

Para terminar, diremos que creemos que este oxigenador de KAY-CROSS, junto con la bomba Sigmamotor que hemos empleado, cumplen perfectamente con su cometido de pulmón-corazón artificial, y que dados los resultados obtenidos experimentalmente sólo esperamos depurar algunos detalles técnicos para pasar a su utilización en la clínica humana.

RESUMEN.

Se describe el oxigenador de discos rotatorios de KAY-CROSS; con él se han operado 23 perros, de los cuales han sobrevivido ocho, en los que se usó circulación extracorpórea con duración entre diecinueve y cincuenta y cinco minutos y se produjo parada cardíaca con acetilcolina, manteniéndose el ventrículo derecho abierto durante un tiempo que varió entre cinco y veinte minutos.

Los resultados analíticos fueron todos favorables, y los siete perros que viven en la actualidad más de cinco meses están en perfectas condiciones.

Tenemos que agradecer a los laboratorios Rovi su amabilidad al proporcionarnos su heparina y protamina, que nos solucionó el problema más importante planteado durante las experiencias.

BIBLIOGRAFIA

1. KAY, E. B., GALAJDA, J. E., LUX, A. y CROSS, F. S.—The use of convoluted disc in the rotating disc oxygenator. *J. Thorac. Surg.*, 36, 268, 1958.
2. PANETH, M., SELLERS, R., GOTTF, V. L., WEIRICH, W. L., ALLEN, P., READ, R. C. y LILLEHEI, C. W.—Physiologic studies upon prolonged cardiopulmonary by-pass with pump-oxygenator with particular reference to (1) acid-base balance (2) siphon caval drainage. *J. Thorac. Surg.*, 34, 570, 1957.
3. KAY, E. B., ZIMMERMAN, H. A., BERNE, R. M., HIROSE, Y., JONES, R. D. y CROSS, F. S.—Certain clinical aspects of the use of a pump-oxygenator. *J. Am. Med. Ass.*, 162, 639, 1956.
4. CROSS, F. S., BERNE, R. M., HIROSE, Y., KAY, E. B. y JONES, R. D.—Evaluation of a rotating disc type of reservoir-oxygenator. *Proc. Exp. Biol. and Med.*, 93, 210, 1956.
5. KAY, E. B., ZIMMERMAN, H. A. y CROSS, F. S.—Direct vision intracardiac surgery for pulmonary stenosis. *J. Am. Med. Ass.*, 162, 563, 1956.

SUMMARY

The Kay-Cross rotary disk oxygenator is described. With this apparatus 23 dogs, of which 8 survived, were operated upon; in them extracorporeal circulation was used for a period of from 19 to 55 minutes and cardiac arrest was attained with acetylcholine, the right ventricle being kept open for periods ranging from 5 to 20 minutes.

Analytical results were favourable in every case and the 7 dogs surviving at present after over five months are in a perfect condition.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird der Kay-Cross Drehscheiben-Oxygenator beschrieben, welcher zur Operation von 23 Hunden diente. Acht Tiere, bei welchen die extra-körperliche Zirkulation zwischen 19 und 55 Minuten schwankte, blieben am Leben. Der Herzstillstand wurde durch Azetylcholin her-

beigeführt und die rechte Herzkammer blieb von 5 bis 20 Minuten offen.

Die Analysen ergaben alle günstige Resultate und gegenwärtig, nach mehr als fünf Monaten, leben 7 Hunde und befinden sich in verhältnismäßigem Zustand.

RÉSUMÉ

On décrit l'oxygénateur de dysques rotatoires de Kay-Cross, avec lequel on a opéré 23 chiens dont 8 ont survécu, chez lesquels on employa circulation extracorporelle avec une durée de 19 à 55 minutes, se produisant arrêt cardiaque avec acetylcholine; le ventricule droit se maintient ouvert pendant un temps qui varie entre 5 et 20 minutes. Les résultats analytiques furent tous favorables et les 7 chiens qui vivent depuis plus de cinq mois, sont actuellement en parfaites conditions.

EL METABOLISMO FOSFOCALCICO EN LAS NEFRITIS (*) CON LESIÓN DEL ESQUELETO

A. LICHTWITZ, S. DE SÈZE, R. PARLIER, D. HIOCO, PH. BORDIER, M. STRAUSS y L. FÉRGOLA-MIRAVET.

Si la existencia de una osteopatía, oculta en casi todas las nefropatías, es generalmente ignorada ^{30 bis}, por lo contrario se sabe que ciertas nefropatías, en casos excepcionales, pueden complicarse con una descalcificación.

Las primeras estudiadas fueron las descalcificaciones de los nanismos, en las distrofias renales de los niños, con el nombre "raquitismo renal".

Luego, una serie de autores, especialmente anatopatólogos, se preocuparon de precisar el estado del esqueleto en los sujetos muertos de uremia, sin especificar ni los estados clínicos ni la bioquímica. La historia de las osteopatías de origen renal se resume a una larga rivalidad entre los que creen que las lesiones óseas son esencialmente de tipo osteomaláctico, ligadas a un simple aumento de las eliminaciones cárnicas, y los que admiten que se trata de una osteitis fibrosa (**) en relación con un hiperfuncionamiento secundario de las paratiroides.

Si agregamos cinco nuevas observaciones de nefritis, complicadas con lesiones óseas, a las anteriormente publicadas, ello se debe a que

(*) Como lo indicamos en el artículo anterior, no tratamos aquí más que las nefritis retentivas; las modificaciones fosfocalcicas de la diabetes tubular, acidosis hiperclorémica e hipercalcaruria idiopáticas, serán objeto de un artículo posterior.

(**) Preferimos emplear el término de reabsorción osteoclástica, pues las lagunas y las proliferaciones osteoclásticas son mucho más características en el hiperfuncionamiento paratiideo que la proliferación fibrosa de la médula; ésta se encuentra en otras afecciones como Paget, granuloma eosinófilo de hueso y osteomalacia, pero en el transcurso de las mismas no siempre se produce un exceso de actividad paratiroidea.

consideramos que por vez primera osteopatías unidas a nefritis glomerulares son objeto de exploraciones fosfocalcicas completas no sólo estáticas, sino también dinámicas.

Indicamos brevemente las principales manifestaciones renales y óseas de nuestros enfermos para insistir sobre los resultados de las exploraciones bioquímicas.

* * *

Hemos agrupado los resultados de las principales exploraciones clínicas y biológicas, practicadas con nuestros enfermos, en forma de cuadro.

I. EXPLORACIÓN RENAL.

Un vistazo al cuadro I muestra la existencia de:

1. Un *síndrome urinario* con albuminuria siempre baja (inferior a 2 gr. en veinticuatro horas) e intermitente, microhematuria y cilindruria granulosa.

2. Un *síndrome azotémico*, que se asocia a los síntomas anteriores, con cantidades que varían entre 0,60 y 0,80 (término medio, 0,65). Por lo contrario, el aclaramiento de la urea está muy reducido, entre 14 y 31 por 100 (16 por 100 en término medio). La P. S. P. es mal eliminada, entre 5 y 30 por 100 luego de setenta minutos, o sea, 21 por 100 en término medio.

3. *No hay edema* ni modificación de las tasas de proteínas y sodio en sangre.

4. *La tensión arterial* está aumentada, alrededor de 20/10 en todos nuestros enfermos.

5. *El equilibrio ácido-base* está poco modificado:

— En orina, pH alrededor de 6,7; acidez dobleable y amoniaco normales.

— En sangre, reserva alcalina entre 49 y 59 volúmenes.

II. SÍNDROME ÓSEO.

Las modificaciones del esqueleto, tanto desde el punto de vista radiológico como anatómico, son las de la osteomalacia (cuadro II).

III. EXPLORACIONES BIOLÓGICAS.

a) *Síndrome estático.*

Sólo se diferencia de las osteomalacias de tipo aporte por una calciuria más variable y una fosfatemia menos baja (cuadro III).

b) *Síndrome dinámico.*

Se comprueban los tres estígmas fundamentales de las osteomalacias:

— En orina, eliminación de una proporción anormalmente débil del calcio inyectado.

— Ausencia de hipercaleciuria después de cortisona.

— Despues de 30 mg. de vitamina D₂, no hay aumento de la calciuria, y si se prolonga la vitamoterapia, hipocalciuria además de hiperfosfatemia (cuadro III).

| Nombre | Edad | Sexo | SÍNDROME URINARIO | | SÍNDROME AZOTEMICO | | EQUILIBRIO ACIDO-BASE | |
|--------------------|------|------|-------------------|----------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|
| | | | Hematuria... | Cilindruria... | Albúminuria... | Diuresis, c. c. 24 horas.... | Tensión arterial mEq./l..... | Reserva alcalina en vol. mEq./24 h.. |
| 1. Alex..... | 43 | ♂ | 1.700 | ++ | + | 0,75 | 21 % | 54 |
| 2. Gab..... | 62 | ♂ | 1.000 | + | + | 0,40 | 15 % | 93 |
| 3. Pap..... | 61 | ♂ | 1.000 | + | ++ | 0,80 | 15 % | 44 |
| 4. Sos..... | 72 | ♂ | 900 | + | + | 0,65 | 12 % | 53 |
| 5. Cam..... | 56 | ♂ | 2.800 | + | + | 0,60 | 28 % | 88 |
| Término medio..... | | | 1.300 | + | + | 0,65 | 5 % | 20-11 |
| | | | | | | | 7 | 35-42 |
| | | | | | | | 38 | 110 |
| | | | | | | | 6,7 | |

CUADRO I
BALANCE DE LA EXPLORACION RENAL

CUADRO II
CRITERIOS RADIOLOGICOS, HISTOLOGICOS Y BIOQUIMICOS DE LA OSTEOMALACIA

| Nombre | Edad | Sexo | CRITERIO RADIOLOGICO | | CRITER. ANAT. PATHOL. | | | | | FACTORES ETIOLOGICOS AGREGADOS | | | | |
|-----------|------|------|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|--|--------------------|-------------------------------|------------------------|--|
| | | | 1. Decalcificación. | 2. Milkman. | Tejido osteoide..... | Osteoclastas..... | Mácula fibrilar fibrosa. | La grana reabsorb..... | Reorg. trab. óseas..... | Tejido osteoide..... | Osteoclastas..... | Mácula fibrilar fibrosa. | La grana reabsorb..... | Reorg. trab. óseas..... |
| Alex..... | 43 | ♂ | 1. Decalcificación difusa | 2. Milkman..... | " | " | " | " | " | 1. Episodios diarreicos. 2. Histerectomía. 3. Estómago no estudiado. | Gastrectomía. | No absorbe ni leche ni queso. | Litiasis vesicular. | Crisis de colecistitis. |
| Gab..... | 62 | ♂ | 1. Decalcificación | 2. Milkman (isquio-pub.). | +++ | ++ | ++ | ++ | ++ | Estómago no estudiado. | Ni leche ni queso. | Estómago no estudiado. | Estómago normal. | Se considera como hepático; no toma ni leche ni queso. |
| Pap..... | 61 | ♂ | 1. Decalcificación | 2. Milkman (fémur D, isquio-pub.). | ++ | + | | | | | | | | |
| Sos..... | 72 | ♂ | 1. Decalcificación | 2. Milkman (fémur). | + | | | | | | | | | |
| Cam..... | 56 | ♂ | 1. Decalcificación | 2. Milkman (fémur). | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ | | | | | |

CUADRO III
SINDROME FOSFOCALCICO ESTATICO Y DINAMICO

| N O M B R E S | Ca sg. | Ca ur. | P sg. | P ur. | P ur. P sg. | Fase alcalina | Sobrecarga cálcica | Dosis recibidas | TEST DE LA VITAMINA D ₂ | | | | | |
|----------------------|--------|--------|-------|-------|----------------|------------------|-----------------------|--------------------|------------------------------------|----|---|------------|----|------|
| | | | | | | | | | Calcaruria | | | Fosfatemia | | |
| Alex..... | 89 | 26 | 35 | 327 | 9 | | | 30 | 26 | 29 | + | 35 | 42 | + 7 |
| Gab..... | 85 | 44 | 30 | 224 | 7,5 | 24 | 9 % | 150 | 26 | 23 | — | 35 | 41 | + 6 |
| Pap..... | 76 | 66 | 42 | 505 | 1,2 | 8,5 | 3 % | 120 | 44 | 10 | — | 34 | 30 | + 22 |
| Sos..... | 90 | 56 | 29 | 251 | 8,5 | 21 | 8 % | 180 | 66 | 24 | — | 42 | 43 | + 1 |
| Cam. (*) | 75 | 75 | 28 | 267 | 9,5 | 7,5 | 3 % | 56 | 66 | 17 | — | 49 | 42 | + 18 |
| Valores medios | 83 | 54 | 33 | 315 | 9 | 15 | 6 % | 320 | 75 | 10 | — | 65 | 28 | + 17 |
| | | | | | | | | | | | — | 40 | | + 17 |

(*) Esta enferma presenta, además de una lesión glomerular marcada, signos de participación tubular.

DISCUSIÓN.

Para comenzar, tenemos que discutir la significación de los resultados obtenidos tanto en el dominio clínico como en el biológico.

En el capítulo II compararemos las modificaciones fosfocálcicas encontradas en nuestros enfermos con las:

1. Que ya han sido publicadas.
2. De las nefritis sin lesión ósea aparente.
3. De las osteomalacias sin lesión renal asociada.

SÍNDROME CLÍNICO (RENAL Y ÓSEO) Y SÍNDROME BIOQUÍMICO EN NUESTROS CINCO ENFERMOS.

Síndrome clínico.

Los cinco brighticos con lesión ósea que hemos estudiado en estos tres últimos años se presentaron como osteomalacias de tipo aporte, al punto que tres de ellos fueron incluidos en nuestro estudio sobre la osteomalacia primitiva, pensando que se trataba de una osteomalacia de origen indeterminado asociada a una glomerulonefritis^{27, 47}.

Aunque sea el síndrome óseo el que condujo a estos enfermos a consultarnos, en todos estos casos indicamos para comenzar las principales manifestaciones del síndrome renal, porque es muy particular, diferenciándose del de la mayor parte de las nefropatías glomerulares estudiadas en el artículo precedente.

I. Síndrome renal.

Generalmente latente, descubierto en el transcurso de la encuesta etiológica que practicamos sistemáticamente en todas las osteomalacias, y que consiste, luego de eliminar las insuficiencias de aporte (carencia de ingestión, afecciones gastrointestinales, estatorrea), en buscar los signos de participación renal.

Se trata en estas observaciones de nefropatías especialísimas por su acaecimiento en mujeres de alrededor de cincuenta años, por la discreción del síndrome urinario y azotémico, ausencia de edemas, existencia de una discreta acidosis asociada en ciertos casos con hipertensión sin insuficiencia cardíaca, pero con manifestaciones vasculares; las nefritis crónicas son poco evolutivas, y desde el momento en que, por efecto del tratamiento, el esqueleto de estas enfermas se remineraliza, éstas se consideran curadas y llevan una vida normal. En general, se presentan con el cuadro de una nefroangioesclerosis benigna no evolutiva.

II. Síndrome óseo.

Clinicamente, idéntico al de las otras osteomalacias; es decir, que a los dolores sordos de predominancia vertebral que se observan en todas las decalcificaciones, se asocian algias extremadamente intensas de localización pubiana, inguinal, iliaca, glútea o aun torácica superior.

La impotencia, en gran parte, está en función del dolor.

Radiológicamente, en lugar de la desmineralización con acentuación de los contornos y rafirificación de la trama que caracteriza la osteoporosis, en la mayoría de los casos domina un aspecto opaco, algodonado, con contornos mal delimitados; en muchos enfermos la opacidad radiológica es normal y sólo la existencia de soluciones de continuidad de tipo Milkman permite afirmar que el esqueleto no está indemne.

Prácticamente, la presencia de líneas de Milkman es lo que nos ha hecho pensar, en la mayor parte de las observaciones, en la osteomalacia. Merecen ser buscadas sistemáticamente en los lugares de predilección: unión isquio-pubiana, isquión, alas ilíacas, borde interno del tercio superior del fémur, costillas, borde interno del omoplato y más raramente en el tercio superior del húmero.

Las biopsias al trocar, practicadas cuatro veces en el trocánter mayo o en la cresta ilíaca, nos han mostrado una proliferación osteoide de importancia variable. Muy importante en la señora Camp... y la señora Gag... neta en la señora Pap... y discreta en la señora Sos... (En las señoras Camp... y Gag... se asocian signos de reabsorción osteoclástica (transformación arquitectural, lagunas con osteoclastos) y fibrosis medular (cuadro II).

Pero nos dedicamos especialmente al estudio del síndrome biológico, tanto estático como dinámico, para ver en qué medida se le podía diferenciar del de las nefritis sin lesión ósea y del de las osteomalacias de aporte.

Síndrome bioquímico.

1. Síndrome fosfocalcico estático.

Hemos indicado los elementos esenciales en el cuadro III.

La calcemia es baja, entre 75 y 90 mg. (83 miligramos en término medio), como en las nefritis glomerulares sin lesión ósea aparente o como en las osteomalacias de aporte.

La calcariuria, por lo contrario, está reducida con menor constancia que en las nefritis con azotemia sin lesiones óseas o en las osteomalacias de aporte, con un término medio de 54 miligramos, mientras que las nefropatías glomerulares no sobrepasan los 30 mg. y en las osteomalacias de aporte se encuentran alrededor de 41 mg. Además, varía enormemente; sin razón aparente se eleva bruscamente a cantidades elevadas: 172 mg. en la señora Camp... y 122 miligramos en la señora Pap... Veremos las posibles explicaciones de estos hechos:

La fosfatemia, en término medio, es de 33 miligramos; esta cantidad normal es elevada para una osteomalacia, donde el término medio es de 26 mg.; pero para una glomerulonefritis es baja, puesto que la fosfatemia excede habitualmente 45 mg. en estos sujetos.

La fosfaturia es constantemente baja, entre

224 y 327 mg.; sólo se encuentra normal en la señora Pap..., a 505 mg. En término medio no sobrepasa los 315 mg., mientras que en las osteomalacias de aporte se encuentran cantidades normales, a pesar de la fosfatemia baja, como también en las nefropatías glomerulares, a pesar de una fosfatemia elevada.

A causa de esta fosfaturia baja, el cociente fosfaturia/fosfatemia, en lugar de elevarse por encima de la normal¹⁶, como sucede en las osteomalacias, baja, encontrándose entre 7,5 y 12 (con un término medio de 9), es decir, aún más bajo que en las glomerulonefritis sin lesión ósea aparente del esqueleto.

El síndrome de participación de la trama orgánica existe siempre, puesto que la velocidad de sedimentación está elevada y la fosfatasa alcalina, muy aumentada, entre 6 y 25 U. B.; 16 en término medio, es decir, más elevada que en las otras osteomalacias.

2. Síndrome fosfocalcico dinámico.

Pruebas minerales.

La hipercalciuria provocada, como las perfusiones cárnicas, demuestra que la proporción de calcio inyectado eliminado por orina es reducidísima, siempre menos del 12 por 100, como en todos los osteomalácos (cuadro III).

Prueba de la cortisona.

Si la prueba de la cortisona tenía poco interés en las nefritis glomerulares sin lesión aparente del esqueleto, en las descalcificaciones que estudiamos aquí reencuentra todo su valor.

La administración cotidiana de 25 mg. de delta-cortisona durante cinco días no modifica la calcariuria en la señora Camp...

Prueba de la vitamina D₂.

Después de administración de vitamina D₂ comprobamos:

1. Ausencia de modificación de la calcariuria después de cinco días a 30 mg. de calciferol (prueba standard).

2. Reducción progresiva de la calcariuria por influencia de 15 mg. de calciferol cada tres días (prueba prolongada): Gad..., — 34; Pap..., — 42 y — 49; Sos..., — 39; Camp..., — 65 miligramos.

3. Por otra parte, en la fosfatemia se encuentra un alza extremadamente marcada: + 7, + 6, + 22, + 18, + 17 y + 32, o sea, en término medio, + 17 (cuadro III).

III. LOS BALANCES.

El calcio fecal está aumentado netamente como en los brighticos glomerulares, sin lesión ósea, y como en los osteomalácos, sin lesión renal. La importancia del déficit es del mismo orden, alrededor de 200 mg., que el que compro-

bamos en las nefropatías glomerulares y en las osteomalacias sin lesión renal.

En la señora Het... el balance, que era de — 210 después de 130 mg. de vitamina D₂, se hace netamente positivo: + 310.

| | Ca alim. | Ca fecal | Ca ur. | Ca total excret. | Balance |
|-------------------------|----------|----------|--------|------------------|---------|
| Antes | 800 | 960 | 50 | 1.010 | — 210 |
| Vitamina D ₂ | 820 | 490 | 20 | 510 | + 310 |

ESTUDIO COMPARATIVO CON LAS OTRAS OSTEONEFROPATÍAS, CON LAS NEFRITIS SIN LESIÓN ÓSEA Y CON LAS OSTEOMALACIAS SIN LESIÓN RENAL.

Veremos en qué medida nuestros enfermos se diferencian desde el punto de vista fosfocalcico:

1. Las osteopatías renales que han sido objeto de publicaciones anteriores.
2. Las nefropatías sin lesión ósea.
3. Las osteomalacias sin lesión renal.

I. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS ASPECTOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE LAS OTRAS OSTEOPATÍAS RENALES.

Aunque la mayor parte de las osteopatías renales que han sido objeto de publicaciones hasta ahora fueron estudiadas casi exclusivamente desde el punto de vista anatopatológico, parecen semejarse mucho a nuestros enfermos desde el punto de vista clínico y biológico.

El síndrome óseo.

De las numerosas osteopatías renales publicadas hasta ahora, que en el artículo siguiente agruparemos en forma de cuadro, pareciera cada vez más que las manifestaciones óseas son muy polimorfas, esencialmente de tipo raquídeo u osteomaláco, mucho más raramente de lo que se piensa de tipo fibrogeódico. En realidad, pueden presentarse bajo todos los aspectos, desde las descalcificaciones difusas o localizadas hasta las formas osteoesclerosas.

— *Las formas raquídeas u osteomalácas*, en el transcurso de las aplasias renales son primero aisladas^{30 bis, 31 bis, 2 bis, 38 bis}. Solamente más tarde se individualizan las osteomalacias del adulto relacionadas con una nefritis crónica azotémica, pero sobre todo se trata de comprobaciones realizadas por anatopatólogos y los síntomas clínicos no están reconstituidos sino secundariamente^{45 bis, 22, 32, 39, 35, 23 bis, 12, 5, 16}. Por otra parte, no acostumbramos a buscar los síntomas de participación del esqueleto en los brighticos. STANBURY^{50 bis} insiste, sin embargo, en la necesidad de pensar sistemáticamente en una lesión ósea en los nefríticos azotémicos, sobre todo si se trata de sujetos que se quejan de manifestaciones dolorosas.

Nuestros enfermos se presentaban de diferen-

tes maneras. Los dolores era lo más importante. Por consiguiente, era lógico pensar en un origen óseo. La osteomalacia individualizada por radiografía, confirmada por los signos biológicos, conducía, después de eliminar las insuficiencias de aporte, a explorar el funcionamiento renal.

— Los aspectos de tipo *descalcificación difusa y multigeódica* que evocan el cuadro del hipoperatiroidismo primitivo son raros, a pesar de la casi constancia en todos los brighticos de una hiperplasia de las cuatro paratiroides.

Después que se radiografía sistemáticamente a todos los enfermos que la sufren, se ha descubierto que los nefropatías glomerulares pueden complicarse con calcificaciones vértebro-pelvianas, como en las osteoporosis⁵, o localizadas, seudoplásticas. Por último, es necesario insistir en la posibilidad de la forma *osteoesclerótica*^{6, 50 bis} raramente generalizada, más frecuentemente localizada a algunos huesos (base de cráneo⁸, vértebras^{17, 8 bis, 20}; metáfisis o peristio de un hueso o de un miembro^{50 bis}).

Trataremos en el artículo siguiente de indicar las razones de esta reactividad polimorfa del esqueleto de los nefríticos.

Desde el punto de vista *histológico* se observa en la mayoría de los casos, como en nuestros enfermos, una asociación de edificación osteoide y reabsorción osteoclástica. Las formas puras de osteomalacia, como únicamente de tipo de osteitis fibrosa, en la actualidad parecen raras, aunque se hallan comunicado numerosos ejemplos hace algunos años. En la mayoría de los casos las lesiones óseas son mixtas, proliferación osteoide y reabsorción osteoclástica a la vez (FOLLIN y JACKSON¹²; BERGSTRAND⁴).

Todos los autores insisten en la casi constancia de la *hiperplasia paratiroides*. Ahora bien, ésta existe igualmente cuando las lesiones del esqueleto son de tipo osteomaláxico como cuando son de tipo fibroquístico (BERGSTRAND⁴, CASTLEMAN y MALLORY⁷, PONS y PAPPENHEIMER³⁹, SNAPPER⁵⁰).

Esta coexistencia, a primera vista paradójica, de hipoperatiroidismo y osteomalacia, se encuentra en las lesiones comprobadas en el transcurso de las *nefropatías experimentales*. Aquí también, como insistiremos a propósito de la fisiopatología de las modificaciones fcsfocálicas de las nefritis, a la hiperplasia paratiroides y a las lesiones de osteitis fibrosa, se asocian amplios bordes osteoides de osteomalacia.

Síndrome renal.

Por lo contrario, desde el punto de vista renal, no se trata aquí de un grupo coherente de nefropatías de tipo nefroangioesclerosis benignas, como en nuestros enfermos, sino que se encuentran todas las variedades de nefritis, lo más frecuente prolongadas y graves, puesto que la mayor parte de las observaciones nos las han procurado anatopatólogos.

Las observaciones que se asemejan más a las

nuestras son las de Von UEHLINGER⁵², de BAIRD y LEES² y de STANBURY^{50 bis}. Sus casos, como los nuestros, son de nefritis hipertensivas, azotémicas, poco evolutivas, asociadas a una osteomalacia típica con líneas de Milkman, y desde el punto de vista histológico, asociación de reabsorción osteoclástica y osteoblástica.

Síndrome bioquímico.

Aunque las nefropatías publicadas hasta el momento sean más graves y evolutivas que las nuestras, el síndrome bioquímico no varía mucho del observado por nosotros. Desgraciadamente no ha sido muy estudiado, y en la mayor parte de las observaciones no se encuentran más que indicaciones someras concernientes a la tasa de calcio en sangre y de fósforo; excepcionalmente se habla de la calcariuria y fosfaturia y jamás de las exploraciones dinámicas.

Sobre 80 calcemias encontramos ocho veces una hipercalcemia por encima de 110 mg. y diez veces una calcemia de 100 mg. En las 62 observaciones restantes la calcemia oscila entre 58 y 97 mg.

La fosfatemia, por lo contrario, es mucho más elevada que en nuestra serie, que no está constituida más que por nefríticos glomerulares poco evolutivos, mientras que los enfermos cuyas observaciones han sido publicadas hasta ahora casi todos han muerto de uremia.

La calcariuria y la fosfaturia generalmente no están indicadas. Esto es lamentable, puesto que, como veremos en la fisiopatología, la mayor parte de los autores atribuyen la osteomalacia a las pérdidas urinarias de calcio; ahora bien, la calcariuria es siempre baja.

La presencia de calcio en cantidad normal o elevada en estos enfermos constituye una eventualidad insólita; esto significa que la osteomalacia de origen glomerular se ha complicado ya con una túbulopatía, ya con una crisis hipoperatiroides, ya con una osteopatía de otro origen.

a) En la práctica, lo primero que se debe discutir es la *túbulopatía*. Uno se debe preguntar si la lesión glomerular no se ha asociado a una *diabetes fosforada* o a una *acidosis tubular*. Así, en una osteomalacia cuya observación publicaremos más tarde, constatamos una calcariuria a 200 mg. en término medio, a pesar de una azotemia que varía a los alrededores de 0,75 con una importante reducción del aclaramiento de la urea y de la eliminación de la PSP. El calcio inyectado en vena se encuentra en su mayor parte en orina (25 por 100) y la calcariuria se eleva después de la administración de vitamina D. Sin embargo, las exploraciones tubulares muestran, en esta enferma, la participación tubular proximal (glicosuria sin aumento de la glicemia, hiperglicinuria, hiperfosfaturia entre 800 y 1.000 miligramos diarios con una fosfatemia de 30 miligramos) y a la vez la participación distal (poliuria, 2,300 l.; pH urinario, 7; acidez dosifica-

ble, 13 mEq.; reserva alcalina, 25 vol.; cloremia, 110 mEq.).

Si la calcariuria se eleva cuando una túbulopatía complica una nefritis con retención azoada, como en las observaciones precedentes, inversamente la hipercalcariuria de la diabetes fosforada o de las acidosis tubulares se reduce cuando la lesión celular se extiende al glomérulo. Pareciera que puede explicarse así el enfermo de MOREAU, LEGRAIN y cols.³⁴: la calcariuria baja, 40 mg., a pesar de una acidosis hiperclorémica con lesión tubular proximal quizá (hiperaminoaciduria y aumento del coeficiente fosfaturia/fosfatemia). En la señora Camp... (número 5, cuadro I), que presenta una nefritis glomerular con azotemia a 0,60, reducción de la clearance de la urea a un 15 por 100, PSP a 5 por 100, la calcariuria moderadamente baja (75 miligramos), se eleva en ciertos períodos a cantidades normales: 110-120 mg./24 horas. Ahora bien, la exploración tubular revela signos de acidosis en la orina: 7,5; acidez dosificable, 7 mEq.; amoniaco urinario, 11 mEq., y en sangre: reserva alcalina, 17 mEq.; cloremia, 110 mEq.

Según los casos, se trata de glomerulonefritis estabilizadas, complicadas de túbulopatías evolutivas y calcariuria baja con tendencia a elevarse, o de túbulopatías primitivas que se propagan secundariamente al glomérulo, y la calcariuria primitivamente elevada tiende a disminuir.

En estos enfermos, una calcariuria normal constituye frecuentemente un término medio entre la elevación de origen tubular y la disminución de origen glomerular de la misma.

b) Después de las túbulopatías hay que pensar en un hiperparatiroidismo. Parece, como ya lo hemos indicado^{29, 30}, y como lo observara DENT⁹, que la elevación combinada de la calcemia y de la calcariuria en un nefrítico indican el aumento de la hiperplasia habitual o su transformación en hipertrofia o adenoma.

c) Después de túbulopatías e hiperactividad paratiroidea, una calcariuria elevada puede aún sugerir la posibilidad de una *osteopatía asociada*. Ya hemos indicado desde este punto de vista la frecuencia de formas mixtas de osteomalacia y osteoporosis^{26, 46}.

Es curioso constatar que a pesar de la extrema diversidad de nefropatías que les han dado origen, las osteopatías renales publicadas en la literatura se asemejan mucho a las nuestras: el mismo síndrome clínico-radiológico de tipo osteomalacia, la misma hipocalcemia en la mayoría de los casos. Sin embargo, hay algunas diferencias: Primera. La fosfatemia es más elevada, lo que se explica fácilmente dado la importancia de la lesión glomerular en estos sujetos que tienen nefropatías severas y evolutivas. Segundo. La participación ósea sólo es identificada en la autopsia, lo que es concebible, dado que es necesario que la nefritis dure largos años para que la descalcificación sea visible a los rayos.

Así, es extraño que nuestros cinco enfermos, que tienen probablemente una nefroangiosclerosis benigna y no evolutiva, presenten signos de alteración ósea tan evidentes. Es posible que si la lesión ósea se ha desenmascarado, mientras que es latente en la mayor parte de las nefropatías, posiblemente sea en razón de la intervención de factores sobreagregados susceptibles de haber reducido los aportes cárnicos o de fragilizar el esqueleto: régimen sin leche ni queso en la señora Camp..., que se cree hepática; colecistitis con crisis vesiculares en la señora Pap...; gastrectomía y supresión de productos lácteos en la señora Gab...; episodios diarreicos e hysterectomía en la señora Alex...; restricción de los productos lácteos en la señora Sos...

Sea lo que fuere, durante largo tiempo dudamos de atribuir a nefritis tan discretas la responsabilidad de lesiones óseas importantes: teníamos la tendencia a no ver sino una coincidencia.

Lo que actualmente nos permite pensar que la nefropatía es el origen de la descalcificación, y que la carencia no es más que un factor asociado, es que sabemos que todas las nefropatías glomerulares se acompañan de un síndrome biológico de osteomalacia.

En resumen, nuestras cinco observaciones se diferencian de las ya publicadas:

a) Por la benignidad de la nefropatía en comparación de la importancia de los signos radiológicos de osteomalacia.

b) Por la abundancia de informes biológicos, que nos permiten afirmar la existencia de un síndrome de atracción cárnea, a pesar del carácter mixto de las lesiones óseas, al mismo tiempo de tipo osteomalacia e hiperparatiroidismo.

c) Por la ausencia de hiperfosfatemia, sin duda debida a que las lesiones glomerulares eran menos importantes que en las nefropatías ya publicadas.

II. COMPARACIÓN CON EL SÍNDROME FOSFOCÁLICO DE LAS NEFROPATÍAS SIN LESIÓN ÓSEA APARENTE.

Era interesante ver en qué medida nuestros cinco osteomalácos, con nefritis hipertensivas benignas y poco evolutivas, se diferenciaban, desde el punto de vista fosfocálico, de las nefritis sin lesión ósea estudiadas en nuestro primer artículo. El interés de esta confrontación reside sobre todo en el hecho que las nefropatías sin lesión ósea pertenecen a cualquier variedad de lesión renal: glomerulonefritis, riñón poliquístico, aplasia, nefrosis lipídica.

En lo que concierne a la calcemia no hemos encontrado diferencias sensibles entre las dos categorías de nefritis.

Por lo contrario, la calcariuria de los nefríticos con lesión ósea aparente es más elevada (52 mg. en término medio) que la de las nefropatías sin lesión ósea (30 mg. alrededor), lo que

permite suponer la intervención de las paratiroides.

La *fosfatemia*, naturalmente, es más elevada en el primer grupo sin lesión ósea, donde las alteraciones glomerulares, en conjunto, son mucho más importantes.

La *fosfaturia* parece aquí más disminuida: 300 mg. en término medio, mientras que en las nefropatías sin lesión ósea aparente llega a 500 miligramos. En realidad, esta cantidad es baja si se la compara a la fosfatemia elevada, por encima de 45 mg. El cociente fosfaturia/fosfatemia es inferior a lo normal, entre 10 y 12 miligramos, tanto en las nefritis con lesión ósea como sin ella.

Así, pues, las nefritis con lesión ósea se diferencian de las nefritis sin lesión aparente del esqueleto en que la calciuria está menos reducida y la fosfatemia más discretamente aumentada. Los otros elementos del síndrome fosfocalcico estático parecen idénticos en los dos grupos.

Era esencial saber si lo mismo sucedía con las *exploraciones dinámicas* y los *balances*.

Ahora bien, comprobamos en las nefritis con osteomalacia, como en las nefritis sin lesión ósea, que el *calcio inyectado* sólo es eliminado en pequeña cantidad por orina (menos del 10 por 100), que la *cortisona* no modifica la calciuria, que la *vitamina D₂*, en vez de aumentar el calcio urinario lo reduce, al mismo tiempo que aumenta la fosfatemia.

Todavía no hemos practicado la prueba prolongada de la vitamina D₂ en las nefritis no complicadas de lesión ósea por miedo de alterar sin necesidad un riñón ya lesionado, aunque, como ya lo hemos indicado varias veces, la vitamina D, aun a razón de 15 mg. cada siete días, no ha modificado el aclaramiento de la urea. Este sólo se reduce en la señora Pap... cuando administramos 15 mg. de vitamina D cada dos días. Por otra parte, en esta enferma fué suficiente espaciar las tomas de calciferol para que el aclaramiento ureico volviera a su nivel primitivo.

III. COMPARACIÓN CON LOS ASPECTOS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS DE LAS OTRAS OSTEOMALACIAS.

El hecho más curioso es la semejanza entre las osteomalacias asociadas a las nefritis y las osteomalacias de aporte de tipo primitivo.

Ni los signos funcionales (dolor, impotencia), ni los signos radiológicos (Milkman, falta de nitidez de la textura ósea y de los bordes), ni los signos histológicos (asociación de bordes osteoides y de reabsorción osteoclástica) no diferencian nuestras osteomalacias con nefropatías de las osteomalacias en apariencia primitivas de las mujeres ancianas que hemos estudiado en estos últimos años^{27, 47}. Sin embargo, existe un signo particular de las osteomalacias de origen renal: una *fosfaturia extremadamente baja*, entre 224 y 327 mg. (305 mg. en término medio).

A causa de esta fosfaturia baja, la relación

entre fosfaturia/fosfatemia, en vez de elevarse por encima de lo normal⁶¹, como lo hemos comprobado en las otras osteomalacias primitivas, disminuye, encontrándose entre 7,5 y 12 (9 en término medio).

Pero fuera de la reducción de la fosfaturia, estas osteomalacias de las glomerulonefritis casi no se diferencian de las otras osteomalacias.

* * *

El hecho que las osteomalacias de las glomerulonefritis son idénticas, o casi, de las osteomalacias primitivas, constituye un argumento importante en favor del papel predominante de la *hiperactividad paratiroides* en la génesis de las osteomalacias sin causa aparente.

Aunque lo más frecuentemente es que se ignore el estado anatómico de las paratiroides en las osteomalacias que no son de origen renal, por lo contrario, la evolución en general desfavorable de las osteomalacias de las glomerulonefritis ha permitido multiplicar las exploraciones necrópicas del esqueleto y de las paratiroides. Que han mostrado en hueso transformaciones óseas, muescas, osteoclastos y, en las paratiroides, multiplicación de las células, principales características de las hiperplasias.

Estas comprobaciones tienen un significado particular para nosotros; mientras la mayor parte de los autores consideran el hiperparatiroidismo como una complicación de la osteomalacia cuyo diagnóstico no se hace sino en la autopsia, nosotros hemos tratado de demostrar, gracias a las exploraciones dinámicas del esqueleto, que el hiperfuncionamiento paratiroides era, por lo contrario, la regla en la mayor parte de las osteomalacias aparentemente primitivas y además que se podían identificar biológicamente^{27, 47}. Hasta hemos llegado a preguntarnos si muchas osteomalacias aparentemente primitivas no eran debidas a que la hormona paratiroides provoca en ciertos sujetos más osteoblastosis que osteoclastosis. El estudio de las osteomalacias de las nefritis parece corroborar esta manera de pensar.

Así, buscamos si no existían en nuestros nefríticos con lesiones óseas circunstancias susceptibles de desencadenar un hiperfuncionamiento paratiroides, y especialmente una reducción de los aportes cárnicos, hemos visto que éstos existían en los cinco casos: régimen pobre en calcio, insuficiencia de secreciones gástricas, afecciones hepatointestinales.

Estos problemas serán estudiados en detalle en el artículo próximo; aquí nos reducimos a dar los resultados de nuestras exploraciones bioquímicas y a compararlos entre sí. De esta simple confrontación resultan ya ciertas nociones.

La posible existencia, en todas las nefropatías con retención azoada, de una disminución importante y constante de la calciuria asociada a una ligera hipocalcemia y al aumento del calcio fecal. Las pruebas dinámicas confirman la atracción cárnea: eliminación de pequeña

cantidad del calcio inyectado, ausencia de hipercalciuria después de cortisona y vitamina D₂.

El síndrome biológico, tanto estático como dinámico, es idéntico al que observamos en las nefritis sin lesiones óseas aparentes; así, podría pensarse que manifiesta sólo una incapacidad renal de eliminar el calcio (impermeabilidad glomerular o aumento de las reabsorciones) y no una atracción particular del hueso con respecto al calcio.

Pero la misma hipocalciuria con hipocalcemia y aumento del calcio fecal, la misma incapacidad de eliminar por orina el calcio inyectado en vena, de aumentar la calciuria después de la administración de cortisona y vitamina D₂, se observa en las osteomalacias llamadas de aporte sin lesión renal asociada, por consiguiente, en sujetos que tienen una filtración glomerular y una actividad tubular completamente normales. El trastorno renal no puede ser aquí sino funcional, puesto que desaparece desde el momento en que se mineraliza el tejido osteoide gracias a la vitamina D₂. Todo sucede como si el funcionamiento renal dependiera del estado del esqueleto y especialmente de su rigidez en tejido osteoide.

En otros términos, tendremos que examinar en el próximo artículo si el síndrome fosfocalcico, común a las nefritis azotémicas sin lesiones óseas, a las nefritis glomerulares con lesiones óseas y a las osteomalacias sin lesiones renales, están bajo la dependencia del estado funcional del riñón o del hueso.

Para abordar este problema tendremos que evocar en general la cuestión de la fisiopatología del trastorno del metabolismo fosfocalcico en las nefropatías.

RESUMEN.

El estudio del metabolismo fosfocalcico en cinco nefríticos con osteomalacia muestra síntomas análogos a los que se observan en las nefritis sin lesiones óseas aparentes del esqueleto y en las osteomalacias de tipo aporte sin lesiones renales: calciuria siempre muy reducida, hipocalcemia habitual, eliminación de pequeñas cantidades del calcio inyectado en vena, ausencia de hipercalciuria después de cortisona y vitamina D₂; por fin, balance negativo por aumento del calcio fecal.

SUMMARY

The estimation of phosphorus-calcium metabolism in 5 nephritic patients with osteomalacia disclosed symptoms similar to those found in nephritis without apparent bone involvement and in osteomalacia due to deficiency without renal involvement: consistently small amounts of calcium in the urine, habitual hypocalcaemia, excretion of small amounts of calcium given intravenously lack of increased Calcium elimina-

tion after cortisone and vitamin D₂ and, finally, negative balance due to increase in foecal calcium.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus den Untersuchungen des Phosphor-Kalziumstoffwechsels bei 5 an Nephritis und Osteomalazien leidenden Patienten geht hervor, dass bei diesen die gleichen Symptome beobachtet werden wie bei Nephritiskranken, die keine offensichtlichen Läsionen des Knochengerüstes aufweisen, nämlich: Kalkuriurie stets stark reduziert, Hypokalzämie wie gewöhnlich, Ausscheidung von kleinen Mengen von intravenös verabreichtem Kalzium, keine Hyperkalkuriurie nach Kortison und Vitamin D₂-Gabe und schliesslich negative Bilanz zufolge eines grösseren Kalziumgehaltes im Kot.

RÉSUMÉ

L'étude du métabolisme phosphocalcique chez 5 néphritiques avec ostéomalacie, montre des symptômes analogues à ceux des néphrites sans lésions osseuses apparentes du squelette et dans les ostéomalacées de type apport sans lésions rénales: calciurié toujours réduite, hypocalcémie habituelle, élimination de petites quantités de calcium injecté en veine, absence d'hypercalciurié après administration de cortisone et vitamine D₂, enfin bilan négatif par augmentation de calcium fécal.

EXPERIENCIA PRELIMINAR CON DBI EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES (*)

H. V. CAÍNO (**) y A. CABARROU.
Profesores Adjuntos de Clínica Médica.

O. BIANCHI.
Médico Asistente.

Servicio de Nutrición y Endocrinología.
Instituto General San Martín. La Plata (Argentina).
Jefe: Doctor ARTURO CABARROU. Subjefe: Doctor HÉCTOR V. CAÍNO.

El hydrochloride de N¹ beta-phenethyl-formamidinyl imino-urea (DBI), nuevo hipoglucemante sintético oral no sulfamídico, y otros dos compuestos químicamente vinculados al anterior, amyl-diguanida e iso-amyl-diguanida, han probado ser efectivos experimentalmente en conejos de la India, ratas, conejos, gatos y monos Rhesus. También DBI puede reducir la glucemia en ratas, conejos y monos con diabetes aloxánica manteniéndola a un nivel normal ^{1, 2, 3, 4, 11, 12, 13}.

(*) Presentado al III Congreso de la Federación Internacional de Diabetes. Düsseldorf (Alemania), 21-25 de julio de 1958.

(**) Calle 6, número 684. La Plata (Argentina).