

REVISIONES TERAPEUTICAS

COMPLICACIONES DE LA MEDICACION ALCALINA EN EL ULCUS

II

EL SÍNDROME DE LA LECHE Y ALCALINOS (MILK-ALKALI SYNDROME)

J. BOSCH HERNÁNDEZ.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas
Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.
Servicio B de Aparato Digestivo.

Hipercalemia con insuficiencia renal se ha descrito en la intoxicación con vitamina D, hiperparatiroidismo, osteoporosis aguda, sarcoidosis y carcinomatosis con afectación ósea y mieloma múltiple. En el úlcus sometido a tratamiento prolongado con alcalinos y leche fué descrito en primer lugar por BURNETT, COMMONS y col. (1949) y después han publicado observaciones similares KIRSNER (1951), MAC QUEEN (1952), DUFault (1952), DWORETZKY (1954), SNAPPER (1954), FOLTZ (1954), KESSLER (1955), WERMER (1953) y SCHOLZ (1955), así como MILLER (1952), KYLE (1954), CARPENTER (1954) y RODNAW (1954).

A.—La descripción original de BURNETT se refería a seis casos. En 1955, KESSLER hizo una revisión del problema y reunió en la literatura dieciocho casos, a los que añadió tres personales. A éstos debemos sumar los de RODMAN, KYLE, CARPENTER y, por último, los ocho de la Clínica Mayo, publicados por SCHOLZ, lo que hace un total de treinta y dos casos. Probablemente corresponden también a este síndrome (llamado síndrome de Burnett, Milk-Alkali syndrome o síndrome del alcalí y leche) las observaciones de CHEYNE y WHITEHEAD, y las de SAWYER y SOLEZ; pero no es posible asegurarlo, pues no se hizo determinación de la calcemia.

El cuadro, es, pues, poco frecuente; no olvidemos, sin embargo, que KESSLER pudo encontrar tres casos en un año, entre 291 ulcerosos examinados, o sea, en un 1 por 100 de los mismos, aproximadamente.

B.—Los síntomas que aquejan los enfermos son poco llamativos, y se reducen a exacerbación de las molestias ulcerosas o gastrointestinales, prurito y dolores reumáticos, a los que se asocian debilidad muscular, laxitud, anorexia, náuseas y vómitos, pérdida de peso, estreñimiento, polidipsia y poliuria, todos atribuibles a la hipercalemia y disfunción renal. En ocasiones existe también aumento de la tensión arterial, que, en general, vuelve con el tratamiento a las cifras normales durante la estancia en el hospital.

En sangre es frecuente la anemia normocrómica y normocítica. En general, aunque no siempre, existe un aumento de la reserva alcalina, pero el pH suele conservarse dentro de la normalidad.

Parte común del síndrome es el aumento de la

fosforemia, que se debe al contenido en fosfatos de la leche, a la uremia y, en parte, a la depresión paratiroidea por el aumento de la calcemia. En ocasiones la fosforemia es normal, y cuando está aumentada no llega a ser tan alta como en la uremia (BURNETT y col.). La hiperfosforemia aparece en el 50 por 100 de los casos. Comúnmente oscila entre 3-7 miligramos por 100.

La hipercalcemia es prácticamente constante (93 por 100), y está en el límite o dentro de las cifras de la normalidad en aquellos casos en que se había comenzado con la terapéutica antes de haberse determinado la calcemia. Además, disminuye también cuando progresa la insuficiencia renal. El K es normal, el cloro no siempre disminuye, el Na suele ser bajo o normal. La calcemia oscila entre 12 y 15 miligramos. La fosfatasa alcalina es siempre normal.

La alcalosis, cuando existe, es siempre ligera (65 por 100 de las observaciones) y prácticamente nunca se presenta acidosis a pesar de la insuficiencia renal coexistente. Signos de ésta son la cifra de N residual elevada en el 100 por 100 de los enfermos, y también la de urea.

Curiosamente, las proteínas plasmáticas no están tan bajas como en la insuficiencia renal, y, a veces, se encuentra una hiperproteínamia a expensas de las albúminas.

La cifra de calcio en orina está dentro de los límites normales, y a veces es baja. En el 80 por 100 de las observaciones el pH urinario es mayor de 6. El hallazgo de trazas de albúmina en la orina es prácticamente constante, así como la hipostenuria: la densidad es siempre muy baja (alrededor de 1.012). Frecuentemente existe cilindruria, y en el sedimento se suelen encontrar leucocitos (50 por 100 de los casos) y hematies. En un 30 por 100 de las observaciones se ha comprobado la presencia de pielonefritis, con cultivo de estafilococo amarillo y albus, y también de coli.

No existe capacidad de concentración de la orina en la prueba de Volhard. El estudio de los aclaramientos de urea, inulina, manitol y ácido paraaminohipúrico, así como la excreción de fenolsulfonatoleína, demuestran que todas las porciones de la nefrona están afectas: la filtración glomerular, el flujo plasmático renal y la capacidad excretoria tubular máxima son bajas. Ahora bien: como la filtración glomerular está disminuida en mucha menor proporción que la capacidad excretoria tubular máxima, esto sugiere que la insuficiencia tubular es mayor que la afectación de la función glomerular. Estas conclusiones tienen mucho de hipotéticas por las limitaciones conocidas de las técnicas de aclaramiento en la insuficiencia renal avanzada.

Como se deduce de las proporciones arriba citadas, sólo en una parte de los casos con piuria se ha demostrado la pielonefritis. Es concebible, considerando la anatomía microscópica que más adelante describimos, y su semejanza con la del hiperparatiroidismo, que la piuria es secundaria a las alteraciones renales inflamatorias asociadas a los depósitos de calcio en el riñón, pero sin infección coexistente. El desarrollo de la pielonefritis es menos fre-

cuente, pero si existe previamente, facilita el depósito de calcio.

Efectivamente, uno de los componentes fundamentales del sistema de BURNETT, es la *calcificación metastática*. La más constante, puesto que aparece prácticamente en todos los casos, es la ocular, descrita por WALSH y HOWARD, aunque también aparece en hipercalcemias de otra causa. Las lesiones son de dos tipos, ninguno reconocible sin la lámpara de hendidura. El primero de ellos está caracterizado por lesiones conjuntivales: en la conjuntiva aparecen partículas cristalinas pequeñas, en la región de la comisura palpebral. Las lesiones pueden ser escasas o numerosas y son en forma de áreas claras, que no se parecen en nada a las manchas parduzcas que se ven a menudo extendidas superficialmente sobre el pterigón. El estudio microscópico demuestra un epitelio normal, y por debajo de la capa basal y descansando sobre el tejido conjuntivo más superficial existe un material amorfó, más refringente que el resto del tejido, que aparece de color púrpura con la H. E., que en el análisis químico parece corresponder a fosfato cálcico.

El segundo tipo de lesión es corneal, y consiste en opacidades grisintas, granulares, epiteliales y subepiteliales, diminutas e individualizadas, que forman un círculo más amplio y más centralmente localizado que el característico del arcus senilis. Las áreas temporal y nasal de este círculo muestran la mayor concentración de calcio, y la opacidad es también más densa en la periferia, y puede afectar de hecho por completo a la córnea. Su apariencia es muy similar a la queratitis en banda que se ve ordinariamente asociada a inflamación intraocular; existe, sin embargo, una diferencia: en la lesión corneal aquí descrita existen áreas claras dentro de las opacas. No debe ser confundida con el arcus senilis, puesto que las opacidades son mucho más superficiales.

En un 90 por 100 de los casos se han visto también calcificaciones extraoculares. Las más frecuentes son las localizadas en el tejido celular subcutáneo y periarticular y las renales. Las primeras se han encontrado en la región lumbar, codos, hombros (en la región de la bolsa subacromial), muñecas y dedos, ángulo de la escápula, rodilla y región de la tuberosidad del isquión. Suele tratarse de formaciones esferulares de calcio que descansan en una matriz eosinofílica, encapsuladas y atravesadas por bandas fibrosas. En ocasiones son tan semejantes en su aspecto clínico a la gota, que se les ha llamado "gota cálcica".

Los depósitos de calcio en el riñón pueden ser visibles a rayos X en forma de nefrocalcinosis difusa, y otras veces sólo se ven en el estudio microscópico. BECKER y col. estudiaron los riñones de 99 ulcerosos duodenales y encuentran calcificación en el 36,4 por 100; llamemos la atención de que se trataba de casos sin episodios clínicos conocidos de alcalosis, lo que revela la frecuencia de alteraciones renales en dicho proceso. El depósito de Ca varía en apariencia y localización; la mayoría está compuesto de gránulos pequeños basófilos que parecen aglutinarse y formar masas homogéneas y en pocos casos las masas de calcio son mayores y se parecen a las descritas por ALLEN como concreciones aglomeradas de células epiteliales descamadas incrustadas de calcio. Raramente se presenta el Ca en placas irregulares. En cuanto a la localización de estas alteraciones, la mayoría se encuentran en el cortex renal, algunas en la médula junto a la corteza, y

muy pocas en las papillas. Quizá el 80 por 100 esté en el tejido intersticial del riñón, y en ningún caso existía reacción inflamatoria. Aproximadamente el 10 por 100 de los depósitos parecen ser el resultado de precipitaciones del Ca en cilindros tubulares: los cilindros así afectados están en el asa de Henle o en los tubuli convoluti distales, y unos pocos en espacios quísticos conteniendo material proteíco. El resto de los depósitos se encuentra en la luz de los túbulos, aunque siempre está ausente o es irreconocible la célula epitelial del mismo. Algunas de estas masas de calcio están rodeadas por bandas de tejido fibroso con signos isquémicos o inflamatorios; los otros descansan en un estroma hialino inmediatamente por debajo del epitelio de las puntas de las papillas (placas de Randall).

Menos frecuentes son las calcificaciones en el pulmón, en los septos alveolares, pero pueden ser suficientes como para marcar el trayecto bronquial a rayos X. Casi constantes son las de la pared arterial: aorta, renal, femoral, iliaca, esplénica, carótida. En un caso de los de BURNETT, había aumento de la densidad ósea, y en otro, neoformación perióstica intensa. También se han señalado calcificaciones en los cartílagos costales, diafragma, tendones, músculo, ganglios linfáticos abdominales, cerebro, duramadre.

En el enfermo de FOLTZ se describieron anormalidades en el ECG: elevación de ST en V_r y V_l, con pequeña depresión en V_f, I, III y V_s. De acuerdo con GOLMBERGER, estos signos pueden ser producidos por la hipercalcemia, y con la corrección de la misma el ECG se hizo de nuevo normal.

C.—El síndrome se ha observado después de la ingestión de grandes cantidades de leche y alcalinos absorbibles, necesitándose aparentemente una ingestión enorme de calcio para que se produzca (5 gr. diarios en el caso de DUFault). Sólo en uno de los enfermos de SNAPPER no había historia de ingestión de leche, pero sí de alcalinos. Por otra parte, es necesario que el consumo de leche y alcalinos se haga durante un tiempo muy prolongado (desde tres a treinta años en los casos publicados). Todas las observaciones se refieren a ulcerosos duodenales (una a úlcera de boca anastomótica), sin duda por ser esta localización de la úlcera más rebelde al tratamiento.

Puesto que los requerimientos normales de calcio son de 1 gr. diario, y estos pacientes lo ingieren en gran cantidad, parece lógico atribuir la hipercalcemia a este factor; la vitamina D juega poco papel, pues a pesar de la gran cantidad de leche consumida (35 ó más litros diarios), apenas llega a unas 400 unidades diarias. Sin embargo, la administración oral de leche en un individuo normal no eleva el Ca sanguíneo, aunque se dé acidificada: la cifra de Ca no sube más del 1 por 100 en este caso. Si la hiperclorhidria común en la úlcera duodenal favorece la ingestión de Ca es puramente teórico. Probablemente el mayor papel en la hipercalcemia lo constituye la incapacidad del riñón para excretar la gran cantidad de Ca ingerido: la ausencia de hipercalciuria y el descenso de la calcemia al disminuir la ingestión de Ca sugiere una interferencia en la excreción renal de Ca, que no es conocida, como no están aclarados los mecanismos normales de excreción de este metal. Es posible que la gran ingestión de fosfatos en la leche favorezca la hipercalcemia, pero no se ha demostrado con certeza que éstos afecten la absorción de Ca en el intestino humano. Finalmente, puede ser un factor la alcalosis, cuando existe: se ha visto una disminución en la ex-

creción urinaria de Ca por la administración oral de bicarbonato sódico (ZUCKER, WILEY y col.) y por la ingestión de una dieta alcalina (BOGERT y KIRK-PATRICK), observaciones no comprobadas por otros (FAHRQUHARSON y col., DAVIS). En resumen, parece que el mecanismo de la hipercalcemia en estos casos se debe a que la lesión renal asociada a la alcalosis y deshidratación, limita la excreción de Ca en la orina, lo que, si se asocia a una continua ingestión grande de calcio, produce la hipercalcemia. La tendencia a nefrocalcinosis en estas circunstancias agrava la lesión renal, como se discute más abajo. La tesis del hiperparatiroidismo primario asociado (CARPENTER) no puede defenderse, pues las paratiroides muestran sólo una hiperplasia de las células principales y oxífilas, que se considera característica del hiperparatiroidismo secundario. Además no se explican por esta tesis la falta de disminución de la fosforemia, ni de la hipercalciuria; la disminución de la calcemia al disminuir la ingestión de Ca, la ausencia de desmineralización ósea y de su manifestación química, el aumento de la fosfatasa alcalina. Indiquemos que fué COPE, en 1936, el primero en señalar que la hipercalcemia puede complicar a la terapéutica del ulcus, al describir cuatro casos con alcalosis y azotemia con elevación de la calcemia y del Mg sérico durante la ingestión de alcalinos conteniendo gran cantidad de Ca y Mg, trastornos que cedieron al abandonar el tratamiento.

Repetidamente se ha sugerido que el régimen ulceroso, empleando leche y alcalinos absorbibles, influya sobre la función renal en forma perjudicial, lo que parece depender de la hipercalcemia, de la alcalosis o de ambos. La lesión renal puede ser la consecuencia de la hipercalcemia: la ingestión de gran cantidad de Ca en el adulto puede causar hipercalciuria, y el gran período de ingestión de Ca en este síndrome sugiere que precozmente se desarrolla una hipercalciuria, que puede iniciar la calcificación tubular y la disfunción renal subsiguiente. Por otra parte, en la insuficiencia renal crónica, la capacidad de excretar una sobrecarga de Ca está disminuida y es probable que la hipocalciuria observada en este síndrome sea sólo un hallazgo final resultante de la lesión renal: una reducción análoga de excreción de Ca se ha observado en el hiperparatiroidismo después del desarrollo de la insuficiencia renal. La hiperplasia paratiroidea secundaria probablemente aumenta la hipercalcemia y acelera la insuficiencia renal.

La alcalosis no es un requisito necesario para la nefrocalcinosis, ni probablemente para el desarrollo de este síndrome; empero, si existe, puede contribuir a la génesis de la disfunción renal, como ya analizamos en detalle. Es conocido el efecto deletéreo de la excreción aumentada de Ca sobre el riñón, lo que sugiere que durante la alcalosis complicada con hipercalcemia quede una lesión renal más severa y quizás incluso permanente. Ciertamente, la hipercalcemia de la intoxicación por vitamina D puede producir lesiones renales; la aumentada excreción de Ca durante la inmovilización, afecta también la función renal. La alcalosis asociada a una gran ingestión de Ca puede producir una lesión renal particularmente severa, no sólo a causa de la coexistencia de dos factores nefrotóxicos separados, sino también por la probabilidad de que la alcalosis produzca una precipitación de Ca en los túbulos. COPE señala que los pacientes que toman creta sólo muestran aumento de la calcemia si hay al mismo tiempo alcalosis.

Asimismo puede contribuir a la insuficiencia renal la presencia de cálculos renales causados por la excreción masiva de Ca y la pielonefritis acompañante. Los depósitos iniciales de Ca que producen la nefrolitiasis ocurren en el parénquima, justo bajo el epitelio tubular; éste poco a poco hace prominencia en la luz, destruye al epitelio tubular que le cubre y forma el "nido" para un cálculo cálcico. La génesis del cálculo depende también de un disturbio metabólico más general, como parecen demostrar los estudios de su formación en las ratas. En esencia, SHORR ha sido capaz de demostrar una excreción aumentada de ácido cítrico en el hombre en la ingestión masiva de alcalinos, lo que ha dado luz a los viejos experimentos de A. POLLAK, quien comprobó que la adición de creta a una dieta fija, facilita la formación de cálculos renales y vesicales, que son de citrato cálcico, en la rata masculina joven; aparecen al añadir a la dieta un 3 por 100 de creta, y no cantidades equivalentes de fosfato potásico o cloruro cálcico. En todos los casos con creta la orina tiene un pH alto (7,1-8,5) y con cloruro cálcico 5,6-6,5. Parece, pues, que la formación de cálculos de citrato cálcico debe producirse por la gran cantidad de calcio ingerido y por la excreción de citrato causada por la alcalosis crónica. Es interesante anotar que la excreción de citrato parece ser un mecanismo fisiológico que aumenta la solubilidad de los compuestos de Ca eliminados, pero cuando este mecanismo fracasa, se producen los cálculos. En la clínica, EISELE pudo demostrar una frecuencia mayor de litiasis en los ulcerosos tratados que en la población en general.

En otros casos, los cilindros de Ca que se forman obstruyen los túbulos y producen su dilatación; estos cilindros pueden desarrollarse en toda orina alcalina que contenga una gran cantidad de Ca y fosfatos, como es el caso del individuo que ingiere grandes cantidades de leche. Además se considera por ALBRIGHT y col. que estos cilindros pueden iniciar alteraciones inflamatorias en los riñones que conducen a la esclerosis de los mismos. ANDERSON cree que mayor importancia aún tienen los depósitos intersticiales de Ca. En vista de que los riñones insuficientes son incapaces de eliminar una sobrecarga de Ca (HETENYI y NOGRADI), algunos autores suponen que para que se desarrolle el síndrome de Burnett es necesaria la lesión renal preexistente; que esto no siempre es así se demuestra en un caso del propio autor que tenía una biopsia renal hecha por hipertensión antes del desarrollo del cuadro, y en la que el riñón era normal.

Analicemos finalmente la patogenia de la calcificación metastática. Esta, por definición, es la que ocurre en tejidos previamente normales, en contraste con la calcificación distrófica, y fué señalada en 1855 por VIRCHOW. Como es sabido, el Ca está presente en el plasma en una concentración de unos 10 miligramos por 100 y distribuido en tres fracciones, en combinación con las proteínas, en forma de sales no disociadas pero disueltas: bicarbonato cálcico, fosfato tricálcico, y como Ca iónico. Aunque las sales disueltas lo están en presencia de iones sulfato y fosfato, sin embargo "in vitro" la adición de éstos produce la precipitación de aquéllas. De manera semejante, el agua sólo puede tener en solución un 0,0079 por 100 de fosfato tricálcico en presencia de carbonatos alcalinos; a pesar de ello, en la corriente sanguínea esta sal está presente, en solución, a una concentración doble (0,0110-0,0130). Existen dos explicaciones para este hecho: la pre-

sencia de proteínas en la sangre, que, como coloides, tienen la propiedad de "fijar" sustancias insolubles, en solución o en suspensión. El segundo factor fisicoquímico es la presencia de CO_2 , que existe

en considerable concentración en el plasma. Como ya demostró hace tiempo HOWLAND, la relación entre las sales de fosfato tricálcico y ácido carbónico se establece de la siguiente forma:



o dicho de otra manera, si se expone el fosfato cálcico a la acción del ácido carbónico, se establece un equilibrio entre el fosfato dicálcico y el bicarbonato cálcico, y entre éstos y los iones calcio, ácido fosfórico y carbónico. A causa de la concentración normal relativamente alta de CO_2 en la sangre, el fosfato cálcico permanece disuelto y la ecuación se desvía a la derecha; si el CO_2 disminuye se produce el efecto contrario y precipita el fosfato cálcico. La reducción de la tensión de CO_2 en una solución que contiene CO_2H es equivalente al descenso de la concentración de H^+ , esto es, la solución se hace más alcalina.

Otro factor que puede contribuir a la precipitación de Ca es la presencia de una concentración excesiva de Ca o P. A causa de la baja solubilidad del fosfato tricálcico, el suero está normalmente saturado de esta sustancia; cualquier exceso de estos iones, por ello, ayuda a la movilización del otro ión, sea por excreción o por precipitación. El producto de solubilidad $\text{Ca} \cdot \text{P}$ es alrededor de 40.

En conclusión, el calcio es capaz de precipitar por alguno de estos mecanismos: aumento de la alcalinidad de la sangre, disminución de las proteínas o CO_2 y por alteraciones en la cantidad y composición de las sales de Ca.

En el síndrome de que tratamos, la concentración iónica en el líquido extracelular puede aumentar, y de hecho lo hace, como ya vimos. Los riñones pueden parcialmente compensar este aumento por la excreción selectiva de Ca, de fosfato o de ambos, pero con el fracaso de esta compensación, el nivel aumentado de Ca^{++} y PO_4H^- excede el límite de la solubilidad de estos iones y tiene lugar la calcificación metastática. El fracaso renal, primario o secundario, se acompaña muchas veces de albuminuria e hipoproteinemia, por lo que el límite de solubilidad resulta aún más superado. No olvidemos, además, que en muchos casos existe alcalosis, y ya desde NAZARI y otros (BROWN, EUSTERMAN y colaboradores, BORST, PORGES, PÉREZ CASTRO, etc.) sabemos que en el síndrome de alcalosis por estenosis pilórica o intestinal alta, la calcificación renal es un hallazgo frecuente.

Pero ¿por qué la calcificación aparece en unos tejidos y en otros no? Indudablemente juegan papel factores locales. Cuando los niveles de Ca^{++} y PO_4H^- están en o próximos a los niveles de saturación, las sales de Ca tienden a depositarse en los lugares en que el pH excede al del suero. Las células parenquimatosas de los túbulos renales, mucosa gástrica y alvéolos pulmonares son capaces de segregar ácido. A consecuencia de ello su citoplasma se hace más alcalino y se favorece así el depósito de Ca. MARTZ ha demostrado que algunos pacientes con obstrucción intestinal alta pueden eliminar orinas ácidas en presencia de alcalosis, lo que suministra condiciones locales ideales para la precipitación de calcio. STIEGLITZ comprobó que los iones ácidos son excretados en mayores cantidades por el epitelio de los túbulos convolutos distales, que es precisamente el lugar más común de depósito renal de Ca. La presencia de fosfatasa alcalina localmente en un tejido dado favorece el depósito de Ca en él. Se sostiene

que actúa por liberación de iones fosfato de las constituyentes del suero, tales como el hexosafosfato; esto aumenta la concentración local de Ca^{++} y PO_4H^- sobre el nivel de solubilidad y se depositan las sales de Ca y P. El contenido en fosfatasas es grande en los riñones, siendo superado sólo por el de los huesos. Posiblemente su presencia afecta la calcificación renal de manera similar a la que tiene en la calcificación ósea.

Quizá todos estos factores expliquen la influencia de la edad: en la uremia crónica y en la inmovilización ocurre raramente el depósito de Ca en los tejidos blandos y órganos viscerales, excepto en las personas jóvenes. Sin embargo, en las personas de más edad es donde el hiperparatiroidismo o las metástasis óseas producen a menudo calcificaciones metastásicas.

Si pretendemos resumir el mecanismo de las calcificaciones metastásicas y de la uremia en el síndrome del alcalí y la leche, lo haríamos así: la ingestión de grandes cantidades de un alcalino absorbible (por ejemplo, CO_2HNa), siempre con grandes cantidades de Ca y P (como las que contienen la leche o muchos antiácidos), produce un estado de alcalosis, que frecuentemente se complica con pérdida de electrolitos y líquido a través de vómitos o succión gástrica. Esto produce un profundo disturbio electrolítico que perturba el flujo sanguíneo renal y quizás la función tubular. Si es poco intenso, las perturbaciones pueden corregirse fácilmente al suministrar líquido y sales; si severo, la lesión tubular puede ser menos reversible. La alcalosis, en asociación quizás con algunos efectos directos de la misma sobre la excreción de Ca, y la continuada ingestión de grandes cantidades de este metal, produce la hipercalcemia. El P sanguíneo tiende a subir por efecto de la insuficiencia renal, y posiblemente porque la hipercalcemia da lugar a una reducción parcial en la función paratiroides, lo que disminuye la excreción renal de P. En estas condiciones de hipercalcemia, hiperfosfatemia y alcalosis, se satisfacen todas las condiciones para que se produzca la calcificación metástásica, en los tejidos que segregan ácido, tales como el estómago, riñones y pulmón. Es posible que en estas circunstancias de continua ingestión grande de Ca y alcalinos con nefrocalcinosis avanzada, suficiente para disminuir aún más la función renal, se empeore el disturbio ácido-base y electrolítico y se termina eventualmente en una insuficiencia renal irreversible.

D.—Un síndrome semejante se ha observado en los siguientes procesos: hiperparatiroidismo, intoxicación por vitamina D, enfermedad renal crónica en personas jóvenes que sufren acidosis desde hace tiempo, en la inmovilización completa en pacientes con fracturas tratadas con fijación en extensión o en la parálisis poliomielítica, en la nefrosis crónica de la nefrona distal o acidosis tubular, y en las lesiones del esqueleto (carcinomatosis extensa, mieloma) y, por último, en la llamada osteoporosis aguda.

Para el diagnóstico diferencial es de fundamental importancia la historia anterior, estudio radiográfico del esqueleto y determinación de calcemia.

fosfatemia y fosfatasa alcalina. La mayor dificultad, como se comprende, la presenta el hiperparatiroidismo, como insiste KYLE. Ayuda en tal sentido la historia previa de ingestión continuada de alcalinos y leche, la hipercalcemia sin hipercaleuria, la disminución del P sérico en el hiperparatiroidismo, la ausencia de afectación esquelética en el síndrome de BURNETT, la alcalosis ligera que en éste existe pese al fracaso renal, y, por último, la mejoría de estos enfermos al interrumpir la ingestión de leche y alcalinos. Que no siempre es posible hacer la diferenciación lo demuestran uno de los casos de KYLE y el de CARPENTER; el diagnóstico diferencial es especialmente difícil cuando el hiperparatiroidismo se ha complicado ya con insuficiencia renal.

E.—Uno de los principales caracteres del síndrome, ya señalado por BURNETT, es la regresión de los trastornos al interrumpir la ingestión de leche y alcalinos absorbibles. El Ca y P séricos se hacen normales, la insuficiencia renal mejora y las calcificaciones metastásicas disminuyen o desaparecen, reabsorbiéndose antes las localizadas en el tejido celular subcutáneo y periarticular que las de otros órganos, a pesar de que puede restaurarse la función normal de los mismos.

La recuperación depende de la extensión de las lesiones renales, y el pronóstico está en relación con la antigüedad y gravedad del proceso, por lo que debe buscarse el síndrome en todo ulceroso con gran ingestión de leche y alcalinos.

En un 40 por 100 de las observaciones de la literatura, los enfermos murieron en un corto plazo a causa de la insuficiencia renal. Si ésta se produce, y llega a ser muy intensa, cursa, como es habitual, con hipocalcemia, hiperfosforemia y acidosis.

F.—Se debe atender a la profilaxia de este cuadro, con examen cuidadoso de todo ulceroso tratado prolongadamente, en especial si existe previamente insuficiencia renal.

El tratamiento se dirige a corregir las anomalías existentes. Consiste en todos los casos publicados en interrumpir la administración de los alcalinos absorbibles y leche, y suministrar una dieta pobre en calcio. En algún caso se agrega la ingestión de gran cantidad de líquidos, lo que parece carecer de todo valor terapéutico. Para las molestias del enfermo se pueden administrar alcalinos no absorbibles (silicatos, sales de aluminio).

Los resultados de la terapia pueden resumirse así: constantemente baja la calcemia y fosforemia; en la mayoría desaparece la alcalosis, aunque alguna vez es necesario asociar la administración de

sales acidificantes. Las lesiones oculares mejoran, aunque no desaparecen, en pocos casos, cosa que también ocurre con la calcinosis. Recientemente se recomienda el uso de agentes "ligadores" de calcio, aunque no puede asegurarse nada sobre su eficacia en este síndrome. Como es sabido, el ácido etilendiaminotetraacético (EDTAA) forma complejos solubles con los iones metálicos di y trivalentes, cuya capacidad depende del pH. Para el calcio, debe ser mayor de 6,5; por debajo de 5 el complejo se disocia. La inyección intravenosa rápida de EDTAA en el ratón, disminuye la calcemia y puede producir tetania; la inyección lenta no altera la calcemia. En el hombre tampoco, aunque aumenta la calcioria, habiéndose demostrado que el EDTAA se elimina por el riñón en las primeras veinticuatro horas (SPENCER y col.). En el cuadro de que tratamos, se ha utilizado este fármaco sólo por vía local para el tratamiento de la calcificación ocular, al parecer con poco éxito.

A pesar de la terapéutica, la función renal mejora sólo en un 50 por 100 de los casos, y en un 25 por 100 de las observaciones se produjo un empeoramiento pese al tratamiento. Sus efectos sobre la albuminuria y piuria no han sido bien estudiados, ni tampoco la influencia sobre el pH urinario. Por último, si existe pielonefritis debe, como es lógico, tratarse.

BIBLIOGRAFIA

- ARIAS VALLEJO, E.—Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. y Nut., 14, 336, 1955.
- BECKER, D. L., BAGGENSTOSS, A. H. y WEIR, J. F.—Am. Jour. of Clin. Path., 22, 9, 843, 1952.
- BURNETT, CH. H., COMMONS, R. R., ALBRIGHT, F. y HOWARD, J. E.—New Engl. J. Med., 240, 787, 1949.
- CARPENTER, J. y PANTLER, E.—New Engl. J. Med., 250, 453, 1954.
- COPE, C. L.—Clin. Sci., 2, 287, 1936.
- DUFault, F. X. y TOBIAS, G. J.—Am. J. Med., 16, 231, 1954.
- DWORETZKY, M.—Journ. Am. Med. Ass., 155, 830, 1954.
- EISELE, C. W.—Journ. Am. Med. Ass., 114, 2.363, 1940.
- FOLTZ, E. E.—Gastroenterology, 27, 50, 1954.
- KESSLER, E.—Ann. Int. Med., 42, 324, 1955.
- KIRSNER, J. B.—En Peptic ulcer, pág. 667. de SANDWEISS. Edit. Saunders, 1951.
- KYLE, L. H.—New Engl. J. Med., 251, 1.935, 1954.
- MARTZ, H.—Arch. Int. Med., 65, 375, 1940.
- MILLER, J. M., FREEMAN, I. y HEALT, W. H.—Journ. Am. Med. Ass., 143, 198, 1952.
- MCQUEEN, E. G.—Lancet, 2, 67, 1952.
- RODAN, G. y JOHNSON, H.—Gastroenterology, 27, 584, 1954.
- SCHOLZ, D. A. y KEATING, F. R.—Arch. Int. Med., 95, 460, 1955.
- SNAPPER, I., BRADLEY, W. G. y WILSON, V. E.—Ann. Int. Med., 93, 807, 1954.
- SPENCER, H., VANKISCOTT, V., LEWIN, I. y LASZLO, D.—Journ. Clin. Invest., 31, 1.023, 1952.
- WALSH, F. B. y HOWARD, J. E.—Journ. Clin. Invest., 7, 644, 1947.
- WERMER, P., KUSCHER, M. y RILEY, E. A.—Am. J. Med., 1, 108, 1953.