

EFECTO DE LA SOBRECARGA DE CALCIO
SOBRE EL METABOLISMO DEL FOSFORO
EN NORMALES Y EN CIRCUNSTANCIAS
PATOLOGICASF. MORATA GARCÍA, M. ESPINAR LAFUENTE y
E. ORTIZ DE LANDÁZURI.Clínica Médica Universitaria y Sección del C. S. I. C.
Granada.

Normalmente existe una marcada estabilidad en los valores de calcio y fósforo séricos, que en los trastornos paratiroides desaparece, aumentando la calcemia y disminuyendo la fosfatemia en los estados hiperfuncionales de esta glándula, y ocurriendo lo inverso en su insuficiencia. La administración de parathormona en este último caso restablece los valores normales.

El efecto de la administración de hormona paratiroidea en enfermos con hipofunción, se acompaña, según las observaciones de ELLSWORTH y HOWARD¹ de un aumento de la fosfatemia, que fué interpretado por ALBRIGHT y REIFENSTEIN² como consecuencia del bloqueo sobre el túbulo renal que impediría la reabsorción de los fosfatos. Sin embargo, otros investigadores (DENT³) no han podido confirmar estos hechos, máxime teniendo en cuenta que, según lo observado por HANDLER, COHN y DE MARRÍA⁴, la administración de hormona paratiroidea produce un aumento del flujo renal y del filtrado glomerular que podría condicionar la hiperfosfatemia. El problema queda aún más en litigio al encontrar KENNY y cols.⁵ una discrepancia entre el efecto hipercalcemiente y la cuantía de la fosfatemia producida por diversos extractos paratiroides, e incluso se ha separado por diálisis de estos extractos un factor que experimentalmente conserva la actividad fosfatúrica, pero que ya no es capaz de elevar el calcio sérico⁶. Es decir, que no se tiene seguridad del lugar y modo de acción de la parathormona en la regulación del metabolismo mineral, e incluso no existe acuerdo sobre si se trata de una única hormona o de varios factores acoplados.

Permitió plantear un nuevo aspecto en estas cuestiones la observación de HOWARD, HOPKINS y CONNOR⁷ sobre los efectos producidos por la prueba de la sobrecarga de calcio que, en esencia, son los siguientes:

1) La inyección intravenosa de calcio en sujetos normales producía una hipercalcemia que iba acompañada precozmente de hiperfosfatemia y descenso de la fosfatemia durante el día de la prueba; la hiperfosfatemia no se podía explicar por la retención de fosfatos, ya que era muy precoz y en cuantía muy superior a la que podría deducirse de la cantidad de fosfatos retenida.

2) La misma prueba en enfermos hipoparatiroides producía también hipercalcemia e hiperfosfatemia, pero la fosfatemia aumentaba en lugar de disminuir.

La hipercalcemia así provocada originaría, según estos autores, por una parte, una liberación del fósforo unido a los complejos orgánicos de los tejidos, y por otra daría lugar a una inhibición de las paratiroides y consiguientemente a un aumento de la reabsorción renal de los fosfatos. En el individuo hipoparatiroideo, al no poderse inhibir de una manera apreciable una función ya deficitaria, aumentaría, por el contrario, la fosfatemia al elevarse la fosfatemia. Este diferente comportamiento de la fosfatemia en normales e hipoparatiroides podría ser de valor para el diagnóstico diferencial de esta insuficiencia endocrina.

Considerando que estas observaciones constituirían un punto de partida para profundizar en el estudio de la función paratiroidea, se iniciaron en nuestro Servicio, con igual pauta trabajos experimentales en perros—continuación de otros ya realizados de depleción por lavados peritoneales con líquido de Grollman sin calcio⁸—, cuyos resultados⁹ no coincidieron plenamente con los de HOWARD y colaboradores, quizá a causa de circunstancias peculiares del animal utilizado. En vista de ello hemos repetido la prueba de HOWARD y colaboradores en el hombre, tanto en normales como en hipoparatiroides y renales. Los resultados incluidos en el presente trabajo forman parte de un estudio más amplio, que representa la tesis doctoral de uno de nosotros (F. M. G.¹⁰).

METÓDICA.

La prueba de sobrecarga de calcio consistió en el estudio de las eliminaciones urinarias de calcio y fosfatos en los periodos de cero a cuatro, cuatro a seis y seis a veinticuatro horas, así como la suma de todos ellos, a partir de la iniciación de la administración intravenosa, gota a gota, durante las cuatro primeras horas, de una solución de un litro de suero salino al 9 por 1.000, con 15 mgr. de calcio iónico, o lo que es lo mismo, 168 mgr. de gluconato cálcico (Sandoz), por kilo de peso corporal, determinando al mismo tiempo la evolución de la calcemia y fosfatemia. A su vez se hizo la medición del filtrado glomerular por la técnica de la Inulina. Denominaremos a este día como de "sobrecarga cálcica" (S. C.).

Para poder hacer un estudio comparativo de los resultados obtenidos, el día anterior, que denominaremos de "sobrecarga fisiológica" (S. F.), se seguía la misma pauta de trabajo, pero inyectando exclusivamente un litro de suero salino al 9 por 1.000; es decir, sin calcio.

Durante los dos días de la observación (S. F. y S. C.) los sujetos permanecieron en reposo absoluto—en decúbito—. La diuresis se vigilaba cuidadosamente, sonándose las mujeres durante las seis primeras horas. En ningún caso hubo la menor perturbación digna de señalar.

Las observaciones realizadas se distribuyeron en los siguientes grupos: I. Normales: sin ninguna afección de tipo respiratorio, circulatorio, renal ni endocrino (números 1 a 7). II. Hipoparatiroidismo idiopático (número 8). III. Esclerosis renal (números 9 a 11).

Las técnicas utilizadas fueron: Calcio sérico y urinario: Método de CLARK y COLLIP¹¹ adaptado a fotocolorimetría. Fósforo sérico y urinario: Método de FISKE y SUBBAROW¹². Filtrado glomerular (G. F. R.): por el aclaramiento inulinico^{13,14}, únicamente en los periodos de cero a cuatro y cuatro a seis horas, ya que los valores de inulinemia, salvo en los renales, después de dicho plazo, no son dosificables.

Los cálculos de la carga glomerular de fosfatos (G. P. R.); eliminaciones urinarias de calcio y fosfatos por minuto (E. Ca. y E. P.), y reabsorción tubular de fosfatos (T. P. R.) se hicieron según las normas habituales.

RESULTADOS.

I. NORMALES (cuadros I, II y III).

Diuresis.—Se produce una marcada elevación en los períodos de cero a cuatro y cuatro a seis horas del día S. C. en relación con el S. F., aunque el total de veinticuatro horas es muy similar en ambos.

Calcemia.—Se elevó en el día S. C., alcanzando su máxima cuantía a la hora cuarta (de 10,6 de valor medio basal a 14 a las cuatro, con una marcha decreciente de 11,9 a las seis y 10,8 miligramos por 100 a las veinticuatro horas). No se modificó en el día S. F.

Fosfatemia.—Se elevó en el día S. C., alcanzando su máxima cuantía a la hora cuarta (de 3,8 como valor medio basal a 4,7 a las cuatro, y después, con marcha decreciente, de 4,6 a las seis y 3,1 mgr. por 100 a las veinticuatro horas). No se modificó en el día S. F.

Calciuria.—Con respecto al día S. F. se produce una elevación en el día S. C., pero sin llegar a recuperarse todo el calcio inyectado. Calciuria media en el día S. F., 0,19 mgr./min.; calciuria media en el día S. C., 0,47 mgr./min.; diferen-

cia media entre uno y otro día, 0,28 mgr./min.; diferencia de los valores totales de veinticuatro horas, 403 mgr. Calcio iónico medio inyectado el día S. C., 770 mgr. Recuperación, 52 por 100.

Fosfaturia.—Con respecto al día S. F. se produce una disminución en el día S. C., 1,10 (S. F.) y 0,83 (S. C.) mgr./min. Sin embargo, durante los períodos de cero a cuatro y cuatro a seis horas esta eliminación aumenta (0,74 a 1,11 en el de cero a cuatro y de 1,19 a 1,29 mgr./min. en el de cuatro a seis en los días S. F. y S. C., respectivamente, para disminuir notablemente —1,27 a 0,72 mgr./min.—en el período de seis a veinticuatro horas).

Para mayor precisión, en el cuadro II se recogen, en cada caso, los valores de la fosfaturia, advirtiéndose que en todos ellos hay un marcado descenso en los períodos de seis a veinticuatro horas y en el total de las veinticuatro horas, salvo en el número 1, en que hay un aumento.

Filtrado glomerular.—Tiende a elevarse en el día S. C. (de 117, valor medio en los períodos cero a cuatro y cuatro a seis en S. F., a 130 y 121 c. c./min. en los mismos períodos en el día S. C.).

Carga tubular de fosfatos.—En todos los casos hay un aumento en el día S. C. en relación con S. F., tanto en el período cero a cuatro como en el de cuatro a seis horas.

CUADRO I

Valores medios de las determinaciones en los casos normales.

	DIA S. F.				DIA S. C.				Tercer día
	0 a 4	4 a 6	6 a 24	Total 24 horas	0 a 4	4 a 6	6 a 24	Total 24 horas	
Diuresis, c. c./min.	1,19	1,19	1,35	1,30	2,66	2,23	0,95	1,34	—
Calcemia, mgr. %	10,6 *	—	—	—	14, —	11,9	—	—	10,8
Fosfatemia, mgr. %	3,8 *	—	—	—	4,7	4,6	—	—	3,1
Calciuria, mgr./min.	0,26	0,19	0,19	0,19	0,99	1,31	0,27	0,47	—
Fosfaturia, mgr./min.	0,74	1,19	1,27	1,10	1,11	1,29	0,62	0,83	—
Filt. glomr., c. c./min.	117	117	—	—	130	121	—	—	—

* Los valores de calcemia y fosfatemia del día S. F. sirven de basales para los de S. C.

CUADRO II

Eliminaciones de fosfato urinario dadas en miligramos/minuto en los sujetos normales e hipoparatiroideo.

Caso	DIA S. F.				DIA S. C.			
	0 a 4	4 a 6	6 a 24	Total 24 h.	0 a 4	4 a 6	6 a 24	Total 24 h.
1	0,80	1,32	1,18	1,14	2,09	2,92	0,85	1,23
2	0,75	2,60	1,28	1,29	1,66	0,96	1,03	1,14
3	0,85	1,22	2,00	1,70	0,81	0,52	1,21	1,02
4	0,66	—	0,98	0,85	0,97	1,60	0,37	0,62
5	0,26	0,48	1,30	1,05	0,69	0,49	0,60	0,60
6	0,41	0,26	—	—	1,13	1,16	—	—
7	1,36	0,26	0,85	0,88	0,46	1,40	0,30	0,43
Media	0,74	1,19	1,27	1,10	1,11	1,29	0,72	0,83
8	0,72	0,90	0,53	0,59	1,18	0,80	0,73	0,81

CUADRO III

Filtración glomerular y reabsorción tubular de fosfatos.

Número	0 A 4 HORAS						4 A 6 HORAS					
	G. F. R.		G. P. R.		T. P. R. G. P. R. × 100		G. F. R.		G. P. R.		T. P. R. G. P. R. × 100	
	S. F.	S. C.	S. F.	S. C.	S. F.	S. C.	S. F.	S. C.	S. F.	S. C.	S. F.	S. C.
1	104	145	4,54	8,55	82	75	92	135	4,02	6,57	68	56
2	136	126	5,23	6,67	85	76	107	97	4,11	5,81	37	80
3	92	101	4,86	6,13	83	87	91	98	4,80	5,76	75	91
5	155	176	5,81	7,00	95	90	168	162	6,38	6,80	93	93
6	101	102	2,09	2,50	89	55	130	113	2,66	3,11	54	28
8	76	102	4,40	6,12	83	81	86	138	5,24	8,03	83	90
9	10,6	12,5	0,90	0,92	40	(*)	12,8	17	0,96	0,94	48	(*)
10	15,1	20,5	0,73	1,12	43	54	15,2	36	0,74	2,11	38	63
11	13,8	34,0	0,37	0,85	(*)	85	16,5	15	0,44	0,31	41	84

(*) Estos valores no se pueden calcular por tener una fosfatemia superior a la carga de fosfatos al túbulo (E. P. > G. P. R.), y como consecuencia, un T. P. R. negativo.

II. HIPOPARATIROIDISMO (cuadros II. III y IV).

Nos referimos a una enferma, típica de este déficit endocrino con prueba de ELLSWORTH-HOWARD reiteradamente positiva, cuyos detalles figuran en otra publicación ¹⁵.

Diuresis.—Durante el día S. C., en relación con el S. F., aumentó (de 1,33 a 1,92 c. c./min.), siendo más ostensible en el período de cero a cuatro horas.

Calcemia.—Se elevó en el día S. C. de 7,8 basal a 11,8, 10,6 y 8,6 mgr. por 100, respectivamente, a las cuatro, seis y veinticuatro horas.

Fosfatemia.—Se elevó el día S. C. de 5,8 basal a 6, 6,55 y 4,99 mgr. por 100, respectivamente, a las cuatro, seis y veinticuatro horas.

Calciuria.—Se elevó considerablemente en el día S. C. Calciuria el día S. F., 0,06 mgr./min.; calciuria el día S. C., 0,28 mgr./min.; diferencia

entre ambos, 0,22 mgr./min.; diferencia entre los valores totales de veinticuatro horas, 316 miligramos; calcio iónico inyectado, 750 mgr.; recuperación, 42 por 100.

Fosfatemia.—Subió de 0,59 mgr./min., en el día S. F., a 0,81 en el S. C.

El estudio comparativo del comportamiento de la fosfatemia entre los días S. F. y S. C., expresado en diferencia porcentual, dió, de acuerdo con HOWARD y colaboradores: + 63 por 100 en el período cero a cuatro; — 12 por 100 en el de cuatro a seis; + 37 por 100 en el de seis a veinticuatro y + 37 por 100 en el de cero a veinticuatro horas.

Filtrado glomerular.—Se elevó en el día S. C., de 76 a 102 en el período cero a cuatro, y de 86 a 138 c. c./min. en el de cuatro a seis horas.

Carga tubular de fosfatos.—Aumentó tanto en el período cero a cuatro, como en el de cuatro a seis horas en el día S. C.

CUADRO IV

Valores obtenidos en el caso de hipoparatiroidismo.

	DIA S. F.				DIA S. C.				Tercer día
	0 a 4	4 a 6	6 a 24	Total 24 horas	0 a 4	4 a 6	6 a 24	Total 24 horas	
Diuresis, c. c./min.	3,37	2,16	0,78	1,33	6,75	1,54	0,79	1,92	—
Calcemia, mgr. %	7,8	—	—	—	11,8	10,6	—	—	8,6
Fosfatemia, mgr. %	5,8	—	—	—	6,0	6,55	—	—	4,9
Calciuria, mgr./min.	0,15	0,14	0,04	0,06	0,82	0,27	0,15	0,28	—
Fosfatemia, mgr./min.	0,72	0,90	0,53	0,59	1,18	0,80	0,73	0,81	—
Filt. glomr., c. c./min.	76	86	—	—	102	138	—	—	—

III. ESCLEROSIS RENAL (cuadros III y V).

Diuresis.—Fué muy constante, tanto en el día S. F., como en el S. C.

Calcemia.—Inicialmente normal, salvo en el número 9, cuya cifra era algo baja (8,7 miligramos por 100). Al inyectar el calcio se produce en todos una gran elevación—que llega a

CUADRO V

Valores obtenidos en los casos de esclerosis renal.

Núm.		DÍA S. F.				DÍA S. C.				Tercer día
		0 a 4	4 a 6	6 a 24	Total 24 horas	0 a 4	4 a 6	6 a 24	Total 24 horas	
9	Diuresis, c. c./min..	0,75	0,75	0,83	0,80	1,90	2,54	0,88	1,13	—
	Calcemia, mgr. %...	8,7 *	—	—	—	12,4	12,5	—	—	9,5
	Fosfatemia, mgr. %...	7,75 *	—	—	—	7,79	7,85	—	—	7,77
	Calciuria, mgr./min.	ind.	ind.	ind.	ind.	0,04	0,12	0,05	0,05	—
	Fosfatu., mgr./min..	0,54	0,56	0,60	0,63	0,12	0,38	0,70	0,87	—
10	Diuresis, c. c./min..	0,28	0,30	0,78	0,65	0,90	1,42	0,53	0,66	—
	Calcemia, mgr. %...	9,7 *	—	—	—	13,8	13,4	—	—	16,6
	Fosfatemia, mgr. %...	4,9 *	—	—	—	5,5	5,87	—	—	5,55
	Calciuria, mgr./min.	0,002	0,003	0,005	0,004	0,06	0,08	0,06	0,06	—
	Fosfatu., mgr./min..	0,42	0,46	0,72	0,64	0,52	0,80	0,38	0,43	—
11	Diuresis, c. c./min..	1,17	1,08	1,00	1,00	0,79	0,80	0,95	0,90	—
	Calcemia, mgr. %...	10,2 *	—	—	—	15,4	20,2	—	—	15,6
	Fosfatemia, mgr. %...	2,7 *	—	—	—	2,5	2,1	—	—	2,2
	Calciuria, mgr./min.	0,019	0,015	0,07	0,008	0,013	0,035	0,05	0,009	—
	Fosfatu., mgr./min..	0,66	0,26	0,46	0,48	0,13	0,005	0,47	0,21	—

* Los valores de calcemia y fosfatemia sirven de basales para la prueba de S. C.

valores de 20,2 mgr. por 100 en el número 11—, manteniéndose incluso pasadas las veinticuatro horas.

Fosfatemia.—Presenta un nivel basal diferente en cada caso: muy alto en el número 9 (7,75 miligramos por 100) y elevada en el número 10 (4,9 mgr. por 100), siendo normal en el número 11 (2,7 mgr. por 100). Al inyectar el calcio el comportamiento es variable: en el caso número 9 no hay modificación, en el 10 asciende a 5,87 y en el 11 desciende a 2,1 mgr. por 100.

Calciuria.—Es escasísima en las basales; muchas veces sólo hay indicios, y después de la sobrecarga cálcica, la eliminación es muy reducida, aunque ligeramente mayor. Calciuria media el día S. F., 0,004 mgr./min.; calciuria media el día S. C., 0,039 mgr./min.; diferencia media entre ambos, en veinticuatro horas, 50,4 miligramos; calcio iónico medio inyectado, 840 miligramos; recuperación, 6 por 100.

Fosfaturia.—La respuesta fué muy variable en cada caso: el número 9 tuvo una mayor eliminación (de 0,63 el día S. F. a 0,87 mgr./min. el día S. C.), mientras que los números 10 y 11 tuvieron un descenso de 0,64 a 0,43 y de 0,48 a 0,21 mgr./min., respectivamente.

Un hecho curioso haremos resaltar: el número 9, en el período de cero a cuatro horas del día S. C., y el número 11 en el mismo período del día S. F., presentaron eliminación de fosfatos superior a la carga tubular, es decir, en el primer caso con un G. P. R. de 0,92 miligramos/minuto, la eliminación fué de 1,12, y en el segundo caso, con G. P. R., de 0,37, eliminó 0,66 mgr./min.

Filtrado glomerular.—En los tres casos da valores muy bajos, con tendencia a elevarse el día S. C.

Debe tenerse en cuenta que a las veinticuatro horas de la inyección de inulina todavía persisten cantidades apreciables de ésta en sangre, a diferencia de lo que ocurre en los sujetos normales, en los cuales a las cuatro horas de interrumpida la inyección, aquélla ya no puede ser detectada.

Carga tubular de fosfatos.—En los casos 9 y 10 hubo una elevación el día S. C., y en el número 11 descendió, correspondiendo al descenso de la fosfatemia.

DISCUSIÓN.

A la vista de nuestros resultados con la sobrecarga cálcica, se deducen hechos evidentes y otros probables, lo que hace que podamos abreviar nuestros comentarios en lo que se refiere a los primeros y nos extendamos algo más en los segundos, estableciendo el siguiente orden:

A) *Modificaciones de la calcemia, fosfatemia, calciuria y fosfaturia.*

Resulta cierto, de acuerdo con los autores de la prueba de la sobrecarga cálcica (HOWARD y colaboradores) y con otros investigadores (KYLE y colaboradores¹⁶), que normalmente la inyección de calcio intravenoso produce aumento de la calcemia y de la calciuria, representando la elevación de esta última una proporción del 52 por 100 del calcio inyectado.

Estos mismos hechos se hacen patentes en los hipoparatiroides en relación con la calcemia. Aunque igualmente se eleva la calciuria, sólo se recupera un 40 por 100, lo que coincide con la observación de KYLE y colaboradores¹⁶.

Como la elevación de la calcemia en normales e hipoparatiroides no persiste a las veinticuatro horas de la administración del calcio y, sin embargo, éste se retiene, ello sugiere que parte de este calcio administrado se fija en los tejidos, posiblemente en los huesos.

En la esclerosis renal la calcemia se eleva de modo mucho más acusado, persistiendo esta elevación aún después de las veinticuatro horas y siendo el aumento de la calciuria de solo un 6 por 100 del total inyectado. Por tanto, a diferencia de los normales e hipoparatiroides, la retención es aquí también consecuencia de la falta de eliminación.

Las modificaciones de la diuresis son poco significativas, tanto en los normales como en los hipoparatiroides y renales. Solamente parece apreciarse una mayor tendencia diurética en los hipoparatiroides.

Respecto a las modificaciones del metabolismo del fósforo después de la sobrecarga de calcio, los resultados deben ser muy cuidadosamente discutidos, ya que, por un lado, para su estudio se realiza la prueba, y por otro lado, los datos recogidos son más equívocos. En todas nuestras observaciones hay un aumento de la fosfatemia, salvo en un enfermo de esclerosis renal, lo cual hace pensar que en éstos, aunque pareciera a primera vista más lógico un aumento de mayor intensidad de la fosfatemia, sin embargo, lo observado por nosotros indicaría que la perturbación metabólica originada por la lesión renal coloca al organismo en una situación tal que la respuesta tisular no puede ser prevista.

La fosfatemia después de la sobrecarga de calcio fué en los normales decreciente; en el hipoparatiroide, de acuerdo con HOWARD y colaboradores, ascendente, y en los renales, variable. En los normales, durante los períodos de cero a cuatro y cuatro a seis horas, aumenta, con un franco y constante descenso en el período de seis a veinticuatro horas, lo que hacía que el total fuera menor que en el día basal. En el hipoparatiroide el ascenso fué manifiesto en los períodos de cero a cuatro, de seis a veinticuatro y en el total de cero a veinticuatro horas; pero en el período de cuatro a seis horas, y coincidiendo con el período de la máxima fosfatemia, como antes decimos, la fosfatemia fué menor.

Estos resultados autorizan a pensar: 1.º La fosfatemia en normales e hipoparatiroides es independiente de la fosfatemia, ya que no hay paralelismo entre ambas, lo que sugiere que el motivo de la hiperfosfatemia radica en causas inherentes a la propia hipercalcemia, posiblemente como suponen HOWARD y cols.⁷, en una movilización de los complejos fosfóricos tisulares, y quizá—decimos nosotros—para favorecer la fijación del calcio inyectado, que, como comentábamos, se retiene. 2.º La hiperfosfatemia es más tardía en los hipoparatiroides, posiblemente porque el bajo nivel basal no permite hipercalcemias tan acusadas como en los nor-

males, y como consecuencia el efecto movilizador se retrasa. Sin embargo, sorprende que en los renales, donde se alcanzan las cifras de calcemia más altas, sólo se produce una irconstante hiperfosfatemia (en el caso número 11 la calcemia llegó a la sexta hora a 20,2 mgr. por 100 y, no obstante, la fosfatemia, lejos de subir, descendió). 3.º La fosfatemia en los normales es diferente en los períodos de cero a cuatro y de cuatro a seis respecto al tercer período de seis a veinticuatro horas. El aumento en los dos primeros, en relación con los valores del día basal, se interpreta como una falta de capacidad reabsortiva del túbulo para superar la gran sobrecarga de fósforo que a él llega, teniendo en cuenta que la fosfatemia es entonces cuando está al máximo de elevación. Sin embargo, en el total de veinticuatro horas los normales reabsorben más fósforo que los hipoparatiroides, ya que mientras en los primeros hay disminución de la fosfatemia en los segundos hay aumento.

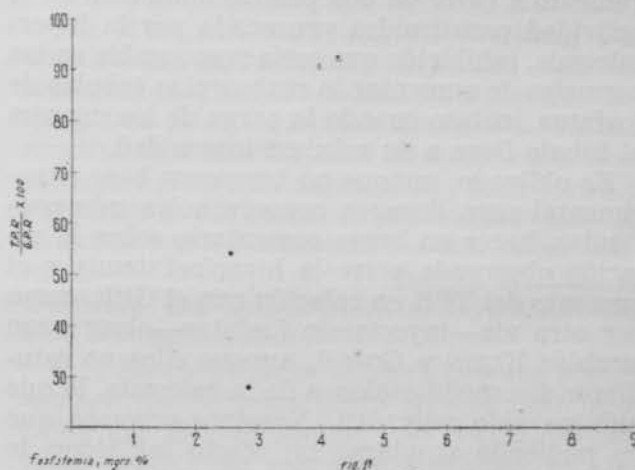


Fig. 1

B) Relación entre la fosfatemia y la reabsorción tubular de fosfatos.

El estudio comparativo de lo que sucede en el túbulo renal entre el día basal y el de sobrecarga de calcio durante el período de cero a cuatro y de cuatro a seis en lo que se refiere a su capacidad reabsortiva para los fosfatos, pudo lograrse analizando los valores del filtrado glomerular, carga de fosfatos al túbulo y cuantía de su reabsorción. Estas observaciones permitieron encontrar una cierta relación entre la intensidad de la fosfatemia y el nivel de la capacidad reabsortiva del túbulo. Teniendo en cuenta que el cociente $\text{TPR} \times 100 / \text{GPR}$ mide la intensidad porcentual de reabsorción de los fosfatos por el túbulo en relación con la carga de ellos, se trató de establecer una relación entre este cociente y el nivel de la fosfatemia. En la figura 1 se hace bien patente cómo al elevarse la fosfatemia por encima de 3,5 mgr. por 100 se eleva igualmente dicha proporción.

De este modo en los normales el cociente $\text{TPR} \times 100 / \text{GPR}$ aumenta en nuestras obser-

vaciones cuando la fosfatemia se aproxima a 4 mgr. por 100, manteniéndose esta elevación al mismo nivel, aunque siga ascendiendo la curva de fósforo en sangre. El hecho de que la eliminación urinaria de fosfatos en los períodos de cero a cuatro y de cuatro a seis horas, que es cuando se ha podido realizar aquel cociente (ya dijimos en la metódica que el filtrado glomerular sólo se puede determinar hasta las seis horas del comienzo de la inyección de inulina porque es hasta entonces cuando su cuantía en sangre permite dosificarla), no sea inferior a los valores obtenidos en las pruebas basales, debe interpretarse en el sentido de que, aunque proporcionalmente a u m e n t e la reabsorción, como la carga por la elevación de la fosfatemia es más elevada, no se obje t i v e; lo que, sin embargo, se hace muy ostensible en el período siguiente de seis a veinticuatro horas, ya que entonces la carga, por descender la fosfatemia, ha comenzado a disminuir.

Todo lo que venimos señalando serviría de argumento a favor de una posible inhibición de la actividad paratiroidea provocada por la hipercalcemia, inhibición que sería responsable en los normales de aumentar la reabsorción tubular de fosfatos, incluso cuando la carga de los mismos al túbulo llega a su máxima intensidad.

Es obligado, aunque no tengamos base experimental para llegar a consecuencias más profundas, hacer un breve comentario sobre la relación observada entre la hiperfosfatemia y el aumento del TPR en relación con el GPR, como por otra vía—inyectando fosfatos—observaron también KLEIN y GOW¹⁷, aunque ellos no estudiaron las modificaciones de la calcemia, lo que hubiera sido muy útil. Nosotros creemos que no pudiendo aceptarse un efecto inhibitor de la hiperfosfatemia sobre las paratiroides, existiría, no obstante, un cierto paralelismo entre la hiperfosfatemia, por una parte, y la inhibición de las paratiroides por la hipercalcemia, de otra. Si repetida la experiencia de KLEIN y GOW con sobrecarga de fosfatos no se objetivara un aumento de la calcemia, otra explicación sería necesaria.

Nuestra suposición de efectos independientes, aunque paralelos, parece tanto más probable al haberse demostrado por HANSSLER¹⁸ de modo muy sencillo y elegante, cómo la elevación de la calcemia producida en las ratas por la administración de parathormona, de vitamina D o de una dieta rica en calcio, produce una disminución de los núcleos de las células paratiroides, que él interpreta como una imagen de inactivación, y que está de acuerdo con la primera hipótesis de HOWARD y colaboradores en el sentido de que la hipercalcemia lleva consigo la inhibición de las paratiroides.

C) La secreción de fosfatos por el túbulo.

GOLDMAN y BASSET¹⁹ han observado en una larga serie de enfermos renales con grados muy diversos de afectación glomerular, que

mientras el GFR se mantiene por encima de 25 c. c./min., la fosfatemia conserva un nivel dentro de lo normal, elevándose, en cambio, cuando el GFR es más reducido. Nosotros no confirmamos esta relación en nuestros tres casos, mas creemos digno de meditación el hecho observado por estos mismos autores de que en todos los casos con un avanzado grado de insuficiencia renal la eliminación de fosfatos se hace, aproximadamente, igual a la carga tubular, lo que indica falta de reabsorción, o empleando su misma expresión, que "el fosfato filtrado es trasladado cuantitativamente a la orina". En tres de sus casos encuentran incluso un TPR negativo, pero no conceden gran valor a este hecho en vista de que en dos de ellos el filtrado glomerular había sido medido con creatinina, método al que se atribuye un grado menor de exactitud. Sin embargo, queda uno de ellos en el cual se utilizó la inulina. En nuestras observaciones el mismo hecho se encuentra registrado en dos casos, en ambos utilizando el método de la inulina. Podría pensarse, en vista de que esta anomalía se presenta únicamente con valores de GFR reducido, que pequeños errores en cualquiera de los factores que sirven para determinarlo repercutirían de tal modo, que originasen falsas diferencias. No obstante, como tanto en otros casos de GOLDMAN y BASSET como en otros nuestros, con GFR muy bajos, no ocurre lo mismo, creemos que cuando aparece una eliminación de fosfatos superior a su carga, debe interpretarse que en estas circunstancias se produce realmente una secreción tubular de fosfatos. En este sentido, JIMÉNEZ DÍAZ²⁰ ha sugerido que en los casos muy avanzados de esclerosis renal en los cuales puede comprobarse por el estudio histológico una anulación prácticamente total de los glomérulos, los tubos tomarían a su cargo parte de las funciones encomendadas a aquéllos, ya que de otra manera no se explicaría que el riñón siguiera cumpliendo, aunque muy disminuídas, sus funciones excretoras.

Es preciso tener en cuenta que en el caso de lesiones renales difusas y graves las condiciones en que se verifica el proceso de formación de la orina son muy distintas de las normales, siendo conveniente la mayor cautela en la interpretación de pruebas basadas en hechos fisiológicos. Muy interesante a este respecto es la notable observación de KARK, MUEHRCKE, PIRANI y POLLACK²¹, quienes en la revisión de un número muy elevado de biopsias renales por punción en decúbito prono, lograron sorprender un caso en el que se observaba claramente el paso de hematíes desde el capilar peritubular a la luz del túbulo, a través de un epitelio tubular destruído, indicando que el origen glomerular de la hematuria, clásicamente admitido, podría no ser cierto en algunos casos. Es lícito pensar que si los hematíes pueden pasar a la luz tubular desde el capilar peritubular, con mayor razón pasaría en tales casos el plasma, y con él, las sustancias que lleva en disolución.

RESUMEN.

Los autores estudian el efecto producido por la inyección intravenosa continua de gluconato cálcico sobre la eliminación renal de fosfatos y su reabsorción tubular en individuos sin afectación renal ni endocrina, en un enfermo hipoparatiroideo y en tres con insuficiencia renal. Consideran que este procedimiento puede ser un medio útil de contribuir al diagnóstico del hipoparatiroidismo idiopático.

Las observaciones realizadas apoyan el punto de vista que considera a la hipercalcemia provocada como origen de una inhibición de las glándulas paratiroides, la cual, en los sujetos normales, produciría un aumento de la reabsorción tubular de fosfatos.

La elevación de la fosfatemia que sigue a la infusión de calcio parece guardar relación con el incremento de la reabsorción renal de fosfatos, cuya significación se discute.

En enfermos con afectación renal avanzada se observa a veces una eliminación urinaria de fosfatos superior a la cuantía filtrada por el glomérulo, lo que se interpreta como indicio de una real excreción de fosfatos por el túbulo.

BIBLIOGRAFIA

1. R. ELLSWORTH y J. E. HOWARD.—Bull. John. Hopkins Hosp., 55, 296, 1934.
2. F. ALBRIGHT y A. C. REIFENSTEIN.—Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. William & Wilkins. Baltimore, 1948.
3. C. E. DENT.—The Kidney. A. Ciba Foundation Symposium. London, 1954.
4. P. HANDLER, D. V. COHN y W. S. DE MARÍA.—Am. J. Physiol., 165, 434, 1951.
5. A. D. KENNY, B. C. VINE y B. E. COOKE.—Fed. Proc., 13, 241, 1954.
6. A. H. GORDON y B. H. DAVIES.—Nature, 171, 1122, 1953.
7. J. E. HOWARD, T. H. HOPKINS y T. B. CONNOR.—J. Clin. Endocrinol., 13, 1, 1953.
8. E. ORTIZ DE LANDAZURI, F. ESCOBAR DEL REY, R. J. MORA LARA, G. MORREALE DE CASTRO y F. MORATA GARCÍA.—Med. Clin., 21, 417, 1953.
9. F. ESCOBAR DEL REY.—Tesis Doctoral. Granada, 1955. (En prensa.)
10. F. MORATA GARCÍA.—Tesis Doctoral. Granada, 1955.
11. E. C. CLARK y J. B. COLLIP.—J. Biol. Chem., 66, 461, 1925.
12. C. H. FISKE y Y. SUBBAROW.—J. Biol. Chem., 66, 375, 1925.
13. A. HIGASHI y L. PETERS.—J. Lab. and Clin. Med., 35, 475, 1950.
14. F. MORATA GARCÍA, J. NÚÑEZ CARRIL y R. J. MORA LARA.—Laboratorio, nov. 1955.
15. E. ORTIZ DE LANDAZURI, F. ESCOBAR DEL REY, R. J. MORA LARA, A. SÁNCHEZ AGESTA, F. RODRÍGUEZ MORENO y F. MORATA GARCÍA.—Rev. Chn. Esp., 55, 5, 1954.
16. L. H. KYLE, M. SCHAAF y L. A. ERDMAN.—J. Lab. and Clin. Med., 43, 123, 1954.
17. R. KLEIN y R. C. GOW.—J. Clin. Endocrinol., 13, 271, 1953.
18. H. HANSSLER.—Klin. Wschr., 32, 137, 1954.
19. R. GOLDMANN y S. H. BASSET.—J. Clin. Invest., 32, 1623, 1954.
20. C. JIMÉNEZ DÍAZ.—Comunicación personal.
21. R. M. KARK, R. C. MUEHRCKE, C. L. PIRANI y V. E. POLLAK.—Ann. Int. Med., 43, 807, 1955.

SUMMARY

The writers study the effect induced by the continuous intravenous injection of calcium gluconate on renal excretion and tubular reabsorption in subjects with no involvement of kidney or endocrine glands, in a hypoparathyroid patient and in 3 patients with renal insuffi-

ciency. They regard this procedure as a useful means that may be of assistance in the diagnosis of idiopathic hypoparathyroidism.

The findings support the view which holds that induced hypercalcaemia results in parathyroid inhibition. In the normal subject this would result in an increase in the tubular reabsorption of phosphates.

The rise in phosphataemia following calcium infusion seems to be related to the increase in renal reabsorption of phosphates, whose significance is discussed.

In patients with advanced renal involvement the amount of phosphates excreted in the urine is sometimes found to be higher than the amount filtered by the glomeruli, which is regarded as an indication of an actual excretion of phosphates through the tubuli.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren studieren die Wirkung einer anhaltenden intravenösen Injektion von Kalziumglukonat auf die renale Phosphatausscheidung und Rückresorption durch den Tubulärapparat in Personen ohne renalen noch innersekretorischen Störungen, sowie auch bei einem Patienten mit Hypoparathyreoidismus und drei Kranken mit Niereninsuffizienz, und sehen darin ein brauchbares Verfahren welches zur Diagnose des idiopathischen Hypothyreoidismus beitragen könnte.

Ihre Beobachtungen unterstützen die Ansicht wonach die herbeigeführte Hyperkalzämie der Ursprung der Hemmung der Parathyreideae wäre, welche bei gesunden Menschen zu einer Erhöhung der tubulären Rückresorption von Phosphaten führen würde.

Der Anstieg der Phosphatämie welcher auf die Kalziuminfusion folgt scheint in Beziehung zur erhöhten Rückresorption von Phosphaten zu stehen, deren Bedeutung besprochen wird.

Bei Kranken mit vorgeschrittener Nierenläsion wird manchmal eine grössere Phosphatausscheidung im Harn beobachtet, als von den Nierengefässknäuel filtriert wurde, dass als Zeichen einer wirklichen Phosphatausscheidung durch den Tubulärapparat gedeutet wird.

RÉSUMÉ

Les auteurs étudient l'effet produit par l'injection intraveineuse continuée de gluconate calcique sur l'élimination rénale de phosphate et sa réabsorption tubulaire, chez des individus sans affectation rénale ni endocrine, chez un malade hypoparathyroïdien et chez 3 avec insuffisance rénale.

Ils considèrent que cette méthode peut être un moyen utile pour le diagnostic de l'hypoparathyroïdisme idiopatique.

Les observations réalisées soutiennent le point de vue considérant l'hypercalcémie provoquée comme origine d'une inhibition des parathyroïdes, qui dans les sujets normaux produirait une augmentation de la réabsorption tubulaire de phosphates.

L'élévation de la phosphatémie consécutive à l'infusion de calcium semble être en rapport avec l'augmentation de la réabsorption rénale de phosphates dont on discute la signification.

Chez des malades avec affection rénale avancée, on observe parfois une élimination urinaire de phosphate supérieure à la quantité filtrée par le glomérule, ce qui s'interprète comme l'indice d'une véritable excrétion de phosphates par le tubule.

TRATAMIENTO DE LAS SORDERAS DE OÍDO MEDIO POR LA FENESTRACIÓN

R. MARTÍNEZ UNTURBE.

Otorrinolaringólogo de la Clínica de Pediatría de la Facultad de Medicina. Madrid.

La fenestración es aplicable a casi todas las sorderas de oído medio, con conservación de oído interno y tímpano sin perforación. Una de las sorderas más frecuentes susceptibles de fenestración es la otoesclerosis, o también otoespongiosis de los franceses. Estas dos denominaciones no son más que dos estadios de una misma enfermedad. Los franceses la denominan por su segundo estadio y nosotros por el último.

La otoesclerosis está constituida por una serie de alteraciones histológicas de la cápsula ósea laberíntica. Esta cápsula ósea está formada por tres capas: una periostal, externa, delgada, formada por huesos de origen perióstico; otra endostal, interna, muy fina, y que es la más delgada de las tres, también formada por hueso periostal y en contacto interno con la membrana endostal que envuelve el espacio perilinfático, y otra tercera capa, intermedia, encondral, que es la más gruesa de las tres. Los procesos de osificación encondral se hacen a expensas del periostio con la formación de hueso perióstico, al mismo tiempo que se reabsorbe por completo el cartílago fetal. Pero esta capa encondral laberíntica presenta la particularidad de ser el único hueso de todo el organismo que conserva durante toda la vida restos del cartílago embrionario, y es precisamente a nivel de estos nuntos de osificación en donde aparece la otoesclerosis. La zona en donde comienzan con mayor frecuencia estos focos otoescleróticos es delante del borde anterosuperior de la ventana oval.

La otoesclerosis cursa en tres estadios. Un primer estadio inflamatorio o congestivo en el que hay una dilatación de los vasos capilares que corren en el interior de los conductos de Havers con acumulación de osteoblastos alrededor de los vasos. Una segunda fase de otoespongiosis con reabsorción ósea y aparición de osteoclastos, que hacen túneles en el hueso, dándole el aspecto de esponja. Y una tercera fase de otoesclerosis en la que el hueso se infiltra de tejido fibroso, dando lugar al hueso escleroso.

Estos focos de otoesclerosis se extienden muy lentamente por la capa encondral. Más tarde invaden también la capa periostal y rara vez la endostal. Esta última capa ofrece una gran resistencia al avance de las lesiones, aislando de esta forma al laberinto. Todas estas lesiones, mientras no alcanzan la ventana oval, cursan sin sintomatología alguna. Gran parte de las veces no la alcanzan nunca, por comenzar la enfermedad en una edad avanzada de la vida, o sucede solamente en la edad senil. Estas lesiones son siempre bilaterales.

Cuando llegan a los bordes de la ventana invaden los ligamentos anulares, dificultando primero e impidiendo después los movimientos de la platina del estribo. Por esta razón, el líquido perilinfático no puede transmitir bien los sonidos al oído interno y se produce una hipoacusia, que termina irremediabilmente en sordera total.

Luego hemos de distinguir dos clases de otoesclerosis: la "histológica", sin sintomatología, en la que las lesiones no han alcanzado la ventana oval, y la "clínica", en la que las lesiones han invadido la ventana, dando lugar a la sordera como síntoma más destacado.

Es una enfermedad extraordinariamente frecuente. Según los trabajos de GUILD, la otoesclerosis histológica la padecen más de un 8 por 100 de los individuos de la raza blanca. También es bastante más frecuente en la mujer que en el hombre. Un 60 por 100 son mujeres y un 40 por 100, hombres. El embarazo es una causa desencadenante de la otoesclerosis clínica, y si ésta ya existía, empeora en el transcurso de cada embarazo y cada lactancia. Otras veces se manifiesta después de varios embarazos. Lo que ocurre es que en el transcurso de éstos la enfermedad se acelera, las lesiones óseas avanzan más rápidamente y alcanzan pronto la ventana oval. Es de suponer que también influyen en el desencadenamiento de la otoesclerosis histológica. Los trastornos ováricos con irregularidades menstruales también influyen en ésta y en el empeoramiento de la enfermedad.

Como vemos, hay una estrecha relación hormonal femenina con la otoesclerosis. Pero falta por saber qué hormonas la producen y cuál es el mecanismo de acción.

Aunque sea la causa hormonal una de las más frecuentes en la otoesclerosis de las mujeres, falta por averiguar la causa de la de los hombres, y la de otras muchas mujeres que no han tenido hijos ni trastornos ováricos.