

SUMMARY

A detailed table is given of the composition of a series of cooked, ready-to-eat Spanish foods in carbohydrates, fats and proteins and their caloric values.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine detaillierte Liste über die Zusammensetzung von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen gegeben mit Angabe der Kaloriewerte einer Reihe spanischer Speisen in bereits zubereiteter Form.

RÉSUMÉ

Liste détaillée de la composition en hydrates de carbone, graisses et protéines et leur valeur calorique d'une série d'aliments espagnols assaisonnés et tel qu'ils sont ingérés.

TECNICA DE LAS EXPLORACIONES BIOLOGICAS DEL ESQUELETO

A. LICHTWITZ, S. DE SEZE, D. HIICO, PH. BORDIER y L. FERGOLA-MIRAVET.

Compuesto por una trama orgánica en la que se fija una capa mineral formada por una *miriada* de pequeños cristales de fosfato tricálcico, el hueso nos ha parecido durante largo tiempo inaccesible a las técnicas de exploración biológica.

Sin embargo, las alteraciones de la trama orgánica del hueso pueden apreciarse, relativamente, por el estudio simultáneo de los humores y del hueso mismo.

En los humores, el aumento de fosfatasa alcalina puede considerarse como reflejo de la actividad osteoblástica, la velocidad de sedimentación y los valores de glucoproteínas y mucopolisacáridos como testigos del paso en sangre de los metabolitos de la sustancia fundamental.

El estudio directo del hueso por medio de las biopsias al trocar practicadas en serie, aun a distancia de las zonas aparentemente lesionadas, parecería permitir juzgar con relativa precisión el estado de los tres elementos que constituyen la trama orgánica: células (osteoblastos y osteoclastos), fibras colágenas y sustancia fundamental (tejido osteoide).

La exploración de la capa mineral parecería reservada a la radiología, a pesar de que muchos años de descalcificación sean necesarios para reducir la opacidad de un esqueleto y que las modificaciones de densidad óptica suelen no tener relación alguna con la causa de desorganización ósea. Las informaciones suministradas por las determinaciones de Ca y P en sangre se limitaban a ciertas enfermedades, y las técnicas de dosificación, durante largo tiempo imprecisas, no permitían aceptar los resultados sino con cierta reserva.

Hemos intentado desde hace varios años ³³ y ³⁴ rehabilitar la dosificación de fósforo en orina y sobre todo la del calcio, caídas en descrédito por la extrema variabilidad de la calciuria, no sólo de una semana a otra, sino de un día y hasta de una hora a otra. Ya hemos indicado que existen horas de eliminación cálcica, que el calcio

era excretado, como el agua y los esteroides, en su mayor parte entre las nueve y las dieciocho horas ³⁵, que los errores de apreciación podían disminuirse aún más multiplicando las dosificaciones y no reteniendo como válidas sino las diferencias apreciables y, sobre todo, proscribiendo la célebre pero infiel técnica de SULKOWITCH.

Al confrontar los resultados obtenidos mediante las exploraciones de la capa mineral y de la trama orgánica con los de las biopsias, hemos tratado de demostrar que ciertos grupos de signos bioquímicos representaban algunas veces una verdadera significación diagnóstica ³⁶ y ³⁷, pero que muy frecuentemente era imposible llegar de manera precisa a una conclusión.

Estas determinaciones estáticas, en realidad, no son sólo la expresión del estado del esqueleto, sino también del de la célula intestinal y del riñón; cada uno de ellos posee, al mismo tiempo que la trama orgánica, el doble privilegio de absorber y excretar el Ca. Es así que para explorar estos tres centros de distribución del sistema intestino-óseo-renal es menester utilizar técnicas dinámicas que permitan determinar lo que le corresponde a cada uno de ellos.

Injectando calcio se elimina el factor de absorción intestinal y se explora el estado del esqueleto y de las vías de excreción renal e intestinal. Así, al comparar estos resultados con los obtenidos luego de la ingestión de Ca, se tiene una cierta idea de la forma en que el Ca exógeno es absorbido.

Administrando *hormonas*:

1.º Con cortisona se modifica el estado de la trama orgánica y también la absorción y excreción intestinal de Ca.

2.º Con hormonas genitales se evalúa el potencial de reconstitución de la trama orgánica.

3.º Con hormona paratiroidea se aprecia la receptividad de las células tubulares.

Por fin, la *vitamina D* da informes insustituibles no sólo acerca de la posibilidad y capacidad de absorción del Ca por intestino, sino también de la presencia de tejido osteoide.

Este artículo tiene por objeto la descripción de las técnicas de estos modos de exploración, estáticos y dinámicos.

LAS EXPLORACIONES ESTÁTICAS.

Consisten en estudiar:

1.º El Ca y P sanguíneos y urinarios, a fin de explorar la capa mineral.

2.º La fosfatasa alcalina, la velocidad de sedimentación y las glucoproteínas, para explorar la trama orgánica.

3.º El estado histológico del hueso mediante la biopsia, para determinar al mismo tiempo el estado de la capa mineral y de la trama orgánica.

I. SÍNDROME MINERAL ESTÁTICO.

Principio.

A las habituales determinaciones de Ca y P en sangre asociamos sistemáticamente las de la calciuria y fosfaturia, que a pesar de ser ignoradas o menospreciadas parecen capaces de dar indicaciones mucho más precisas, en la mayoría de los casos, que la calcemia o fosfatemia, a condición de ser efectuadas repetidas veces.

Técnicas utilizadas.

El *calcio* se dosifica en sangre y orina con el método complexométrico de SCHWARZENBACH: empleamos la sal sódica del etileno-diamina-tetra-acetato y, como indicador de la reacción, negro de eriocromo.

Para el fósforo utilizamos en sangre la reacción fosfomolibdica y en orina la reacción a las sales del óxido de uranio.

RESULTADOS.

Calcemia.

Oscila entre 96 y 105 mg. por litro. Las variaciones fisiológicas son escasas; con la técnica empleada por nosotros, todo valor inferior a 95 mg. puede considerarse como una hipocalcemia; por el contrario, a partir de 105 mg., ya se puede hablar quizá de hipercalcemia.

Calcaliuria.

Varía entre 100 y 200 mg. por 24 horas y sólo con valores inferiores a 90 mg. o superiores a 200 mg. se puede hablar de hipo o hipercalcaliurias.

Dosificamos la calcaliuria durante dos períodos de 24 horas y hacemos el término medio del resultado de ambos, pero no es raro que nos veamos obligados a multiplicar las determinaciones del Ca urinario, dadas las variaciones espontáneas, aun en sujetos normales (modificaciones según las horas, días o semanas), en osteoporóticos (en reposo o evolución), en pagéticos (fases destructivas seguidas de fases de retención) y en cancerosos (evolución osteolítica u osteoblástica). La hipocalcaliuria de las osteomalacias sola no presenta más que variaciones mínimas.

Fosfatemia.

Teóricamente, es de 32 mg. en el adulto, o sea, 2 mEq.; en realidad, oscila entre 30 y 35 mg. Se ven cantidades superiores en los hiperfuncionamientos hipofisarios, ya sea en el crecimiento normal (40 a 60 mg.), ya en el gigantismo o acromegalia, ya en la menopausia.

Si los límites superiores de la fosfatemia son muy variables, por el contrario, se puede considerar que existe hipofosfatemia cuando el valor de P sanguíneo baja de 28 mg. En otras palabras, mientras que los aumentos son habitualmente de carácter fisiológico, parece que toda reducción tiene significado patológico.

Fosfatúria.

Más variable aún que la calcaliuria, es de 600 mg. \pm 200. Puede considerarse que existe hiperfosfatúria arriba de 800 mg. e hipofosfatúria por debajo de 400 mg. Pero aquí también las variaciones cotidianas son extremadamente importantes.

La hormona paratiroidea, las alteraciones glomerulares y tubulares del riñón pueden modificar la fosfatúria, como ya se sabe; estudiarla en función de la fosfatemia presenta mayor interés.

Puede establecerse simplemente el cociente entre la fosfatúria de 24 horas y la fosfatemia; se encuentra normalmente 500 a 600 mg./30 a

35 mg., o sea, de 16 a 18. Esta relación aumenta en los hiperparatiroidismos, así como en las nefropatías tubulares; disminuye en el hipoparatiroidismo y en las nefropatías glomerulares.

Igualmente puede establecerse el cociente entre fosfatúria minuto/fosforemia, es decir, la *clearance*, que normalmente es de $7 \text{ cm}^3 \pm 4$, más baja con régimen hipofosforado, más alta con una alimentación rica en fósforo.

Suele ser interesante calcular la *proporción de P reabsorbido por minuto*; para ello se determina el valor de la filtración glomerular de fósforo (*clearance* glomerular multiplicada por la concentración de P en sangre) y se le sustrae el fósforo eliminado por orina en un minuto. La diferencia representa el fósforo reabsorbido: normalmente es el 89 por 100 \pm 5 del P filtrado.

Magnesio.

El magnesio sérico varía entre 18 mg. y 24 mg. por litro; el urinario, entre 60 y 150 miligramos por 24 horas. Contrariamente a la calcaliuria, la magnesiuria es influida sensiblemente por la cantidad de magnesio del régimen alimenticio.

II. SÍNDROME ORGÁNICO ESTÁTICO.

Principio.

Como la sustancia fundamental de la trama orgánica está esencialmente constituida de polisacáridos (ácido hialurónico y ácido condroitín-sulfúrico), toda modificación o transformación importante de hueso (osteomalacia, hiperparatiroidismo) se manifestará por el paso a los humores de los elementos proteicos y polisacáridos de los mucopolisacáridos.

Elementos proteicos, de allí el aumento de las 2-globulinas y, por consiguiente, de la velocidad de sedimentación y de la curva electroforética.

Elementos polisacáridos y, en consecuencia, aumento de las glucoproteínas plasmáticas.

Asimismo, la actividad de las células, tal los osteoblastos y osteoclastos, acarreará modificaciones plasmáticas del porcentaje de fosfatasa alcalina y ácido cítrico.

Técnica.

La velocidad de sedimentación es determinada por la clásica técnica de WESTERGREEN.

Las glucoproteínas son apreciadas por la técnica de SHETLAR, que utiliza, después de la hidrólisis de dichas glucoproteínas por el ácido sulfúrico concentrado, la reacción coloreada al triptofano, tomando como gama modelo una solución de manosa.

La fosfatasa alcalina es dosificada mediante la técnica de BODANSKY o de KING-ARMSTRONG.

El ácido cítrico es mensurado por la reacción a la pentobromoacetona.

Resultados.

El valor normal de las glucoproteínas varía entre 0,8 y 1,3 gr. por litro. Considérase como aumentado cuando excede 1,5 gr. por litro.

La fosfatasa alcalina oscila entre 2 y 4 unidades Bodansky (U. B.) ó 3 y 8 unidades King-Armstrong (U. K. A.).

El ácido cítrico plasmático es de 24 mg. \pm 5; el ácido cítrico urinario, 400 mg. \pm 100 por litro.

III. BIOPSIA ÓSEA.

A) Principio.

Permite apreciar:

1.º El *elemento mineral*, por el estudio de las trabéculas osificadas: número, espesor, bordes lisos o desgarrados, ordenación normal o transformación arquitectural.

2.º El *elemento orgánico*:

a) Sustancia fundamental: Por el estudio del tejido osteoide, espesor, disposición regular o irregular.

b) Células: Número y aspecto de los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos.

c) Médula: Aspecto hematopoiético, adiposo, fibroso o fibrilar.

B) Técnica.

La biopsia es practicada al trocar con anestesia local a la altura del gran trocánter o, mejor, de la cresta iliaca.

Empleamos la clásica hematoxilina-eosina, o si no el tricromo de Masson: hematoxilina - eritrosina - azafrán. El tejido osteoide aparece en rosa con la hematoxilina-eosina y en amarillo oscuro con el tricromo de Masson.

C) Resultados.

Normalmente, las trabéculas óseas están dispuestas en círculos concéntricos regulares o según las líneas de fuerza. Están bordeadas de una fina banda de tejido osteoide con algunos osteoblastos con núcleo plano y muy escasos osteoclastos. La médula es hematopoiética y a veces adiposa.

Las *trabéculas óseas* son raras, delgadas, con bordes lisos en la osteoporosis, mientras conservan su espesor normal o están levemente modificadas en la osteomalacia; son irregulares, desgarradas por numerosas muescas en el hiperparatiroidismo.

Las *trabéculas osteoides*, ausentes en la osteoporosis, están hipertrofiadas, regularmente dispuestas a la orilla de las láminas óseas en la osteomalacia y aun en el hiperparatiroidismo. Están imbricadas sin orden alguno en el Paget.

Los *osteoblastos*, inexistentes en la osteoporosis, se hipertrofian e hiperplasian en la osteomalacia e hiperparatiroidismo.

En el hiperparatiroidismo, sobre todo, se encuentran los *osteoclastos*, pero los hemos observado en las osteomalacias llamadas primitivas y en las osteomalacias renales ³⁷ a ⁵⁴.

La *médula*, muchas veces adiposa en la osteoporosis, es hematopoiética, fibrilar o fibrosa en la osteomalacia, el hiperparatiroidismo y Paget.

Así, el estudio histológico de la trama mineral y de los diferentes elementos de la trama orgánica da una idea bastante precisa del estado del hueso, aun en zonas aparentemente intactas, como el gran trocánter o la cresta iliaca.

Pero si las osteopatías metabólicas suelen acompañarse de estigmas histológicos a pesar de la ausencia de modificaciones radiológicas, inversamente la biopsia efectuada fuera de las zonas lesionadas queda negativa en los procesos que invaden el hueso sin que intestino, riñón o paratiroides intervengan aparentemente.

Otras veces, por fin, la enfermedad inicial (cáncer, mieloma, reticulosis) pasa inadvertida y no se identifican sino las reacciones secundarias por ellas provocadas: hipoosteoblastosis con decalcificación difusa en ciertos cánceres y mielomas, o por el contrario, hiperosteoblastosis con tendencia a reconstituir la zona destruida por el proceso causal.

Sea como fuere, es posible tener una idea bastante exacta del grado de mineralización del hueso (síndrome fosfocálcico) y de la naturaleza de las modificaciones de la trama (síndrome orgánico y biopsia ósea). Sin embargo, dado la homeostasia perfecta de la sangre y el papel siempre doble de retención y excreción de la célula intestinal, trama orgánica de hueso y del sistema glomérulo tubular del riñón, nos ha parecido indispensable, para apreciar el comportamiento de estos tres centros de distribución, desde el punto de vista fosfocálcico, utilizar sistemáticamente toda una serie de métodos capaces de explorar cada una de las partes esenciales del metabolismo fosfocálcico.

No hablaremos de las técnicas aún experimentales: microrradiografías, autorradiografías, a pesar de que ya estén en vísperas de ser utilizadas en clínica.

EXPLORACIONES DINÁMICAS DEL ESQUELETO.

Enorme masa distribuidora y fijadora de electrolitos, el hueso desempeña, en colaboración con riñón e intestino, un papel capital no sólo en la regulación fosfocálcica, sino también en la de un cierto número de otros electrolitos.

Así, para desenmascarar la perturbación inicial detrás de la homeostasis humoral, es necesario crear desequilibrios temporales provocados por las sobrecargas o restricciones de electrolitos y también por la administración de hormonas y vitaminas. Estas pruebas dinámicas permiten sorprender el organismo en el momento en que prepara su defensa y exteriorizar algunas perturbaciones antes de la intervención de los mecanismos reguladores.

Estudiaremos estos tres tipos de exploraciones:

1) Las exploraciones *minerales* y, sobre todo, las más conocidas, las pruebas de sobrecarga cálcica.

2) Las pruebas *hormonales* (esteroides genitales, cortisona).

3) Las pruebas *vitamínicas* (test standard y prolongado del calciferol).

EXPLORACIONES MINERALES.

Comprenden las pruebas de restricción y sobrecarga cálcica y fosforada.

*Pruebas cálcicas.**La prueba de restricción cálcica.*

La calciuria, como ya lo hemos dicho reiteradas veces³⁸, y como lo demostraron los trabajos de BRONNER y cols. con calcio marcado⁹, es esencialmente de origen óseo endógeno.

En el individuo normal, la calciuria sólo es exógena en una proporción de alrededor de un 20 por 100. Se comprende que no sea sino levemente modificada cuando se pasa de un régimen muy rico en Ca (800 mg.) a un régimen de restricción cálcica (100 a 200 mg.).

Por el contrario, en los osteoporóticos privados de tejido osteoide, el Ca exógeno se fija imperfectamente en el esqueleto y la calciuria, frecuentemente muy elevada en estos enfermos, disminuye por influencia de la restricción cálcica.

En los sujetos poseedores de tejido osteoide (osteomalacia, Paget, cáncer osteoblástico), por el contrario, como el Ca exógeno se fija casi completamente en la trama orgánica de hueso, la restricción cálcica no provoca ninguna reducción suplementaria de la hipocalciuria existente.

En cuanto a la ausencia de modificaciones de la calciuria en los adenomas paratiroides, luego de restricciones cálcicas, se debe a que en estos sujetos existe un contingente importante de tejido osteoide que fija totalmente el Ca exógeno. En estas condiciones la calciuria depende únicamente de la desorganización paratiroidea.

Las pruebas de sobrecarga cálcica.

Utilizadas en algunos enfermos desde 1920 por GROSSER²⁰, luego por SALVENSON en 1924⁴⁸, ALBRIGHT y SULKOWITCH en 1938³, McCANCE y WIDDOWSEN en 1939⁴⁰, DECOURT y cols. en 1945¹⁴, KLOTZ y VOISIN en 1948²⁶, es empleada:

- 1) Sea para apreciar la aptitud del esqueleto para fijar el calcio^{43, 13 y 7}.
- 2) Sea para juzgar la actividad paratiroidea^{48, 24, 25, 27, 23, 12 y 18}.

Las vías de inyección intramuscular o subcutánea son abandonadas y ya no se practica más que la inyección endovenosa. Los resultados obtenidos son en realidad muy diferentes según se inyecten pequeñas cantidades (hipercalciuria provocada), como ya lo hemos propuesto^{34 y 51}, después de McCANCE y WIDDOWSEN⁴⁰, o que se practiquen abundantes perfusiones cálcicas.

*A) Prueba de la hipercalciuria provocada por inyección endovenosa de menos de 200 mg. de calcio.**a) Técnica.*

La víspera de la prueba, el enfermo recolecta las orinas de las 9 a las 18 horas (bocal núm. 1).

El día de la prueba recibe, a las 9, una inyección endovenosa de 20 cm³ (*) de gluconato de calcio al 10 por 100 (o sea, 176 mg. de calcio) y recolecta las orinas de las 9 a las 18 horas (bocal núm. 2). El Ca es dosificado en cada uno de los bocales.

La víspera, como el día de la prueba, el enfermo bebe a las 9 horas 250 cm³ de agua y se alimenta normalmente. Sin embargo, durante los tres días que preceden la prueba y durante los dos días de la misma no ingiere leche ni queso.

b) Resultados.

El sujeto normal elimina por orina durante las 9 horas consecutivas a la inyección del 25 al 45 por 100 de los 176 mg. inyectados. Los resultados son relativamente constantes de un día para otro.

c) Interpretación.

La inyección de una pequeña cantidad de Ca no hace aumentar la calcemia más que en una débil proporción, algunos miligramos por litro y sólo de manera muy temporaria. No pone en reposo las paratiroides, por consecuencia. Además, el emuntorio renal no parece desempeñar sino un papel ínfimo en la eliminación de estas pequeñas cantidades de calcio, como NICOLAYSEN (1934) lo demostró en el perro⁴² y DUNCAN y colaboradores en el hombre^{16 b}.

Por consiguiente, se puede admitir que la fracción de los 176 mg. inyectados que no se reencuentran en orina se ha adherido al único tejido susceptible de fijar el Ca exógeno: el esqueleto.

Hemos elegido como fracción de tiempo las orinas de las 9 horas que siguen a la inyección, porque parece necesario este lapso para que se opere la separación entre las cantidades retenidas y excretadas.

Así, comparando las orinas de la víspera con las del día de la inyección, recolectadas en las mismas condiciones, se sabe en qué proporción ha sido eliminado el Ca inyectado. En consecuencia, puede apreciarse de manera indirecta la cantidad retenida o fijada por hueso. Ahora bien, esta última depende esencialmente de la presencia de tejido osteoide.

En el *sujeto normal*, cuyo esqueleto no está franjeado sino de una pequeña cantidad de tejido osteoide, en las 9 horas que siguen la inyección reencuéntrese en orina del 25 al 40 por 100 del calcio inyectado.

En el *osteomalácico*, por el contrario, la mayor parte del Ca se fija en los amplios rebordes osteoides de los cuales está provisto el esqueleto.

(*) Es necesario que el enfermo se procure tres ampollas de gluconato de calcio, pues cada ampolla no contiene exactamente 10 cm³; además, no es raro que una parte del contenido de la misma se pierda.

to y el Ca no es eliminado sino en pequeña proporción (menos del 10 por 100).

El osteoporótico, privado de tejido osteoide, elimina una importante cantidad del Ca inyectado, entre 35 y 70 por 100. Todo el Ca administrado no es, pues, perdido por orina: el hueso retiene una cierta cantidad, a pesar de la ausencia total de tejido osteoide. La persistencia de una cierta capacidad de retención cálcica en el osteoporótico puede deberse, ya sea a un fenómeno de masa: el aumento de Ca y P provocaría la precipitación de cristales de fosfato de calcio en la superficie ósea; ya, lo más probable, a un fenómeno electrodinámico: adherencia de iones de calcio en la periferia del cristal óseo (*).

De todas maneras, es poco probable que el calcio sea incorporado sólidamente al cristal óseo mismo, y, por el contrario, tenemos razones para pensar que sólo es retenido temporalmente.

Nos proponemos estudiar el balance cálcico en los osteoporóticos que reciben a diario perfusiones de grandes cantidades de Ca; es muy posible que este balance sea positivo a pesar de la ausencia de tejido osteoide. Sin embargo, es probable que éste sea retenido en forma relativamente inestable, sin soporte orgánico, no tenga más que una vida efímera y sea eliminado en los días subsiguientes.

A pesar de estos fenómenos de precipitación o de adherencia del Ca inyectado, y de su posible eliminación por las heces, puede admitirse, sin embargo, que en la mayoría de los casos existe una relación entre la extensión del tejido osteoide y la proporción de Ca administrado que se reencuentra en orina.

Por otra parte, el estudio de numerosos enfermos nos ha mostrado que frecuentemente no hay ninguna relación entre la calciuria espontánea y la calciuria provocada, es decir, el exceso eliminado después de sobrecarga cálcica³⁸. Algunos de nuestros enfermos, hiperparatiroides, pagéticos o cancerosos, tienen una calciuria espontánea elevada porque el proceso causal disloca su esqueleto. Pero como al lado de la lisis ósea existe casi siempre una importante osteoblastosis de compensación, el Ca inyectado quedará fijado en el esqueleto, y la calciuria, a pesar de estar primitivamente elevada, no aumentará más que en proporciones anormalmente débiles tras la inyección de calcio. La calciuria espontánea está alimentada por el Ca endógeno, mientras que la calciuria provocada indica la fracción de Ca exógeno que no es fijada por el osteoide.

(*) Efectivamente, NEUMAN y NEUMAN⁴¹ han demostrado que existe, alrededor del cristal óseo formado por la reunión de innumerables moléculas de hidroxipatita, numerosos iones que más o menos se combinan entre sí, según su concentración. Esta capa, que NEUMAN y NEUMAN designan con el nombre de "corona hidratante iónica", está a su vez rodeada de iones dispuestos en forma mucho más laxa en el líquido extracelular que lo rodea.

Inversamente, ciertos sujetos desnutridos tienen una calciuria baja o normal, pero sin tejido osteoide (osteoporosis). En estos casos el Ca eliminado después de la inyección será muy elevado y oscilará entre un 35 y un 80 por 100.

Excelente procedimiento para explorar la riqueza en osteoide de un esqueleto, pero la hiper-calciuria tiene límites que se deben a:

1.º Los errores de técnica (inyección incompleta de Ca, recolección incorrecta de las orinas).

2.º Variaciones espontáneas de la calciuria de un día para otro en ciertos sujetos (crisis evolutivas de la osteoporosis, brusca osteolisis en los pagéticos o cancerosos).

Para reducir estas causas de error y, sobre todo, explorar las modificaciones fosforadas en dependencia de la paratiroides, consideramos de interés completar la prueba de hipercalciuria provocada con la de perfusión cálcica.

B) Prueba de perfusión cálcica.

a) Técnica.

La víspera de la prueba, el enfermo recolecta las orinas desde las 9 de la mañana hasta el día siguiente a las 9. El día de la prueba junta la orina de la misma forma durante 24 horas. Además, se le hace una perfusión por vena, durante 3 horas, con una solución que contiene 1,5 cm³ de gluconato de Ca al 10 por 100 por kilo de peso corporal en 500 cm³ de suero salino isotónico (o sea, 13,2 mg. de calcio por kilo). Por lo tanto, en la práctica, en un sujeto de 60 kilos, se inyectará el contenido de nueve ampollas de gluconato de calcio, o sea 792 mg. de Ca. Se sacará sangre a las 5, a las 12 (fin de la perfusión) y a las 18 horas (después de 6 horas de haberse terminado la perfusión), y allí se dosifican el Ca y P. La calciuria y la fosfaturia son determinadas en las orinas de la víspera y en las del día de la prueba. Contrariamente a lo comprobado por nosotros en la prueba de hipercalciuria provocada, aquí la cantidad de Ca del régimen alimenticio no tiene importancia.

b) Resultados.

En el individuo normal la calcemia pasa, término medio, de 100 a 130 mg. en la tercera hora. La fosfatemia se eleva de 35 hasta 45 ó 50 miligramos; el máximo es alcanzado, no como con el Ca, en la tercera hora, sino a la sexta hora.

En cuanto a la calciuria, ésta aumenta en relación a la de la víspera de un 25 a un 40 por 100 del Ca inyectado. La fosfaturia disminuye siempre, pero en proporciones variables.

En esta prueba, las respuestas cálcicas nos permiten apreciar la presencia y, aun en una cierta medida, la proporción de tejido osteoide, mientras que las respuestas fosforadas parecerían evaluar la función paratiroidea.

Respuestas cálcicas.

Estudiadas sobre todo por SHILLING y LASZLO⁴⁰, NORDIN y FRASER⁴³, COURVOISIER, y MARTIN y cols.¹³, aportan informaciones comparables a las de la hipercalciuria provocada, un

poco menos precisas, sin embargo, por dos razones:

— Primero, porque la elevación de la calcemia a alrededor de 130 mg. pone las paratiroides en reposo.

— Luego, porque una parte del Ca inyectado es eliminado por heces, como nos lo han demostrado repetidas veces nuestros balances dinámicos.

Por otra parte, la perfusión es más difícilmente aceptada por los enfermos y al mismo tiempo más engorrosa de realizar para el médico.

Respuestas fosforadas.

Han sido el objeto de los trabajos de SALVERSON y cols.⁴⁸, BAYLOR y cols.⁷, KYLE y cols.²⁷ y, sobre todo, de HOWARD y cols.²⁴; en Francia, de JUSTIN-BESANÇON, KLOTZ y cols.²⁵ y de CLÉMENT¹².

En realidad, es necesario distinguir las modificaciones de la fosfatemia y de las de la fosfatúria.

La fosfatemia.

Hemos comprobado, después de NORDIN y FRASER⁴³, CHAMBERS y cols.¹¹, que en caso de hiperfuncionamiento paratiroideo el aumento de la calcemia consecutivo a la perfusión no provoca ninguna elevación de la fosfatemia. En lugar de aumentar de 10 ó 15 mg. en la sexta hora, como en el individuo normal, no se modifica y hasta baja.

Así, la ausencia de hiperfosfatemia, después de la perfusión cálcica, puede considerarse como un estigma de hiperfuncionamiento paratiroideo.

Sin embargo, hemos comprobado la misma ausencia de hiperfosfatemia, luego de la perfusión cálcica, en osteomalácicos como también en ciertos individuos que tienen un esqueleto rico en tejido osteoide (Paget, cáncer osteoblástico).

Se podría, en estos casos, incriminarlo a un hiperfuncionamiento paratiroide asociado.

Nosotros hemos emitido la hipótesis de que la reducción de la fosfatemia se debería, en estos sujetos ricos en tejido osteoide, a que el hueso, ávido de Ca, fija al mismo tiempo que el Ca perfundido el fósforo^{37, 38, 55 y 56}.

Sea la que fuere la patogenia exacta de la ausencia de hiperfosfatemia en los poseedores de tejido osteoide, y particularmente en los osteomalácicos, el estudio de las modificaciones de la fosfatemia en el transcurso de la perfusión cálcica puede considerarse como un nuevo signo diferencial entre osteoporosis y osteomalacia. Pues mientras el P en sangre siempre aumenta netamente en los osteoporóticos, esta elevación es siempre muy limitada en las osteopatías con hiperplasia osteoide, y muy especialmente en los osteomalácicos.

Lo que pierde la perfusión en exactitud con

respecto a la hipercalciuria provocada lo gana gracias al hecho de que permite estudiar las modificaciones de la fosfatemia.

La fosfatúria.

Sólo tiene interés en la insuficiencia paratiroidea, donde aumenta siempre en las 24 horas que siguen la perfusión cálcica, como ya lo han dicho HOWARD y cols., JUSTIN-BESANÇON, KLOTZ y colaboradores²⁵ y CLÉMENT¹².

Por el contrario, en los individuos normales, como en los hiperparatiroides, como asimismo en todas las osteopatías, la fosfatúria de 24 horas es siempre reducida, en proporciones variables por cierto.

Las pruebas fosforadas.

1. Test de restricciones fosforadas.

Imaginado por REIFENSTEIN⁴², está basado en el principio que si los aportes fosforados disminuyen se produce, en el sujeto normal, un aumento de reabsorción tubular de P y, por consecuencia, una ausencia de hipofosfatemia.

Por el contrario, el hiperparatiroideo no puede aumentar la reabsorción de P y, en consecuencia, si los aportes fosforados disminuyen, la fosfatemia baja, porque la célula tubular es incapaz de compensarla con un aumento de reabsorción. Sería éste el medio de desenmascarar las hipofosfatemias latentes de los hiperparatiroides. Este test, bien estudiado por CHAMBERS y cols.¹¹ y por GOLDZIEHER¹⁹, no nos ha sido más que raramente útil en clínica.

a) Técnica.

La prueba consiste en reducir lo más posible los aportes fosforados. Hemos llegado a realizar regímenes que no tenían más que 200 mg. de fósforo por día. Se pueden disminuir aún más los aportes haciendo ingerir, en cada comida, una o dos cucharadas de café de hidróxido de aluminio, que provoca la formación de un precipitado de fosfato de aluminio insoluble.

2. Test de perfusión fosforada.

Pensábamos que la perfusión de fósforo aumentaría la fosfatemia en los insuficientes paratiroides, cuyas células tubulares reabsorben el P, de manera excesiva, y que, por el contrario, acusaría la fosfatúria de los hiperparatiroides.

Los primeros resultados obtenidos no nos han permitido verificar estos postulados.

En realidad, de las pruebas minerales es necesario retener solamente:

1) La prueba de la hipercalciuria provocada, test denunciador del osteoide fácil de realizar.

2) La perfusión cálcica, menos exacta en lo que concierne al osteoide, pero interesante, puesto que las variaciones de la fosfatemia pueden evocar tanto una proliferación osteoide como un hiperfuncionamiento paratiroideo.

IV. PRUEBAS HORMONALES.

Todos los esteroides, aunque en grados diversos, ejercen una acción sobre la trama orgánica de hueso, pero sólo los esteroides genitales y la cortisona son utilizados en la práctica.

El día que nos dimos cuenta que estas hormonas ejercían una acción cierta en algunas osteopatías y no en otras, pensamos que tanto los éxitos como los fracasos terapéuticos constituían, efectivamente, importantes indicaciones diagnósticas; transformamos así las tentativas terapéuticas, felices o desdichas, en un test preciso de exploración funcional del esqueleto.

TEST DE LOS ESTEROIDES GENITALES Y DE LA CORTISONA (*).

A) *Test de los esteroides genitales.*

Después de haber utilizado sistemáticamente los estrógenos y andrógenos en todas las osteopatías, observamos que sólo las alteraciones del esqueleto en relación con una lesión de la trama orgánica eran susceptibles de ser modificadas por estas hormonas.

Técnica.

Administramos durante un período de tres semanas (tiempo necesario para la edificación del tejido osteoide) un estrógeno de síntesis (estilbestrol, dienoestrol, hexoestrol) a la dosis de 2 ó 3 mg. diarios, asociada a la testosterona: 25 mg. cada cinco días en inyecciones intramusculares.

1) Antes de comenzar el tratamiento se dosifica la calciuria durante dos períodos de 24 horas.

2) Al tercer día se hace un test de hipercalciuria provocada, después de una inyección de 20 cm³ de gluconato de Ca al 10 por 100.

Tres semanas más tarde realizan de nuevo estas dos determinaciones, calciuria espontánea y la misma después de la administración de Ca.

Es importante suprimir de la dieta de los enfermos osteoporóticos, durante el período de los tests, leche y queso y, sobre todo, que la actividad muscular sea más o menos la misma (**).

Resultados.

Atribuimos mucha menos importancia a la reducción de la calciuria espontánea, tan variable en los osteoporóticos, que a la calciuria provocada, la cual, en el transcurso de varias determinaciones, se mantiene casi siempre invariable en el mismo enfermo.

(*) No mencionaremos aquí el test de la hormona paratiroidea de Ellsworth-Howard, que prácticamente no ha dado resultados sino en las insuficiencias paratiroideas y en los trastornos de receptividad a dicha hormona.

(**) No parece que se obtuvieron mejores resultados aumentando las dosis de estrógenos y andrógenos. Sin embargo, uno de nuestros enfermos, osteoporótico de sesenta años de edad, el señor Arak, considerado como atacado de un cáncer de próstata y sometido, a causa de este diagnóstico, a fuertes dosis de estrógenos (50 mg. diarios durante catorce meses aproximadamente), hizo, bajo la influencia de esta terapéutica, un verdadero síndrome de hiperosteoblastosis de tipo osteomalacia de aporte (verificado histológicamente) con hipocalciuria, hipocalcemia e hipofosfatemia y retención de todo el Ca inyectado. La vitamina D₂, a razón de 15 mg. día por medio durante treinta días, permitió mineralizarlo y disipar en parte esta osteomalacia de origen terapéutico por hiperestrogenia.

Cuando la disminución de la calciuria es poco importante y, sobre todo, cuando la proporción de calcio retenido no se modifica netamente, continuamos la prueba durante un nuevo período de tres semanas, ello nos permite precisar si se trata de oscilaciones espontáneas o de un comienzo de la actividad terapéutica.

En el *hombre normal*, a diferencia de los pájaros⁸ y⁴⁷ y de ciertos mamíferos⁴⁵ y³⁰, los esteroides genitales son incapaces de provocar una proliferación osteoide; por eso, las calciurias espontáneas y provocadas no se modifican.

Lo mismo sucede en el *osteomalácico*: como ya está pletórico de trama orgánica no mineralizada no puede producir todavía más.

Por el contrario, el *osteoporótico* privado de trama orgánica produce tejido osteoide bajo la influencia de los esteroides genitales. Sobre esta trama orgánica neoformada se fijan tanto el Ca alimenticio, de allí la reducción de la calciuria espontánea, como el Ca inyectado por vena; de allí la reducción de la calciuria provocada.

Interpretación.

La disminución de la calciuria bajo la influencia de los esteroides genitales significa, en la mayoría de los casos, que ha habido edificación de tejido osteoide y, en consecuencia, que éste se encontraba primitivamente en cantidad insuficiente.

Se revela así la osteoporosis, pura o asociada a otro proceso: osteomalacia y, sobre todo, proliferación cancerosa o mielomatosa.

Dicho test tiene sus límites y no es raro ver que los esteroides genitales sean ineficaces en algunas osteoporosis auténticas. Ello es debido a que la atrofia ósea que caracteriza la osteoporosis es causada por múltiples factores: metabólicos, tisulares y glandulares, muchas veces insensibles a la acción de los estrógenos o andrógenos.

Por otra parte, jamás se insistirá bastante en el hecho de que la ausencia o insuficiencia de edificación de tejido osteoide (característica de la osteoporosis), como el exceso de trama orgánica (es decir, osteomalacia), dependen de etiologías múltiples, y si las formas clásicas de la osteoporosis de la menopausia, y las osteomalacias de tipo aporte corresponden sin duda a los síndromes estáticos y dinámicos que tratamos de individualizar, es evidente que *toda osteoporosis y toda osteomalacia no corresponden a este esquema.*

B) *Test de la cortisona.*1) *Modificaciones de la calciuria.*

Después de haber comprobado los buenos efectos de los esteroides genitales en las osteoporosis, hemos tratado de ver qué forma de deteriorización sería capaz de producir un esteroide como la cortisona, reputado como antianabólico e inhibidor de los elementos que constitu-

yen la trama conjuntiva. Comprobamos aquí, igualmente, que el osteoporótico sólo era sensible a esta hormona, y uno de nosotros ya había señalado con PARLIER, CLÉMENT y DELAVILLE³¹ y ³² el aumento de la calciuria en los osteoporóticos por efecto de la cortisona.

Por lo contrario, comprobamos que, tal como sucede con los esteroides genitales, la calciuria de los sujetos normales y osteomalácicos no se modifica.

Asimismo, al administrar cortisona a un pagético con una litiasis urinaria dolorosa tuvimos la sorpresa de descubrir que su calciuria no aumentaba en absoluto³¹. ALBRIGHT y colaboradores² y BARTTER y cols.⁶ efectuaron análogas comprobaciones.

Por fin, siguiendo a ADAMS y cols.¹, verificamos que la cortisona administrada a mielomatosos, lejos de agravar el balance cálcico podía hacerlo positivo.

Desde ese momento estudiamos sistemáticamente la acción de la cortisona en la calciuria de los cancerosos, comparando los resultados obtenidos con los dados por estrógenos, andrógenos y radioterapia³⁰. Este proceder nos permitió, al limitarnos al estudio de la calciuria sola, eliminar desde un comienzo cuanta terapéutica pudiera resultar ineficaz o agravante, sin esperar los resultados, siempre tardíos, de la clínica (recrudescencia de los dolores) o de la radiología (aumento de la descalcificación).

Como la cortisona daba resultados tan diferentes en el osteoporótico, osteomalácico, pagético, canceroso y en el individuo normal, pensamos que se podía saber rápidamente, administrando esta hormona cada vez que se sospecha una de estas osteopatías, saber si verdaderamente tiene algo que ver.

2) Modificaciones de la calcemia.

Mientras continuábamos ese trabajo sobre las modificaciones de la calciuria debidas a la cortisona, DENT, en colaboración con ANDERSON⁵, con FLYNN y NAVARRO¹⁶, y por su lado HENNEMAN y cols.²¹ y ²², comprobaban que la calcemia elevada de la sarcoidosis disminuía bruscamente con cortisona. WEST y cols.³⁸ y PEARSON y cols.⁴⁴ hacían observaciones análogas en los cancerosos. Inversamente, DENT y colaboradores¹⁶ establecían que las hipercalcemias ligadas a un hiperfuncionamiento paratiroideo nunca se reducían con cortisona.

Parece, pues, que es del mayor interés no sólo estudiar las modificaciones de la calciuria provocadas por la cortisona, como lo hacemos sistemáticamente desde hace varios años, sino también las de la calcemia como lo propone DENT.

Técnica.

El sujeto que uno se propone explorar recibe sistemáticamente, durante cinco días, cinco comprimidos de

5 mg. de delta-cortisona, esteroide cuatro veces más activo sobre el tejido osteoide que la hidrocortisona.

La calciuria es determinada durante 48 horas antes de la administración de delta-cortisona y el cuarto y quinto día de la prueba.

Resultados.

La *calciuria* no se modifica en el sujeto normal.

En el *osteomalácico* no hay tampoco una variación sensible; algunas veces una ligera acentuación de la hipocalciuria.

En el *osteoporótico*, por el contrario, la calciuria aumenta desde 50 hasta 150 mg. por día.

En la *enfermedad de Paget* disminuye notablemente.

En los sujetos con *hipercalcemia* hemos verificado los hechos comprobados por DENT y colaboradores¹⁶ y ³: las hipercalcemias de origen paratiroideo no son reducidas por la cortisona. Así fué en la señora Pan..., en plena recidiva de un adenoma paratiroideo, y en la señora Gar..., con una hipertrofia primitiva de las paratiroides.

La hipercalcemia de otros orígenes ceden habitualmente con la cortisona, pero no siempre; en un mielomatoso, el señor Br..., tratado con vitamina D₂, la hipercalcemia de 160 mg. no fué modificada para nada por la cortisona.

La forma cómo se reduce la hipercalcemia tiene también valor diagnóstico: en la sarcoidosis el Ca sanguíneo se reduce progresivamente en prorrata de la dosis de cortisona y vuelve a subir apenas se interrumpe la misma.

En uno de nuestros enfermos con una hipervitaminosis D, la señora Gra..., la hipercalcemia disminuye bruscamente después de 25 miligramos de deltacortisona, durante una semana, sin elevarse nuevamente cuando se interrumpió el tratamiento.

Interpretación.

Pareciera entonces, según la variedad de osteoporosis, que la cortisona sea inactiva, nociva o útil. ¿Cómo comprender estos hechos tan diversos?

Es en su acción ósea que se piensa inmediatamente, dada la osteoporosis casi constante que se observa en la enfermedad de Cushing, así como en algunos casos llamados de osteoporosis de reumáticos tratados con cortisona (*). Esta acentuación de la desmineralización en los osteoporóticos se debe probablemente a la mala calidad de la trama orgánica, en la cual los diversos elementos soportan mal la acción inhibidora de la cortisona.

A favor de esta concepción está el hecho de

(*) El estudio metabólico de algunos casos de osteoporosis cortisonica nos ha demostrado que el esqueleto de estos sujetos podía fijar apreciable cantidad de Ca, como si un proceso de hiperosteoblastosis estuviese asociado a la osteoporosis. VIGNON³¹ ha publicado observaciones análogas. Por otra parte, la sintomatología de estas osteoporosis cortisonicas, caracterizadas en especial por fracturas sin descalcificación extensa, recuerda más la osteomalacia que la osteoporosis.

que la cortisona no tiene la misma acción desmineralizante en las enfermedades del esqueleto en las cuales no interviene la trama orgánica. Aun, frecuentemente, tiene una acción favorable en las osteopatías ligadas a procesos susceptibles de ser inhibidos por la cortisona, ya se trate de infección o de proliferación cancerosa o reticuloendotelial.

Los balances practicados por HENNEMAN y colaboradores²³, por ANDERSON y cols.⁵ y por nosotros mismos³¹ y³², han demostrado que la acción de la cortisona no se limita sólo al hueso, sino que igualmente ejerce una acción sobre la absorción y excreción de calcio por intestino. Ya hemos señalado la importancia de la excreción de Ca por intestino en las osteoporosis³¹; lo hemos verificado en el Paget; DENT y colaboradores¹⁶ y³ lo han notado en la sarcoidosis.

Este aumento de la eliminación intestinal de Ca se debería, ya a que la cortisona produciría una reducción de la absorción del Ca exógeno por un mecanismo aún mal conocido (quizá por una acción antivitamina D), ya a que la cortisona aumentaría las secreciones intestinales de Ca endógeno.

V. PRUEBA DE LA VITAMINA D₂.

Gracias a nuestra costumbre de estudiar la calciuria en todas las osteopatías nos pudimos dar cuenta que el Ca urinario aumentaba netamente, después de la administración de vitamina D, en los sujetos normales y osteoporóticos, mientras que en los osteomalácicos no sufría modificación alguna.

Utilizamos siempre la prueba standard de 30 miligramos y no comenzamos la prueba prolongada sino en los casos en que la calciuria no se modifica.

Prueba standard.

Técnica.

El enfermo recolecta la orina de 24 horas la víspera y, si es posible, dos días antes de la prueba. El primero y segundo día ingiere una ampolla de 15 mg. de vitamina D₂ o sea, 30 mg. El quinto y sexto día recolecta nuevamente sus orinas de 24 horas. El Ca es dosificado en cada uno de los bicales. Si es posible, la alimentación será rica en calcio (leche, queso), pero idéntica desde el principio hasta el fin de la prueba.

Resultados.

En un sujeto normal aumenta netamente la calciuria, pasando, por ejemplo, de 150 mg. a 200 ó 250 mg. en 24 horas. Mas este aumento no es sino pasajero y desaparece al cabo de algunos días.

En los osteoporóticos es más marcada la hipercalciuria postvitamínica, pudiendo llegar a 400 ó 500 mg., y además se prolonga durante varias semanas.

La ausencia de aumento de Ca urinario debe

hacernos pensar en la presencia de tejido osteoide, sin que nada más pueda decirse, y solamente continuando la administración de vitamina D₂ se puede llegar a un diagnóstico más preciso.

Prueba prolongada de la vitamina D₂.

Consiste en administrar 15 mg. de vitamina D₂ cada tres días en todo sujeto en el que la calciuria no ha aumentado al sexto día.

Resultados.

— Cuando la respuesta hipercalciúrica a esta prueba es relativamente precoz, alrededor del octavo día, mientras el enfermo ha recibido 45 ó 60 mg. de calciferol, se debe pensar en una de esas formas mixtas de osteomalacia y osteoporosis, en un Paget o en una acidosis tubular.

— Al mismo tiempo, en la mayor parte de las osteomalacias de aporte, dosis relativamente bajas de 50 a 90 mg. de vitamina D₂ son suficientes para aumentar la calciuria en veinte días.

— Por el contrario, en las osteomalacias de la mujer anciana, que hemos llamado "primitivas", son necesarias cuatro semanas, la calciuria comienza por bajar y continúa baja hasta el momento en que el esqueleto se mineraliza después de dos a cuatro meses de vitamino-terapia.

Pero durante todo el período que precede la elevación de la calciuria, el primer test que permite predecir la eficacia del calciferol es la elevación del fósforo sanguíneo.

— En los casos de fórmula "estática", sin modificaciones de la calciuria ni de la fosfatemia, a pesar de altas y prolongadas dosis de calciferol, se debe pensar en una osteomalacia resistente a la vitamina D, lo que significa que la receptividad de las células intestinales a la vitamina D está considerablemente reducida. El diagnóstico es facilitado porque a las alteraciones de absorción intestinal del Ca se agrega una franca insuficiencia de la reabsorción tubular de P. Pero la diabetes fosforada, frecuentemente asociada a una reducción de la reabsorción de glucosa y de ácidos aminados (síndrome Toni-Debré-Fanconi), puede presentarse aislado sin glucosuria y sin hiperaminoaciduria; en estos casos, la insensibilidad a la vitamina D permite el diagnóstico. Característica importante: desde que se fuerza la inercia intestinal aumentando el calciferol a 30 mg. diarios, como nos vimos obligados a hacerlo en uno de nuestros enfermos, la calciuria aumenta bruscamente, mientras que la calcemia no se modifica y que la fosfatemia se eleva apenas.

Así, mientras la prueba standard permite distinguir osteoporosis de osteomalacia, la prueba prolongada sirve para diferenciar las distintas osteomalacias entre sí.

Interpretación.

La vitamina D₂ ejerce numerosas acciones cuya importancia varía según el estado del organismo y en especial del esqueleto.

1) Su acción esencial es absorber el Ca intestinal, particularmente el ingerido, pero quizá también el Ca endógeno excretado por intestino con las secreciones gastrointestinales.

2) Aumenta la fosfatemia, acrecentando la filtración glomerular del fósforo.

3) Después de los trabajos de CARLSSON¹⁰, se admite que ejerce una acción osteolítica de tipo paratiroideo; por lo contrario, en ciertos osteomalácicos pareciera aumentar la fijación del Ca en tejido osteoide.

4) Por fin, pareciera que fuera capaz de reducir las hiperplasias secundarias de las paratiroides en los enfermos osteomalácicos.

Estas diferentes actividades están en función, en gran parte, del estado del esqueleto.

Así, en un individuo normal la hipercalciuria consecutiva al aumento de absorción intestinal de Ca es reducida porque una parte del mismo es fijado en tejido osteoide.

En la osteoporosis, por el contrario, la acción de absorción alimenticia muy neta no puede compensarse con una fijación en tejido osteoide y por ello la calciuria aumenta franca y prolongadamente.

En la osteomalacia, la acción de absorción intestinal del Ca está enmascarada por el aumento de la fijación en un osteoide hiperplasiado y seguramente también por un efecto de frenación paratiroide, como lo da a pensar la asociación a la reducción de la calciuria de una evidente hiperfosfatemia con hiperfosfatúria.

En las osteomalacias llamadas resistentes a la vitamina D₂ (tipo Fanconi o diabetes fosforada), el calciferol tiene poca acción sobre la célula intestinal y nos han sido necesarios más de 450 mg. en el señor Hen... (*) para que la calciuria aumente. Cuando al fin la hipercalciuria aparece sin hipercalcemia asociada, no constituye, como en las osteomalacias primitivas, el índice de una buena mineralización, sino que el Ca por fin absorbido por intestino no puede fijarse en esqueleto mientras la fosfatemia continúa baja ($Ca \times P =$ inferior a 2.800). Sólo continuando esta vitaminoterapia a dosis letales se consigue aumentar el P sanguíneo y, finalmente, el Ca absorbido en intestino logra fijarse en esqueleto. La calciuria pasa aquí por tres períodos:

1.º Ausencia de modificaciones, a pesar de la administración de 15 mg. de vitamina D₂ día por medio.

2.º Hipercalciuria sin aumento evidente de la fosfatemia desde el momento en que se administra 30 mg., o sea, 1.200.000 unidades diarias.

3.º Reducción de la hipercalciuria cuando

se perfunde fósforo; el aumento de la fosfatemia permite al Ca fijarse en esqueleto.

En las osteomalacias de las acidosis tubulares, el Ca no puede fijarse tampoco en esqueleto, pero aquí no es porque no hay bastante P y por consecuencia el producto $Ca \times P$ es insuficiente, sino probablemente porque la acidosis impide toda fijación de Ca.

Fácil de realizar, sin peligro si se vigila cuidadosamente la calciuria y en los nefríticos la aparición de síntomas de insuficiencia renal, el test a la vitamina D nos parece constituir actualmente la mejor y más segura de las pruebas que utilizamos. Permite no sólo descubrir la presencia de tejido osteoide, sino también distinguir las diferentes formas de osteomalacia.

LOS BALANCES.

Hemos establecido las diferentes pruebas dinámicas de exploración del esqueleto para poder estudiar el metabolismo fosfocálcico sin tener que determinar la cantidad de Ca o P eliminada por heces. Sin embargo, si las modificaciones de la calciuria por acción de la cortisona o de la vitamina D₂ en la mayoría de los casos permiten orientaciones diagnósticas suficientes, puede ser necesario conocer la proporción de Ca perdido en materias para confirmar un diagnóstico o juzgar de los efectos de una terapéutica.

A) BALANCES ESTÁTICOS.

Técnica.

El enfermo hospitalizado recibe, durante un tiempo mínimo de seis días, un régimen que contenga aproximadamente 800 mg. de Ca y 1.200 a 1.500 mg. de P.

La mayor dificultad de los balances reside en el hecho de que el Ca alimenticio no puede ser calculado por tablas dietéticas, frecuentemente inexactas, sino que los alimentos deben ser divididos en dos fracciones: una, ingerida por el enfermo; otra, transportada al laboratorio, donde después de triturada sirve para determinar el Ca y P contenido. La experiencia muestra que la mejor manera de evitar errores es utilizar regímenes hipocálcicos, es decir, normales, pero sin leche ni queso, agregando leche condensada, en la cual el valor de Ca está regularmente controlado. Este régimen alimenticio, estudiado en estrecha colaboración con nuestra dietista, la señorita LEROY, está también equilibrado en lo que atañe a proteínas, glúcidos y lípidos.

La orina es recolectada diariamente en botes separados. Las materias fecales, llevadas todos los días al laboratorio, son agrupadas para hacer una sola dosificación. Desde el primero hasta el último día del balance se absorben comprimidos de carmín, los que permiten determinar desde qué momento y hasta cuándo las heces deben ser examinadas.

Nunca puede afirmarse que un balance esté exento de error; para realizarlo correctamente es necesaria la colaboración no sólo de un dietista y de un laboratorio experimentado, sino también la del enfermo, que debe estar instruido al respecto, así como la del personal hospitalario, cuyos diferentes equipos suelen ignorar la importancia del balance. También debe instituirse una vigilancia rigurosa con la colaboración del médico interno y de la enfermera jefe. A pesar de estas precauciones, en algunas ocasiones nos hemos visto obligados a repetir dos o tres veces los balances de seis días.

(*) Esta observación será objeto de un próximo artículo.

Resultados.

Comúnmente, con un régimen diario de 600 miligramos de Ca y 1.200 mg. de P, encontramos como término medio en un sujeto normal:

— Calcio: 450 mg. en materias fecales y 150 miligramos en orina.

— Fósforo: 650 mg. en materias fecales y 550 mg. en orina.

Generalmente dosificamos el magnesio al mismo tiempo, lo que nos permite el control de la colecta de materias fecales y de la regularidad del balance. En efecto, parece que el magnesio no se modificará considerablemente en el transcurso de las diferentes enfermedades óseas. Sin embargo, hemos observado algunas veces variaciones importantes que aún hoy somos incapaces de interpretar.

Interpretación.

Los balances dan una imagen bastante fidedigna de la cantidad de Ca y P retenida por el organismo.

Los *osteoporóticos* eliminan por orina la mayor parte del Ca que no ha podido fijarse en su esqueleto, pero también por materias fecales se pierde una pequeña cantidad.

Los *hiperparatiroides* pierden por materias fecales más Ca que los cancerosos o mielomatosos con calcemia igual, como si la hormona paratiroidea acrecentara la excreción de Ca fecal.

En los *osteomalácicos* que no eliminan más que cantidades ínfimas de Ca por orina, la dosificación de Ca fecal adquiere toda su importancia no sólo en las osteomalacias de tipo aporte, sino también en las de origen indeterminado.

B) BALANCES DINÁMICOS.

Hemos empleado principalmente la técnica de los balances dinámicos para apreciar el valor de nuestros tests.

Después de un balance de control, realizamos otros con perfusión cálcica, administración de cortisona y vitamina D₂.

Resultados.

Los *balances bajo perfusión cálcica*, realizados durante seis días consecutivos, permiten apreciar con cierta exactitud la cantidad de Ca eliminado y la que el organismo retiene.

Los *balances bajo cortisona* demuestran que la reducción de la calcemia en la sarcoidosis y de la calciuria en el Paget se deben a que el intestino, por influencia de los corticoides, elimina parte del Ca en exceso.

Los *balances bajo vitamina D₂* permiten determinar a partir de qué dosis de vitamina D₂, y al cabo de cuánto tiempo, el balance cesa de ser negativo, así como medir los diversos grados de vitaminorresistencia.

Interpretación.

Método de exploración siempre excepcional, los balances merecen en algunas oportunidades las molestias y sacrificios que exigen. Inútiles en las osteoporosis, donde la calciuria constituye el principal testigo de las pérdidas cotidianas; de interés limitado en la mayoría de las osteomalacias de aporte, en el transcurso de las cuales desde hace ya mucho tiempo que las pérdidas cálcicas por intestino han sido verificadas repetidas veces, nos han dado los balances estáticos y dinámicos enseñanzas inapreciables cada vez que quisimos verificar nuestras hipótesis concernientes al valor de las exploraciones funcionales del esqueleto; gracias a los balances descubrimos que los hiperparatiroidismos primitivos sin descalcificación eran debidos a que el Ca exógeno se fija en prorrata de las pérdidas de Ca endógeno, que el signo mayor de los hiperparatiroidismos secundarios era justamente la pérdida de Ca por intestino.

El propósito de nuestro trabajo, sin embargo, es demostrar que gracias a las exploraciones estáticas y dinámicas se puede llegar a tener una idea bastante precisa del comportamiento del sistema intestino-óseo-renal sin verse obligado a efectuar las complejas operaciones de los balances.

Con las exploraciones estáticas limitadas a la dosificación en sangre y orina de Ca y P, y accesoriamente de fosfatasa alcalina, con las exploraciones dinámicas minerales (hipercalciuria provocada), hormonales (test de la cortisona y de los esteroides genitales), vitamínicos (test del calciferol), tenemos actualmente en nuestras manos el medio de precisar la naturaleza de la mayoría de las osteopatías generalizadas y poder oponerles así, frecuentemente, un tratamiento adecuado.

RESUMEN.

Indicamos aquí los principios, técnicas e interpretaciones de las exploraciones funcionales del esqueleto, estáticas y dinámicas, que permiten estudiarlo como a cualquier otro órgano de funciones metabólicas.

Insistimos especialmente:

1. En las pruebas minerales de sobrecarga cálcica para medir el tejido osteoide.

2. En las pruebas hormonales de los esteroides genitales y de la cortisona, mediante las cuales se pueden separar: osteoporosis, osteomalacia, Paget y diferenciar las reacciones osteoblásticas asociadas a los cánceres secundarios de hueso.

3. En la prueba de la vitamina D, que permite al mismo tiempo separar osteoporosis y osteomalacia (prueba standard) y distinguir las diferentes variedades de osteomalacias (prueba prolongada).

He aquí más sucintamente las principales pruebas que han de pedirse al laboratorio para establecer un "osteograma":

PRIMERA PRUEBA DE HIPERCALCIURIA PROVOCADA.

Primer día.

— Recolectar las orinas de 24 horas en dos báculos distintos:

- 1.º De las 9 a las 18 horas.
- 2.º De las 18 a las 9 del día siguiente.

Segundo día.

— Recolectar la orina de las 9 a las 18 solamente. Este segundo día, a las 9 de la mañana, se realizará una inyección endovenosa de 20 cm³ de gluconato de calcio, o sea, 176 miligramos de Ca.

Durante los tres días que preceden la prueba y los dos días de la misma se debe suprimir leche y queso de la alimentación del enfermo; además, los dos días de la prueba debe beber a las 9 de la mañana dos grandes vasos de agua.

Interpretación de los resultados.

Luego de la inyección de gluconato de calcio se observa un aumento de la calciuria en:

1. El individuo normal, del 25 al 50 por 100.
2. El osteoporótico, del 30 al 70 por 100.
3. El osteomalácico, del 10 por 100 como máximo.

SEGUNDA PRUEBA DE LA CORTISONA.

Durante cinco días, tomar cinco veces por día un comprimido de delta cortisona de 5 mg.

Dosificación del Ca en la orina de 24 horas, del cuarto y quinto días.

Interpretación de resultados.

Después de la administración de delta cortisona no se modifica la calciuria ni en el sujeto normal ni en el osteomalácico, disminuye en el Paget y aumenta en el osteoporótico.

TERCERA PRUEBA DE LA VITAMINA D₂

Ocho días después del test de la cortisona, dosificación del Ca en la orina de 24 horas. Los dos días subsiguientes, tomar diariamente una ampolla de Stérogyl 15, bebible.

Cinco días más tarde, dosificación del Ca en la orina de 24 horas.

Interpretación de resultados.

Después de la administración de 30 mg. de vitamina D₂ aumenta la calciuria en el sujeto normal y, sobre todo, en el osteoporótico, de 100 a 200 mg. por día, mientras que no se modifica en el osteomalácico.

SUMMARY

The principles, techniques and interpretations of functional examinations of the skeleton, both static and dynamic, enabling it to be studied in the same way as any other organ of metabolic functions are described.

Particular emphasis is laid:

1. On mineral tests of calcium overload for estimation of osteoid tissue.

2. On hormonal tests of sex steroids and cortisone by virtue of which osteoporosis, osteomalacia and Paget's disease may be separated from one another and the osteoblastic reactions associated with secondary bone carcinoma may be differentiated.

3. On the Vitamin D test enabling osteoporosis to be separated from osteomalacia (standard test) and simultaneously, the different variants of osteomalacia to be distinguished from one another (prolonged test).

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden hier die Prinzipien, Techniken und Deutungen von statischen und dynamischen Untersuchungen der Funktion des Knochengerüsts besprochen, durch welche ein Studium des Skeletts gleich irgendeines anderen metabolisch tätigen Organes ermöglicht wird.

Besonders hervorzuheben wären folgende:

1. Mineralproben mit Kalküberlastung zur Messung des osteoiden Gewebes.

2. Hormonproben von Geschlechtssteroiden und Kortison, wodurch es möglich wird die Osteoporose, Osteomalazie und Paget'sche Krankheit zu trennen, sowie auch die osteoblastischen Reaktionen als Begleiterscheinung des sekundären Knochenkrebses zu unterscheiden.

3. Vitamin D Probe, welche gestattet Osteoporose von Osteomalazie zu trennen (Standardprobe) und welche auch gleichzeitig den Unterschied zwischen den verschiedenen Arten von Osteomalazie aufstellt (verlängerte Probe).

RÉSUMÉ

Nous indiquons ici les principes, techniques et interprétations des explorations fonctionnelles du squelette, statiques et dynamiques, qui permettent son étude de la même façon que celle de n'importe quel autre organe de fonctions métaboliques. Nous insistons spécialement:

1. Sur les preuves minérales de surcharge calcique pour mesurer le tissu ostéode.

2. Sur les preuves hormonales des stéroïdes génitaux et de la cortisone, au moyen desquelles on peut séparer: ostéoporose, ostéomalacie, Paget et différencier les réactions ostéoblastiques associées aux cancers secondaires d'os.

3. Sur la preuve de la vitamine D qui permet en même temps de séparer ostéoporose et ostéomalacie (preuve standard) et distinguer les différentes variétés d'ostéomalacies (preuve prolongée).