

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Depósito Legal M. 56 - 1958.

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13, MADRID. Teléfono 22 18 29.

TOMO LXIX

30 DE JUNIO DE 1958

NUMERO 6

REVISIONES DE CONJUNTO

LAS SOBRECARGAS Y DEPLECIONES DE CALCIO Y FOSFORO EN EL ESTUDIO DE LA FUNCION PARATIROIDEA

E. ORTIZ DE LANDÁRAZU, R. J. MORA LARA, A. SÁNCHEZ AGESTA, J. NÚÑEZ CARRIL, F. MORATA GARCÍA, F. INFANTE MIRANDA, M. ESPINAR LAFUENTE, F. ESCOBAR DEL REY y R. INFANTE MIRANDA

Clinica Médica Universitaria y Departamento del C. S. I. C. Granada

SUMARIO: 1.—La función reguladora paratiroidea: a) Introducción histórica. b) Status hipoparatiroideo. c) Status hiperparatiroideo. d) Funciones de la parathormona. II.—Sobrecarga de calcio. III.—Depleción de calcio y fósforo. IV.—Conclusiones. V.—Bibliografía.

I. LA FUNCION REGULADORA PARATIROIDEA

a) *Introducción histórica.*—La constancia de las concentraciones de calcio y fósforo en el suero y hueso, cuyos cocientes son, respectivamente, 4 y 2,23¹, es un ejemplo de lo que GAMBLE llamó "química anatómica"². Esta constancia se encuentra mantenida por numerosos factores que contribuyen a la regulación de la homeostasis³, ya genialmente intuida por CL. BERNARD⁴, entre los cuales juegan un importante papel las glándulas paratiroides por medio de complicados procesos, que parecen ejercerse tanto a nivel de la mucosa intestinal como en el riñón y en la propia actividad formadora de hueso⁵.

El conocimiento de las interrelaciones entre las paratiroides y el metabolismo del calcio y el fósforo se inicia con la descripción de GLEY, en 1897, de la tetania paratiropiva y la correspondiente hipocalcemia, descubierta por MCCALLUM y VOEGLIN, en 1909, seguido de las aportaciones de COLLIP (1925), con el descubrimiento de la parathormona u hormona paratiroidea (HP), y las de ALBRIGHT (1929), al exponer su tesis, que veía el principal o único efecto de esta hormona en su capacidad de provocar un aumento de la eliminación urinaria de fósforo⁶.

De estos cuatro hechos, históricamente preeminentes, el último ha sido el más discutido. En un principio fué confirmado por ELLSWORTH y HOWARD

(1932-34) al observar cómo en el enfermo hipoparatiroideo la administración de HP provoca un aumento de la fosfaturia, e igualmente por BRULL (1936), quien en riñones trasplantados e irrigados alternativamente con suero normal y enriquecido en HP, ve cómo este último determina asimismo un aumento de la excreción de fósforo. En la misma línea se manifestaron HARRISON y HARRISON (1941), suponiendo que el efecto de la parathormona consistiría en el bloqueo de la reabsorción tubular del fósforo, con lo que éste se perdería por la orina. Posteriormente, sin embargo, surgen las discrepancias al señalar PITTS y ALEXANDER (1944), el efecto fugaz de la HP, creyendo estos autores, así como OSGEN y POLLMAN (1951), que la hiperfosfaturia producida por la HP sería debida más bien a modificaciones sobre el filtra glomerular (GFR), o del nivel sérico del fósforo (P_s), o de ambos, con lo que se produciría un aumento de la carga de fosfatos al túbulo. Esta discusión ha persistido hasta la actualidad, si bien con nuevos hechos y conocimientos, que permiten augurar una próxima conciliación de ambas tesis, como veremos en un apartado próximo.

Por otro lado, la discusión se ha centrado asimismo sobre el estado del fósforo inorgánico (es decir, el ión fosfato o PO₄) en el plasma; es decir, si éste se encuentra en su totalidad al estado de ión libre y, como tal, difusible y capaz de atravesar íntegramente la membrana glomerular, tal como fué supuesto a partir de las observaciones de WALKER (1933), y WALKER y HUDSON (1937), de microdissección de nefronas, y aceptado y sostenido por PITTS y ALEXANDER (1944), o bien, como fué propuesto por BRULL y su colaborador JEAN GOVAERTS⁷, si habría una fracción de fosfato libre, fácilmente difusible, que procediera del metabolismo exógeno, y otra fracción, como fosfato asociado coloidalmente a otras moléculas, posiblemente proteicas, que procedería del metabolismo endógeno, y sería menos difusible, no pasando al filtrado glomerular. Esta interpretación no ha logrado una buena acogida, siendo especialmente rechazada por los ya citados PITTS y ALEXANDER, y por JACOBS y VERBANCK (1953).

Queda finalmente por recoger en esta rápida revisión panorámica de la evolución cronológica de nuestros conocimientos sobre estos problemas, que mientras el criterio unitario de la existencia de una sola hormona paratiroidea ha sido el más aceptado a par-

tir de GREENWALD (1924) ⁸, que consideró que lo esencial de la función paratiroidea era la regulación de la calcemia, puesto que ello llevaría implícito, de modo indirecto, la regulación de la fosforemia a través de una mayor o menor fosfatúria (MUNSON) ⁹, criterio apoyado recientemente por KRANKE ¹⁰; otros investigadores, como DENT ¹¹, basado en las observaciones de GORDON y DAVIES ¹², consideran que debe ser admitida la existencia de dos hormonas paratiroides: una, reguladora de la calcemia, y otra, de la fosfatemia. Ya veremos más adelante las razones que existen en favor y en contra de estos criterios.

b) *Status hipoparatiroideo*.—Se distingue el *hipoparatiroidismo genuino*, que aparece de una manera primaria esencial, de etiología desconocida, o bien secundariamente a exéresis quirúrgica accidental (tiroidectomía) o a lesiones diencefálicas, o incluso hipofisarias (cretinismo hipoparatiroideo de Klinge), y el *seudohipoparatiroidismo*, en el que, existiendo una normal actividad hormonal, sin embargo, resulta ineficaz por falta de respuesta de los órganos efectores. La clínica de ambos cuadros es prácticamente igual, por lo que para su diferenciación son necesarias determinadas pruebas diagnósticas. Sobre ello hemos comunicado anteriormente nuestra experiencia ¹³.

La más típica de estas pruebas es la de ELLSWORTH-HOWARD ¹⁴, que consiste en la administración de HP, observando la modificación de la fosfatúria. Si ésta aumenta, indica integridad de los efectores y, por lo tanto, probable fallo primario en la función de las paratiroides (hipoparatiroidismo genuino), mientras que el resultado negativo, o sea, falta de hiperfosfatúria, indicaría insensibilidad de los efectores frente al HP y, por tanto, la existencia de un pseudohipoparatiroidismo. En este sentido resulta demostrativa la figura 1.^a, tomada de nuestro anterior trabajo.

Sin embargo, se han expresado objeciones al valor de esta prueba: ¹¹, ¹⁵ y ¹⁶. PERLMUTER y colaboradores ¹⁷ citan lo sucedido en un enfermo que tuvo respuesta negativa al administrar 100 y aun 200 uni-

dades de HP; pero respondió a una dosis de 1.000 unidades. Por otro lado, habría que tener en cuenta el ciclo fisiológico de la fosfatúria, que aumenta espontáneamente a partir de las diez de la mañana y dura hasta pasado el mediodía ¹⁸, por lo que se aconseja hacer esta prueba durante las horas de la tarde, en cuyo momento la eliminación de fosfatos es generalmente constante. Sin embargo, ALBRIGHT y REINFENSTEIN ¹⁹ afirman que el efecto fosfatúrico suele ser 10 veces superior al del nivel basal, desbordando el cambio espontáneo del ciclo biológico, por lo que la prueba sería útil. Pero más recientemente el mismo ALBRIGHT ²⁰, y también PRENTICE ²¹, y MARTÍN y colaboradores ²², estiman que los trastornos constitucionales típicos del pseudohipoparatiroidismo, a saber: cara redonda, bradidactilia, talla corta, focos subcutáneos de calcificación y tendencia a la discondroplasia, son de más valor para el diagnóstico que la misma prueba de ELLSWORTH-HOWARD.

Sobre la prueba de HOWARD, HOPKINS y CONNOR ²³, también hemos comunicado previamente nuestra experiencia ²⁴, ²⁵ y ²⁶. Tanto ésta como la más reciente de NORDIN y FRASER, se basan en la sobrecarga intravenosa de calcio, y serán estudiadas en el próximo capítulo.

En el llamado *seudoseudohipoparatiroidismo*, con alteraciones morfológicas similares a las del pseudohipoparatiroidismo (discondroplasia, calcificaciones y osificaciones tisulares) no sólo la actividad hormonal paratiroidea es normal, sino que la respuesta tisular es asimismo normal, por lo que las pruebas de ELLSWORTH-HOWARD, de HOWARD, HOPKINS y CONNOR y de NORDIN y FRASER, dan resultados completamente comparables a los de las personas normales ¹⁸, ²⁷, ²⁸ y ²⁹.

c) *Status hiperparatiroideo*.—Hay igualmente un hiperparatiroidismo primario, debido a adenoma, hiperplasia o carcinoma de las paratiroides, y un hiperparatiroidismo secundario, como reacción, frente a alteraciones renales, que llevan consigo un aumento en la excreción de calcio y/o fósforo. (Cuadro I.)

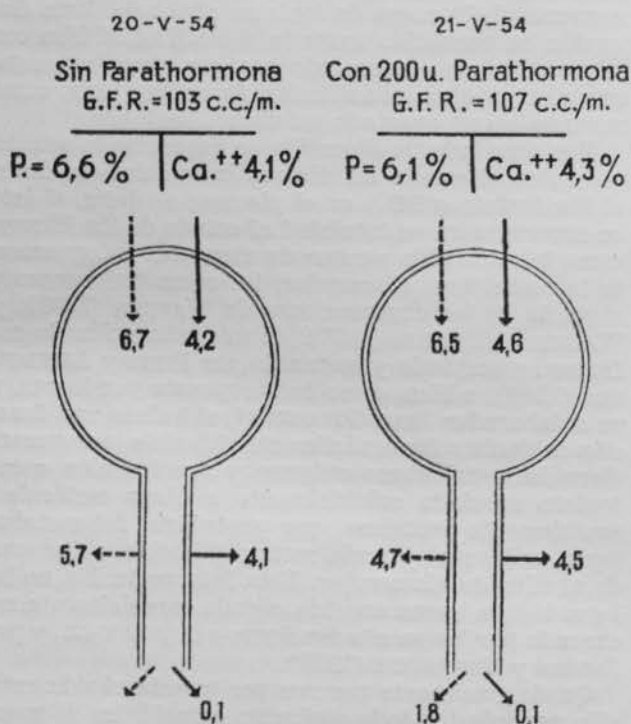


Fig. 1.—Resultado de la prueba de ELLSWORTH-HOWARD ¹⁴, consistente en la inyección de parathormona, mostrando reducción de la reabsorción de fosfatos y aumento de la fosfatúria en un enfermo con hipoparatiroidismo genuino.

CUADRO I CLASIFICACIÓN DE LOS HIPERPARATIROIDISMOS

- Primarios.**
 - Con aumento de calcio sérico.
 - Con disminución de fosfato sérico.
- Secundarios. (Renales.)**
 - Con aumento de calcio urinario.
 - Distales puros:
 - Congénitos (BUTLER-ALBRIGHT y ALBRIGHT-LIGHTWOOD).
 - Adquiridos.
 - Idiopáticos (ALBRIGHT-REIFENSTEIN).
 - Combinados:
 - Glomérulo-tubulares (nefropatías).
 - Raquitismo renal.
 - Osteomalacia.
 - Total tubular (distal + proximal) (sin fosfatúria). (FANCONI.)
 - Con aumento de fosfato urinario.
 - Puros: Diabetes fosfatúrica.
 - Combinados:
 - Con aminoaciduria (LIGNAC-FANCONI).
 - Con aminoaciduria y albuminuria (DE TONI-DEBRE-FANCONI).
 - Total tubular (distal + proximal) (con fosfatúria).
- Secundarios. (No renales.)**
 - Hipofosfatasia.
 - Resistencia a la vitamina D.
 - Déficit de vitamina D.
 - Lesiones o alteraciones absortivas y secretorias intestinales.

Formas primarias: Lo curioso es que no siempre aparecen juntos los dos signos típicos plasmáticos del hiperparatiroidismo, a saber, la hipercalcemia y la hipofosforemia. Dejando aparte los casos avanzados, en los que la fosforemia se eleva como consecuencia de la insuficiencia renal, hay otros en los que uno de aquellos signos se presenta en forma aislada. Lo más frecuente es que haya hipofosfatemia con aumento de excreción de fosfatos por la orina y con calcemia normal³⁰. Este hecho ha dado pábulo a la opinión de la existencia de dos hormonas paratiroides, una con acción sobre el metabolismo del fósforo, y la otra sobre el del calcio, como comentamos a continuación.

Junto al curso clásico crónico del hiperparatiroidismo primario es necesario recordar la existencia de formas que cursan asintóticamente durante largo tiempo, manifestándose sólo en la clínica por *accidentes agudos*, que son susceptibles de graves errores diagnósticos. Estos ataques paroxísticos, caracterizados principalmente por cuadros abdominales agudos (úlceras pépticas, pancreatitis, íleo paralítico, náuseas y vómitos, etc.)³¹, fueron señalados ya, en 1929, por BOYD, MILGRAM y STEARNS³². Estos cuadros son debidos probablemente a la elevación de la calcemia a niveles próximos a los 20 miligramos por 100 c. c. de suero, como señalan THOMAS y colaboradores³³, puesto que se ven igualmente en otros procesos con hipercalcemia (intoxicación por vitamina D, carcinoma, sarcoidosis, mieloma, leucemia, etcétera).

Formas secundarias: Las hay con hipercalcemia y con hipofosfatemia.

Entre las primeras se pueden diferenciar, según REIFENSTEIN³⁴ y REINHARD³⁵, las siguientes formas: *raquitismo renal*, con lesión glomerular y del túbulo distal (disminución de GFR y de la eliminación de amoníaco y acidez titulable, produciéndose una acidosis metabólica); *acidosis renal con osteomalacia*, con fallo limitado al túbulo distal, disminuyendo también la excreción de NH_4 y A. T. , y aumento, en cambio, de la excreción de calcio, sodio y potasio (se producen con gran frecuencia grandes hipopotasemias). Las orinas son alcalinas por déficit de la función acidificadora, desarrollándose, en cambio, una acidosis metabólica en los líquidos extracelulares. Puede ser congénita, como en los síndromes de Butler-Albright y Albright-Lightwood, y adquirida, por nefropatías agudas, con afectación tubular (las llamadas "nefrosis de la nefrona distal") o por administración de diuréticos, como el diamox³⁶, o incluso durante diuresis osmóticas con pérdida exagerada de amoníaco³⁷; *síndrome de Fanconi, con osteomalacia*, en que a la afectación del túbulo distal, propia del cuadro anterior, se suma la del túbulo proximal, con pérdida de glucosa y de aminoácidos; por último, *la hipercalcemia idiopática* de Albright y Reifenstein³⁸, que a veces es difícil de diferenciar de la acidosis renal por pérdida de cationes.

Entre los casos con pérdida de fosfatos predominante tenemos la *diabetes fosfatúrica* de Fanconi y Girardet, que consiste en una intensa pérdida urinaria de fosfatos con un síndrome de raquitismo y de osteomalacia. Se parece clínicamente a la carencia de vitamina D³⁸ y ³⁹, de la que se diferencia por ser necesarias dosis muy altas de ésta, hasta de 1.000.000 de u. diarias para poder corregir el cuadro. El *síndrome de Lignac-Fanconi* o cistinosis, de carácter congénito, que afecta a los niños con intensa fosfatemia y aminoaciduria, así como enanismo, raquitismo y albuminuria; el mismo cuadro fué señalado

igualmente por DE TONI y DEBRÉ, pero sin predominio de cistinosis, y cursando además, a veces, con insuficiencia distal, y por ello con pérdida de cationes y acidosis. En estos casos el síndrome es muy parecido al anteriormente señalado de hipercalcemia, con osteomalacia y acidosis renal (FANCONI), pero en este caso, además, con hipofosfatemia. Se ha descrito también por WALLIS y ENGLE en adultos⁴⁰.

d) *Funciones de la parathormona*.—Como hemos indicado ya en el capítulo anterior, y fué en otras ocasiones discutido por nosotros²⁴, ²⁵, ²⁶ y ⁴¹, existe actualmente notable confusión sobre diversos aspectos relacionados con la acción fisiológica de la HP. Especialmente se discute: 1.º Si tiene una acción directa sobre el túbulo renal bloqueando la reabsorción de los fosfatos y provocando, por tanto, su mayor eliminación. 2.º Si se trata de una sola hormona o de varias, concretamente de dos. Junto a esto hoy se conoce con certeza que la HP ejerce una acción directa sobre el intercambio de calcio entre la sangre y el tejido óseo, por lo que la discusión queda reducida a saber si junto a esta acción segura la misma hormona posee otra acción directa sobre el túbulo renal, o bien si esta segunda acción es indirecta (a través del aumento del GFR), o bien si es ejercida por una segunda hormona paratiroidea. Respecto a la acción sobre el hueso, se conoce cada vez mejor la importancia de éste, cuya estructura, tanto anatómica como molecular, es hoy día conocida, actuando como órgano de depósito del calcio, fósforo y aun del sodio del organismo, lo cual se debe, como han señalado NEUMAN y NEUMAN⁵ al intercambio de iones entre los cristales óseos y los líquidos intersticiales a nivel de la interficie de separación. El esqueleto en masa representa una "enorme reserva mineral"; se conoce con qué rapidez el hueso moviliza su calcio cuando es necesario⁴², y cómo, inversamente, lo fija cuando el Ca es administrado (CHEN y NEUMAN)⁴³ y, a su vez, proporciona carbonatos en respuesta a cambios en la dieta o a modificaciones del CO_2 en el aire inspirado (FREEMAN)⁴⁴. Esta acción reguladora del hueso, movilizándolo el calcio, parece ser en su mayor parte de orden "pasivo", es decir, por el mero juego de fuerzas físicas o físico-químicas; sin embargo, se ha visto, en experiencias con radiocalcio, cómo esta función se ve favorecida por las paratiroides (WOODS y ARMSTRONG)⁴⁵.

De dos maneras se explica hoy esta acción de la HP sobre el hueso. Por un lado, intervendría regulando la actividad de las células osteoblásticas y osteoclasticas que, bajo su influjo, mantendrían un permanente equilibrio, que sería responsable del normal "remodelado" del hueso (FOLLIS)³⁹, de tal modo que la hipoactividad paratiroidea produce inactividad osteoblástica (osteoporosis), y la hiperfunción, a su vez, produce hiperactividad osteoclastica (osteítis fibrosa). por otro lado, NEUMAN, FIRSCHEIN, CHEN, MULRYAN y DI STEFANO⁴⁶, han propuesto recientemente un esquema bioquímico de la acción de la parathormona: ésta inactivaría al enzima trifosfopiridin-nucleótido (TPN), un coenzima esencial en la transformación del ácido isocítrico en ácido oxal-succínico. De este modo se produciría una acumulación de citrato en el hueso, hecho realmente demostrado después de la administración de parathormona (HARRISON)⁴⁷. Este citrato acumulado formaría con el calcio un complejo soluble capaz de transportar a éste desde el hueso al plasma y a los tejidos, donde el citrato sería oxidado y el calcio liberado, dando como resultado final el aumento de calcio ionizado en el plasma (y su ulterior eliminación uri-

naria) y el empobrecimiento en calcio del hueso. Esta acción directa sobre el tejido óseo ha sido demostrada en experimentos in vitro por GAILLARD⁴⁸.

Sobre el riñón, la parathormona da lugar a un aumento de la excreción de calcio y fósforo. La hipercalcemia se explica como fenómeno secundario a la hipercalcemia, pero, en cambio, la hiperfosfatemia coincide con disminución de la fosfatemia —es decir, hay un aumento del aclaramiento de fosfatos (C_p)—, que sólo admite una de estas dos explicaciones: O es que hay un aumento de la filtración glomerular (GFR), o es que hay una disminución de la reabsorción tubular de fosfatos (TRP: "tubular reabsorption of phosphates", o TRP: "tubular phosphate reabsorption"). Lo segundo fué lo clásicamente admitido desde que ALBRIGHT lo propuso como única acción de la parathormona, creyendo entonces que la hipercalcemia y todos los demás fenómenos del hiperparatiroidismo eran secundarios a este escape renal de los fosfatos. Posteriormente, el propio ALBRIGHT abandonó esta interpretación, admitiendo un efecto directo de la hormona sobre la calcemia; pero más recientemente aún, otros autores han llegado a negar la existencia de todo efecto tubular^{5, 11, 15, 49, 50} y⁵¹, habiéndose encontrado, efectivamente, que en determinadas circunstancias la HP provoca un aumento del GFR, que podría explicar la hiperfosfatemia (HANDLER, COHN y DE MARÍA)⁵². La introducción, en 1953, por HOWARD, HOPKINS y CONNOR de su prueba de hipercalcemia provocada, revalorizó nuevamente la tesis de la acción tubular de la HP, como veremos en el capítulo siguiente; nosotros mismos nos pudimos convencer de su realidad^{24, 25, 26} y⁴¹, y muy recientemente, KYLE, SCHAAF y CANARY⁵³, han sometido el problema a un detenido y enjundioso análisis que, a nuestro entender, lo falla definitivamente en el sentido que nosotros lo habíamos admitido.

II. SOBRECARGA DE CALCIO

El procedimiento de provocar en el organismo una sobrecarga aguda de calcio por infusión intravenosa del mismo y observar lo que sucede, con el objeto de investigar el estado del metabolismo del calcio y el fósforo, y estudiar la función paratiroidea, arranca de la anteriormente mencionada prueba propuesta, en 1953, por HOWARD, HOPKINS y CONNOR²³.

Esta prueba consiste en inyectar 15 miligramos de Ca^{++} por kilogramo de peso en forma de gluconato cálcico disuelto en un litro de solución de CINA al 9/1.000, inyección que se hace por medio de goteo intravenoso durante un plazo de cuatro horas; se sigue el comportamiento de la calcemia y fosfatemia, y se observa la fosfatemia durante los periodos de cero a cuatro; de cuatro a seis, y de seis a veinticuatro horas. Este procedimiento parece ir siempre seguido de una elevación precoz, tanto del calcio, como del fosfato sérico; pero así como en los sujetos normales la fosfatemia desciende en el total de las veinticuatro horas, en los hipoparatiroides este descenso no se produce o incluso hay un aumento. Estos autores interpretaron la elevación de la fosfatemia como un fenómeno de movilización del fósforo de los tejidos secundarios a la hipercalcemia —quizá, dijimos nosotros²⁶, para facilitar la fijación en los huesos del calcio inyectado—, ya que no podía atribuirse a la disminución de eliminación renal, por ser muy precoz y en cuantía muy superior a la que podría explicarse por el fosfato retenido, y por presentarse igualmente en los hipoparatiroides, en los que no hay tal retención. En cuanto a esta disminución

de la fosfatemia en el sujeto normal, HOWARD y colaboradores la atribuyeron a producir la hipercalcemia una inhibición de las paratiroides y, por consiguiente, una depresión del nivel de HP circulante, que haría aumentar la reabsorción de fosfatos a nivel del túbulo renal (aumento de TPR y, por tanto, aumento del cociente TPR/GFR).

Nosotros estudiamos esta prueba sucesivamente, en 1954 y 1956²⁴ y²⁶. En el primer trabajo (1954) hicimos una comparación del comportamiento frente a la prueba de un sujeto hístico y de un hipoparatiroideo genuino, observando en el primero hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipercalcemia y disminución de la fosfatemia, y en el segundo todo igual, excepto la fosfatemia, que aumentó, conforme a lo previsto por HOWARD y colaboradores (fig. 2.^a). En

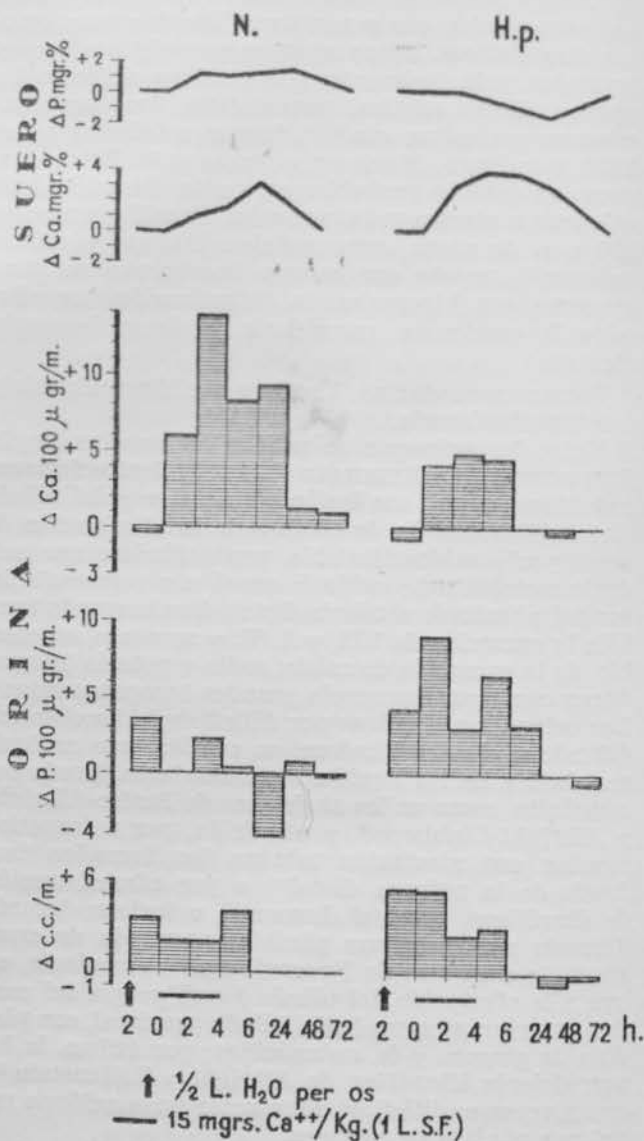


Fig. 2.—Resultado de la prueba de HOWARD-HOPKINS-CONNOR²³, realizada por nosotros en un enfermo hipoparatiroideo (H. p.) y en un sujeto normal (N.)²⁴.

el segundo trabajo (1956)²⁶ introdujimos una variante en la prueba, consistente en comparar lo ocurrido durante la misma, es decir, con la sobrecarga de calcio (SC), con otra prueba similar realizada el día anterior en el mismo individuo, pero inyectando solamente la solución "fisiológica", es decir, la de NaCl al 9/1.000 sin calcio (SF). Los resultados obtenidos en varios sujetos "normales" y en un hipopa-

CUADRO II

PRUEBA DE HOWARD, HOPKINS Y CONNOR ENSUJETOS "NORMALES" (MEDIA DE SIETE CASOS)
Y EN UN HIPOPARATIROIDEO

	" N O R M A L E S "								
	S. F.		S. C.						
	0 a 4	4 a 6	6-24	Total 24 horas	0 a 4	4 a 6	6-24	Total 24 h.	Tercer día
Diuresis, c. c./min.	1.19	1.19	1.35	1.30	2.66	2.23	.95	1.34	—
Calcemia, miligramos %	10.6 (*)	—	—	—	14.	11.9	—	—	10.8
Fosfatemia, miligramos %	3.8 (*)	—	—	—	4.7	4.6	—	—	3.1
Calciuria, miligramos/min.26	.19	.19	.19	.99	1.31	.27	.47	—
Fosfaturia, miligramos/min.74	1.19	1.27	1.10	1.11	1.29	.62	.83	—
G. F. R. c. c./min.	117	117	—	—	130	121	—	—	—
HIPOPARATIROIDEO									
Diuresis, c. c./min.	3.37	2.16	.78	1.33	6.75	1.54	.79	1.92	—
Calcemia, miligramos %	7.8	—	—	—	11.8	10.6	—	—	8.6
Fosfatemia, miligramos %	5.8	—	—	—	6.	6.55	—	—	4.9
Calciuria, miligramos/min.15	.14	.04	.06	.82	.27	.15	.28	—
Fosfaturia miligramos/min.72	.90	.53	.59	1.18	.80	.73	.81	—
G. F. R. c. c./min.	76	86	—	—	102	138	—	—	—

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

ratiroideo figuran en el cuadro II, y son ampliamente confirmatorios de la tesis de HOWARD y de nuestra observación anterior.

La significación de esta prueba y su utilidad en el diagnóstico de los estados hipoparatiroideos ha sido muy discutida. GORDON la considera muy eficaz⁵⁴, mientras GILSANZ, PALACIOS, MEDINA y HUECK⁵⁵ se muestran escépticos, basándose en haber encontrado una respuesta normal en un enfermo con una tetania paratiropiva consecutiva a tiroidectomía. En resumen, y pese a las objeciones apuntadas, creemos que la prueba de HOWARD, HOPKINS y CONNOR está basada en consideraciones fisiopatológicas correctas y, por tanto, es de esperar que en un elevado tanto por ciento de casos proporcione una información útil.

Posteriormente ha sido aplicado el estudio de la sobrecarga de calcio a la investigación de la capacidad funcional del sistema óseo, en el sentido de valorar su diferente avidez para el calcio y diferenciar de esta manera los procesos osteomalácicos de los osteoporóticos, estudio que fué iniciado por SCHILLING y LASZLO⁵⁶, seguido después por otros autores⁵⁷ y⁶¹, y completado finalmente por las aportaciones de NORDIN y FRASER⁶², FINLAY, NORDIN y FRASER⁶³, y LICHTWITZ y colaboradores⁶⁴.

De estos estudios se deriva la prueba funcional propuesta por FINLAY, NORDIN y FRASER⁶³, que estos autores llaman de "Retención del esqueleto para el calcio en un período de cuatro horas". Consiste en inyectar, como en la de HOWARD, 15 miligramos de Ca^{++} por kilogramo de peso, gota a gota, intravenoso, durante cuatro horas, recogiendo la orina correspondiente a este período de tiempo. El calcio retenido se calcula mediante la siguiente fórmula: % Retenc. de Ca^{++} = mgrs. de Ca^{++} inyect. — (a + b + c) × 100, donde a = aumento de calcio iónico en suero × 15 % del peso; b = aumento del calcio total del suero × 5 % del peso, y c = total del calcio eliminado por orina en las cuatro horas, menos 1/6 de la calciuria de veinticuatro horas del día anterior. El calcio iónico se calcula conociendo la

proteinemia y sabiendo que el calcio unido a las proteínas ($\text{CaP} = \text{CaT} - \text{Ca}^{++}$) es:

$$\text{CaP \%} = -3.1 + 7. \times \text{albúminas (g. \%)} + 2.9 \times \text{globlins (g. \%)}$$

Según estos autores, y aplicando las citadas fórmulas, los normales retienen del 50 al 62 por ciento del calcio inyectado (media = 55 %); los casos con osteoporosis, del 10 al 50 por 100, y osteomalacias y esteatorreas, del 60 al 85 por 100.

La prueba de LICHTWITZ es semejante a la anterior, diferenciándose de ella en que estos autores emplean como sobrecarga una cantidad fija de 176 miligramos de Ca^{++} , que es inferior a la necesaria para provocar hipercalcemia, por lo que no hay efecto hipoparatiroideo secundario, y la cuantía retenida de calcio se debe exclusivamente a las propiedades del tejido óseo. La recogida de orina la hacen en un plazo de nueve horas.

* * *

Recientemente se han propuesto nuevos procedimientos para juzgar de la función paratiroidea que, a nuestro juicio, aportan nuevas pruebas en pro de la opinión, según la cual, esta función (al menos en parte) se ejerce regulando la reabsorción tubular de fosfatos, y que aplicándolos a los resultados obtenidos por nosotros con la prueba de sobrecarga, prestan a éstos mayor significación. Estos métodos son los siguientes:

1.º *Índice de excreción de fosfatos (I. E. P.)*, de NORDIN y FRASER⁶⁵. — Siguiendo las observaciones previas de MILNE, STANBURY y THOMSON⁶⁶, los mencionados autores calcularon en normales y en enfermos de diferentes procesos patológicos, sobre todo de las paratiroides y del metabolismo óseo (osteomalacia y osteoporosis), la relación existente entre el aclaramiento renal de fosfatos y el de creatinina, así como el nivel de fosfatemia, obteniendo así lo que

ellos llaman "índice de excreción de fosfatos" (I. E. P.), que en los sujetos normales sería:

$$\text{I. E. P.} = \frac{C_p}{C_{cr}} - \frac{P_s}{20} + 0.05 = \pm 0.12.$$

Ahora bien, como

$$C_p / C_{cr} = E_p / P_s \times \text{GFR}, \text{ y}$$

$$E_p / \text{carga de fosfatos al túbulo} = 1 - \frac{\text{TPR}}{\text{Carga de P}}$$

tendremos

$$\text{I. E. P.} = \left(1 - \frac{\text{TPR}}{\text{Carga de P}} \right) - \frac{P_s}{20} + 0.05 = \pm 0.12,$$

lo que quiere decir que, normalmente, cuando aumenta el fósforo en sangre, en igual medida debe disminuir el porcentaje de reabsorción de fosfatos por el túbulo en relación con la carga de los mismos, dentro de los límites ± 0.12 . Para NORDIN y FRASER, en el enfermo hipoparatiroideo este valor de I. E. P. sería inferior a -0.12 , y en los hiperparatiroides, en cambio, superior a 0.12 , estando en los normales entre estos dos límites. Existen excepciones, tales como la osteomalacia, que se comporta como el hiperparatiroidismo, y algunos casos de normales o con diferentes enfermedades, que pueden dar valores algo desviados de la normalidad. (Cuadro III.)

CUADRO III

VALORES DE "I. E. P.", SEGUN NORDIN Y FRASER⁵

	ENTRE
Hiperparatiroides y osteomalácicos	+0.10 y +0.60
Misceláneos	-0.10 y +0.20
Normales	-0.12 y +0.10
Osteoporosis	-0.12 y +0.20
Hiperparatiroides	-0.15 y -0.10

Es de notar que, con arreglo a este índice, la desviación del mismo en el caso de los hiperparatiroides por encima de 0.12 es mucho más amplia que la que se produce en el trastorno opuesto por debajo de -0.12 . Este hecho se debe, como para el cociente TPR %/GFR señalan KYLE, SCHAAF y CANARY⁵³, a que siendo normalmente la reabsorción de fosfatos muy alta ($80 - 90\%$) sólo es posible un pequeño aumento de esta relación, mientras que los descensos pueden ser mucho más pronunciados.

Nosotros hemos aplicado ahora el cálculo de este índice a los resultados que obtuvimos hace dos años con la sobrecarga de calcio, habiéndolos reunido en el cuadro IV. La única diferencia es que para el cálculo del I. E. P. nosotros hemos utilizado el aclaramiento de inulina (C_{in}) en lugar del de creatinina como medida del GFR.

De los datos del cuadro IV y figura 3.* se deduce: primero, los índices obtenidos, salvo alguna excep-

CUADRO IV

OBSERVACIONES		S. F.			S. C.		
PERÍODO (HORAS)		0 - 4	4 - 6	6 - 24	0 - 4	4 - 6	6 - 24
A) VALORES COMPARATIVOS DEL "I. E. P." EN SUJETOS NORMALES E HIPOPARATIROIDES SIN (S. F.) O CON (S. C.) SOBRECARGA DE CALCIO							
Normales	1	.02	.16	.12	.05	.25	.11
	2	.01	.49 (*)	.13	.03	.01	.06
	3	-.03	.09	.25	-.04	-.11	-.04
	5	.06	-.05	.10	-.03	-.09	-.07
	6	.06	.05	—	.39 (*)	.28	—
	Media02	.12	.15	.01	.06	-.07
Hipoparatiroideo		-.05	-.02	-.12	.06	-.19	-.19
B) ACLARAMIENTO DE FOSFORO (C_p) EN LOS MISMOS CASOS							
Normales	1	19	30	28	33	60	16
	2	19	—	33	31	14	17
	3	16	23	38	13	9	20
	5	8	12	38	17	12	15
	6	20	13	—	37	42	—
	Media	16	15	34	26	28	17
Hipoparatiroideo		12	7.7	9	19	13	12
C) T. P. R./"Carga de P" EN LOS MISMOS CASOS. (En %.)							
	1	82	68	74	75	56	86
	2	85	—	76	76	80	82
	3	83	75	60	87	91	79
	5	95	93	77	90	93	91
	6	89	54	—	55	90	—
	Media	87	72	71	77	82	84
Hipoparatiroideo		83	81	88	80	88	90

(*) Estos datos no se han tenido en cuenta para la determinación de los valores medios.

ción señalada en el cuadro, son comparables a los referidos por NORDIN y FRASER; segundo, igualmente la tendencia a elevarse el I. E. P. cuando se inyecta sólo el suero salino (SF) es semejante a la encontrada por ellos con la administración de citrato só-

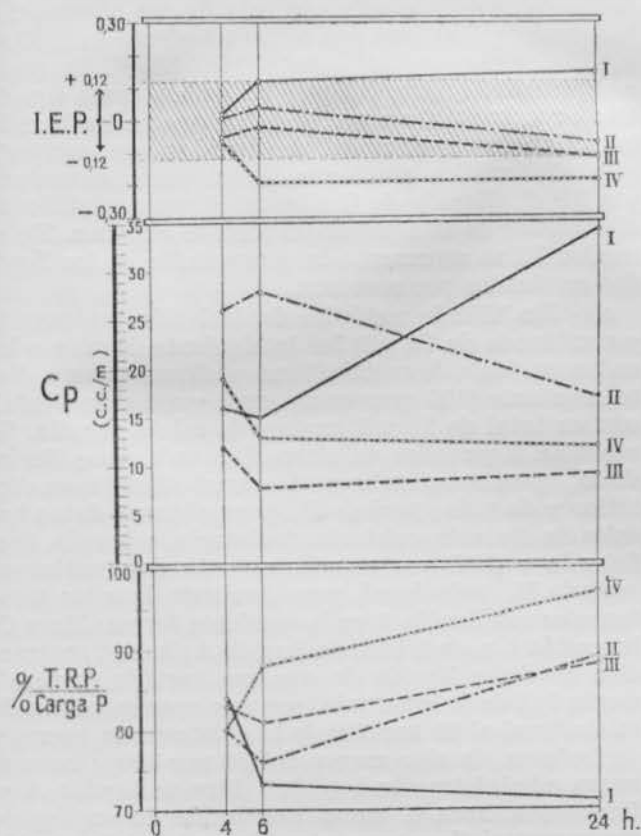


Fig. 3.—Evolución de los índices de NORDIN y FRASER (I. E. P.), aclaramiento de P (CP) y TPR/Carga de P por 100, correspondiente a sujetos sanos al inyectar suero salino (S. F.) o sobrecarga de calcio (S. C.), y lo mismo en un hipoparatiroideo: I = Normal + S. F., II = Normal + S. C., III = hipoparatiroideo + S. F., IV = Hipoparatiroideo + S. C.

dico (cuadro V), lo que sugiere un posible efecto diluyente que quizá actuaría estimulando las paratiroides; tercero, en un enfermo hipoparatiroideo, el índice es sistemáticamente inferior al de los normales; cuarto, la sobrecarga de calcio provoca en los normales un descenso del índice, revelando la inhibición lograda de las paratiroides.

2.º *Aclaramiento de fosfatos*, según KYLE, SCHAAF y CANARY⁵³. Se obtiene en dos a cuatro horas, durante la mañana, estando el paciente suficientemente hidratado para que el volumen urinario sea de 5 a 10 c. c. por minuto. Consideran que éste es el método más rápido para precisar el estado de la

función paratiroidea. Ellos lo justifican teniendo en cuenta que los otros procedimientos, tales como el mencionado I. E. P. o el porcentaje de TPR/Carga de P, de CRAWFORD y colaboradores⁶⁷, exigen la determinación de GFR, dato no muy seguro, debido a los errores inherentes al método. Para estos autores, y siguiendo su técnica, el aclaramiento normal estará alrededor de los 10 c. c./min.

Revisando nuestros protocolos hemos realizado el cálculo de C_p en nuestros casos de sobrecarga de calcio, en 1956²⁶. (Cuadro IV y fig. 3.^a.) La interpretación de estos datos es difícil, por cuanto nosotros habíamos provocado un aumento de la fosfatemia, que explica que en algunos casos, C_p sea superior el día de S. C. que el día de S. F., en que la fosfatemia no aumentaba. Sin embargo, el hecho de que en la mayoría de los casos, frente a un nivel sérico aumentado, C_p no aumente, o incluso disminuya durante la sobrecarga cálcica, indica claramente el aumento de reabsorción tubular provocado por la inhibición paratiroidea.

3.º *Procento de reabsorción tubular en relación con el filtrado*.— $(TPR \times 100 : GPR) : GRAWFORD$, OSBORNE, TALBOT, TERRY y MORRILL⁶⁷.—La disminución de este cociente indicaría un efecto paratiroideo, y el aumento, su ausencia. Ya hemos dicho anteriormente que su cálculo está sometido al error propio de las determinaciones del filtrado glomerular.

Nosotros realizamos ya este cálculo, en 1956, sin que nos pudiéramos convencer de su utilidad, como índice de la función paratiroidea, seguramente por resultar demasiado influido por errores metódicos en la determinación del GFR. Únicamente nos pareció advertir una cierta correlación (de valor limitado, sin embargo, por el escaso número de casos) entre los valores elevados de este cociente y los también elevados de la fosfatemia (por encima de 3.5 miligramos %).

Sin embargo, como puede verse en el cuadro IV y figura 3.^a, se advierte una tendencia a elevarse este cociente el día de SF, mientras que tiende a bajar el día de SC, o sea, lo contrario de lo sucedido con el I. E. P.; es decir, que teniendo en cuenta la significación contrapuesta de estos dos índices, a ambas observaciones se les puede dar el mismo valor.

III. DEPLECIÓN DE CALCIO Y FÓSFORO

Se puede producir por diversos procedimientos:

1.º *Por dietas pobres en calcio*.—Si una dieta baja en calcio y rica en fósforo se administra a un animal normal, se produce una hipocalcemia e hiperfosforemia, y ello ocasiona un hiperparatiroidismo reaccional secundario. Ahora bien, si la misma dieta se administra a un animal hipofisectomizado, se si-

CUADRO V

VALORES DE "I. E. P." (Tomados de la fig. 7.^a del trabajo de NORDIN y FRASER)⁶⁵ CUANDO SE ADMINISTRA I. V. INFUSION DE CITRATO SODICO (C. S.) O DE CALCIO (S. C.) EN PERSONAS NORMALES

PERÍODO (HORAS)		0	4	8	12	16	20
C. S.	1	.05	.17	.20	.12	.16	.04
	2	.05	.20	.27	.18	.18	.12
	3	.13	.15	.22	.14	.12	.07
S. C. (*)		-.05	-.12	-.15	-.17	-.15	-.14

(*) Media en diez casos normales.

que produciendo la hipocalcemia, pero no la hiperfosforemia. Esta observación, unida a la recogida en animales hipofisoparatiroidectomizados, en los que descendiende el calcio sérico, pero no aumenta el fósforo, hace pensar que la hipófisis regularía la fosforemia, haciéndola aumentar bajo el estímulo de la hipocalcemia y produciendo entonces el hiperparatiroidismo como reacción directa a la hiperfosfate-mia, ya que se conoce que ésta actúa como un estímulo activador de las paratiroides. (TORNBLOM) ⁶⁸.

La asociación de vitamina D a una dieta pobre en calcio podría actuar favoreciendo la depleción, pues aunque por un lado aumentaría su absorción intestinal, por otro, según LITVAK y colaboradores ⁶⁹ han demostrado muy recientemente, haría aumentar su excreción urinaria al bloquear la reabsorción tubular del mismo (cuarta acción de la vitamina D). En cambio, en circunstancias de carencia en esta vitamina, la riqueza en calcio de la dieta no ejercería ningún efecto protector, pues al no absorberse en el intestino se perdería con las heces. Por esto, para que una dieta no sea raquitógena ha de contener calcio y vitamina D en proporciones adecuadas (o asegurarse la presencia de esta última por intermedio de la luz solar).

2.º *Administración de sustancias que formen complejos con el calcio.*—a) Por eliminación: El ácido etilen-diamino-tetraacético (EDTAA) forma complejos solubles con los iones metálicos di y trivalentes ⁷⁰. Con el calcio, este complejo se forma a un pH = 6.5, y se disocia a un pH = 5. SPENCER y colaboradores han estudiado ⁷¹ el efecto de la sal sódica de EDTAA sobre el metabolismo cálcico, encontrando que la administración i. v. rápida de una solución al 20 % y pH = 7.4 en cuantía de 4 gramos (20 centímetros cúbicos de la solución, mezclados con 500 centímetros cúbicos de suero glucosado al 5 por 100) produciría una calciuria sin que se modificase la calcemia, lo que indicaría el pronto reemplazamiento del complejo sérico cálcico por calcio iónico movilizado de los depósitos del esqueleto. Como cada gramo de Na-EDTA se une a 108 miligramos de Ca, en total se han formado 442 miligramos de Ca unidos al complejo soluble, que teóricamente deben eliminarse por la orina. Realmente la eliminación es algo menor (un 60 al 70 por 100). En heces, el calcio no aumenta, mientras que la fosforemia y fosfatase-mia no varían. Repitiendo la administración de Na-EDTA durante seis días seguidos, estos autores consiguieron una depleción de hasta 1.8 gramos de calcio.

b) Por precipitación: En animales paratiroidectomizados y nefrectomizados, la inyección de sales de oxalato produce hipocalcemia, que se puede restaurar con extractos paratiroides (STEWART y BOWEN ⁵⁰).

Este hecho se ha aducido en favor de la existencia de un efecto hipercalcemiante directo, por acción sobre el hueso de la HP, independientemente de que actúe también o no sobre el riñón.

3.º *Por difusión del calcio iónico a la cavidad peritoneal.*—Nuestra experiencia con estas depleciones de calcio es muy amplia y consta de dos observaciones distintas: a), una que se lleva a efecto en 1953 ⁴¹, y b), otra muy recientemente (1957-58) ⁷². En resumen, nuestras observaciones en ambos casos son de tipo experimental en perros, a los que se les hace la inyección intraperitoneal de líquidos con composición electrolítica similar a la del suero sanguíneo y a 37° C. (líquido de Grollman) ⁷³, pero modificado al sustituir en él el calcio, el fósforo o ambos. En el cuadro VI se representa la composición de los líquidos empleados por nosotros.

a) En 1953 la metodología de depleción prolongada y combinada de Ca y P fué la siguiente. Perros colocados en jaula de metabolismo y alimentados a dieta constante (300 gramos de arroz y agua destilada) con un total de 11 miligramos de calcio por día. Se estudian 5 períodos de cinco días cada uno: *Período B₁*, para acostumbrar al animal al régimen dietético y de vida; *período B₂*, para obtener datos basales de diuresis, calciuria, fosfaturia, calcemia, fosfemia y GFR por el aclaramiento de creatinina; *período B₃*, todo igual, pero haciendo lavados peritoneales con líquido A en la siguiente forma: Hora 0, inyección i. p. de 1 litro de líquido A; hora 2, extracción de dicho líquido (lo que sea factible, generalmente 2/3 de lo inyectado, con una concentración de calcio igual al 50 por 100 de la existente en suero, y de fosfatos, de algo menos del 50 por 100); hora 4, nueva administración i. p. de 1 litro de líquido A y, finalmente, hora 6, nueva extracción de un líquido con características muy parecidas a las del extraído la vez anterior. En el período de cinco días se hace un total de 10 lavados, cada uno de ellos conteniendo 60 a 80 miligramos de calcio, es decir, que en total se extraen 600 a 800 miligramos, mientras lo ingerido por el animal en este tiempo no ha pasado de 55 miligramos; *período B₄*, igual al B₃; y *período B₅*, igual al B₂. Resultados: (Cuadro VII) a), aumenta la excreción de calcio por la orina, pero no la de fosfatos; b), la calcemia y la fosfemia se mantienen al nivel basal, pero aumentan las fosfatasas alcalinas; c), el GFR disminuye ligeramente, quizá por influjo de la dieta exclusivamente hidrocarbonada; d), el cociente TPR/GFR disminuye, así como el cociente TPR/carga de P, mientras E_v/carga de P aumenta (debido al descenso de GFR, este aumento no significa aumento también de E_v). Todo ello hablaba por un lado en favor de la producción de un hiperparatiroidismo secundario, y, por otro, de una disminu-

CUADRO VI

LIQUIDO DE GROLLMAN Y SUS VARIANTES EMPLEADOS POR NOSOTROS EN DISTINTAS OCASIONES

LÍQUIDO GROLLMAN ⁷³		A (1953) ⁴¹		B (1957) ⁷²		C (1957) ⁷²	
Na Cl	5.77 g. %	Na Cl	5.875 g. %	Na Cl	6.27 g. %	Na Cl	6.27 g. %
Ca Cl ₂	0.20 "	Mg Cl ₂	0.05 "	Mg Cl ₂	0.40 "	Mg Cl ₂	0.40 "
Mg Cl ₂	0.05 "	K Cl	0.20 "	K Cl	0.10 "	K Cl	0.10 "
COHNa	3.00 "	CO ₂ HNa	3.00 "	CO ₂ HNa	3.00 "	CO ₂ HNa	3.00 "
K Cl	0.20 "					CaCl ₂	0.25 "
Agua	1.000 c. c.	Agua	1.000 c. c.	Agua	1.000 c. c.	Agua	1.000 c. c.

ción de la reabsorción de fosfatos que, en concordancia con los puntos de vista tantas veces repetidos a lo largo de este trabajo, interpretamos ya entonces como expresión de una acción directa de la HP sobre el túbulo renal.

El cálculo del índice de excreción de fósforo de Nordin y Fraser sobre aquellos resultados refuerza esta opinión.

b) En 1957-58 la metódica fué de depleciones agudas, y consta de cuatro variantes: I) Depleción de calcio y fósforo por lavado peritoneal con líquido B, desprovisto de ambos elementos, en perros normales; II) Lo mismo, pero en perros sin paratiroides; III) Depleción de fósforo sólo por lavado i. p. con líquido C en perros normales, y IV) Lo mismo, pero en perros paratiroidectomizados.

En todos los grupos se utilizaron perros de peso parecido (10 a 15 kilogramos), teniéndolos a dieta variada, compuesta por restos de la comida del Hospital, prácticamente siempre muy semejante, y agua corriente ad libitum. Se les colocaba en jaula de metabolismo para su adaptación durante una semana, la cual se aprovechaba para obtener valores basales repetidos de calcemia, fosfatemia y fosfatasa, diuresis, calciuria, fosfaturia, aclaramiento de creatinina y datos hematológicos (hematocrito, Hb y proteinemia). A los perros sometidos a paratiroidectomía se les vigilaba durante varios días para mantenerlos en condiciones de relativa estabilidad, administrándoles intermitentemente gluconato cálcico con el fin de evitar que llegaran en malas condiciones al momento de la prueba.

La depleción en los cuatro grupos se hizo en las mismas condiciones experimentales: se recogían primero los datos basales (B), y después, a partir de la hora 0, se inyectaba el líquido correspondiente a cada grupo. A las cuatro horas, en que terminaba el primer período (0-4), se extraía el líquido restante en peritoneo, y después se recogían los datos correspondientes a los períodos 2.º y 3.º (de cuatro a ocho y de ocho a veinticuatro horas). La orina se recogía exactamente por sonda a las horas cuatro, cero, cuatro, ocho y veinticuatro. Los animales toleraron muy bien la prueba, y sólo a uno de los paratiroidectomizados hubo que inyectarle calcio a la mitad de la prueba por iniciarse un cuadro de tetania paratiropiva. Los líquidos extraídos del peritoneo se recogían cuidadosamente, se medían y se determinaba la concentración del calcio y fósforo. En algunos animales se estudió también el nivel de calcio y fósforo en líquido cefalorraquídeo durante la depleción.

Resultados.—(Cuadros VIII, IX y X y figs. 4.ª y 5.ª)
En los grupos I y III se obtuvo lo siguiente:

1.º La calcemia desciende desde la cuarta hora; la fosfatemia, a veces, se eleva, y lo mismo ocurre con la fosfatasa.

2.º El I. E. P., en el grupo I con paratiroides, aumenta, y en el III, sin paratiroides, no aumenta o disminuye. Igualmente se comporta el aclaramiento de fosfatos. TPR, en por ciento de la carga de P, disminuye francamente durante la depleción en el grupo I; en el III, en cambio, no se modifica, siendo, además, sus valores mucho más altos que en los animales del grupo I. GFR no se modifica apreciablemente por la depleción, y sus valores, en ambos grupos, son muy semejantes.

3.º Cuando el líquido inyectado en peritoneo no contiene calcio ni fósforo, la difusión de estos iones, desde el suero sanguíneo al líquido, se hace en un porcentaje aproximado del 60 por 100. Lo mismo sucede en el líquido cefalorraquídeo. Puesto que en

CUADRO VII

EVOLUCIÓN DE LA EXPERIENCIA DE DEPLECIÓN PROLONGADA DE CALCIO POR REITERADOS LAVADOS PERITONEALES

	NÚMERO 157					NÚMERO 172					NÚMERO 174				
	B1	B2	B3	B4	B5	B1	B2	B3	B4	B5	B1	B2	B3	B4	B5
G. F. R.	62.	49.	38.	27.8	15.9	18.5	22.3	39.7	16.3	19.4	28.3	32.8	34.4	21.8	25.
Carga P.	4.77	3.15	2.13	1.6	.98	1.48	1.29	2.66	.93	1.29	1.66	1.80	1.60	1.24	1.52
T. P. R.	2.85	2.33	1.36	.69	.26	.97	—	1.74	.33	.76	.97	.92	.74	.37	.71
E. P.	1.92	.82	.77	.91	.72	.51	—	.92	.60	.53	.69	.88	.86	.87	.81
E. P. %	40.	26.	36.	57.	73.5	34.5	—	34.5	64.6	40.7	41.5	49.	54.	60.	53.
TPR/Carga P.60	.74	.64	.43	.26	.65	—	.65	.35	.58	.58	.51	.45	.50	.46
EP/Carga P.40	.26	.36	.57	.73	.34	—	.34	.64	.41	.41	.49	.54	.70	.53
I. E. P.07	.01	.14	.35	.50	.01	—	.05	.41	.13	.16	.27	.35	.47	.28
Ca ⁺⁺ extraído, mgr.			692					754					703		

CUADRO VIII

EVOLUCION EXPERIMENTAL DE LA CALCEMIA, FOSFOREMIA Y FOSFATASEMIA POR LOS LAVADOS PERITONEALES CON LIQUIDOS SIN CALCIO Y FOSFORO, ASI COMO SOLO, SIN FOSFORO, EN PERROS NORMALES O PARATIROIDECTOMIZADOS

PERÍODO	N O R M A L E S								S I N P A R A T I R O I D E S							
	I				II				III				IV			
	Sin Ca y sin P.				Sin P.				Sin Ca y sin P.				Sin P.			
	B	0-4	4-8	8-24	B	0-4	4-8	8-24	B	0-4	4-8	8-24	B	0-4	4-8	8-24
Núm. 9 ...	12.2	10.6	11.1	12.3												
10 ...	11.3	11.1	—	11.1												
Calcemia, 11 ...	12	10.4	9.9	12.3					8.7	8.5	7.5	7.5				
mgr. % 12 ...	12.1	12.1	10.7	11.7	12.	11.4	11.	11.8	7.5	7.2	7.4	6.7				
13 ...	11.6	10.2	10.5		11.6	11.4	12.		8.4	8.	12.1 (*)	12.1 (*)	7.1	7.	6.2	
14 ...	11.8	10.4	10.9	11.7	12.5	12.	11.6	11.3	8.4	7.2	7.7	7.3	8.2	7.1	7.8	7.3
Media					12.	11.5	11.5	11.5	8.2	7.7	7.5	6.8	7.6	7.	7.	7.3
9 ...	3.3	5.	3.8	3.9												
10 ...	5.6	6.	5.3	5.5												
Fosforemia, 11 ...	3.2	5.9	5.1	2.2					5.5	6.7	7.	4.4				
mgr. % 12 ...	4.2	4.4	5.5	4.8	4.	4.2	4.5	4.1	5.	4.8	5.8	11.7				
13 ...	4.9	4.3	5.		4.6	5.6	4.5		6.2	4.	5.4	5.1	6.	7.4	6.5	
14 ...	3.	3.6	3.7	2.3	4.5	5.	4.6	3.5	7.3	6.7	6.9	5.8	5.5	5.4	6.	5.5
Media									5.8	5.5	6.2	6.7	5.7	6.4	6.3	5.5
9 ...	14.	11.3	13.2	13.2												
Fosfatase- 10 ...	2.3	2.7	2.5	3.8												
mia, 11 ...	1.4	2.5	4.5	6.1					6.6	8.8	6.5	6.5				
UU. B. 12 ...	8.8	11.	11.6	11.6	2.9	2.9	3.6	6.4	4.3	4.6	3.	2.1				
13 ...	3.2				2.9	3.9	7.1		4.8	7.2	5.6	5.1	6.	5.6	6.5	
14 ...	10.	9.8	8.5	5.4	10.5	11.4	12.6	11.3	12.3	11.4	13.8	11.8	12.3	11.4	8.6	10.5
Media					5.4	6.	7.9	8.9	7.	8.2	7.2	6.4	9.	8.5	7.5	10.5

(*) Valores provocados por la inyección de calcio para evitar un estado de tetania (no se ha tenido en cuenta para el cálculo de la media de su grupo).

CUADRO IX
EVOLUCION EXPERIMENTAL DEL FILTRADO GLOMERULAR (GFR), ELIMINACION DE FOSFORO Y CALCIO URINARIOS Y DIURESIS

PERIODO		N O R M A L E S								SIN PARATIROIDES							
		I				II				III				IV			
		Sin Ca y sin P.				Sin P.				Sin Ca y sin P.				Sin P.			
		B	0-4	4-8	8-24	B	0-4	4-8	8-24	B	0-4	4-8	8-24	B	0-4	4-8	8-24
G. F. R. C. c./min.	9 ...	33.	35.	55.	22.												
	10 ...	44.	60.	64.													
	11 ...	41.	54.	90.	37.					81.	46.	52.	60.				
	12 ...	23	52.	34.	42.	29.	24.	37.	137.	76.	33.	46.	23.				
	14 ...	47.	64.	63.	51.	50.		65.	34.	33.	55.	63.	100.	51.	90.	41.	24.
	Media	37.	55.	61.	36.	38.		50.		60.	45.	54.	60.	51.	90.	41.	24.
E _{2p} Mgr/min.	910	.06	.22	.09												
	1069	.65														
	1107	.34	.97	.75					.12	.02	.16	.16				
	1204	.25	.10	.17	.52	.25	.24	.72	.10	.09	.01	.04				
	1404	.04	.23	.07	.07		.17	.03					.19	.19	.17	.22
	Media19	.27	1.38	.27	.29		.20	.38	.11	.05	.08	.10				
E _{Ca} Mgr/min.	902	.03	.04	.01												
	1004	.09	.08													
	1102	.07	.07	.02					.05	.01	.06	.01				
	1201	.02	.02	.04	.02	.02	.02	.01	.03	.01	.02	.01				
	1406	.15	.08	.03	.06		.01	.04	.02	.04	.07	.04	.04	.04	.05	.02
	Media03	.07	.06	.02	.04	.02	.06	.02	.03	.02	.05	.02				
Vol. C. c./min.	922	.38	.92	.20												
	1036	.48	1.27													
	1125	.92	1.90	.83					1.10	.22	.70	.40				
	1213	.48	.43	.53	.11	.33	.32	.83	.70	.25	1.20	.26				
	1434	.27	1.37	.52	.48		1.25	.39	.29	.77	.98	.95	.51	.62	.50	.65
	Media26	.50	1.17	.52	.30		.74	.61	.70	.40	.95	.53				

C U A D R O X

EVOLUCION EXPERIMENTAL DEL INDICE DE EXCRECION DE FOSFORO DE NORDIN Y FRASER, ACLARAMIENTO DE FOSFORO Y PROCENTO DE REABSORCION TUBULAR DE FOSFATOS EN RELACION CON LA CARGA

		N O R M A L E S								S I N P A R A T I R O I D E S							
		I				II				III				IV			
		Sin Ca y sin P.				Sin P.				Sin Ca y sin P.				Sin P.			
		B	0-4	4-8	8-24	B	0-4	4-8	8-24	B	0-4	4-8	8-24	B	0-4	4-8	8-24
I. E. P.	9 ...	-.02	-.17	-.05	-.03												
	1005	-.07	.79	.65												
	11 ...	-.06	-.15	0.00	.85					-.20	-.28	-.25	-.14				
	1277	.16	.09	.11	-.10	.09	-.04	-.02	-.10	-.18	-.28	-.52				
	14 ...	-.08	-.11	-.03	.01	-.15		-.12	.16	-.22	-.25	-.20	-.20	-.16	-.16	-.18	-.06
	Media	-.04	-.11	+.12	.27	-.12	.09	-.08	.07	-.20	-.23	-.21	-.28				
C _p	9 ...	3.	1.20	5.80	2.30												
	10 ...	11.	11.	65.													
	11 ...	2.2	5.7	18.	34.												
	1290	5.60	2.80	3.50					2.	.30	2.20	3.				
	14 ...	1.40	1.10	6.20	3.	13.	6.	5.20	17.	2.	1.90	.10	.03				
	Media	3.70	4.90	19.50	10.70	1.50		3.70	.90	.90	2.	4.80	5.50	3.40	3.40	2.80	4.
C c./min.	9 ...	90.	96.	96.	88.	7.20	6.	4.50	9.00	1.60	1.40	2.30	2.90				
	10 ...	72.	82.		13.												
	11 ...	95.	90.	79.	9.					97.	99.	95.	97.				
	12 ...	95.	89.	92.	91.	95.	75.	86.	87.	98.	99.	99.	98.				
	14 ...	97.	98.	90.	96.	97.		96.	72.	97.	97.	93.	95.	94.	96.	93.	84.
	Media	89.	91.	71.	59.	96.		91.	79.	97.	98.	95.	96.				
% T. P. R.	9 ...																
	10 ...																
	11 ...																
	12 ...																
	14 ...																
	Media																
Carga P	9 ...																
	10 ...																
	11 ...																
	12 ...																
	14 ...																
	Media																

experimentos de ultrafiltración "in vitro" ha sido visto por otros autores que el fosfato sérico difunde íntegramente⁷⁴, es evidente que hay algún factor en el animal vivo que dificulta su difusión a través de estas membranas. Si este hecho tiene algo que ver con la suposición de que el fósforo inorgánico del suero se encuentre bajo ciertas condiciones en una forma coloidal o no difusible, no puede ser concluido a partir de nuestras observaciones. En la actualidad tenemos sometido a estudio este problema.

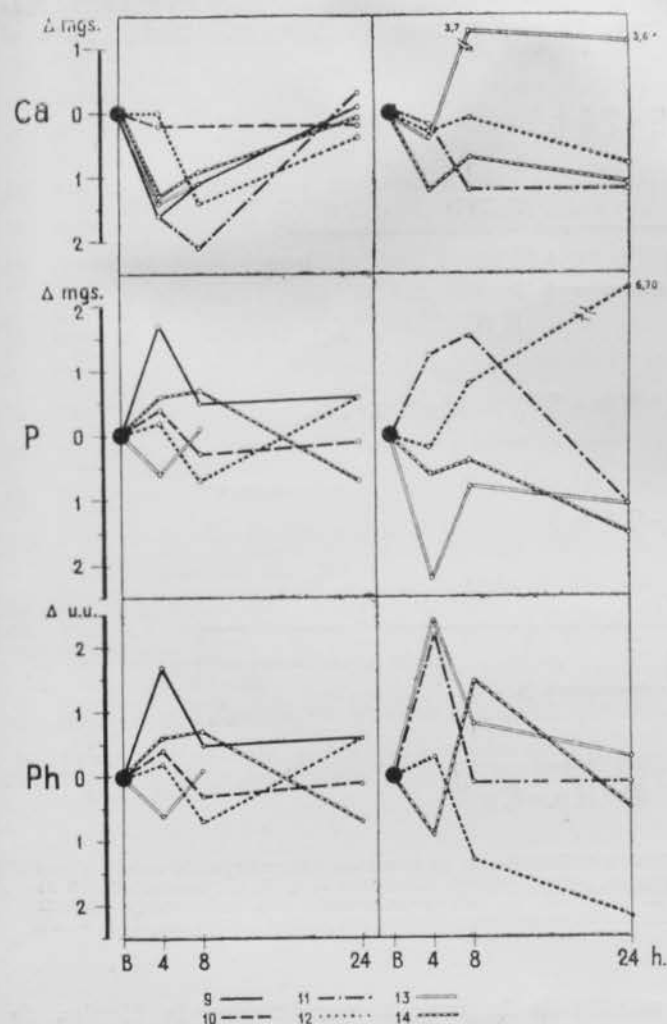


Fig. 4.—Calcemia, fosforemia y fosfatasa en los perros números 9, 10, 11, 12, 13 y 14 sometidos a depleción de calcio y fósforo con paratiroides (parte izquierda de la figura) y sin ellas (parte derecha), según los datos del cuadro VIII.

Cuando la depleción se hace de fósforo sólo (grupos II y IV, respectivamente, con y sin paratiroides), ni la calcemia ni la fosforemia se modifican de modo apreciable. Las fosfatasas tienden a aumentar ligeramente. En vista de las pequeñas modificaciones no significativas de los demás valores (E_r y E_{c_n} GFR, I. E. P., C_p y % TPR/GPR), no parece que en nuestras condiciones experimentales la depleción de fosfatos induzca ninguna modificación sobre la actividad paratiroidea. Parece como si el reemplazamiento en el suero del fósforo inorgánico perdido fuera independiente de estas glándulas y se realizara automáticamente, gracias a las ingentes reservas tisulares del organismo.

Comentario de estos resultados.—Los experimentos que acabamos de realizar confirman los logrados en 1953 con técnica parecida, y los mejoran en ciertos aspectos. En efecto, lo observado en los perros

íntegros sometidos a la depleción cálcica, indica, como entonces, la producción de un hiperparatiroidismo reaccional y el modo cómo éste influye sobre la actividad reabsortiva tubular para los fosfatos; pero aquí la evitación, dando una dieta liberal, del descenso de GFR que entonces se produjo, y el uso de nuevos cálculos, especialmente el I. E. P., de Nordin y Fraser, y el C_p recomendado por KYLE, SCHAAF y CANARY, dan mucha mayor consistencia a nuestra argumentación. Pero es especialmente la comparación con los animales privados de paratiroides, que en 1953 no hicimos, lo que presta a las actuales observaciones su máximo valor, al demostrar cómo en éstos aquellas manifestaciones que achacamos al hiperparatiroidismo no se producen. El calcio del I. E. P. en los cuatro tipos de experiencias (sobrecargas y depleciones) ha sido representado comparativamente en la figura 6.⁵

Es especialmente digno de notarse cómo, de acuerdo con la atinada opinión de KYLE, SCHAAF y CANARY, el uso del cociente % TPR/GPR es mucho más demostrativo en los casos en que disminuye (hiperparatiroidismo), que aquellos en los que debe aumentar como ocurre con el hipoparatiroidismo secundario a la sobrecarga. Así como con la prueba de HOWARD, HOPKINS y CONNOR este cociente no pudo ser de mucha utilidad, con la depleción cálcica su modificación es evidente y aporta un elemento más de prueba a nuestra tesis.

IV. CONCLUSIONES

Las glándulas paratiroides están encargadas de contribuir a una importante faceta de la homeostasis, a saber: la regulación de los niveles de calcemia y fosfatemia, atendiendo simultáneamente al man-

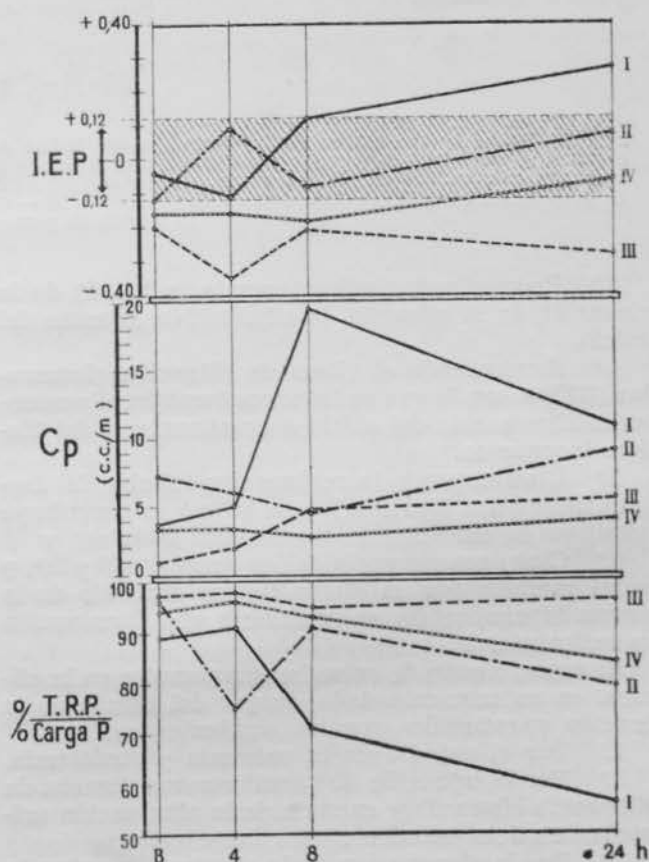


Fig. 5.—Evolución del I. E. P., C_p y TPR/Carga de P por 100 en los perros estudiados con depleciones de calcio y fósforo: I, II, III y IV, igual que en el cuadro X.

tenimiento de la composición mineral normal del hueso. Estas funciones son ejercidas por una o varias hormonas segregadas por las paratiroides y contenidas con diferente grado de pureza en los extractos paratiroides empleados en la experimentación y en la clínica.

De los estudios realizados en los últimos años se deduce que la o las hormonas paratiroides actúan:

1.º Regulando la actividad de los osteoblastos y osteoclastos.

2.º Favoreciendo la solubilización del calcio óseo y su transporte a los tejidos y al plasma.

calciuria y fosfaturia bajo ciertas circunstancias (prueba de Howard, Hopkins y Connor, también realizada por MORATA y colaboradores) ²⁴ y ²⁶; b), la retención del calcio inyectado, según NORDIN y FRASER y LICHTWITZ y colaboradores; c), el "índice de excreción de fosfatos" (I. E. P.), de Nordin y Fraser; d), el índice de Crawford y colaboradores o cociente TPR/carga de P \times 100.

5.º Por el cálculo del aclaramiento de fosfatos (C_p), según recomiendan KYLE, SCHAAF y CANARY.

Por último, experimentalmente, y en nuestras manos, ha demostrado también su utilidad para el

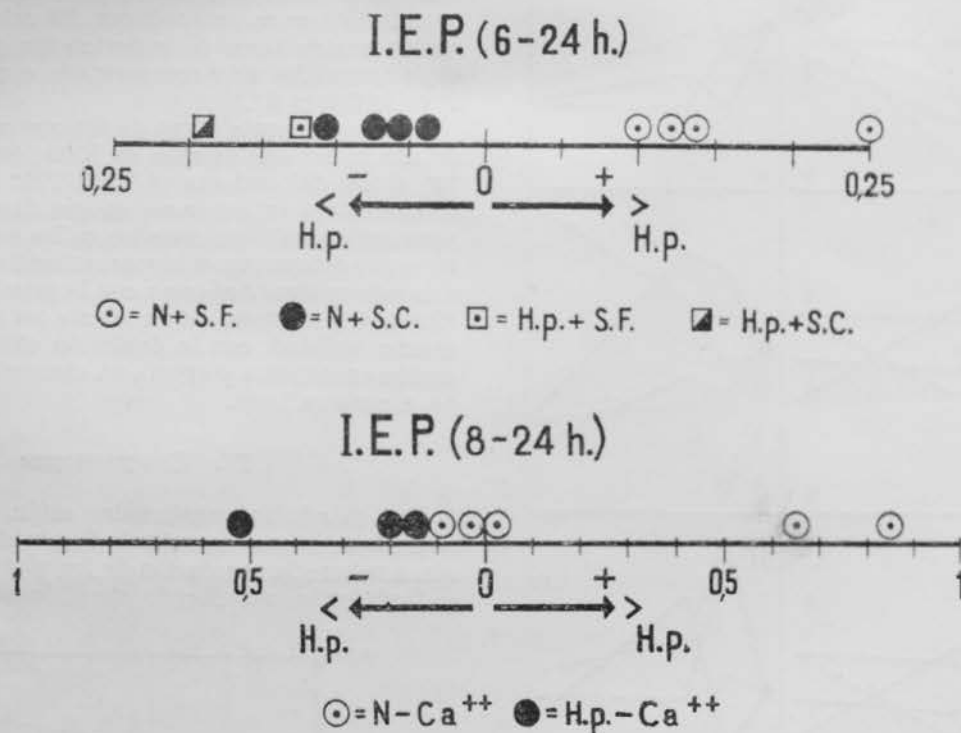


Fig. 6.—Datos comparativos de la evolución del índice de NORDIN y FRASER en pruebas de sobrecarga de calcio y suero fisiológico (mitad superior) y de depleción de calcio y fósforo en perros (mitad inferior): N + S. C., normales con sobrecarga cálcica. N + S. F., normales con suero fisiológico. H. p. + S. C., hipoparatiroides con sobrecarga cálcica. H. p. + S. F., hipoparatiroides con suero fisiológico. N - Ca, depleción de calcio y fósforo en perros normales. H. p. - Ca, lo mismo en perros paratiroidectomizados.

3.º Promoviendo indirectamente, a través de la elevación de la calcemia, la eliminación urinaria del calcio.

4.º Aumentando el ritmo de filtración glomerular (GFR), con lo que se favorece también el aumento de eliminación del calcio e igualmente el del fósforo inorgánico.

5.º Disminuyendo la reabsorción tubular del fosfato inorgánico (ión PO_4), con lo que se contribuye asimismo al aumento de eliminación de éstos; y

6.º Como consecuencia de las acciones 4.º y 5.º, y quizá también por un efecto tisular derivado de la propia hipercalcemia, se produciría una disminución de la fosfatemia.

El conocimiento de estos hechos permite en la clínica, en un momento dado, juzgar del estado de la función paratiroidea por los siguientes medios:

1.º Por el estudio de la calcemia y fosfatemia.

2.º Por la inyección de parathormona (prueba de Ellsworth-Howard) y examen de la eliminación urinaria de calcio y fósforo.

3.º Por la observación de la eliminación urinaria de calcio (test de Sulkowitch).

4.º Por las pruebas de sobrecarga de calcio, observando: a), el comportamiento de la fosfatemia,

estudio de la función paratiroidea la técnica de las depleciones de calcio por lavados peritoneales, combinada con el uso de algunos de aquellos métodos de evaluación, especialmente el I. E. P., el C_p y el TPR/carga de P \times 100.

V. BIBLIOGRAFÍA

1. REIFENSTEIN, J. R., E. C., ALBRIGHT, F. y WELLS, S. L.—J. Clin. Endocrinol., 5, 367, 1945.
2. GAMBLE, J. L.—Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid. Lectures Medical School, 1942.
3. CANNON, W. B.—The Wisdom of the Body. London, 1932.
4. BERNARD, CLAUDE.—Cit. por Hubbler, Lancet, 2, 301, 1957.
5. NEUMAN, W. F., y NEUMAN, M. W.—Am. J. Med., 22, 123, 1957.
6. JACOBS, E., y VERBANK, M.—Acta Med. Scandinav., 145, 143, 1953.
7. GOVAERTS, J.—Arch. internat. Pharmacol. et Thérap., 75, 261, 1947.
8. GREENWALD, I.—J. Biol. Chem., 61, 649, 1924.
9. MUNSON, P. L.—Ann. New York Acad. Sci., 60, 776, 1955.
10. KRANE, G. M.—J. Clin. Endocrinol. Metab., 17, 386, 1957.
11. DENT, C. E.—Ciba Foundation Symposium on the Kidney. Boston, 1954, pág. 242.
12. GORDON, A. H. y DAVIES, B. H.—Nature, 171, 1.122, 1953.
13. ORTIZ DE LANDÁZURI, E., ESCOBAR DEL REY, F., MORA LARA, R. J., SÁNCHEZ AGESTA, A., RODRÍGUEZ MORENO, F. y MORATA GARCÍA, F.—Rev. Clin. Esp., 55, 5, 1955.

14. ELLSWORTH, R. y HOWARD, J. E. — Bull. Johns Hopk. Hosp., 55, 296, 1934.
15. MILNE, M. D. — Clin. Sci., 10, 471, 1951.
16. MCGREGOR, M. E. y WHITTENHEAD, J. P. — Arch. Dis. Child., 29, 398, 1954.
17. PERLMUTTER, M., ELLISON, R. R., NORSIA, L. y KANTOROWICZ, A. R. — Am. J. Med., 21, 634, 1956.
18. MCNEELY, W. F., RAISZ, L. G. y LE MAY, M. — Am. J. Med., 21, 647, 1956.
19. ALBRIGHT, F. y REIFENSTEIN, JR., E. C. — The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore 1948. Williams and Wilkins Co.
20. ALBRIGHT, F. — Cit. por BUTTERWORTH, C. E. y cols., Am. J. Med., 21, 644, 1956.
21. PRENTICE, R. J. — J. Clin. Endocrinol. Metab., 14, 1,069, 1954.
22. MARTIN, E., GUYE, P., BLBEL, J. y COURVOISIER, B. — Ann. Endocrinol., 13, 943, 1952.
23. HOWARD, J. E., HOPKINS, T. H. y CONNOR, T. B. — J. Clin. Endocrinol. Metab., 13, 1, 1953.
24. MORATA GARCÍA, F., NÚÑEZ CARRIL, J. y ORTIZ DE LANDÁZURI, E. — Rev. Clin. Esp., 55, 72, 1954.
25. MORATA GARCÍA, F. — Tesis Doctoral. Granada, 1955.
26. MORATA GARCÍA, F., ESPINAR LAFUENTE, M. y ORTIZ DE LANDÁZURI, E. — Rev. Clin. Esp., 60, 87, 1956.
27. ALBRIGHT, F., FORBES, A. P. y HENNEMAN, P. H. — Tr. A. Am. Phys., 65, 357, 1952.
28. MILES, J. y ELDRICH, H. — J. Clin. Endocrinol. Metab., 15, 576, 1955.
29. ROCHE, M. A. — J. Clin. Endocrinol. Metab., 16, 964, 1956.
30. BOGDONOFF, M. D., WOODS, A. H., EARLE WHITE, J. y ENGEL, F. L. — Am. J. Med., 21, 583, 1956.
31. ST-GOAR, W. T. — Ann. Int. Med., 46, 102, 1957.
32. BOYD, J. D., MILGRAM, J. E. y STEARNS, G. — Jour. Am. Med. Assoc., 93, 684, 1929.
33. THOMAS, JR., W. C., WISWELL, J. G., CONNOR, T. B. y HOWARD, J. E. — Am. J. Med., 24, 229, 1958.
34. REIFENSTEIN, JR., E. C. — Textbook of Endocrinology, 1955, Ed. W. B. Saunders and Co.
35. REINHARD, E. — Clinico-pathologic conference. Am. J. Med., 21, 117, 1956.
36. BARRAQUER, J. y ESCRIBANO, J. — Rev. Clin. Esp., 64, 310, 1957.
37. BULL, G. M. — En Modern Views on the Secretion of the Urine, editado por F. R. Winton. Boston, 1956, Little, Brown and Co., pág. 256.
38. SNAPPER, J. y NATHAN, D. J. — Am. J. Med., 22, 939, 1957.
39. FOLLIS, R. H. — Am. J. Med., 22, 469, 1957.
40. WALLIS, L. A. y ENGLE, R. L. — Am. J. Med., 22, 15, 1957.
41. ORTIZ DE LANDÁZURI, E., ESCOBAR DEL REY, F., MORA LARA, R. J., MORREALE, G. y MORATA GARCÍA, F. — Med. Clin., 21, 417, 1953.
42. HASTINGS, A. B. — Cit. por NEUMAN y NEUMAN (4).
43. CHEN, P. S. y NEUMAN, W. F. — Am. J. Physiol., 180, 623, 1955.
44. FREEMAN, F. H. — Cit. por NEUMAN y NEUMAN (5).
45. WOODS, K. R. y ARMSTRONG, W. D. — Proc. Exper. Biol. Med., 91, 255, 1956.
46. NEUMAN, W. F., FIRSCHEIN, H., CHEN, JR., P. S., MULRYAN, B. J. y DI STEFANO, V. — J. Am. Chem. Soc., 78, 3,863, 1956.
47. HARRISON, H. E. — Am. J. Med., 20, 1, 1956.
48. GALLIARD, R. C. — Schweiz. Med. Wchnschr., 87, 447, 1957.
49. KENNY, A. D., VINE, B. G. y MUNSON, P. L. — Fed. Proc., 13, 241, 1954.
50. STEWART, G. S. y BOWEN, H. F. — Endocrinology, 51, 80, 1952.
51. FAY, M., BEHRMANN, V. G. y BUCK, D. M. — Am. J. Physiol., 136, 716, 1942.
52. HANDLER, P., COHN, D. V. y DE MARIA, W. J. A. — Am. J. Physiol., 165, 434, 1951.
53. KYLE, L. H., SCHAAF, M. y CANARY, J. J. — Am. J. Med., 24, 240, 1958.
54. GORDAN, G. S. — Nota del Editor, pág. 104, Year Book of Endocrinology, 1953-54, Year Book Publishers Inc., Chicago.
55. GILSANZ, V., PALACIOS, J. M., MEDINA, E. y HUECK, A. — Rev. Clin. Esp., 60, 360, 1956.
56. SCHILLING, A. y LASZLO, D. — Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 78, 286, 1951.
57. MCCANCE, R. A. y WIDDOWSON, E. M. — Biochem. J., 33, 523, 1939.
58. BAYLOR, C. H., VAN ALSTINE, H. E., KEUTMANN, E. H. y BASSETT, S. H. — J. Clin. Invest., 29, 1,167, 1950.
59. GOLDMAN, R. y BASSETT, S. H. — J. Clin. Endocrinol. Metab., 14, 278, 1954.
60. SCHAAF, M. y KYLE, L. M. — Am. J. Med., Sci., 228, 262, 1954.
61. KYLE, L. H., SCHAAF, M. y ERDMAN, L. A. — J. Lab. Clin. Med., 43, 123, 1954.
62. NORDIN, B. E. C. y FRASER, R. — Lancet, 1, 823, 1956.
63. FINLAY, J. M., NORDIN, B. E. C. y FRASER, R. — Lancet, 1, 826, 1956.
64. LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., D'HIACO, A., BORDIER, P. y MAZABRAUD, A. — La Sem. des Hôp., 32, 4,040, 1956.
65. NORDIN, B. E. C. y FRASER, R. — Ciba Foundation Symposium on Bone Structure and Metabolism. London, J. & A. Churchill Ltd., 1956, pág. 222.
66. MILNE, M. D., STANBURU, S. W. y THOMPSON, A. E. — Quart. J. Med., 21, 61, 1952.
67. CRAWFORD, J. D., OSBOURNE, JR., M. M., TALBOT, N. B., TERRY, M. L. y MORRILL, M. F. — J. Clin. Invest., 24, 1,448, 1950.
68. TORNBLUM, N. — Acta Endocrinol., Suppl., 4, 1949.
69. LITVAK, J., MOLDAUER, M. P., FORBES, A. P. y HENNEMAN, P. H. — J. Clin. Endocrinol. Metab., 18, 246, 1958.
70. SCHWARZENBACH, G. y ACKERMAN, H. — Helvet. chim. Acta, 31, 1,029, 1948.
71. SPENCER, H., VANKINSCOTT, V., LEWIN, I. y LASZLO, D. — J. Clin. Invest., 32, 1,023, 1952.
72. ORTIZ DE LANDÁZURI, E., INFANTE MIRANDA R., NÚÑEZ CARRIL, J. e INFANTE MIRANDA, F. — Comunicación al V Congreso Internacional de Medicina Interna, Filadelfia, abril, 1958.
73. GROLLMAN, A., TURNER, L. B. y McLEAN, J. A. — Arch. Int. Med., 87, 379, 1951.
74. HOPKINS, T., HOWARD, J. E. y EISENBERG, H. — Bull. Johns Hopk. Hosp., 91, 1, 1952.

ORIGINALES

PROTEINEMIA TOTAL Y FRACCIONES GLOBULINICAS EN LA GESTANTE NORMAL

G. ALVAREZ PITA.

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima.

Catedrático: Doctor CARLOS A. BAMBAREN.

La gestación es estado fisiológico que crea demandas especiales al organismo materno, exigiendo dieta adecuada para que la mujer lleve a cabo embarazo normal y el feto desarrolle en las mejores condiciones; por esto, el estudio de la proteinemia en la mujer gestante, y de la globulinemia en particular, proporciona datos que

permiten conocer elementos que integran la homeostasis de la mujer grávida.

Se sostiene que la proteinemia normal de la grávida aumenta la vitalidad del niño, disminuyendo las complicaciones del parto, y su estudio pudo llevarse a cabo cuando se perfeccionaron los métodos de caracterización y cuantificación de proteínas, que permitieron fraccionar la globulina en alfa, beta y gamma y ésta todavía en subfracciones.

Las técnicas para separar las fracciones globulinicas han progresado por el constante esfuerzo de los bioquímicos, que han inventado técnicas químicas, electroforéticas y cromatográficas, cuyos resultados se superponen.

El estudio de las proteínas y fracciones globulinicas se inicia en el Perú con MANUEL MO-