tuberculoso mismo.

PH DEL PLASMA

El pH del plasma verdadero, determinado por el método electrométrico y evitando cuidadosamente la glucolisis, demostró una cons-

tancia muy notable, manteniéndose dentro de los valores de 7,31 y 7,43. a pesar de existir en la mayoría de los casos, lesiones extendidas de ambos pulmones, evolutivas, de carácter grave. Estos resultados confirman los datos de Cordier y Delore (12) y de Dautrebande (12), aunque estos autores encuentran variaciones más extendidas que las observadas por nosotros, trabajando ellos con el método electrométrico con el electrodo de Hidrógeno. Utilizando nosotros el electrodo de quinhidrona, muy apropiado para el estudio de líquidos que contienen CO_2 en solución a una tensión determinada, encontramos una fijeza aún mayor del pH del plasma de los tuberculosos, que se mantiene en casi todas las observaciones dentro de los límites estrictamente normales, de 7,31 a 7,40. Sólo en una observación encontramos un pH de 7,2. Recordaremos aquí que Heinz (13) constató recientemente esta misma fijeza del pH del plasma de conejos con tuberculosis experimental.

La vieja tesis de la hiperalcalinidad de los humores en la tuberculosis (Robin, Cánter, Kervegen, Joulie), así como la tesis opuesta de la hiperacidez de los mismos, aceptada por Burmin, Lematte, Van der Buhle (14) basadas en el estudio de las reacciones de la orina y que se utilizan como argumentos importantes para interpretar el origen posible de la desmineralización del tuberculoso, no pueden ser más admitidas, desde que las medidas directas efectuadas en el plasma sanguíneo, demuestran que no existe ninguna desviación importante de la reacción del medio interno ni en el sentido ácido, ni en el alcalino. Nuestros resultados refuerzan esta conclusión al demostrar que la fijeza del pH es aún mayor de lo que se admitía por los autores que se habían ocupado anteriormente de esta cuestión.

LA RESERVA ALCALINA

La reserva alcalina determinada simultáneamente con el pH del plasma, permite interpretar con precisión las variaciones de la reacción sanguínea en un caso determinado, de acuerdo con la clasificación de Van Slyke (15). En nuestro caso sustituimos la determinación habitual de la reserva alcalina, por la determinación del CO_2 total del plasma verdadero, lo que nos permite calcular después el calcio ionizado de la sangre.

Los resultados obtenidos por nosotros han quedado todos comprendidos entre los límites de 51,3 y 65,3 vol. % admitidos por Bigwood (6) como valores normales, agrupándose en su mayoría alrede-

dor del promedio de 57,4 dado por el mismo autor, como el valor medio normal. Hachen, Dautrebande y Davies y Sweany (16) señalaron una reserva alcalina normal o poco modificada en los tuberculosos pulmonares; Cordier y Delore, Lope de Carvallo y Ferreira de Mira (16), describen en cambio variaciones bastante amplias, según los casos, especialmente Cordier y Delore, quienes hablan de valores desde 47 volúmenes % hasta 80 volúmenes %, aceptando para la mayoría de los casos un aumento de la reserva alcalina (alcalosis).

Nuestros resultados indican en cambio, valores del CO_2 total del plasma verdadero, estrictamente normales; no encontramos, pues, ninguna variación en el sentido de una alcalosis, aun en los casos graves que hemos estudiado. Es posible que la determinación corriente de la R. A. por el método de Van Slyke que han empleado estos autores, se preste a encontrar valores superiores a los normales, debido a que en este método se satura el plasma del enfermo *in vitro*, con CO_2 a una tensión invariable de 40 mmts. de Hg. Teniendo en cuenta que en los casos graves evolutivos de tuberculosis pulmonar, hay habitualmente una disminución de la tensión del CO_2 del aire alveolar (Olivier) (17) y que según el mismo autor la tensión del CO_2 también está disminuída en la sangre venosa de estos enfermos (42 mmts. en lugar de 47), es posible que la saturación *in vitro* de estas sangres, con una tensión uniforme de CO_2 , distinta, por consiguiente, de la que en realidad existía *in vivo*, pueda dar cuenta de las variaciones constatadas por estos autores. Creemos por estas razones, que los valores del CO_2 del plasma verdadero, obtenido por el método de Bigwood, den una idea más exacta de lo que pasa *in vivo*, indicando que sus variaciones son en realidad mínimas en el curso de la tuberculosis pulmonar.

CALCIO TOTAL DEL SUERO

Los valores encontrados por nosotros para el calcio total del suero, han demostrado una notable fijeza, oscilando dentro del estrecho límite de 10 a 11 miligramos por ciento. Sólo encontramos en un caso, un valor inferior, de 8.75 mgs. %. Estos resultados no hacen sino confirmar los que ya habían sido descriptos por los autores que se han ocupado de este punto (Wells, Halverson, Sweanny, Matz, Sergeant, Binet, Guyonnaud (18).

CALCIO IONIZADO

Las determinaciones del calcio ionizado, que habitualmente representa alrededor del 1/5 del calcio total fueron hechas por medio del

cálculo, en función del CO_2 total del plasma verdadero y del pH del mismo, según la técnica de Bigwood. Han demostrado que esta fracción tan importante del calcio sanguíneo, *no se modifica* en el curso de la tuberculosis pulmonar grave, ni en las otras formas de tuberculosis de la piel que estudiamos aquí. Los valores obtenidos por nosotros oscilaron entre 20,25 y 30,5 mgs. $\%$. La fijeza de estos valores alrededor de las cifras normales es tan franca como para el calcio total. No es posible, por consiguiente, admitir la hipótesis enunciada por Monceaux (19) de que el calcio ionizado pudiera estar disminuído en la sangre de los tuberculosos, admitiendo este autor la existencia de la alcalosis de que hablaban Cordier y Delore, que, en realidad, no aparece cuando se hacen las determinaciones directas del CO_2 del plasma verdadero.

Esta notable fijeza de la fracción ionizada del calcio, encontrada por nosotros en la sangre de los tuberculosos, demuestra que no es dable atribuir los procesos de desmineralización constatados en estos enfermos, a una disminución primitiva de la concentración del calcio proteico, difusible o ionizado de la sangre, que no existe según las determinaciones directas en el curso de la tuberculosis pulmonar o cutánea.

FOSFORO INORGANICO

El fósforo inorgánico oscila en nuestras observaciones alrededor de 1,92 a 3,80 mgs. $\%$, que están dentro de los límites normales para la edad de estos enfermos (mayores de 14 años).

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

La notable fijeza de los resultados que acabamos de exponer, llama la atención por haber sido obtenidos en su mayoría en enfermos con lesiones tuberculosas bilaterales, a tendencia evolutiva, muchos de ellos con fiebre alta permanente, con bacilos de Koch abundantes en los esputos y de pronóstico fatal a breve plazo. Es interesante constatar, que a pesar de la intervención de todos estos factores que perturbaban de una manera profunda el proceso de la hematosi, no se modifican de una manera apreciable las condiciones que rigen el equilibrio ácido-básico sanguíneo. Las viejas hipótesis que admitían ya sea una acidez exagerada o, por el contrario, una hiperalcalinidad anormal de los humores, como la desviación fundamental a la que se subordinaban los procesos de decalcificación del tuberculoso, no son más aceptables,

desde que las medidas directas efectuadas en el plasma sanguíneo, han venido a demostrar que aquellas variaciones no existen en la realidad. A medida que se perfeccionan los métodos para investigar las condiciones del equilibrio ácido-básico del medio sanguíneo, el margen de las variaciones constatables va estrechándose cada vez más. La aplicación hecha por nosotros, a este estudio en la tuberculosis, del electrodo a quinhidrona para la medida del pH y de la determinación del CO_2 total del plasma verdadero, sustituyendo a la medida de la reserva alcalina habitual, nos ha permitido comprobar que la fijeza del equilibrio ácido-básico de la sangre del tuberculoso, es aún mayor de lo que se aceptaba hasta ahora, de acuerdo con los resultados obtenidos por los autores que se habían ocupado anteriormente de esta cuestión.

En lo que se refiere a los valores del calcio total y del fósforo inorgánico del suero de los tuberculosos, hemos podido confirmar el hecho ya bien comprobado por investigaciones precedentes, de que aquellos valores no varían de una manera apreciable en estos enfermos. Completamos estas investigaciones, determinando la riqueza del plasma en *calcio ionizado*, cuyas modificaciones no habían sido estudiadas hasta ahora en el curso de esta afección. Nuestros resultados han sido bien netos al demostrar que tampoco existe ninguna variación apreciable de esta fracción tan importante por su actividad fisiológica, en la sangre de los tuberculosos. No es posible, por consiguiente, atribuir a las modificaciones del calcio sanguíneo ionizado, cuya existencia no ha sido demostrada por las experiencias directas, el punto de partida de las desviaciones bien conocidas del metabolismo del calcio en el curso de la tuberculosis.

II

INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO DIETETICO-MINERAL DE GERSON. SAUERBRUCH SOBRE EL EQUILIBRIO ACIDO-BASICO, CALCIO Y FOSFORO Y SOBRE LA ACIDEZ URINARIA DE LOS TUBERCULOSOS

En 12 enfermos de tuberculosis pulmonar de forma grave, sometidos al tratamiento dietético mineral riguroso, siguiendo las indicaciones de estos autores, completado con la ingestión de la mezcla mineral de Gerson (mineralogen) pudimos estudiar después de 45 días, los valores en la sangre de los elementos estudiados en la serie anterior de enfermos. Se investigaron paralelamente en la orina, las variaciones de la acidez urinaria (mineral y orgánica) así como la excreción en 24

horas del Cloruro de sodio y del Nitrógeno total. (Véase tabla N° 11).

Las variaciones observadas en el pH y en el CO^2 total del plasma de estos enfermos, después de un mes de tratamiento riguroso, han sido muy reducidas, permaneciendo siempre los valores dentro de los límites aceptados como normales. Tampoco encontramos modificaciones apreciables de los valores del fósforo inorgánico, ni del calcio total o ionizado de la sangre. No encontramos, pues, ningún dato que hable de una alcalinización de los humores del organismo, provocada por este tratamiento dietético-mineral, tal como había sido supuesto primeramente por Gerson (20).

Las determinaciones de la acidez orgánica y mineral de la orina, indican más bien una tendencia al aumento de la excreción ácida urinaria, de acuerdo con los resultados de Hermannsdorfer (21), si bien las modificaciones observadas por nosotros son siempre de pequeña magnitud, encontrando mismo algunos casos en los que la excreción ácida no se modifica o disminuye ligeramente durante el tratamiento. Estos resultados nos hacen suponer, que las modificaciones del equilibrio ácido-básico del organismo, son de muy poca importancia durante el tratamiento, y no pueden ser tenidos en cuenta como factor fundamental al interpretar sus resultados terapéuticos.

En la orina se constata la reducción a proporciones mínimas de la excreción del Cloruro de Sodio que oscila entre 1 y 4 gramos en 24 horas. Los valores del Nitrógeno total, se mantienen en general por debajo de 10 gramos en 24 horas.

CONCLUSIONES

1) El pH determinado por el método electrométrico, con el electrodo de quinhidrona, sobre el plasma verdadero de Cullen, se mantiene dentro de límites estrictamente normales en el curso de la tuberculosis pulmonar, aun en sus formas más graves, evolutivas; lo mismo se observa en la tuberculosis cutánea.

2) El CO^2 total del plasma verdadero (sustituyendo a la determinación habitual de la reserva alcalina) oscila entre 51,3 y 65,3 volúmenes por ciento, dentro de límites muy estrechos alrededor del valor medio normal, de 57,4. No hemos podido constatar ninguna tendencia a la alcalosis en los enfermos observados.

3) Tanto el calcio total del suero, como la fracción *calcio ionizado*, calculada ésta en función del pH. y del CO^2 total del plasma verdadero, han demostrado valores que deben considerarse dentro de los límites estrictamente normales.

4) No hay tampoco ninguna variación apreciable del fósforo inorgánico, ni del coeficiente Ca/Ph, en la sangre de los tuberculosos.

5) Durante el tratamiento dietético-mineral de Sauerbruch-Herrmannsdorfer-Gerson no se observan variaciones de importancia del equilibrio ácido-básico en la sangre.

El calcio total y su fracción ionizada, así como el fósforo inorgánico, conservan también sus valores normales.

En la orina, al lado de la fuerte reducción de la excreción de Cloruros, se nota una pequeña tendencia al aumento de la excreción ácida, que no se observa sin embargo en todos los casos.

TABLA PARA EL CALCULO DEL CALCIO IONIZADO

En esta tabla se da para cada pH, el valor del

$$\log. \frac{31.39 \cdot 10^7 \cdot [H^+] ([H^+] + K_1)}{K_1}$$

pH.	$\log. \frac{31.39 \cdot 10^7 \cdot [H^+] ([H^+] + K_1)}{K_1}$
7,20.	3,33000.
7,21.	3,31922.
7,22.	3,30856.
7,23.	3,29787.
7,24.	3,28718.
7,25.	3,27652.
7,26.	3,26586.
7,27.	3,25522.
7,28.	3,24460.
7,29.	3,23398.
7,30.	3,22337.
7,31.	3,21280.
7,32.	3,20224.
7,33.	3,19167.
7,34.	3,18110.
7,35.	3,17058.
7,36.	3,16006.
7,37.	3,14955.
7,38.	3,13903.

7,39.	3,12851.
7,40.	3,11799.
7,41.	3,10754.
7,42.	3,09710.
7,43.	3,08668.
7,44.	3,07622.
7,45.	3,06579.
7,46.	3,05537.
7,47.	3,04496.
7,48.	3,03454.
7,49.	3,02415.
7,50.	3,01376.
7,51.	3,00338.
7,52.	2,99301.
7,53.	2,98265.
7,54.	2,97227.
7,55.	2,96193.
7,56.	2,95161.
7,57.	2,94128.
7,58.	2,93095.
7,59.	2,92603.
7,60.	2,91033.
7,61.	2,90002.
7,62.	2,889725.

BIBLIOGRAFIA

- (1) **Sauerbruch, Hermannsdorfer y Gerson.** — Uber Versuche schwere Formen der Tuberkulose durch diätetische Behandlung zu beeinflussen. Münch. Med. Woch., 1926, Nos. 2 y 3.
- (2) **Hermannsdorfer, Jung y Stein.** — Münch. Med. Woch., 1927, Nº 17, p. 711.
- (3) **Hermannsdorfer.** — Verhandlungen der Gessellschaft f. Verdaungs u. Stoffw. krankh. VI. Tagung. Berlín, 1926.
- (4) **Bigwood,** citado por Rona. Praktikum der Physiologischen Chemie, p. 73, edición Springer, Berlín, 1929.
- (5) **Rubino y Varela.** — Beiträge zur Glykolyse. Klin. Woch. 1923, Nº 11.
- (6) **Bigwood.** — La concentración en iones calcio, Ca del plasma sanguíneo. Bulletin de la Soc. de Ch. Biol. T. VI, p. 118, 1924.

- (7) **Cullen.**— Journal of Biol. Chem., t. 52, p. 501, 1922.
- (8) **Rona y Takahashi.**— Biochem. Zeitschr., t. 49, p. 370, 1913.
- (9) **Brinckmann y Van Damn,** citados por Bigwood, l. c.
- (10) **Kramer y Tysdall** (modificación de Clarke y Collip). — Journ. of Biol. Chem., t. 63, p. 461, 1925.
- (11) **Benedict y Thais.** — Jour. of Biol. Chem., t. 61, -p. 64, 1924.
- (1) **Cordier y Delore.** — Dautrebande; citados por **R. Monceaux.** Troubles des échanges nutritifs dans la tuberculose pulmonaire. Edition Girault, 1929, p. 262.
- (13) **Heinz.**— Zeitschr. für Tuberkulose, t. 53, fasc. 3, 1929, p. 215.
- (14) Discusión en **Monceaux,** l. c., p. 257.
- (15) **Van Slyke.**— Acidosis, en T. IV, p. 70, de Endocrinology and Metabolism. Edición Appleton, New York.
- (16) Discusión en **Monceaux,** l. c., p. 259.
- (17) **Olivier.**— Tesis de Paris, 1928.
- (18) Citado por **Monceaux,** l. c., p. 306.
- (19) **Monceaux,** l. c., p. 270.
- (20) **Gerson.**— Fortschritte d. Medizin, 1924, N° 1.
- (21) **Hermannsdorfer, Jung, und Stein.**— Münch. Med., Woch, 1927, N° 11, 711.

