

VIVANCO y JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clin. Esp., 1944.  
VIVANCO, JIMÉNEZ DÍAZ y SÁNCHEZ RODRÍGUEZ.—Rev. Clin. Esp., 1943.

c) *Bibliografía del cuarto epígrafe.*

EPPINGER.—Cit. en bibliografía epígrafe segundo.  
HANOT y GILBERT.—Soc. Méd. des Hop., 1890.  
HANOT.—Tesis de París, 1876.  
HANOT y CHAUFFARD.—Revue de Méd., 1882.  
JIMÉNEZ DÍAZ.—Cit. en bibliografía epígrafe segundo.  
CHARCOT y GOMBAULT.—Arch. de Physiol., 1876.  
NAUNYN.—Lebercirrhosereferant, Virch. Dtsch. Ges., 59, 1904.  
ROSSE.—Ann. d'Anat.-Path., 6, 875, 931, 1929.  
ROSENTHAL.—Klin. Wschr., 9, 1, 909, 1930.  
SALA ROIG.—Cit. en bibliografía epígrafe segundo.  
SÁNCHEZ RUIZ y GONZÁLEZ RODRÍGUEZ.—Concepto actual de las cirrosis hepáticas. Madrid, 1952.

d) *Bibliografía del quinto epígrafe.*

ALBARRACÍN.—Bol. Inst. de Patol. Méd. de MARAÑÓN, 1951.  
JIMÉNEZ DÍAZ y cols.—Rev. Clin. Esp., 24, 325, 1947.

JIMÉNEZ DÍAZ y cols.—Rev. Clin. Esp., 15, 197, 1944.  
JIMÉNEZ DÍAZ y cols.—Rev. Clin. Esp., 22, 177, 1947.  
JIMÉNEZ DÍAZ y cols.—Rev. Clin. Esp., 24, 243, 1947.  
LABBY.—A. M. Ass., 133, 1, 181, 1947.  
LATNER.—Brit. Med. J., 2, 748, 1950.  
MORRISON.—Rev. Gastroenterology, 15, 2, 1948.  
OLIVER PASCUAL.—Rev. Esp. Ap. Dig., 7, 136, 1948 y 4, 313, 1945.  
OLIVER PASCUAL, SANZ IBÁÑEZ y cols.—Revista de la casa Bayer, 1952.  
ORTIZ DE LANDÁZURI y cols.—Ponencia al I Congreso Médicos del Sur, 1951.  
PALLARDÓ.—Ser. 1951 y Lecciones de Patología Médica.  
PINÓS, RAVENTÓS y FUSTER.—Hepatitis tóxica y cirrosis, 1948.  
PINÓS y SUROS.—Med. Clin., 5, 1944.  
SÁNCHEZ RUIZ y GONZÁLEZ RODRÍGUEZ.—Actualidad Médica, 1954.  
SÁNCHEZ RUIZ y GONZÁLEZ RODRÍGUEZ.—Concepto actual de las cirrosis hepáticas. Madrid, 1952.  
SANTO ACÍN y GONZÁLEZ PALENCIA.—Ser. 91, 1951.  
SCHOUTEN.—Neederl. Tijdschrift v. Geneeskunde, 18, 4, 1953.  
VARELA FUENTES.—Patología Digestiva, tomo II, 1947.  
VILARDEL y CORACHAN.—Rev. Med., 17, 140, 253, 1932.

## ORIGINALES

### LA RESPUESTA A LA HIPERCALCEMIA PROVOCADA EN EL METABOLISMO Ca/P EN EL HIPOPARATIROIDISMO

F. MORATA GARCÍA, J. NÚÑEZ CARRIL  
y E. ORTIZ DE LANDÁZURI.

Clinica Médica Universitaria. Sección del C. S. I. C.  
Granada.  
Profesor: E. ORTIZ DE LANDÁZURI.

Las numerosas publicaciones encaminadas al conocimiento de los mecanismos de regulación de los metabolismos del Ca/P en nuestro organismo han centrado la cuestión en el juego hormona paratiroidea-túbulo renal<sup>1</sup>. De tal forma que la actividad de las paratiroides favorecería la eliminación del fósforo por el túbulo renal y de modo inverso su inhibición favorecería su reabsorción, como fué ya señalado por ALBRIGHT<sup>2</sup>.

Nosotros hemos prestado atención a este aspecto, tanto desde el punto de vista experimental<sup>3</sup>, provocando depleciones de calcio por lavados peritoneales con líquido de GROLLMAN<sup>4</sup> sin calcio, como clínico<sup>5</sup>, estudiando la exploración de los procesos hipoparatiroides.

Sin embargo, sigue siendo un tema sometido a discusión la razón primera que actuaría sobre la glándula paratiroidea: en unos casos, posiblemente hormonal (influencia hipofisaria); en otros, incluso diencefálica, y por otro lado, estrictamente humoral.

En este sentido ha sido de gran valor la observación de HOWARD, HOPKINS y CONNOR<sup>6</sup>—considerada como la aportación más importante en estos últimos años en el estudio de la dinámica del metabolismo del calcio<sup>7</sup>—estudiando

el efecto sobre la actividad del túbulo renal en la reabsorción del fósforo tras la administración intravenosa de aproximadamente 15 miligramos de Ca<sup>++</sup> por kilo de peso, que permite un estudio comparativo de la actividad paratiroidea, ya que según los mencionados autores el aumento de la calcemia originaría una inhibición de las paratiroides y, como consecuencia, una disminución en la eliminación del fósforo urinario por descenso de la hormona paratiroidea circulante.

Por otro lado, la oportunidad de tener en nuestro Servicio una enferma con un típico cuadro de hipoparatiroidismo genuino nos ha permitido hacer una comprobación del mencionado trabajo, con algunas sugerencias que será motivo de la presente comunicación.

#### METÓDICA.

El estudio se ha hecho siguiendo las normas que fueron establecidas por HOWARD y cols.<sup>8</sup> en dos personas: una, normal, curiosamente con tendencia a la hipercalcemia (M. B. T.) (histérica), y otra, hipoparatiroidea (M. G. H.), a las que se administraba una dieta uniforme durante los días de la observación, consistente en: Desayuno: 160 gr. de leche y un bollo de pan de 60 gramos. Comida: 150 gr. de patatas, 25 gr. de arroz, 90 gramos de carne, 200 gr. de leche, un huevo y 90 gr. de pan. Cena: 10 gr. de fideos, 125 gr. de pescado, 25 gramos de arroz, 200 gr. de leche y 90 gr. de pan. Aceite, en cantidad de 20 gr. Sal necesaria para la condimentación y agua, "ad libitum".

Durante los dos primeros días, llevando ya uno con la dieta anteriormente señalada, se media la diuresis desde las 9 de la mañana cada 24 horas y se les administraba por vía oral, desde las 9 de la mañana hasta las 13 horas, 1.500 c. c. de agua con 9 gr. de ClNa con el fin de mantener una diuresis lo más similar a la que correspondería al día de la prueba. El día tercero se realizaba la prueba, que consistía en: De 9 a 11 de la mañana, ingería 500 c. c. de agua (poniendo sonda ve-

sical permanente que finalizaba la prueba). A las 11 se determinaban las basales de calcio y fósforo en suero y se iniciaba, siguiendo la pauta de HOWARD y cols.<sup>6</sup>, la inyección, gota a gota, intravenosa, de 15 mg. de  $\text{Ca}^{++}$  por kilo de peso (gluconato cálcico Sandoz en cuantía de 168 mg. por kilo de peso), lo que hizo para M. B. T., que pesaba 49,5 kilos, un total de 8,4 gr. de gluconato cálcico, y para M. G. H., que pesaba 55,5 kilos, un total de 9,2 gr. de gluconato cálcico, en 1.000 c. c. de suero salino fisiológico durante 4 horas (desde las 11 a las 15 h.). En este período se recogió la orina y se determinaba calcio y fósforo cada 2 horas (a las 13 y a las 15 h.). Posteriormente, ya sin administración de la solución de calcio, se seguía la observación recogiendo la orina a las 17 horas. En los días cuarto, quinto y sexto, muestras de suero y orina de 24 horas para la determinación de calcio y fósforo. En los días cuarto y quinto, ingestión también de agua y  $\text{ClNa}$  (de 11 a 15 h.) en la misma cantidad que los días primero y segundo.

Hacemos hincapié en la metódica que acabamos de señalar: entre el día segundo (9 m. a 9 m.) y el día tercero (11 m. a 11 m.) queda un plazo de dos horas (9 m. a 11 m.) que se estableció para que pudiera servir de comparación con los períodos 11 a 13 y 13 a 15 horas del día tercero, en que se realizaba la prueba. Con este fin, y para que la comparación fuera lo más superponible posible, se administraba en ese período (9 m. a 11 m.) 500 c. c. de agua por vía oral, ya que durante la prueba (11 m. a 15 h.) se hacía la infusión,

gota a gota, del calcio en un litro de suero fisiológico.

Las técnicas empleadas fueron: para el calcio, en suero y orina, el método de Clark-Collip modificado (fotocolorimétrico), y para el fósforo, en suero y orina, el método de Fiske y Subbarow<sup>7</sup>. Se usó espectrofotómetro Unicam Cambridge.

Enferma M. B. T., de veinte años, soltera, de Jaén. Vista por primera vez en 1954. Después de una estomatitis, hace cinco meses, empezó a tener (diciembre 1953) accidentes de tipo pitiático y consistentes en dificultad para hablar, lo que no impide llame a sus familiares, ocasionándole después convulsiones generalizadas, sin mordedura de lengua ni relajación de esfínteres, durándole unos 15 minutos. En ocasiones se inician los prodromos, pero sin ataque. Resto de aparatos, normales. A. F., sin interés (vive recogida por unos familiares). Menarquia a los 14 años. F. M., 28-30/4-5. Dismenoreas: Exploración de aparatos y nerviosos, normales. Exploración oftalmológica (profesor CARRERAS), normal. E. C. G., normal, con arritmia sinusal. H., 4.200.000. V. G., 1. L., 3.900. F. normal, con 16 eosinófilos. V. S., 8-21. Presencia de huevos de áscaris y tricocéfalos en heces. Orina, normal. L. c. r., normal. Serología, negativa. En resumen: *Enferma de 20 años, somáticamente normal, con ataques pitiáticos.*

El resultado de la prueba con la administración de 15 mg. de  $\text{Ca}^{++}$  por kilo de peso, en 1.000 c. c. de suero salino fisiológico, por vía venosa, en el espacio de cuatro horas, queda recogido en la tabla I.

TABLA I  
(M. B. T.). Normal.

D I A S		1.º	2.º	Basal	3.º				4.º	5.º	
H O R A S		9 a 9	9 a 9	9 a 11	11 a 13 (*)	13 a 15	15 a 17	17 a 11	11 a 11	11 a 11	
Diuresis c. c.....		925	651	500	290	310	430	470	1.500	775	600
Calcule- ria.	Miligramos %..	4,4	10,2	6,5	26,8	55	24	24,4	23,5	28,8	31,5
	Miligramos.....	40,7	79,4	3,25	77,72	170,5	103,2	115,5	466,7	223,2	189
Fosfa- turia.	Miligramos %..	76	109	20	20	28	14	23,8	21	103	115
	Miligramos.....	703	709	100	58	86,8	63,2	112	320	798	690
Calcemia, mg. %.....		—	—	14,7	15,7	16,2	17,7	12,6	—	—	12,9
Fosforemia, mg. %...		—	—	2,7	3,6	3,5	3,6	3,7	—	—	3,3

(\*) Comienza la prueba (15 mg. Ca por kilo), 11 a 15 horas.

Enferma M. G. H., de veintiocho años, soltera, de Granada. Vista por primera vez en 1952. Hacia los 17 años empezó a notar que se le deformaba el cráneo y estaba a temporadas amenorreica. Un año después empiezan ataques de pérdida de conocimiento, de hasta 20 minutos de duración, sin contracciones, con espuma por la boca, micción espontánea, precedidos de sensación de hormigueos y bochornos desde los pies hasta la cabeza. Repetición variable, hasta una o dos veces al día. Menarquia a los 15 años, amenorreica la mayoría del tiempo, y cuando los tiene, muy escasos. Exploración: Presentaba un aspecto muy desnutrido, bóveda craneana irregular, con gran abultamiento del frontal, con surco sagital entre ambos parietales. Dientes, separados. Uñas, estriadas. Pelo, seco y áspero. A. T., 10,5-5,5. Trousseau muy positivo y de aparición rápida, que sin embargo desaparece a los cuatro minutos de haber puesto el manguito para quedar de nuevo flácido.

Al quitarle éste a veces se desencadenan, máxime si respira hondo y frecuente, crisis de opistótonos y convulsiones tetanoides (signo de D'Donovan). Chvostek muy positivo. Exploración nerviosa: Hiperreflexia en extremidades inferiores. Oftalmológicamente (profesor CARRERAS), cataratas típicas hipoparatiroides. E. C. G., QT prolongado (0,52 seg.). Ginecológicamente (profesor BEDOYA), infantilismo. Prueba de Ellsworth-Howard<sup>8</sup>, con aumento de la fosfatúria. Para más detalles, véase<sup>9</sup>. En resumen: *Enferma de 28 años con hipoparatiroidismo idiopático.*

El resultado de la prueba con la administración de 15 mg. de  $\text{Ca}^{++}$  por kilo de peso, en 1.000 c. c. de suero salino fisiológico, por vía venosa, en el espacio de 4 horas, queda recogido en la tabla II.

TABLA II

(M. G. H.), Hipoparatiroidea.

D I A S		1.º	2.º	Basal	3.º				4.º	5.º	
H O R A S		9 a 9	9 a 9	9 a 11	11 a 13 (*)	13 a 15	15 a 17	17 a 11	Total 11 a 11	11 a 11	11 a 11
Diuresis c. c.....		1.160	1.150	500	755	370	445	1.410	2.980	860	1.940
Calcui- ria.	Miligramos %..	9,8	4,8	Indic.	7,3	16,7	13,2	4	7,7	4,8	4,2
	Miligramos.....	114	55,2	Indic.	55,1	61,8	58,7	57	231	41,3	81,5
Fosfa- tura.	Miligramos %..	50	55	21	21	23	28	—	37	72	28
	Miligramos.....	580	632,5	105	158	85	125	807	1.117	619	545
Calcemia, mg. %.....		—	—	5,1	8	8,5	8,6	—	8,4	—	4,9
Fosforemia, mg. %...		—	—	6,8	6,8	6,25	6,75	—	5,7	5,5	6,9

(\*) Comienza la prueba (15 mg. Ca por kilo), 11 a 15 horas.

De la comparación de estas dos observaciones (normal, M. B. T.; e hipoparatiroidea, M. G. H.) que se recogen en la figura 1 y tabla III se deduce que, mientras en la *normal* (M. B. T.), al inyectar el calcio intravenoso, se produce: 1.º Aumento de la calcemia (de 14,7 a 17,7 miligramos por 100 en 6 horas). 2.º Aumento de la fosforemia (de 2,75 a 3,6 mg. por 100 en 6 horas). 3.º Disminución de la fosfatúria (descenso de 386 mg. en relación con la media de los días anteriores). 4.º Elevación de la calciuria de 60 mg. en los días anteriores a 466 miligramos en el día de la prueba y 223 y 189 miligramos en los siguientes, es decir, recuperación del calcio inyectado (742 mg.) del 61, 21

y 17 por 100 en los días primero, segundo y tercero a partir del momento de la iniciación de la prueba. En la *hipoparatiroidea* (M. G. H.), al inyectar el calcio intravenoso, se produce: 1.º Aumento de la calcemia (de 5,1 a 8,6 miligramos por 100 en 6 h.). 2.º No modificación de la fosforemia (de 6,8 a 6,75 mg. por 100 a las 6 h.). 3.º Aumento de la fosfatúria, de 600 en los días anteriores, a 1.117 mg. en el de la prueba. 4.º Elevación de la calciuria de 185 en los precedentes a 231 mg. en el de la prueba, es decir, recuperación del calcio inyectado (832 miligramos) de sólo el 25 por 100 en el día de la prueba.

TABLA III

Días	O R I N A, 24 H O R A S			S U E R O		Observaciones
	Diuresis c. c.	Mgrs. Ca	Mgrs. P	Calcio, mgrs. %	Fósforo, mgrs. %	
(M. B. T.). Normal.						
1.º	925	40,7	703	—	—	(3)
2.º	651	79,4	709	—	—	(3)
3.º	1.500	466,7	321	14,7 (1) 17,7 (2)	1,75 (1) 3,6 (2)	(4) (4)
4.º	775	223,2	798	12,6	3,7	(3)
5.º	600	189	690	12,9	3,3	(3)
(M. G. H.). Hipoparatiroidea.						
1.º	1.160	114	580	—	—	(3)
2.º	1.150	55,2	632,5	—	—	(3)
3.º	2.980	231	1.117	5,1 (1) 8,6 (2)	6,8 (1) 6,75 (2)	(4) (4)
4.º	860	41,3	619	8,4	5,7	(3)
5.º	1.040	81,5	545	4,9	6,9	(3)

(1) Valores antes de la prueba.

(2) Valores después de la prueba.

(3) Dieta standard, 1.500 c. c. de agua por vía oral y 9 gramos de ClNa.

(4) Dieta standard y prueba de Howard y cols. (15 mg. de  $\text{Ca}^{++}$  por kilo de peso) en 1.000 c. c. de suero salino fisiológico, gota a gota, intravenoso.



En la tabla IV se recogen de modo comparativo los datos obtenidos en el tiempo basal (9 a 11 h.) previo a la prueba y los correspondientes al tiempo inmediato a la terminación de la inyección del calcio intravenoso (15 a 17 h.), de donde se desprende: en la *normal*, además de la elevación de la calcemia y fosforemia, ya indicados, se aprecia una elevación de la calciuria y disminución de la fosfaturia, mientras en la *hipoparatiroidea* la calcemia se eleva, la fosforemia no se modifica o incluso disminuye, la calciuria se eleva, pero a diferencia del caso anterior se hace más patente el aumento de la eliminación de los fosfatos urinarios. En la tabla V se resumen, a modo de síntesis, las diferencias observadas entre la normal y la hipoparatiroidea.

TABLA IV

Observaciones	NORMAL		HIPOPARATIROIDEA	
	Basal 9 a 11 h.	15 a 17 h. (1)	Basal 9 a 11 h.	15 a 17 h. (1)
Calcemia, miligramos por 100.	14,7	17,7 $\Delta + 3$	5,—	8,6 $\Delta + 3,6$
Fosforemia, miligramos por 100.	2,75	3,6 $\Delta + 0,9$	6,8	6,75 $\Delta - 0,05$
Calciuria, miligramos.....	3,25	103 $\Delta + 99,7$	Indic.	58,7 $\Delta + 58,7$
Fosfaturia, miligramos.....	100	63 $\Delta - 37$	105	124 $\Delta + 19$
Vol. min. c. c.....	4,1	4,7 $\Delta + 0,6$	4,1	3,7 $\Delta - 0,4$

(1) La prueba (15 mgrs. de  $\text{Ca}^{++}$  por kilo) de las 11 a las 15 horas.

TABLA V

Observaciones	Normal	Hipoparatiroidea
Recuperación del $\text{Ca}^{++}$ .....	Total a las 72 h.	Sólo una cuarta parte.
Calcemia.....	Aumenta.	Aumenta.
Fosfaturia.....	Disminuye.	Aumenta.
Fosforemia.....	Aumenta.	No se modifica.

## DISCUSIÓN.

A la vista de nuestro resultado con la inyección i. v. de 15 mg. de  $\text{Ca}^{++}$  por kilo de peso en una persona normal y otra hipoparatiroidea (tabla VI y fig. 1) se confirman los hechos expuestos por HOWARD y cols.<sup>6</sup>, y como consecuencia deberíamos fijar la discusión sobre los efectos de esta sobrecarga de calcio intravenoso a partir de los siguientes puntos: 1.º ¿Por qué hay un aumento de la fosfaturia en los hi-

poparatiroides? 2.º ¿Por qué no se modifica prácticamente la fosforemia en los hipoparatiroides y por el contrario se eleva en los normales, incluso más de lo que correspondería al mero aumento de la reabsorción tubular para el fósforo? 3.º ¿Por qué hay una retención del calcio inyectado en los hipoparatiroides con un perfil de la calcemia, sobre la basal, más sostenida?

A nuestro juicio, el razonamiento debe plantearse sobre esta premisa: Cuando al *normal*

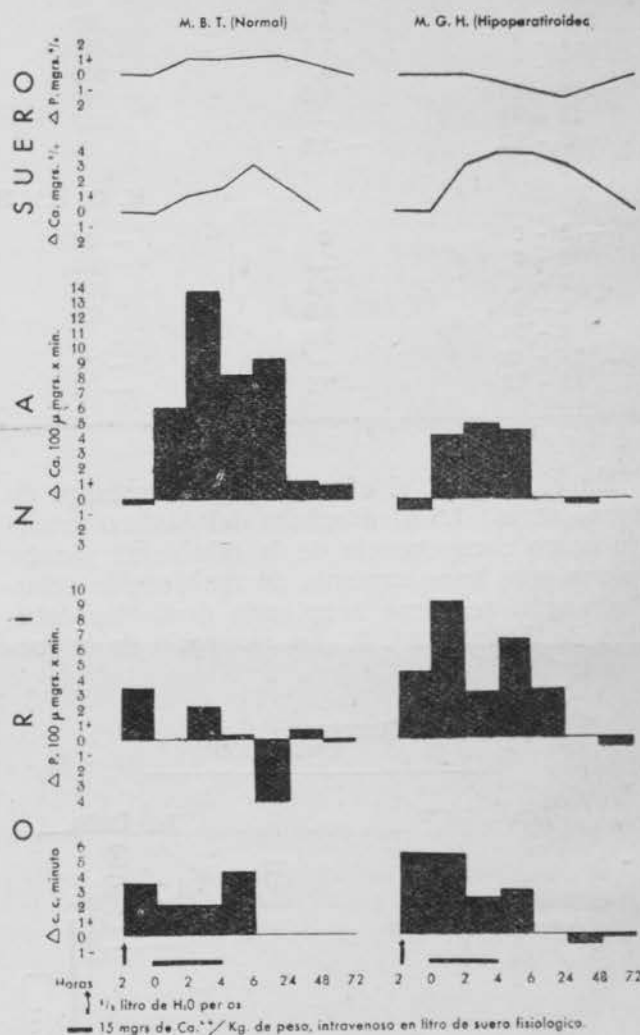


Fig. 1.

se le inyecta intravenosamente calcio, le provocamos dos fenómenos: uno, inherente a la propia hipercalcemia, con aumento de los procesos oxidativos, posiblemente en relación con la disminución del cociente  $\text{K}/\text{Ca}^{10}$ , y otro, secundario, por inhibición de la actividad paratiroidea (HOWARD y cols.<sup>6</sup>). Cuando esta administración de calcio intravenoso se realiza a una *hipoparatiroidea* genuina, sólo le provocamos el primer fenómeno, ya que no habiendo prácticamente actividad paratiroidea no puede sugerirse una inhibición de la misma, o a lo sumo si la hubiera lo sería en una cuantía muy limitada. Sobre estas consideraciones trataremos de explicar lo que hemos observado.



TABLA VII

VALORES COMPARATIVOS DE LA CALCEMIA, FOSFOREMIA, PRODUCTO DE Ca por P en SUERO Y ELIMINACION DE Ca y P EN ORINA EN RELACION CON LA BASAL EN NUESTRAS OBSERVACIONES (M. B. T.) (normal) Y (M. G. H.) (hipoparatiroidea) TRAS LA PRUEBA DE HOWARD Y COLS.

TIEMPO EN HORAS			B	2	4	6	24
Δ Calcemia	Normal .....	HOWARD y colaboradores.	0	1.4	4.2	2.8	0.4
		Nosotros .....	0	1	1.5	3	1.5
	Hipoparatiroideo ..	HOWARD y colaboradores.	0	3	4.6	2.8	2.6
		Nosotros .....	0	2.9	3.4	3.5	3.3
Δ Fosforemia	Normal .....	HOWARD y colaboradores.	0	0.4	1	2.5	1.3
		Nosotros .....	0	0.9	1.2	1.1	1
	Hipoparatiroideo ..	HOWARD y colaboradores.	0	— 1.5	— 0.2	— 0.6	— 0.9
		Nosotros .....	0	0	— 0.5	— 0.01	— 1.1
Δ Ca × P sérico	Normal .....	HOWARD y colaboradores.	0	8.7	26.8	40.7	14.7
		Nosotros .....	0	18	18	25	8.6
	Hipoparatiroideo ..	HOWARD y colaboradores.	0	12.6	35.8	18.3	17.4
		Nosotros .....	0	18.8	18.5	23.4	13.2
Δ Calciuria %	Normal .....	HOWARD y colaboradores.	"	"	"	"	+ 43 %
		Nosotros .....	"	"	"	"	+ 61 %
	Hipoparatiroideo ..	HOWARD y colaboradores.	"	"	"	"	+ 21 %
		Nosotros .....	"	"	"	"	+ 25 %
Δ Fosfaturia %	Normal .....	HOWARD y colaboradores.	"	"	"	"	— 36 %
		Nosotros .....	"	"	"	"	— 60 %
	Hipoparatiroideo ..	HOWARD y colaboradores.	"	"	"	"	+ 111 %
		Nosotros .....	"	"	"	"	+ 84 %

Se han utilizado los propios datos de HOWARD y cols., a partir de sus curvas, y que nos hemos tomado la libertad de anotar para dar más valor a nuestros comentarios, ya que sus resultados y los nuestros son muy coincidentes (pág. 3, *J. Clin. Endocrinol. a. Metab.*, 13, 1. 1953).

tre todos los espacios orgánicos, tanto extra como intracelulares), sería también, como suponen dichos autores, la consecuencia de la movilización del fósforo tisular procedente de los ésteres fosfóricos (por ejemplo, fosfohexosa), que se desdoblan liberando ión fosfórico ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) como consecuencia de la propia hipercalcemia, que orientaría el metabolismo en esa dirección. 3.º *La eliminación por la orina en 72 horas del calcio inyectado* (recuperación 100 por 100) sería la consecuencia de la buena regulación del metabolismo del calcio—decimos nosotros—, que hace se elimine por la puesta en marcha de mecanismos homeostáticos, tales como dependientes del balance ácido-base (la acidez favorece la calciuria<sup>11</sup>), sin fijarse en los depósitos del organismo. 4.º *El breve espacio de tiempo de la hipercalcemia*, porque sus proteínas, previamente muy saturadas de cal-

cio, facilitan la eliminación del calcio iónico ( $\text{Ca}^{2+}$ ) por la orina.

En el hipoparatiroideo, el efecto de la sobrecarga sería: 1.º *Aumento del fósforo urinario*, consecuencia de la movilización del fósforo tisular por la hipercalcemia, que llega a un túbulo que previamente trabajaba prácticamente para este ión en los linderos de su máxima capacidad reabsortiva tubular (Tm), debido al propio fracaso paratiroideo, sin que realmente se haya podido modificar al aumentar la calcemia, como sucedía en el normal. 2.º *La falta de aumento de la fosforemia* no sería por déficit de movilización del fósforo tisular, sino en parte consecuencia de la misma elevación de la fosfaturia y en parte quizá porque se vaya fijando con el calcio a los huesos (!). 3.º *La menor cuantía de la calciuria* (recuperación del 25 por 100); y 4.º *La sostenida elevación de la calce-*



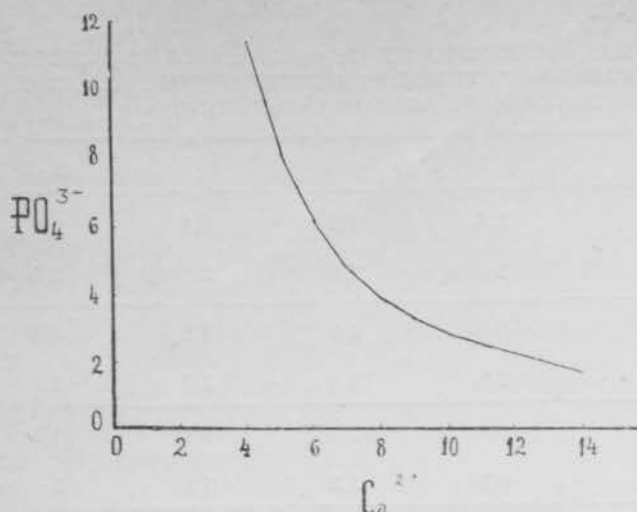


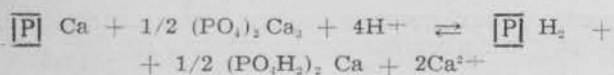
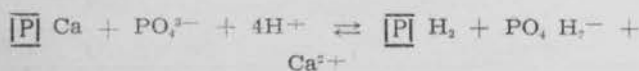
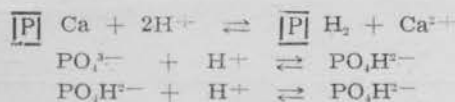
Fig. 4.

Curva obtenida a partir de diferentes valores de  $\text{Ca}^{2+}$ , calculando los correspondientes a  $\text{PO}_4^{3-}$  de la fórmula de solubilidad del fosfato tricálcico, que es:

$$[\text{Ca}^{2+}]^3 \times [\text{PO}_4^{3-}]^2 = 1,33 \times 10^{-44}$$

tal y como se produce la precipitación "in vitro" de esta sal en agua con pH 7. Estos valores guardan entre sí gran similitud con los correspondientes a los de calcemia y fosfatemia (normalmente la calcemia oscila entre 9 y 11 mg. por 100 y la fosforemia entre 3 y 3,5 miligramos por 100 (13) y (14). Por lo que el producto de ambos iones en suero está próximo a 30 (12).

"In vivo", las modificaciones de la fosfatemia, proteinemia y, sobre todo, del pH, pueden modificar las condiciones que han sido tenidas en cuenta "in vitro", teniendo presente los siguientes equilibrios:



Donde  $[\text{P}]$  representan las proteínas séricas.

De este modo, al aumentar  $\text{H}^+$  (disminuye pH), aumentan los iones cálcicos por salida del calcio unido a las proteínas y disminuyen los iones  $\text{PO}_4^{3-}$  por paso a  $\text{PO}_4\text{H}_2^-$  y en sentido inverso al disminuir  $\text{H}^+$  (aumento pH).

Al aumentar el ión fosfato se favorece la formación de calcio ligado a las proteínas por entrada de este ión con dichas proteínas séricas e inversamente al disminuir.

En el fenómeno de la calcificación en el tejido osteoide interviene un nuevo factor, las fosfatasa de Robison, originadas por los osteoblastos cuya acción muy discutida (15) favorecería el desdoblamiento de los ésteres fosfóricos proporcionando "in situ" ión fosfato que facilitaría la precipitación de las sales cálcicas. El déficit de hormona paratiroidea interviendría en la actividad de las fosfatasas (16). De modo inverso, el exceso de vitamina  $\text{D}_2$ , o un estado de hipersensibilidad a ésta, originaría la decalcificación y con ello los cuadros de hipercalcemia de sintomatología muy compleja y discutida (17) y (18).

*Nota.*—En la fórmula de solubilidad los valores de calcio y fósforo representan moles/litro.

ma, porque a diferencia de los normales sus proteínas, ávidas de calcio, lo van fijando y después irán liberándolo a los huesos, en lugar de eliminarse por la orina, en la proporción que sucedía en los normales.

Apoya este punto de vista lo observado en nuestros casos (tabla VI y fig. 1); en el *normal*, nada más iniciarse el ingreso de calcio intravenoso, se va produciendo por la hipercalcemia la hiperfosforemia, la cual se estabiliza hasta el final de la sexta hora de la prueba en más de 0,85 mg. por 100, para después seguir elevándose hasta más de 1 mg. por 100 con respecto a la basal. A la par que esta hiperfosforemia, la eliminación del fósforo urinario al principio (0-2 h.) no se modifica, después se eleva (230 de 2-4 h. y 30 micromiligramos por minuto de 4-6 h.) y, finalmente, se produce un franco descenso de esta fosfaturia en relación con la basal (390 micromiligramos por minuto de 6-24 h.). Ello demuestra, a nuestro juicio, que la hiperfosforemia posthipercalcemia provocada es independiente de la reabsorción tubular para el fósforo, ya que aquella se produce antes de que aumente ésta, lo que está de acuerdo con la hipótesis de HOWARD y colaboradores<sup>12</sup>. Es posible que el último aumento de la fosforemia (más de 1 mg. por 100 a las 6 h.) sea en parte en relación con el aumento de la reabsorción por el túbulo. En el *hipoparatiroideo*, nada más iniciarse el ingreso del calcio intravenoso se va produciendo una franca elevación de la calcemia, pero sin aumento de la fosforemia, que permanece invariable e incluso desciende con respecto a la basal. Por el contrario, la eliminación del fósforo urinario aumenta sistemáticamente durante toda la prueba (más 905, 285, 615 y 225 micromiligramos por minuto, respectivamente, en las sucesivas observaciones a las 2, 4, 6 y 24 h., durante este día, en relación con el fósforo urinario de los dos días previos). En los esquemas de las figuras 2 y 3 se recogen lo que venimos comentando con arreglo a un diseño de base estrictamente química.

Debemos también comparar las modificaciones del producto  $\text{Ca}$  por  $\text{P}$  en el suero de normales e hipoparatiroideos tras la sobrecarga de calcio. El organismo trata de mantenerlo en los alrededores de 30 (10 por 3, respectivamente)<sup>12</sup>, lo que lleva consigo un cierto antagonismo de estos valores, precisamente para favorecer la precipitación principalmente del fosfato tricálcico en el tejido osteoide (fig. 4). En el *normal* este producto, tras la sobrecarga de calcio, se eleva por aumento tanto de la calcemia—cuyo perfil de elevación es en aguja por la gran calciuria—como de la fosforemia—por la movilización a partir de los ésteres fosfóricos—, tratando de volver a la normalidad a las 24 horas de la prueba, coincidiendo con una gran calciuria. En el *hipoparatiroideo*, igualmente se eleva el producto, pero aquí exclusivamente por au-

mento de la calcemia—cuyo perfil de elevación es en meseta—y trata de volver a la normalidad a las 24 horas, en parte por el descenso de la fosforemia, sin que se haya producido una verdadera calciuria compensadora. Esto nos hace pensar que en el hipoparatiroideo—como venimos diciendo—existiría una marcha del calcio inyectado, primero a las proteínas séricas, que lo retienen, y de ahí la curva en me-

faturia, y por otro, por la apetencia para este ión fosfórico de los huesos, precisamente por la carencia de hormona paratiroidea.

Quedaría aún por analizar el diferente perfil calcémico tras la sobrecarga de calcio intravenoso en *normales* (en aguja) y en *hipoparatiroides* (en meseta). Una posible hipótesis explicativa sería la mayor fijación del calcio a las proteínas séricas en los hipoparatiroides, en

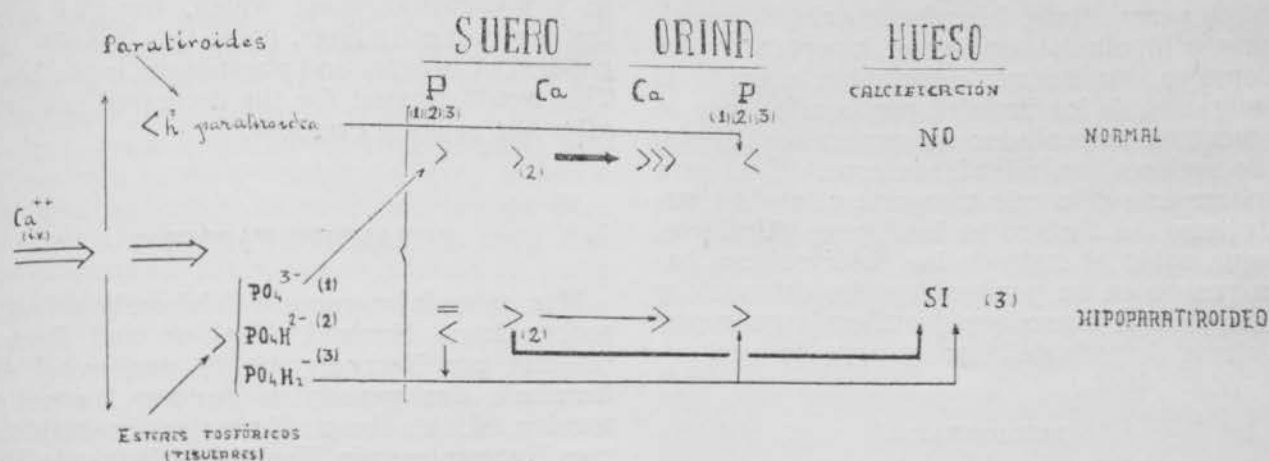


Fig. 5.

seta de la calcemia tras la sobrecarga, y después a los huesos, ya que aunque nos falta el estudio de la eliminación del calcio en las heces se puede, a nuestro juicio, desestimar, teniendo presente las observaciones de STAUB<sup>10</sup>, según las cuales la inyección intravenosa de  $Ca^{45}$  apenas se elimina con las heces.

Las aportaciones de DENT<sup>20</sup> y FANCONI y GIRARDET<sup>21</sup> demostrando que pueden existir síndromes de osteomalacia con hiperfosfaturia y que por tanto esta última característica de los hiperparatiroides no puede explicar estrictamente el Recklinghausen, hace pensar<sup>22</sup> que la hormona paratiroidea, además de causar pérdida de fosfatos por la orina, debe tener un efecto directo sobre el hueso, produciendo cuando está en exceso, como sucede en los hiperparatiroides, la osteofibrosis generalizada, como ya ha sido señalado por otros autores<sup>23</sup> y<sup>24</sup>. Por tanto, al faltar la hormona paratiroidea—hipoparatiroidismo genuino—con sus trastornos óseos ya conocidos—osteoesclerosis y osteoporosis<sup>25</sup>, y que fueron estudiados en nuestra enferma (M. G. H.)<sup>26</sup>, los huesos estarían más ávidos de calcio y fósforo, lo que justificaría que tras la sobrecarga de calcio intravenoso, en estos casos, la normalización del producto  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$  en el suero sanguíneo se hace más por la marcha de estos iones hacia los huesos que por aumento de la calciuria, como sucede en los normales, máxime cuando por la misma sobrecarga de calcio hay una movilización del fósforo tisular<sup>6</sup> sin modificarse e incluso disminuir la fosforemia. Hecho que nosotros venimos interpretando por dos circunstancias: por un lado, por el aumento de la fos-

fatúria, y por otro, por la misma hipocalcemia habitual, que en ellos es uno de los síntomas más característicos.

#### RESUMEN.

En el *normal*, el calcio inyectado intravenosamente (15 mg. por kilo de peso) permanecería principalmente como calcio iónico y se marcharía por el túbulo renal: de ahí la gran calciuria. Provocaría hipercalcemia, que, por un lado, movilizaría el fósforo tisular (disociación de los ésteres fosfóricos), y por otro, inhibición de la actividad paratiroidea, que llevaría como consecuencia una disminución de la reabsorción tubular para este ión fosfórico y, consiguientemente, disminución de la eliminación de los fosfatos urinarios, que por sí solo no justificaría la elevación de los fosfatos séricos.

En el *hipoparatiroidismo*, el calcio inyectado intravenosamente (15 mg. por kilo de peso) permanece fijo en el suero por la apetencia de sus proteínas para este ión y marcharía, acompañado en parte del fósforo tisular movilizado por la misma hipercalcemia, hacia los huesos, más apetentes para estos iones por el déficit de hormona paratiroidea, y de ahí la menor elevación de la calciuria en relación con lo observado en los normales. El fósforo movilizado por la sobrecarga de calcio no modificaría sus niveles en suero, en parte por esta marcha hacia los huesos y en parte por su eliminación urinaria (hiperfosfaturia), consecuencia de la mayor sobrecarga del ión fosfórico al túbulo, coincidiendo con un déficit previo de parathormo-



na, que no puede verse inhibida por la sobrecarga de calcio, como acontecía en el normal con una función activa de las paratiroides.

### CONCLUSIONES.

Realizada la prueba de Howard, Hopkins y Connor de sobrecarga, por vía venosa, de calcio (15 mg. por kilo de peso), se confirman los resultados de estos autores, es decir, en el normal, hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipercalcemia e hipofosfaturia; en el hipoparatiroideo idiopático, los mismos resultados, excepto la eliminación de los fosfatos por la orina, que se encuentran aumentados de manera manifiesta.

Se sugieren posibilidades interpretativas para explicar este diferente comportamiento del metabolismo del fósforo en los hipoparatiroides, lo que unido al resto de las observaciones hacen pensar en un posible depósito del calcio y fósforo en el hueso que justificaría su menor calciuria después de la sobrecarga de calcio.

### BIBLIOGRAFIA

1. G. FANCONI.—Schweiz. Med. Wschr., 84, 459, 1954.
2. F. ALBRIGHT y A. C. REINFENSTEIN.—Parathyroid Glands and Metabolism Bone Disease. Baltimore. Williams y Wilkins, 1948.
3. E. ORTIZ DE LANDÁZURI, F. ESCOBAR, G. MORREALE y F. MORATA.—Med. Clínica, 21, 417, 1953.
4. A. GROLLMAN, L. B. TURNER y T. A. McLEAN.—Arch. Int. Med., 87, 379, 1951.
5. E. ORTIZ DE LANDÁZURI, F. ESCOBAR, R. J. MORA, A. SANCHEZ AGESTA, F. RODRIGUEZ MORENO y F. MORATA.—Rev. Clin. Esp. (en prensa).
6. J. E. HOWARD, T. R. HOPKINS y T. B. CONNOR.—J. Clin. Endocrinol. a Met., 13, 1, 1953.
7. G. S. GORDAN.—Year Book Endocrinology, 104, 54, 1953. Ed. The Year Book Publisher, Chicago.
8. C. H. FISKE y SUBBAROW.—J. Biol. Chem., 66, 375, 1951.
9. R. ELLSWORTH y J. E. HOWARD.—Bull. J. Hopk. Hosp., 55, 296, 1934.
10. B. JANKE y D. SCHARPFT.—Dtsch. Med. Wschr., 78, 786, 1953.
11. E. L. KNAPP.—J. Clin. Invest., 26, 182, 1947.
12. G. FANCONI.—Dtsch. Med. Wschr., 78, 85, 1953.
13. C. JIMÉNEZ DÍAZ y E. LÓPEZ GARCÍA.—Rev. Clin. Esp., 7, 47, 1942.
14. P. JEANNERET, H. ROSENEMUND y A. F. ESSELLIER.—Helv. Med. Act., 21, 191, 1954.
15. A. SLESSOR y G. M. WYBURN.—Lancet, 6,493, 212, 1948.
16. C. E. DENT.—The Kidney, 242. A Ciba Fund. Symp. London, 1954.
17. K. G. LOWE, L. L. HENDERSON, W. PARK y D. A. MCGREAL.—Lancet, 6,829, 101, 1954.
18. R. D. G. GREERY y D. W. NEILL.—Lancet, 6,829, 110, 1954.
19. H. STAUB.—Schweiz. Med. Wschr., 84, 499, 1954.
20. C. E. DENT.—J. Bone a. Joint. Surg., 34 B, 266, 1952.
21. G. FANCONI y P. GIRALDET.—Helv. Paed. Act., 7, 14, 1952.
22. G. S. GORDAN.—Year Book of Endocrinology, 105, 53, 1952. Ed. The Year Book Publisher, Chicago.
23. COLLIP.—(Cit. 22).
24. INGALLS, DONALDSON y ALBRIGHT.—J. Clin. Invest., 22, 603, 1943 (cit. 22).
25. W. ACHENBACH y A. BÖHM.—Fortsch. a. d. g. d. Röntgenstr. v. m. Röntgenpraxis, 79, 95, 1953.

### SUMMARY

The test of Howard, Hopkins and Connor (overdose of calcium, 15 mg. per kg. of body

weight, intravenously) was carried out and the results reported by those writers confirmed: In normal subjects hypercalcaemia, hyperphosphataemia, hypercalciuria and hypophosphaturia occurred; in idiopathic hypoparathyroidism the same results were attained except for the urinary excretion of phosphate which was remarkably increased.

Some possible interpretations are given on such a change in the metabolism of phosphorus in hypoparathyroidism which, together with the remaining findings, point to a possible deposition of calcium and phosphorus in the bone. This would account for the decreased calciuria after the calcium overdose.

### ZUSAMMENFASSUNG

Man nahm intra-venöse Calciumsbelastungsproben nach Howard, Hopkins und Connor (15 mg. pro Körpergewicht) vor, wobei die Resultate der genannten Autoren bestaetigt wurden, d. h.: beim Normalen beobachtete, man Hypercalcaemie, Hyperphosphataemie, Hypercalciurie und Hypophosphaturie. Beim idiopathischen Hypoparathyroidismus sah man dieselben Ergebnisse mit Ausnahme der Phosphatausscheidung durch den Urin, die deutlich erhoeht war.

Man bespricht die eventuell moeglichen Erklärungen, fuer dieses andersartige Verhalten des Phosphorstoffwechsels beim Hypoparathyroidismus, das zusammen mit den uebrigen Symptomen an ein etwaiges Kalk-und Phosphordepot im Knochen denken laesst; so wuerde die geringere Kalkausscheidung durch den Urin nach einer Kalkbelastung erklart.

### RÉSUMÉ

Une fois réalisée, la preuve de Howard, Hopkins et Connor, de surcharge de calcium par voie veineuse (15 mg. × kg. de poids), on confirme les résultats de ces auteurs, c. à. d.: dans les normales hypercalcémie, hyperphosphatémie, hypercalciurie et hypophosphaturie. Dans l'hypoparathyroïdisme idiopatique, les mêmes résultats excepté l'élimination des phosphates par l'urine qui se trouvent nettement augmentés.

On suggère des possibilités interprétatives pour expliquer cette différence de conduite du métabolisme du phosphore chez les hypoparathyroïdiens de qui, uni au reste des observations, font penser à un possible dépôt de calcium et phosphore dans l'os ce qui justifierait sa calciurie inférieure après la surcharge de calcium.