

Laboratorios de Fisiología del Instituto Cajal y de la Facultad de Medicina
de Madrid. — (Director: Prof. José M.^a de Corral)

Estudios acerca de la insuficiencia paratiroidea experimental aguda

I.—Valores del calcio y del fósforo inorgánico del plasma sanguíneo en las diversas formas de esta insuficiencia*

por José M.^a de Corral y José M.^a Alvaro-García

(Recibido para publicar el día 8 de agosto de 1949)

La extirpación total de las glándulas paratiroides produce en el animal al cabo de breves días, típicos trastornos, que se designan con el nombre de tetania paratiropiva. Mac Collum y Voegtlin (1) descubrieron que en esta tetania el Ca del suero se halla disminuído, y que la tetania mejora inmediatamente si se inyecta intravenosamente calcio al animal. Greenwald (2) vió que la falta de paratiroides produce una disminución del P eliminado por la orina, y un aumento del P inorgánico del suero.

Hasta hace poco tiempo ha sido opinión casi unánime entre los autores, que esa disminución del Ca del suero era el trastorno, por decirlo así, fundamental de la tetania paratiropiva.

Mas con los trabajos de Albright y sus colaboradores ha surgido una nueva doctrina, que lleva camino de ser rápidamente adoptada por la mayoría de los clínicos y experimentadores (3). Según ella las alteraciones metabólicas del Ca no serían sino una consecuencia de la perturbación de las alteraciones del P, que resultarían así ser el trastorno esencial de la tetania paratiropiva.

La función primaria de la hormona paratiroidea sería la regulación del metabolismo de los fosfatos, mediante el control de la excreción renal de esas sustancias. La hormona dismi-

* La parte experimental de este trabajo forma parte de la Tesis Doctoral de D. José M.^a Alvaro García aprobada en 1946 por la Facultad de Medicina de Madrid.

nuiría la reabsorción de los fosfatos por los túbulos renales (4).

Cuando se extirpan las paratiroides, la falta de la hormona haría que aumente el umbral renal para los fosfatos, y que éstos sean retenidos en el plasma. La hiperfosforemia así originada daría lugar a una disminución del calcio por un simple proceso físico-químico. El producto de solubilidad $[\text{PO}_4^{'''}]^2 \times [\text{Ca}^{..}]^3$ no puede pasar en el plasma de un valor determinado; todo aumento de los iones $\text{PO}_4^{'''}$ ha de ir necesariamente seguido de una disminución de los iones $\text{Ca}^{..}$.

La inyección de parathormona aumenta la eliminación renal de fosfatos, bajará, por tanto, la fosfatemia, y para que el producto de solubilidad no varíe, ha de subir la calcemia, de no aumentar en proporción la calciuria.

Las investigaciones de Tweedy y sus colaboradores, que analizan la acción de esta hormona en animales nefrectomizados (5), apoyan fuertemente esta doctrina. En estos animales falta la elevación del Ca plasmático, prueba de que aquella hormona es sobre el riñón donde desarrollaría su acción.

Se ha llegado a sostener que todos los trastornos de la tetania resultarían de la deficiente eliminación de fósforo por el riñón, y que la hormona paratiroidea sólo obraría sobre este órgano. Hasta las alteraciones de los huesos, que se producen en el hiperparatiroidismo o por la inyección de hormona paratiroidea serían mera consecuencia de la perturbación en la eliminación urinaria de los fosfatos. Salve, sin embargo, ha podido demostrar que la hormona paratiroidea tiene, además de la acción sobre el riñón, una acción directa sobre los huesos, y a esta opinión, que abre fuerte brecha en la doctrina del origen renal de la tetania, se han adherido varios autores, entre ellos los mismos Albright y Tweedy (6). Con todo, sigue dicha doctrina con tendencia a imperar en la explicación de la génesis de la tetania paratiropriva.

Las convulsiones de la tetania reciben una fácil explicación con la retención de P en la sangre. Es sabido, en efecto, desde hace tiempo, que las inyecciones de fosfato sódico tienen acción convulsionante (Starckestein (7), Binger (8), Elías (9) y Greenfield (10)). Para Binger sólo producirían convulsiones los fosfatos alcalinos o neutros, para Elías y Kornfeld también los ácidos.

Starckestein creía que la acción convulsionante de los fosfatos se debería a la precipitación que originarían del calcio de la sangre. Pero mucho antes, Falck (11) pensaba ya en una acción primaria de los fosfatos sobre el sistema nervioso, cuya excitabilidad aumentarían.

Con todo, son todavía muchos los autores que sostienen que

lo primitivo en la tetania no es el aumento del fósforo inorgánico del plasma, sino la disminución del Ca. Y el problema no está totalmente resuelto.

Nosotros hemos pensado, que acaso pudiera contribuir a esa solución el estudio del curso y cuantía de las variaciones del Ca y P en la tetania, comparando los resultados hallados con la presencia de los diversos síntomas que pueden ofrecer los animales paratiroidectomizados. La tetania paratiropiva adopta ordinariamente, es cierto, la forma llamada tetania convulsiva, pero puede ofrecer otras formas distintas; y sería interesante ver qué relaciones pueden existir entre las variaciones del Ca y P y la forma de manifestación de la tetania. Estas han sido las razones de nuestro trabajo.

Técnica

Como animal de experimentación hemos empleado exclusivamente el perro.

La anestesia que utilizamos para la extirpación de las paratiroides ha sido la inyección intramuscular de evipán sódico (0,10 g. por kilogramo de peso), que nos dió excelentes resultados. Al faltar este producto lo sustituimos por «Somnifene» Roche o «Somnilefa», con los mismos resultados.

Para extirpar las paratiroides hemos seguido con alguna pequeña modificación la técnica de Pfeiffer y Mayer descrita por Bomskov (12).

Se hace una incisión media de 3 cm. de longitud a partir del tiroides. Separamos luego los músculos esternohioideos hacia dentro y esternocleidomastoideos hacia afuera, llegando así fácilmente al paquete vasculo-nervioso. Buscamos entonces la arteria tiroidea superior, y a ese nivel aparece inmediatamente el lóbulo tiroides del lado correspondiente, envuelto en un tejido muy laxo y pegado a la tráquea, por debajo del cartílago tiroides.

Las paratiroides del polo superior, que en todos nuestros casos eran externas, se distinguen perfectamente bien por tener un color algo más fuerte que el tiroides y estar separadas por su cápsula propia. Reciben su vascularización de una ramita que procede de la tiroidea superior. Las paratiroides inferiores ocupan las más de las veces la parte interna o el borde anterior del lóbulo correspondiente y muchas veces resultan difíciles de encontrar; por otra parte, no siempre tienen esta posición, aunque es la más frecuente.

Sólo en uno de nuestros casos hemos hallado paratiroides supernumerarias. Se trataba de dos diminutos corpúsculos de tejido paratiroideo (como se comprobó por análisis histológico) que ocupaban el centro de la cara externa del lóbulo tiroideo correspondiente. En los demás casos no pudieron encontrarse esos órganos supernumerarios, aunque fueron buscados con detenimiento mediante cortes histológicos seriados del tiroides.

Hemos practicado alguna rara vez la *paratiroidectomía simple*, en la que extirpábamos con mucho cuidado las paratiroides superiores

ligando previamente por debajo de las mismas la arteriola correspondiente), y las inferiores, que no siempre conseguimos extirpar. Y las más veces realizamos la *paratiroidectomía total* o *tiro-paratiroidectomía*: es decir, la extirpación de ambos lóbulos tiroideos con las paratiroides anejas, ligando las arterias tiroideas superior e inferior además de las numerosas ramitas arteriales y venosas que rodean cada lóbulo. Siguiendo el criterio de la mayor parte de los investigadores (Bomskov, Asher, Collip, etc.), hemos preferido la tiro-paratiroidectomía a la paratiroidectomía simple en nuestros animales, por los fracasos que esta última produce en cuanto a la aparición de tetania aguda.

Para la *determinación del calcio* en la sangre nos hemos servido del método de Kramer y Tisdall (13), con las modificaciones de Clark y Collip (14), método bien conocido.

Como el calcio se halla en mucha mayor proporción en el plasma sanguíneo que en los hematíes, hay que determinarle en el plasma y no en la sangre total para evitar la influencia que sobre su valor puedan ejercer las posibles variaciones del número de hematíes.

Lo que cabe discutir es si es preferible usar suero o plasma citratado. Para Cameron y Moorhouse (15) y Stewart y Percival (16), los dos líquidos tendrían el mismo valor de calcio. Nosotros hemos hallado sólo un poco más alto el valor del calcio en el suero que en el del plasma citratado; por término medio 11,2 mg. y 10,9 mg., respectivamente.

Como para la determinación del calcio del plasma se requiere menos sangre que para la del suero, hemos preferido usar aquél siempre. Las diferencias entre dos determinaciones paralelas del calcio hechas en una misma muestra de sangre han alcanzado a lo sumo 1 mg. por 100 cc. En la mayoría de los casos hicimos dobles determinaciones, y es el valor medio de las mismas el que utilizamos. Un mismo animal normal puede ofrecer en distintos días valores del calcio del plasma algo diferentes; la diferencia no ha excedido, sin embargo, de 1,5 mg. por 100 cc.

Para la *determinación del fósforo inorgánico* del plasma, hemos empleado el método de Lohmann y Jendrassik, que es una modificación del de Fiske y Subbarow (17). Su fundamento consiste, como es sabido, en que el ácido fosfórico con el molibdato amónico en solución ácida, forma ácido fosfomolibdico, que en presencia de una sustancia reductora, el «eiconógeno» (ácido 2-1-6-aminonattosulfónico), que ha de ser purísimo y recrystalizado, da lugar a una solución coloidal de azul de molibdeno, cuya intensidad de color es proporcional a la cantidad de ácido fosfórico. Comparando en un colorímetro el color producido en el líquido problema con el de una solución patrón de fosfato monopotásico anhidro (preparado según Sörensen), puede calcularse el valor del fósforo, que expresamos en miligramos de fósforo por 100 cc. de plasma.

En todas las determinaciones hemos usado el plasma sanguíneo, haciendo en cada plasma triples determinaciones, de las que tomamos el valor medio.

Las diferencias entre dos determinaciones de un mismo plasma

pueden alcanzar a 0,7 mg. de fósforo por 100 cc. de plasma. Las diferencias entre los valores medios de P obtenidos en días diferentes en un mismo perro normal ha sido a lo más de 1,4 mg. de P por 100 cc. de plasma.

Experimentos

Empezaremos por señalar cuáles han sido los valores que para el Ca y el P inorgánico del plasma hemos hallado en los perros normales. En el cuadro I reproducimos los resultados de nuestras determinaciones. En él vemos que en los 37 perros de nuestros experimentos, el contenido medio en el calcio del

CUADRO I

Valores del fósforo inorgánico y del calcio del plasma sanguíneo en el perro normal.

PERRO N.º	P. INORG. mg. en 100 cc. de plasma	CALCIO mg. en 100 cc. de plasma	PERRO N.º	P. INORG. mg. en 100 cc. de plasma	CALCIO mg. en 100 cc. de plasma
19	2,7	9,5	16	4,9	9,3
23	2,7	9,8	44	4,9	9,4
24	3,0	10,4	3	5,0	12,5
38	3,1	10,0	13	5,0	12,3
20	3,1	11,0	22	5,0	13,0
26	3,2	10,9	2	5,2	10,5
33	3,4	9,4	4	5,2	9,3
35	3,4	7,5	5	5,2	10,6
18	3,5	10,3	11	5,2	13,0
42	3,5	7,8	29	5,2	13,0
37	3,6	7,5	6	5,3	12,5
17	3,8	11,3	25	5,5	?
12	3,8	11,5	31	6,6	11,3
34	4,0	7,5	A	—	10,9
15	4,0	10,5	B	—	10,5
39	4,2	12,0	C	—	10,7
32	4,3	10,6	D	—	10,6
21	4,4	12,7	E	—	10,0
43	4,4	8,8			

Valor medio de P. = 4,2 mg. $\sigma = \pm 1,0$ mg.

Valor medio de Ca. = 10,5 mg. $\sigma = \pm 1,5$ mg.

plasma sanguíneo es 10,5 mg. por 100 c.c. de plasma con una $\sigma = \pm 1,5$ mg. El valor medio del P inorgánico es 4,2 mg. por 100 cc. del plasma con $\sigma = \pm 1,0$ mg.

Puede verse en este cuadro que no hay una constante proporcionalidad entre los valores que en cada perro alcanzan el Ca y el P inorgánico del plasma ; pero sí existe una cierta relación entre la magnitud de esos valores. Calculando, efectivamente, los valores medios de esos cuerpos en los trece primeros perros del cuadro, en los que el P inorgánico era 4 mg. (variaba entre 2,7 y 3,8 mg. ambos inclusive), tenemos para el P inorgánico un valor de 3,3 mg. y para el Ca el de 8,8 mg. En cam-

bio, en los otros dieciocho perros en que determinamos tanto el calcio como el fósforo, y en los que el valor del P era igual o mayor que 4 mg. (variaba entre 4,0 y 6,6 mg.) hallamos para el P un valor medio de 4,9 y para el Ca de 11,3 mg. El valor de P en los perros del primer grupo es, pues, el 38 % del valor del calcio y el 43 % en los del segundo grupo, números bien semejantes.

En otros once perros normales, en los que Cabañas y Calderón determinaron en nuestro laboratorio con motivo de un trabajo aun no publicado, el fósforo y el calcio sanguíneo en perros, hallan para el calcio un valor medio de 8,5 mg. ($\sigma = \pm 2,8$) y para el P un valor de 3,7 mg. ($\sigma = \pm 1,0$). El P en estos perros es, pues, el 44 % del Ca, número coincidente con los valores obtenidos antes por nosotros. Señalemos que en la hidroxiapatita ($(\text{PO}_4)_6 \text{OH Ca}_{10}$) que es la sal predominante en el hueso, y con la que el plasma sanguíneo está en contacto constante, aunque indirecto, el P es el 46 % del Ca.

En la literatura se suele usar mucho el valor Ca/P para expresar la relación entre P y Ca. En el primer grupo de nuestros perros este valor es 2,7; y 2,3 tanto en nuestra segunda serie como en los casos de Cabañas y Calderón.

Conocidos ya los valores normales de nuestros perros, vamos a estudiar las alteraciones que en ellas se producen a consecuencia de la paratiroidectomía.

Hemos extirpado las glándulas paratiroides a 33 perros. De ellos, 28 padecieron tetania en algunas de sus formas.

La forma más frecuentemente observada por nosotros ha sido la *tetania convulsiva*, o tetania aguda, propiamente dicha, que sufrieron 16 de nuestros perros. Otros cuatro presentaron un trastorno caracterizado por *hipertonía sin convulsiones*. En tres la tetania adoptó la *forma respiratoria*; en dos la *forma digestiva*; y en otros tres se observó una *astenia grave* como manifestación de la insuficiencia paratiroidea.

Otros cinco de los perros paratiroidectomizados no revelaron síntoma alguno de tetania a excepción de las alteraciones de la sangre que hemos de señalar.

Daremos cuenta sucesivamente de las variaciones de la calcemia y fosforemia halladas en estas distintas formas de tetania.

A. TETANIA CONVULSIVA

Sin intentar describir este síndrome, bien conocido de todos, creemos conveniente señalar aquí algunos hechos que hemos podido recoger en nuestras observaciones y ofrecen algún interés.

En nuestros perros los accesos convulsivos aparecen antes de las 48 horas de la tiroparatiroidectomía sólo en dos animales ; con mucha frecuencia se inician el tercer día y alguna vez el cuarto o el sexto. En general los ataques empezaron tanto más precozmente cuanto más joven era el animal. También aumentó la intensidad de los ataques, en razón inversa de la edad.

En el *período preconvulsivo*, a parte de los fenómenos bien conocidos de hipertonía e hiperexcitabilidad motora y de la aparición de contracciones fibrilares — contracciones que por cierto hemos visto faltaban en bastante casos —, observamos con gran frecuencia el siguiente trastorno, que no hemos visto descrito en la literatura : el animal, al principio, lejos de presentar la hipertonía que luego ha de sufrir, acusa marcada hipotonía en sus extremidades y una ataxia que se revela por la marcha vacilante del animal ; para no caerse busca el perro puntos de apoyo en las paredes o en los muebles de la habitación, y de no encontrarlos se va de repente al suelo.

Respecto al ataque convulsivo queremos señalar que nunca alcanza intensidades, ni parecidas, a las que hemos visto producirse en perros tratados por la terapéutica convulsionante (cardiazol, electro-choque, etc.). La micción y defecación involuntarias que los autores señalan como acompañantes típicos del ataque convulsivo, sólo excepcionalmente las hemos observado en nuestros perros. En las convulsiones por el cardiazol, por el contrario, las hemos hallado constantemente.

Precediendo al ataque o durante él, hemos encontrado, como todos los autores, una rápida polipnea. La respiración del animal es, además, laboriosa y jadeante, y va acompañada de una contracción tónica de los músculos respiratorios ; el laringoespasma es muy frecuente.

Pensando que pudiera existir en estos momentos una contracción tónica de los músculos bronquiales, intentamos aliviar al animal mediante la administración de medicamentos de los que obran suprimiendo ese espasmo (adrenalina, efedrina, atropina) sin resultado alguno. En cambio, la inyección endovenosa de 20-30 c.c. de una solución de gluconato o cloruro cálcico al 10 %, hacía cesar rápidamente todos los trastornos respiratorios.

De los 16 perros que tuvieron tetania convulsiva, mueren 10 en pleno ataque de convulsiones. Muere otro accidentalmente n.º 38), y otros dos (n.ºs 37 y 32) hubieron de ser sacrificados por motivos ajenos a nuestros experimentos ; es verosímil que de haber sobrevivido más hubieran sucumbido también a la tetania. Sólo tres se salvaron (n.ºs 17 bis, 23 y 24), gracias a un tratamiento de gluconato cálcico y vitamina D o A.T.10.

A más de estos tres últimos perros, tratamos otros ocho (n.^{os} 18, 20, 31, 32, 33, 37, 42 y 43) con gluconato cálcico sólo, en la forma que indicaremos en otro trabajo.

Todos nuestros perros afectos de tetania convulsiva experimentan después de la paratiroidectomía una disminución del calcio plasmático, y salvo uno de ellos, todos también acusan un aumento del P inorgánico del plasma.

La cuantía de estas alteraciones y el curso que siguen en los diversos días de observación, difieren mucho en los diversos perros. Con objeto de exponer con algo más de claridad los datos recogidos, estudiaremos primeramente, por separado, las variaciones máximas que en cada uno de los perros alcanzan la calcemia y la fosforemia — es decir, la cifra mínima de Ca y la máxima de P inorgánico recogida en cada animal — que compararemos con los cifras de Ca y de P halladas antes de la paratiroidectomía. Después estudiaremos el curso seguido por la calcemia y la fosforemia de cada perro en los distintos días que fueron examinadas.

a) *Variaciones máximas individuales del Ca y P.* — El cuadro II reproduce las variaciones que han sufrido nuestros perros paratiroidectomizados, reunidas con arreglo a los diversos síndromes tetánicos, que presentaron.

Con objeto de ver si había alguna diferencia en estas variaciones entre los perros con tetania convulsiva poco intensa y aquellos que la aquejaban intensa, hemos agrupado los perros de tetania convulsiva en dos series, atendiendo a la intensidad del síndrome. Pero advertiremos que la mayor o menor intensidad de la tetania acaso fuese sólo aparente; por ejemplo: un perro con tetania poco fuerte (el n.^o 25) murió en un ataque, a pesar de ser éste poco intenso.

No hemos hecho distinción en el cuadro entre los perros de tetania convulsiva tratados con calcio y los no tratados. Como ahora hemos de ver, la administración de la sal cálcica no parece haber influido de modo apreciable, ni en los valores máximos de P, ni en los mínimos de Ca.

Vemos en el cuadro, que por término medio baja el calcio en los perros con tetania poco intensa de 9,3 a 4,6 (un 50 % del valor inicial); y en los de tetania intensa de 10,4 a 4,6 mg. (un 56 %). La diferencia es, pues, pequeña. El P sube en los perros primeros de 4,0 a 7,5 mg. (88 % del valor inicial); y en los segundos de 4,1 a 8,0 mg. (95 %), es decir, casi el mismo valor.

En vista de la pequeña diferencia de los valores medios del Ca y de los del P, en las dos series, podemos hallar las medias

CUADRO II

Variaciones máximas del calcio y fósforo inorgánico del plasma en diversos síndromes tetánicos.

SÍNDROME	PERRO N.º	VALORES DEL Ca. DEL PLASMA mg. por 100 cc.		VALORES DEL P DEL PLASMA mg. por 100 cc.	
		Normal	Mínimo	Normal	Máximo
SIN SINTOMAS	3	12,5	10,6	5,0	5,4
	4	9,3	8,6	5,2	5,0
	36	12,5	7,8	5,3	7,6
	13	12,3	9,0	5,0	5,2
	34	7,5	7,2	4,0	4,3
	Valores medios	10,8	8,7	4,9	5,5
TETANIA CONVULSIVA POCO INTENSA	23	9,8	6,1	2,7	6,0
	25	—	5,5	5,5	5,6
	32	10,6	4,0	4,3	8,5
	37	7,5	2,9	3,6	9,7
	Valores medios	9,3	4,6	4,0	7,5
TETANIA CONVULSIVA INTENSA	5	10,6	5,2	5,2	10,8
	17	11,3	6,0	3,8	5,6
	17 bis	—	5,2	—	7,5
	18	10,3	3,5	3,5	9,2
	20	11,0	3,7	3,1	11,5
	24	10,4	5,1	3,0	5,5
	29	13,0	5,0	5,2	7,5
	31	11,3	4,3	6,6	11,2
	33	9,4	4,8	3,4	5,1
	38	10,0	4,2	3,1	6,7
	42	7,8	4,1	3,5	7,8
	43	8,8	3,8	4,4	7,6
	Valores medios	10,4	4,6	4,1	8,0
HIPERTONIA SIN CONVULSIONES	16	9,3	7,7	4,9	4,6
	19	9,5	6,0	2,7	7,3
	21	12,7	6,2	4,4	4,8
	39	12,0	5,8	4,2	6,8
	Valores medios	10,8	6,4	4,1	5,8
FORMA RESPIRATORIA	12	11,5	5,8	3,8	5,3
	26	10,9	5,2	3,2	5,6
	44	9,4	6,4	4,9	7,1
	Valores medios	10,2	5,6	4,0	6,0
FORMA DIGESTIVA	2	10,5	5,5	5,2	8,0
	15	10,5	3,5	4,0	8,5
	Valores medios	10,5	4,5	4,6	8,3
ASTENIA GRAVE, SIN CONVULSIONES	11	13,0	5,9	5,2	9,5
	22	13,0	7,3	5,0	3,6
	35	7,5	3,9	3,4	4,6
	Valores medios	11,1	5,7	4,5	5,9

de las cifras de todos los perros de tetania convulsiva ; y decir que en ésta, intensa o poco intensa, el Ca baja por término medio de 10,0 a 4,6 mg. (un 54 % del valor inicial) y el P sube de 4,1 a 7,9 (un 93 %).

Los descensos máximos del Ca no difieren mucho en los diversos perros afectos de tetania convulsiva. Exceptuado el perro 23 que muestra un descenso del 38 %, los demás tienen descensos que varían entre 47 y 66 % (cuatro perros con 47-51 % y nueve con 57-66).

El P, en cambio, presenta grandes variaciones, un perro, el 25, que precisamente muere de la tetania, no presenta aumento de este cuerpo, el n.º 18 tiene un aumento del 263 % y el n.º 20 de 370 %. De los restantes animales, tres aumentan el P del plasma entre 44 y 50 %, tres 69, 83 y 98 %, y siete entre 103 y 179 %. Predomina, pues, el número de animales con grandes elevaciones de P.

El que alguno de nuestros perros hayan sido tratados con sales de calcio no ha influido en los valores medios de las máximas variaciones de su Ca y P. Calculando efectivamente por separado la disminución del Ca en los perros tratados y en los no tratados, hallamos un mismo número medio.

El aumento de P resulta mucho menor en los que *no tuvieron* tratamiento: un 64 % contra un 115 % en los otros. Tres perros sin tratar tienen un aumento de P < 50 %, y dos > 100 %; en ninguno de los sometidos a tratamiento es < 50 % el aumento del P, y en cinco es > 100 %. Estas diferencias han sido, pues, puramente casuales, y ello justifica el que hayamos englobado para su estudio, en un solo grupo, a todos los perros de tetania convulsiva.

b) *Curso de la calcemia y de la fosforemia.* — Examinadas las máximas variaciones que han sufrido el Ca y el P en esta forma de tetania, vamos a ver ahora el curso seguido por estas alteraciones durante los días que cada perro pudo ser estudiado. En las gráficas 1.^a, 2.^a y 3.^a reproducimos los datos recogidos. Los perros de tetania convulsiva intensa han sido repartidos en las gráficas 1 y 2 con objeto de hacer algo más visibles los resultados.

Según puede verse, los perros que curan (17 bis, gráfica 1.^a) ; y 23, gráfica 3) presentan después de la paratiroidectomía un descenso del Ca ; éste sube luego hasta alcanzar valores altos (1).

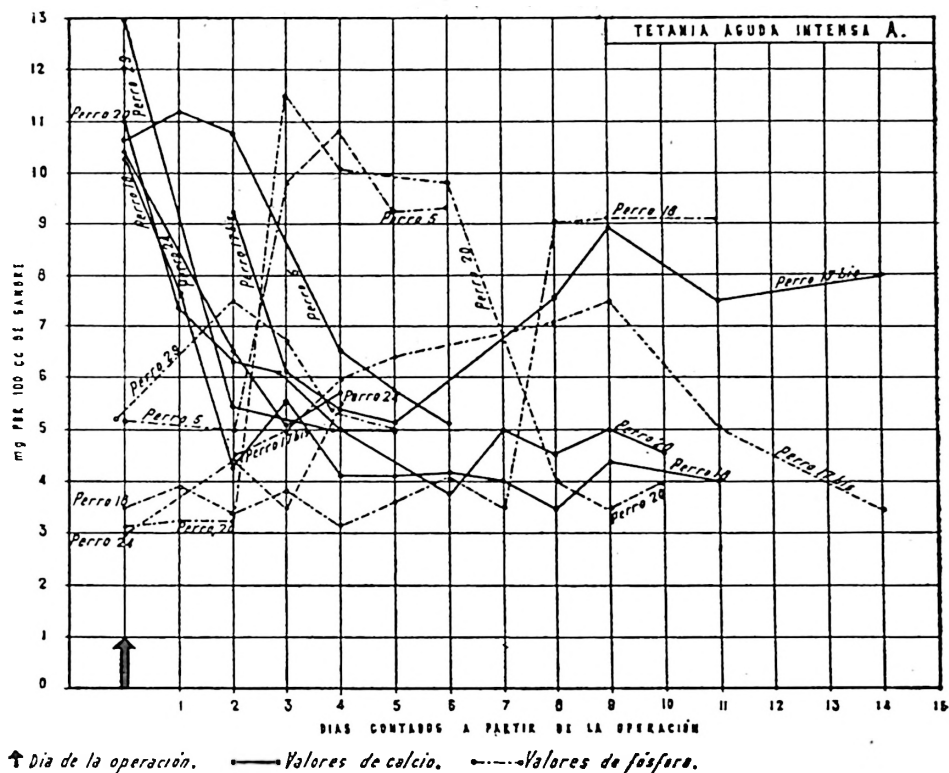
También el perro 37 muestra una elevación del Ca, pequeña, el último día en que pudo ser explorado.

Todos los demás perros sufren un descenso del calcio hasta

(1) El perro 24 (gráfica 1.^a) otro de los que curaron, sólo figura en la gráfica hasta el cuarto día. El Ca en este perro llegó a subir a 8 mg. el día 13 después de la operación.

GRAFICA 1.º

Curso de los valores del calcio y fósforo inorgánico del plasma en la tetania convulsiva.



↑ Día de la operación. — Valores de calcio. - - - - - Valores de fósforo.

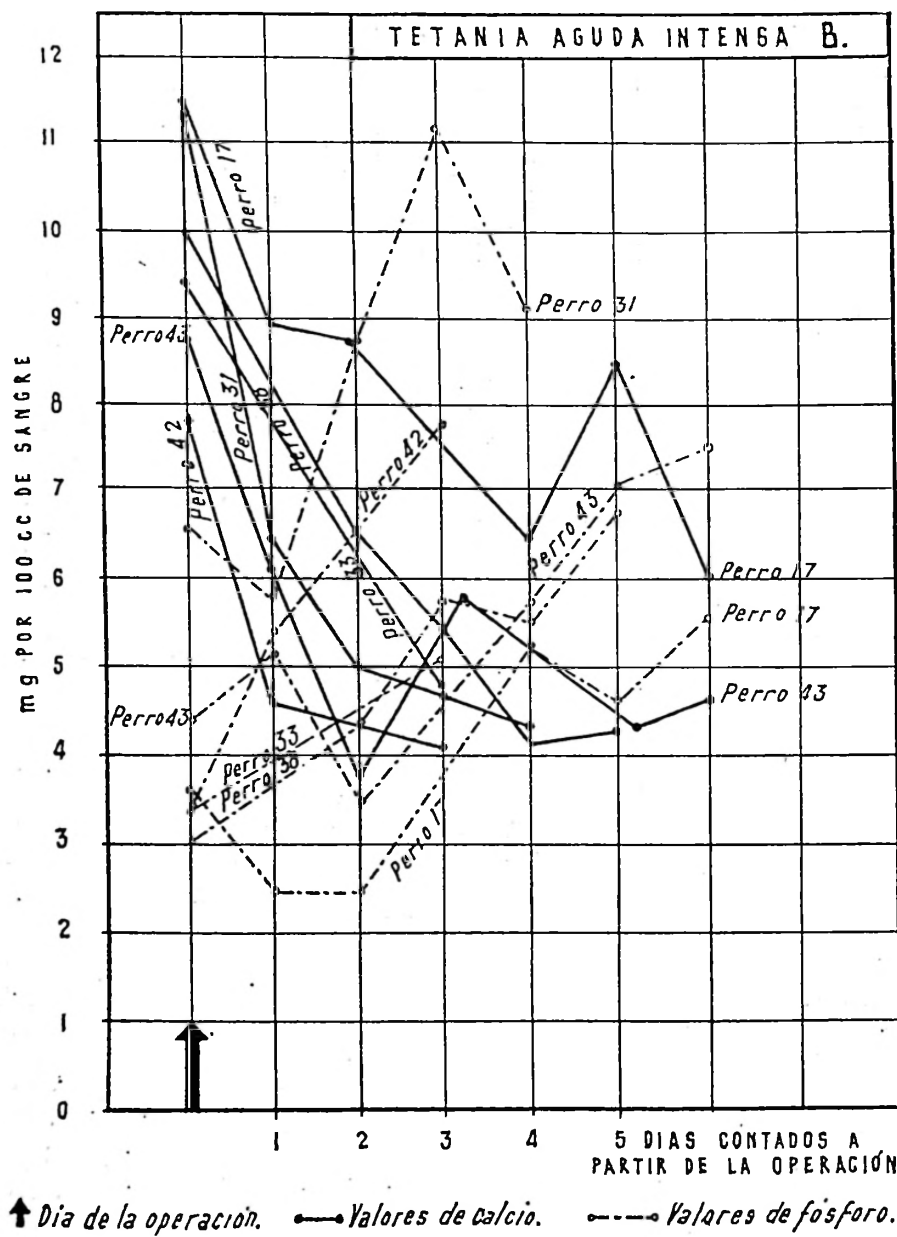
el final de la observación. Los perros 18 y 20 (gráfica 1.^a), 43 y 17 (gráfica 2.^a), presentan algún día un ligero aumento de Ca sobre las cifras del día anterior, pero este aumento es pasajero, volviendo a bajar enseguida. En los otros el descenso del Ca se hace sin interrupción, llegando a cifras muy bajas.

El comportamiento del curso del P varía mucho, en cambio, en los diversos perros con tetania convulsiva. Todos ellos presentan un aumento del P inorgánico del plasma tras la paratiroidectomía; pero es muy variable la altura a que el P sube, como ya dijimos, y el día en que se alcanza el máximo. El perro 29 llega al máximo el segundo día después del de la operación; los perros 20, 31, 33 y 42 tienen su máximo el día tercero; el número 5 le tiene el cuarto día; el 37, 38 y 43 el quinto; el 17 y 25 el sexto; el 32 el séptimo; y el 18 el noveno (1).

(1) El 17 bis, el 23 y el 24 curaron por tratamiento. No nos interesa, pues aquí, el día en que tuvieron la máxima cantidad de fósforo inorgánico.

GRAFICA 2.^o

Curso de los valores del calcio y fósforo inorgánico del plasma en la tetania convulsiva (continuación)

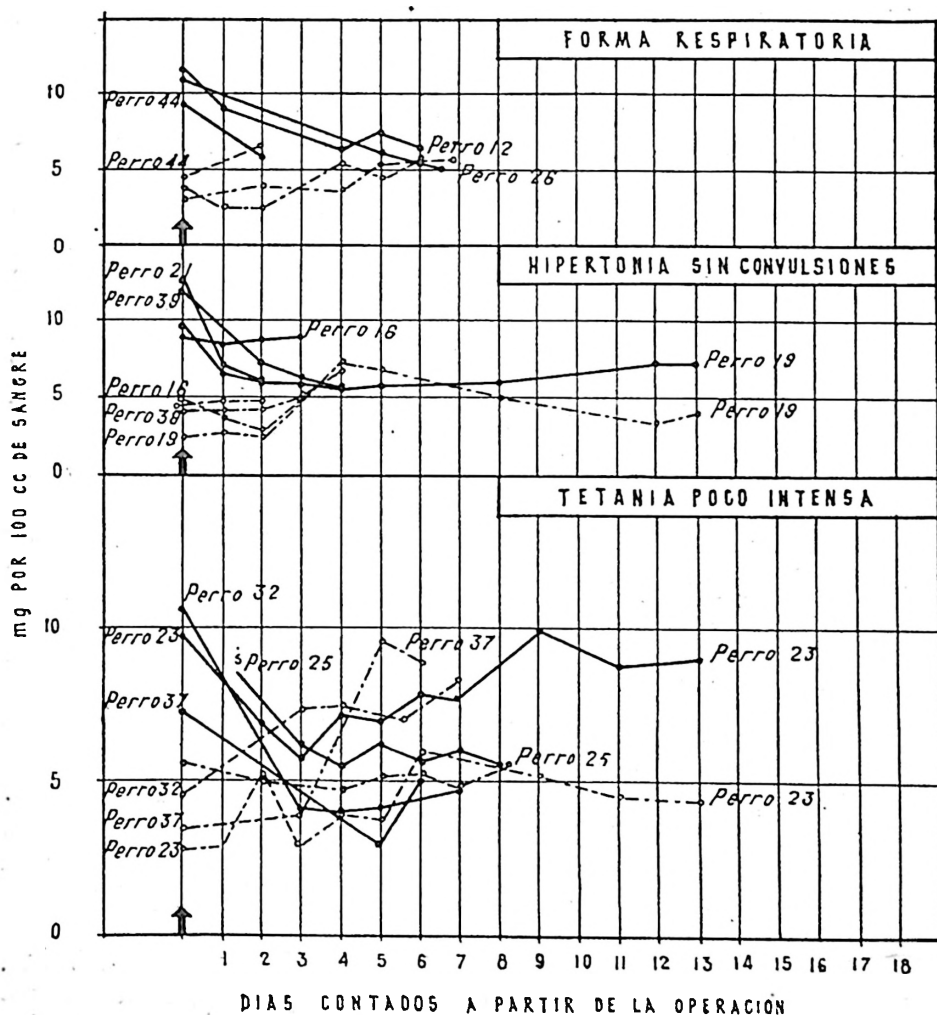


En unos casos, como hemos de notar, sube el P hasta el día de la muerte, o al menos sostiene este cuerpo hasta ese día su valor máximo; pero algunos animales no mueren con el máximo de P, sino con un valor menor.

También es variable la rapidez con que el P asciende en cada perro (3).

GRAFICA 3.º

Curso de los valores del calcio y fósforo inorgánico del plasma en diversas formas no convulsivas de tetania.



↑ Día de la operación. —•— Valores de calcio. - - - - - Valores de fósforo.

(3) En algunas de estas variaciones del curso de la fosforemia en cada perro, si puede haber influido al que algunos de los animales fueron tratados con una sal de calcio; en la segunda parte de este trabajo hablaremos de ello.

Tanto el curso seguido por la calcemia y fosforemia, como las variaciones máximas que estas sufren, nos hacen ver que la disminución del Ca ofrece una uniformidad en los distintos perros de tetania convulsiva que contrasta con la variabilidad de los aumentos del P. Y nos permite afirmar que no hay paralelismo riguroso entre ambos trastornos.

No es, pues, posible que exista entre ellos esa relación directa de causalidad, mera consecuencia de un simple fenómeno físico-químico, que recordábamos admiten hoy acaso la mayoría de los autores. Y aparece además como muy verosímil que el trastorno más uniforme, el del Ca, sea más esencial en la tetania convulsiva, que el más variable aumento del P.

c) *Relación entre las alteraciones del Ca y P y la producción de convulsiones.* — Creemos interesante estudiar ahora qué relación pueden guardar estas alteraciones con las convulsiones de la tetania.

Para ello hemos formado con nuestros datos el cuadro número III en el que figuran las cantidades de esos cuerpos antes de la operación, al iniciarse la tetania convulsiva (antes de aparecer las convulsiones), en el momento de un fuerte ataque, y antes — lo más cerca posible — de la muerte por tetania. En los perros 5 y 18 se hizo la determinación del Ca y P pocos instantes antes de que el animal muriese. En los restantes se realizó entre una y doce horas antes de la muerte.

Vemos en el cuadro, que baja el Ca y sube el P a medida que va progresando la tetania.

Desde antes de la operación hasta el momento de iniciarse la tetania, es decir, cuando hay hipertonia y no hay convulsiones, el Ca ha bajado por término medio en nuestros perros de 10,0 a 7,5, es decir, un 25 % del valor inicial. El P apenas ha aumentado: de 4,0 a 4,4 (un 10 %); y el Ca/P baja de 2,5 a 1,7 (un 32 %).

Al aparecer las convulsiones ha disminuído más el Ca, que llega a 5,2 mg. (disminuye el 48 % del valor inicial). Más ha variado el P, que ha aumentado el 70 %, puesto que hay 6,8 mg.

El Ca/P es 0,8, lo que implica una disminución de un 68 %.

La diferencia entre las cantidades de P que existen en la tetania, antes de las convulsiones y al empezar ésta es, pues, según vemos, muy considerable.

Podríamos, pues, pensar que las convulsiones son debidas, al menos en parte, a este gran aumento de P que observamos.

No es así, sin embargo. En cuatro de los perros examinados (17 bis, 18, 25 y 32) el P no sufre alteración al iniciarse los ataques convulsivos. Por otra parte hay perros en los que el P ha subido y no hay ataques: el n.º 32 sube de 4,3 a 7,3 mg.

CUADRO III

Valores del calcio y del fósforo inorgánico del plasma en distintos momentos de la tetania convulsiva.

PERRO N.º		Antes de la operación. mg. por 100 c.c. de plasma	Al iniciarse la hipertonía. mg. por 100 c.c. de plasma	Al iniciarse las convulsio- nes. mg. por 100 c.c. del plasma	Poco antes de morir. mg. por 100 c.c. de plasma
5	Calcio Fósforo	10,6 5,2	10,8 5,0	6,6 10,8	5,2 9,3
17	Calcio Fósforo	11,3 3,8	8,6 2,4	6,7 5,6	6,0 5,6
17 bis	Calcio Fósforo	— —	9,2 4,5	6,1 5,0	Curado
18	Calcio Fósforo	10,3 3,5	7,7 3,9	4,3 3,4	4,0 9,1
20	Calcio Fósforo	11,0 3,1	6,3 3,3	3,8 9,8	4,6 3,9
23	Calcio Fósforo	9,8 2,7	8,4 2,9	6,1 5,2	Curado
24	Calcio Fósforo	10,4 3,0	— —	6,5 4,4	Curado
25	Calcio Fósforo	— 5,5	7,6 5,0	5,5 4,8	5,6 5,6
29	Calcio Fósforo	13,0 5,2	— —	5,5 7,6	5,0 5,7
31	Calcio Fósforo	11,3 6,6	8,7 5,0	4,7 11,2	4,3 9,1
32	Calcio Fósforo	10,6 4,3	4,2 7,5	4,0 7,6	Se sacrificó
33	Calcio Fósforo	9,4 3,4	— —	— —	4,8 5,1
37	Calcio Fósforo	7,5 3,6	4,6 4,0	2,9 9,7	Se sacrificó
38	Calcio Fósforo	10,0 3,1	6,6 4,4	4,3 5,9	Muere acci- dentalmente
42	Calcio Fósforo	7,8 3,5	— —	4,6 5,4	4,1 7,8
43	Calcio Fósforo	8,8 4,4	— —	6,1 5,2	4,6 7,6
Valores medios	Calcio Fósforo Ca/P	10,0 4,0 2,5	7,5 4,4 1,7	5,2 6,8 0,8	4,8 6,9 0,7

sin tenerlos; el n.º 20 no tiene convulsiones los días 3, 4 y 5 después de la operación, y su P alcanza esos días valores de 11,5 y 10,1 mg. (gráfica 1.^a). Cuando aparecen los ataques, el n.º 32 no ha variado la cantidad de P de su plasma, el n.º 20 tiene 9,8 mg. de P, cifra menor que cuando no existían.

Tampoco es necesario, para que se padezca convulsiones, que el P haya alcanzado determinada cifra. De 15 perros con convulsiones hay siete con $P < 5,9$ mg. Pero en otros ocho los valores son menores, y aun hay tres animales (n.ºs 20, 24 y 29) que sufren ataques con 3,4 mg., 4,4 mg. y 4,8 mg. respectivamente. Por otra parte, el perro 32 con 7,5 mg. no las padeció.

De todos modos resulta indudable el hecho de que la mayoría de nuestros perros sufren un importante aumento del P, que coincide con la iniciación de las convulsiones.

Podría suceder que esa coincidencia se debiera a que el aumento del P fuera, no la causa, sino el resultado de las convulsiones. Es sabido, en efecto, que el ejercicio muscular va acompañado de un aumento del P inorgánico del suero (18). Nada, pues, más natural que contracciones como las convulsiones, mucho más intensas que las del ejercicio, ocasionaran un aumento del P del plasma.

En experimentos, aun no publicados, no hemos logrado, sin embargo, encontrar elevaciones del P del plasma del perro tras de las fuertes convulsiones que le producíamos con electrochoque (1). Y estas convulsiones, según nuestra experiencia, son mucho más intensas que las tetánicas.

Pudiera con todo existir una elevación del P del plasma debida a las convulsiones tetánicas aunque no se halle en esas otras. En la tetania paratiropiva existe efectivamente, como sabemos, una marcada disminución de la eliminación renal del P. Un aumento del aporte de P a la sangre consecutivo a las convulsiones del electrochoque podría ser compensado por una mayor eliminación renal y no habría hiperfosforemia. Esta compensación no podría hacerse en la tetania paratiropiva, por la defectuosa eliminación renal y de ahí el aumento del P observado.

Si esto fuese cierto, en la tetania convulsiva, tendría, pues, la hiperfosforemia un doble origen. Se debería, en parte, simplemente a la falta de eliminación renal de los fosfatos, que es la opinión hoy reinante entre los autores; pero en parte también al aumento del paso de fosfatos a la sangre, que las convulsiones producirían.

(1) Las convulsiones producidas con cardiazol ocasionan en algunos perros, según experimentos que hemos realizado, un aumento del P sanguíneo bastante considerable: de 3,8 mg. a 7,1 mg. en un perro, de 4,9 a 8,4 mg. en otro. Pero en otros perros no se produjo aumento aun cuando las convulsiones sufridas por ellos fueran tan intensas como las de estos otros.

Con esta doble génesis de la hiperfosforemia tetánica no sería difícil explicar las divergencias tan marcadas que hemos hallado en los distintos perros con tetania convulsiva.

El calcio del plasma sufre, como hemos dicho, una disminución al tiempo de iniciarse las convulsiones de la tetania. Esta disminución se presenta en todos los perros excepto en el 32, donde el Ca no varió (tampoco lo hizo el P) cuando se produjeron los ataques convulsivos. El descenso del Ca es bastante semejante en los distintos perros: varía de 38 a 62 %. Parece, pues, indudable que esta disminución ha de jugar en la génesis de las convulsiones un mayor papel que el aumento del P, a pesar de que el valor medio de este aumento es mayor que el de aquella disminución.

Con todo, tampoco parece influir directamente la disminución de Ca. Sería necesario que el Ca disminuya, pero no que la disminución alcance un determinado grado. El perro 37 no tiene convulsiones a pesar de haber disminuído su Ca un 39 %; ni las tiene el n.º 20 con una del 43 %; ni el 32 con una de 60 %. En cambio, sufren convulsiones los perros 5, 17 y 23 con disminuciones de 38-40 %.

Las cifras absolutas del Ca tampoco tienen especial importancia. De 15 perros, aparecen las convulsiones en 9 con cifras de Ca igual o menor que 5,5 mg. y en 6 con valores > 6 y $< 6,8$ mg. Pero hay dos casos en los que el Ca era 4,6 (perro n.º 37) y 4,2 mg. (n.º 36), sin que hubiese ataques.

Cabría acaso pensar que lo decisivo para la aparición de convulsiones en los distintos perros fuese la existencia de una cierta relación entre el Ca y el P. Con tal que esta relación alcanzara un valor determinado, lo mismo daría que se debiese a que el Ca bajara o a que el P subiera; con valores altos de Ca podría haber convulsiones siempre que fuesen acompañadas de valores de P muy elevados; y viceversa, valores bajos de P podrían desencadenar convulsiones si el Ca fuese excesivamente bajo. Recordemos, efectivamente, que la excitabilidad neuromuscular aumenta con el déficit de Ca en la sangre. Y que también obraría de este modo, según señalábamos al principio sostenía Falck, el aumento del P inorgánico.

Nuestras observaciones no apoyan esta hipótesis. Primeramente hemos hallado, en efecto, que el Ca/P en los distintos perros no tiene el mismo valor, sino que varía extraordinariamente (de 1,5 a 0,3). Además, hemos visto que los perros que tienen valores más altos de Ca en el momento de los ataques, son los que tienen valores más bajos de P. Y viceversa los valores más altos de P van acompañados de los valores más bajos

de Ca. Los cocientes Ca/P, pues, son mayores en los perros con cifras bajas de P, que en aquellas con cifras altas.

Ocho de nuestro perros tienen $P < 5,9$ mg. y su Ca/P es igual o mayor que 0,9 (varía de 0,9 a 1,5 según los casos). De estos perros, seis poseen Ca igual o menor que 5,5 mg.

Otros siete perros acusaban $P > 5,9$ mg. y tenían Ca/P $< 0,9$ (de 0,3 a 0,7) (1); el Ca era $< 5,5$ mg. en seis de los mismos.

Sólo en dos animales hemos encontrado, al iniciarse los ataques, valores bajos de P acompañados de cifras también bajas de Ca; y en otro hallamos a la vez valores altos de Ca y de P. Los perros números 18 y 42 tienen valores de Ca $< 5,5$ mg. (4,3 y 4,6) y $P < 5,9$ mg. (3,4 y 5,4); su Ca/P era igual o mayor que 0,9 (1,3 y 0,9). El núm. 5 presenta un valor de Ca $> 5,5$ (6,6 mg.) y el $P > 5,9$ (10,8 mg.); el Ca/P es $< 0,9$ (0,6). Las variaciones del Ca de estos tres perros no son suficientes para compensar la influencia del P sobre el valor del Ca/P y también en estos tres animales el $P > 5,9$ va acompañado como en los otros de un Ca/P $< 0,9$; y el $P < 5,9$ de un Ca/P igual o mayor que 0,9.

d) *Relación entre las alteraciones del Ca y P y la muerte.* — Veamos ahora qué variaciones sufren el Ca y el P al morir el animal. El Ca sufre una nueva disminución, pero es bien pequeña: al iniciarse los ataques había bajado el Ca por término medio un 48 % del valor inicial y al morir un 52 %. Los valores individuales difieren poco en los distintos casos.

En cambio, las variaciones del P son muy diversas. En cuatro perros aumenta el P desde el momento de iniciarse los ataques hasta el de la muerte, un 15, 55, 69 y 160 % del valor inicial, en uno no varía, y en tres disminuye un 14, 32 y 37 %. En el perro 20 llega a disminuir el P un 190 % desde el principio de las convulsiones hasta la muerte, pero este descenso parece haber sido debido a que este perro fué tratado con gluconato cálcico y ATIO.

De estos valores realmente sólo corresponden al momento de la muerte los de los perros 5 y 18, los demás se determinaron en sangre, tomada unas pocas horas antes de morir. Podría pensarse que esas diferencias del P fueron debidas al distinto tiempo en que se tomó la sangre. Esto no es así. El perro 18 muestra realmente el mayor aumento observado (160 %), pero el número 5 ofrece al morir un descenso de 15 % de su P.

(1) Como los Ca/P preparatorios varían bastante en los distintos perros (de 1,7 a 3,6 en los de tetania convulsiva) hemos calculado las disminuciones por 100, que del Ca/P preparatorio ha sufrido en el momento de empezar los ataques. También encontramos que las mayores disminuciones del Ca/P preoperatorio coinciden con los mayores valores de P: es decir, que los Ca/P postoperatorios son menores en estos casos. En los perros con $P \geq 5,9$, el Ca/P disminuye un 79 % (de 70 a 89 %); y en los casos de $P < 5,9$ mg. sólo 57 % (de 40 a 67 %).

Señalaremos, para terminar, las cifras absolutas de Ca y P que al morir tenían los perros.

El Ca en este momento se sostuvo en un perro en 6 mg. y otro en 5,6, en los demás varió entre 4,0 y 5,2 mg. (en 6 era igual o menor que 4,8).

Estos bajos valores del Ca no son la causa de la muerte de los animales. El perro 18 (gráfica 1), por ej., tiene desde el día cuarto hasta el once cifras de Ca de unos 4 mg. y el día de su muerte no es el de su mayor hipocalcemia. Los perros 32 y 37, que no murieron de tetania alcanzaron valores de 5 mg. El 38 tenía 4 mg. de Ca antes de ponerle la inyección de fosfatos, que le mató.

El contenido en P del plasma en el momento de la muerte varía mucho en los diversos perros. De los animales que mueren espontáneamente de tetania, tiene el perro n.º 5 al morir 9,3 mg. de P; 9,1 mg. el 18 y el 31; 7,6 el 43; 7,8 el 42; de 5,1 a 5,7 mg. el 17, 29 y 33; y 3,9 el perro 20, pero este animal, como hemos dicho, había sido tratado con ATIO y calcio, aunque el tratamiento no le impidió morir en un ataque tetánico.

Los perros 25 y 38 mueren de tetania tras una inyección continua intravenosa de fosfatos, que hizo subir el P de su plasma a 20,8 y 9,4 mgs. respectivamente.

No existe, pues, una cifra de fosforemia que podamos considerar como incompatible con la vida del animal.

Es más, si bien hay perros que mueren en el momento de alcanzar su cifra máxima de P (n.ºs 17, 25, 33, 42 y 43), otros mueren días más tarde: los números 5, 20, 29 y 31, después de haber bajado la fosforemia; y el número 18 muere con la misma fosforemia máxima que había tenido dos días antes.

En suma, creemos poder decir, que ni las variaciones del Ca ni las del P han sido la causa directa de la muerte de nuestros perros afectados de tetania convulsiva.

B. TETANIA NO CONVULSIVA

Bajo este epígrafe estudiaremos los casos que hemos podido observar de hipertonía sin convulsiones: tetania respiratoria, diarrea hemorrágica, astenia grave y aquellos que no presentaron síntomas clínicos.

a) *Hipertonía sin convulsiones* (gráfica 3.^a). — Hemos reunido en este grupo cuatro perros en los que sólo apreciamos hipertonía muscular; ni tuvieron convulsiones, ni fenómenos respiratorios morbosos. La hipertonía se presentó al segundo día después de la operación y era más marcada en los músculos abductores y extensores. Leve la de los perros 16 y 19, fué muy intensa la sufrida por los perros números 21 y 36.

El perro 19, que fué observado largo tiempo, llegó a curar espontáneamente de su trastorno. Los perros 16 y 39 hubieron de ser sacrificados al 3.º y 4.º día de la operación por causas independientes de la experimentación, y el número 21 apareció muerto al tercer día. Es posible, pues, que estos tres últimos perros no padecieran hipertonía pura, sino tetania convulsiva en el período preconvulsivo.

Bajó el Ca en el perro 19, hasta alcanzar 6 mg. (un 37 % del valor inicial); el P en cambio subió fuertemente, hasta llegar a 7,3 mg. (un 170 %).

Aumento del P, si bien menor (un 60 %) y un mayor descenso del Ca (un 52 %) mostró el perro 39. En los otros dos perros no sube, en cambio, el P. El Ca baja en uno de ellos (número 21) un 51 % y en otro (núm. 16) un 17 %.

Parece, pues, que la hipertonía no es condicionada por el aumento del P, que puede faltar, sino por la disminución del Ca.

Merece también señalarse el hecho de no haber tenido convulsiones los perros 19 y 39 a pesar de haber sufrido una elevación del fósforo del plasma; sobre todo el último que presentó uno de los mayores aumentos que hemos registrado. Precisamente este último es el que cura espontáneamente.

Es una nueva prueba de que no es el contenido en P un factor esencial en la génesis de las convulsiones.

Las cifras medias de estos cuatro perros apenas tienen algún valor dadas las divergencias entre las cifras individuales. La calcemia baja en ellos por término medio un 41 % del valor inicial (de 10,8 a 6,4 mg.); la fosforemia aumenta un 41 % (de 4,1 a 5,8 mg.).

Hemos observado otros once perros en los que sólo existía una hipertonía. Son aquellos casos de tetania convulsiva de que antes hablamos, que fueron examinados antes de presentarse los ataques convulsivos. Como dijimos el Ca baja en ellos un 25 % y el P sube un 10 %.

También vemos en estos perros que el aumento del P no juega ningún papel en la génesis de la hipertonía. Sólo en el perro 32 coincide la aparición de ésta con una subida del P.

En el perro 20 hemos hallado asimismo cifras altas de P con sólo hipertonía: hasta 11,5 mg. Más antes, había ya padecido hipertonía cuando sólo tenía 3,3 mg. de P.

Todos los demás animales de este grupo no varían su contenido de P del plasma al aparecer la hipertonía, o hasta muestran una pequeña disminución del mismo.

Los valores medios de las variaciones de Ca y P, que señalamos, eran algo diferentes, como podemos ver, en los perros con hipertonía pura y en los de tetania convulsiva sin convul-

siones: la disminución de Ca y el aumento de P son mayores en los primeros que en los últimos.

Esta diferencia es bien natural. En los perros de tetania convulsiva los valores dados son media de las variaciones de Ca y P que los animales presentan al iniciarse la hipertoniá, y en los animales con hipertoniá siempre son media de las variaciones *máximas* sufridas durante todo el período de observación.

El *curso* de la calcemia y fosforemia de los perros de hipertoniá pura está representado en la gráfica 3.^a. Vemos en ella que el perro 19, que cura espontáneamente, muestra hasta el día 4.^o una continua disminución del Ca (hasta 6 mg.) y un aumento progresivo del P (hasta 7,3 mg.). A partir de ese día el Ca sube hasta el día 13.^o — último día de observación — en que alcanza 7 mg., cifra aun inferior a los 9,5 mg. que el perro tenía antes de la operación. El P va bajando gradualmente, hasta alcanzar 3,5 mg. el día 12.^o, y 4,0 mg. el 13.^o, valores normales, como vemos.

En otros dos perros (el 21, que acaso muriera de tetania aguda, y el 39, que dejó de observarse) el Ca baja hasta el último día en que fué examinado. El P sube hasta ese día en el 39; y apenas varía en el 21.

El otro perro — el 16 — muestra primero un ligero descenso del Ca, pero el último día de la observación tenía ya el Ca el valor preoperatorio. El P baja en este animal el 1.^o y 2.^o día después de la operación.

En los primeros días después de ser operado baja, pues, gradualmente el Ca en tres perros y en otros apenas varía. En dos de ellos sube también paulatinamente el P y en dos no varía (gráfica 3.^a).

b) *Forma respiratoria*. — Tres de nuestros perros (12, 26 y 44) tuvieron una tetania que se manifestó únicamente por alteraciones respiratorias. Sólo en el perro 12 se observaron algunas convulsiones clónicas acompañando al fuerte ataque de polipnea con que murió y que acaso fueran sencillamente asfícticas. Los otros dos perros no presentaron nunca convulsiones. El perro 26 murió también de un ataque de dispnea, a pesar de haber sido tratado con gluconato cálcico. El perro 44 fué sacrificado a los tres días de haber sido operado.

La gravedad de esta forma no es inferior, como vemos, a la de la tetania convulsiva.

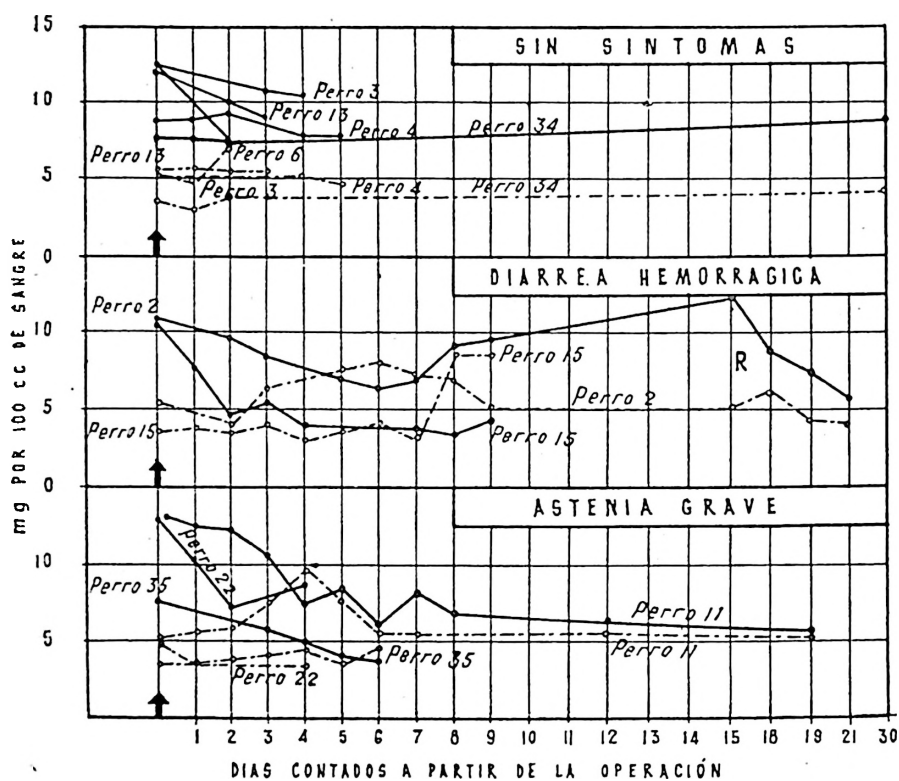
La disminución del Ca y sobre todo el aumento del P son, sin embargo, menores aquí que en esa otra forma de tetania, como puede verse en el cuadro II. Baja el Ca por término medio en la forma respiratoria un 45 % del valor inicial (de 10,2 a 5,6 mg.); y el P sube un 50 % (de 4,0 a 6,0 mg.). Las va-

lores individuales de la disminución del Ca son 52 % el del perro 12; el del número 26 es 50 %, y el del número 44, observado menos tiempo, 32 %. Los aumentos de P fueron de 39 % el del 12; el del 26 el 75 %, y el del 44 el 47 %.

En la gráfica 3.^a podemos estudiar el curso de la calcemia

GRAFICA 4.^o

Curso de los valores del calcio y fósforo inorgánico del plasma en diversas formas no convulsivas de tetanía



↑ Día de la operación. — Valores de calcio. - - - Valores de fósforo. R Reoperado.

y fosforemia de estas perros. Todos ellos muestran un continuado descenso del Ca. El perro 12 muere con 5,8 mg. de Ca, y con 5,2 el número 26. El fósforo de los tres animales sufre un aumento, el del número 12 disminuye algo los dos primeros días para subir luego a 5,4 mg. cuando muere; el número 26 sube sin interrupción hasta el día de la muerte, en que alcanza 5,6 mg.

c) Forma digestiva (diarrea hemorrágica) gráfica 4.^a — Dos de nuestros perros presentaron sólo perturbaciones digesti-

vas : vómitos y deposiciones diarreicas, unas veces ricas en bilis y otras con sangre.

Al perro número 2 se le quitaron primeramente sólo las paratiroides y con ello se le produjeron, a partir del día 5 de la operación, las perturbaciones digestivas (vómitos y melena) como única alteración. El animal fué mejorando espontáneamente y el 14 ya estaba curado.

Sospechando que la extirpación de las paratiroides no hubiera sido completa, se le quita el día 15 un lóbulo del tiroides y vuelven los vómitos y las deposiciones hemorrágicas. Pero al cabo de pocos días volvió otra vez a curar, ya definitivamente.

El perro 15 al que se le hizo una tiroparatiroidectomía murió a consecuencias de sus trastornos digestivos.

Este síndrome es el mismo que Spadollini ha descrito en algunos de sus perros, en los que tampoco vió ataques convulsivos.

En estos dos perros (cuadro II) baja el Ca como término medio un 57 % del valor inicial (de 10,5 a 4,5 mg.) y el P sube un 80 % (de 4,6 a 8,3 mg.). Los valores individuales del Ca no son muy diferentes, pero sí los del P ; 48 % baja el Ca y 54 % sube el P del perro 2 que curó, y 67 % bajo el Ca y 112 % sube el P del número 15, que muere.

Vemos en la gráfica 4.^a que el Ca del perro 2 empieza a disminuir a partir de la paratiroidectomía hasta el día 6.^o en que es 6,5 mg. El P, entre tanto, sube hasta llegar al máximo (8 mg.) ese mismo día. A partir de entonces, y coincidiendo con la mejoría del animal el Ca, sube ininterrumpidamente hasta el día 15 en que marca 12,2 mg. ; el P baja alcanzando al mínimo (5,2 mg.) el día 9.^o, y con él se sostiene hasta el día 15, en que extirpamos un lóbulo del tiroides, vuelven entonces vómitos y melena y el Ca desciende hasta alcanzar el día 21 la cantidad de 5,5 mg. El P tras de una pequeña elevación (6 mg.) el día 18 vuelve a bajar hasta 4 mg. el día 21. El perro curó por completo, como dijimos, pocos días después de la segunda operación, y se conservó ya normal, a pesar de la baja cantidad de calcio.

El perro 15 presentó del 2.^o al 4.^o día contracciones fibrilares, y a partir del 5.^o diarrea con sangre y vómitos que continúan hasta el día 9.^o, en que el animal muere. El Ca baja continuamente alcanzando valores de 3,5 a 4 mg. que sostiene varios días. Al morir tiene 4,2 mg. El P no sube hasta el día 8.^o (8,5 mg.) y el día de la muerte tiene el mismo valor.

d) *Astenia grave sin convulsiones* (gráfica 4.^a). — Una hipotonía y una astenia muy intensa son los únicos síntomas que

pudimos observar en tres de nuestros perros (n.^{os} 11, 22 y 35). No sufrieron convulsiones, ni alteraciones respiratorias, ni digestivas. La enfermedad fué gravísima; ninguno de estos perros sobrevivió al trastorno.

Los animales permanecían inmóviles, llegando en los momentos finales a no moverse ni aun cuando les hostigáramos o les ofreciéramos comida, por la que, por otra parte, no mostraba el menor interés.

Es esta forma, la que otros autores han denominado *tetania subaguda* o *crónica*; pero salvo en el perro 11, que sobrevivió 19 días, este calificativo no era aplicable a la tetania de nuestros perros; uno (n.^o 22) murió del 4.^o al 5.^o días, después de haber sido operado, y el otro del 6.^o al 7.^o. Este último (n.^o 35) murió de peritonitis — demostrada por necropsia — para la que no encontramos causa.

El fósforo sufre en estos perros, por término medio un aumento de un 31 %; de 4,5 sube a 5,9 (cuadro II). Pero en los perros 22 y 35 no puede casi hablarse de variación. El perro 22 (gráfica 4.^a) baja de 5,0, antes de operar, a 3,6 mg. que tiene al morir; el número 35 de 3,6 sube a 4,6 mg. el día 4.^o, baja el día 5.^o a 3,5, y vuelve a subir a 4,6 el 7.^o día en el que muere.

Sólo el perro 11 sufre un aumento importante de P, pero es transitorio. Llega a 9,5 el 4.^o día, pero enseguida baja para recuperar ya el 6.^o día el valor preoperatorio (5,2) y sin alteración práctica, continúa con este valor hasta el día de su muerte, el 19.

Creemos, pues, que puede afirmarse que la «astenia» es independiente de toda alteración del valor del P plasmático.

El Ca baja por término medio un 49 % del valor preoperatorio; los valores individuales difieren poco entre sí (del 44 al 55 %).

El Ca disminuye sin interrupción en el perro 35; el número 11 muestra un curioso descenso con oscilaciones; y el 22 baja a 7,3 el día antes de su muerte para subir un poco antes de ésta a 8,7 mg. El perro 35 muere con 3,9 mg., y el número 11 con 5,9 mg. de Ca.

e) *Sin síntomas* (gráfica 4.^a). — Cinco de los perros paratiroidectomizados no presentaron, como hemos dicho, síntomas de tetania.

A uno de ellos, el número 3, se hizo paratiroidectomía simple; en los seis primeros días de observación no presenta síntoma alguno. Entonces se le extirparon los dos lóbulos del tiroides y el animal muere aquella misma noche; acaso de tetania agudísima.

Al perro 34 se le quitó primero el tiroides, respetando las

paratiroides con su vascularización, que se implantaron en los músculos del cuello: en seis meses no hubo síntomas de tetania. Extirpadas después las paratiroides del lado izquierdo, únicas que se pudieron encontrar, siguió sin presentar alteraciones tetánicas.

En los otros tres perros (4, 6 y 13) que no tuvieron tetania, se extirparon simultáneamente tiroides y paratiroides. El 6 fué observado sólo 2 días por haber muerto de accidente. El número 4 se examinó cinco días, y durante muchos más el número 13. En este último animal no encontramos paratiroides accesorias, a pesar de ser estudiado cuidadosamente *post mortem*, pero es posible que las tuviera.

El Ca disminuyó algo cada día en estos perros después de la operación, a excepción del perro 34 en el que la paratiroidectomía no fué total.

El valor medio que antes de la operación era de 10,8 descendió a 8,7 por 100 c.c. de plasma, es decir, disminuyó un 19 % del valor inicial.

En cambio, el P no varió prácticamente más que en un caso (perro 6), en el que subió de 5,3 a 7,6 mg. Como sólo pudo ser observado dos días, es posible que este perro hubiese padecido luego convulsiones. Pero el hecho es que no las padeció, a pesar de haber tenido una cifra de P superior a las de algunos perros con convulsiones.

C. COMPARACIÓN DE LAS VARIACIONES DEL CA Y P EN LAS FORMAS CONVULSIVAS Y NO CONVULSIVAS DE TETANIA

Una vez que hemos ya estudiado las variaciones de la calcemia y fosforemia separadamente en las diversas formas de tetania, vamos a examinar comparativamente los resultados que hemos obtenido en las diversas formas de tetanias no convulsivas y en la convulsiva.

En todas las tetanias no convulsivas, disminuye el Ca, incluso en aquellos casos en los que los animales no presentaron síntoma clínico alguno tras de la paratiroidectomía total.

Los valores medios de estas disminuciones son 19 % en los perros sin síntomas clínicos; 41 % (17, 37, 51 y 52 %) en la hipertonia; el 45 % (32, 50 y 52 %) en la forma respiratoria; el 49 % en la astenia grave (44 a 55 %); y 57 % (48 y 67 %) en la diarrea hemorrágica.

Siempre que hubo síntomas clínicos ha descendido, pues, el Ca en forma semejante en todas las tetanias no convulsivas.

La baja del Ca en la tetania convulsiva es también del mis-

mo orden, puesto que alcanza, según dijimos, el 54 % del valor inicial. Las formas no convulsivas y la convulsiva muestran, sin embargo, diferencias si atendemos a los valores individuales de los distintos perros: de 14 casos de tetania convulsiva, baja en 9 el Ca un 57-66 %, en 4 el 47-51 %, y en otro el 38 %. Las disminuciones son, pues, frecuentemente mayores en la tetania convulsiva, que en las formas no convulsivas.

El descenso del Ca del plasma de los perros de tetania no convulsiva se hace de un modo continuo como en los de tetania convulsiva. Sólo se exceptuaron dos perros de astenia grave, uno de los cuales sufre disminución en forma de «oscilaciones descendentes», y el otro parece iniciar un descenso análogo, que interrumpe la muerte.

A excepción de este último perro, que el día antes de morir tenía una cifra de Ca (7,3) inferior a la del día de la muerte (8,7 mg.), todos los demás animales mueren con el valor mínimo de Ca de los observados. Con 5,2 y 5,8 mg. los de tetania respiratoria, con 5,9 y 3,9 mg. los números 11 y 35 de astenia, y con 4,2 mg. el de diarrea hemorrágica.

Estos valores no son diferentes de los observados en los perros de tetania convulsiva, que tienen, como vimos, al morir de 4 a 6 mg. De 10 perros con convulsiones, sin embargo, 6 tenían al morir cifras de Ca igual o menor que 4,8 mg., es decir, que en la muerte predominan también en la forma convulsiva los valores más bajos de Ca.

Los perros de tetania no convulsiva sacrificados, sufren un gradual descenso del Ca hasta el último día en que fueron observados. Sólo debe exceptuarse el perro 16 de hipertonia, en el cual el Ca llegó sólo a bajar un 17 % del valor inicial; luego volvió a subir, alcanzando ya el valor normal el último día observado. De habersele dejado vivir más tiempo es muy probable que este animal hubiese curado espontáneamente.

La disminución del Ca se nos muestra, según vemos, como un trastorno común a todas las formas de tetania. Parece más intensa en las formas convulsivas y en la digestiva, pero las diferencias son poco marcadas para que puedan servirnos para distinguir esas formas unas de otras.

Dada esta constancia del trastorno del Ca en la tetania, y no pudiendo ser éste como ahora diremos, consecutivo a la perturbación del fósforo, es natural pensar que aquel trastorno ha de constituir algo esencial en la génesis de la tetania, y ésta es la opinión antes dominante en Fisiología.

Sin embargo, existe algo que a nuestro juicio hace que no pueda darse por definitivamente probado ese papel esencial de la hipocalcemia en la tetania. Hay perros de tetania parati-

ropriva que curan para siempre tras un largo tratamiento con sales de calcio, y en los que la normalidad clínica se alcanza a pesar de que los animales conservan calcemias anormalmente bajas.

Se ha dicho (19), y ello es muy verosímil, que esto sería debido a que el organismo en esos casos se adaptaría mediante un mecanismo hoy desconocido a la perturbación que la hipocalcemia le produce. La hipocalcemia dejaría de ser nociva para el animal porque este se adaptaría a ella. Pero esto no deja de ser una hipótesis.

En nuestros casos, los dos perros de tetania no convulsiva que curan espontáneamente (el número 2 de diarrea hemorrágica y el 19 de hipertonia), presentaron tras de la paratiroidectomía una disminución del Ca que fué seguida a partir del 5.º ó 6.º día, de un aumento del mismo. El Ca, sin embargo, no llegó a normalizarse y en ambos animales persistía una hipocalcemia, cuando ya estaban curados. El perro de hipertonia que antes de la operación poseía 9,5 mg. de Ca curó a pesar de tener sólo 7,0 mg.; el perro de forma digestiva con un valor preoperatorio de 10,2 mg., tenía después de sanar, 5,5 mg.

De los perros de tetania convulsiva, curados con tratamiento, sólo uno de ellos (n.º 24) sufre hipocalcemia cuando se llega a la curación; en los otros dos perros el Ca ha subido y está normalizado ya en esos momentos.

Nuestros datos confirman, pues, el hecho de no ser necesario el restablecimiento de la calcemia normal para que la tetania convulsiva o no convulsiva desaparezca.

El fósforo inorgánico del plasma se comporta de modo muy diferente en las diversas formas de tetania.

Ni la astenia grave, ni la hipertonia exigen la existencia de aumentos del P.

Dos de los perros de astenia no ofrecen variación de P plasmático, y si el otro mostró un fuerte ascenso (un 83 %) fué muy pasajero, y el animal sufrió largos días de astenia con un P normal. Los tres perros mueren con cifras bajas de P: 3,6 mg., 4,6 mg. y 5,2 mg.

Dos perros de hipertonia presentan fuertes aumentos de P: el número 39 un 62 % y el número 19 un 170 %. Pero los otros dos no experimentan alteración del P; ello nos indica que la hiperfosforemia es un fenómeno sobreañadido a la hipertonia y no es condición necesaria de la misma.

Una confirmación de esto resulta del examen de los perros de tetania convulsiva examinados en el período preconvulsivo: existe en ellos también hipertonia con fosforemia normal.

Entre los perros que no presentaron síntomas clínicos algu-

nos, hemos observado uno — el número 6 — que acusó un aumento del P del 43 %, prueba de que un aumento del P no muy elevado no basta por sí para originar ninguna de las alteraciones clínicas de la tetania.

Las otras dos formas de tetania no convulsiva iban siempre acompañadas en nuestros casos de un ascenso del P. Este ascenso es muy elevado en los perros de diarrea hemorrágica: un 54 % el perro que cura y 112 % el que muere. Este último perro sostuvo invariable su cifra de P tras de la paratiroidectomía hasta el día 7 en que sube bruscamente a 8,5 mg. y con esa misma cifra muere el día siguiente.

Los aumentos de la tetania respiratoria son más moderados: 39 % el perro que fué sacrificado; su P sube a 7,5 mg. Y 47 % y 75 % los que mueren de la tetania, pero adviértase que las cifras absolutas del día de la muerte de estos últimos eran relativamente bajas 5,3 y 5,6.

Los perros de hipertonia y de tetania digestiva, que curaron espontáneamente, experimentaron tras del aumento primero del P una gradual disminución del mismo hasta llegar, una vez curados, a valores normales.

Si prescindimos del perro de diarrea hemorrágica que murió, todos los demás perros de tetania no convulsiva ofrecen grandes diferencias con los de tetania convulsiva en lo que a las alteraciones del P se refiere. En esta última forma, como hemos dicho, el P aumenta en todos los casos, salvo en el perro 25. Se trata de elevaciones considerables (93 %): en 12 perros las cifras máximas del P están entre 6,0 y 11,5; sólo en tres perros es 5,1-5,5 mg. Por lo que hace a los valores relativos, nueve perros sufren un aumento de 98-370 % y únicamente cinco tienen aumentos, menores de 44 a 83 %.

La gran diversidad de las fosforemias halladas por nosotros en las varias formas de tetania paratiropiva, en fuerte contraste con la constancia con que en todas ellas encontramos una hipocalcemia, nos hace imposible compartir la opinión de los muchos autores que hoy creen que en la tetania paratiropiva es el aumento del P el factor esencial y primario, y que la disminución del Ca es mera consecuencia físico-química de ese aumento.

De nuestras observaciones creemos poder sacar precisamente la conclusión que de las dos perturbaciones es más esencial la del Ca, que no falta nunca, que la del P no siempre existente y variable en los casos en que se observa. Queda para nosotros abierto el problema de si el aumento del P es consecuencia del trastorno del Ca, o si ambas perturbaciones son efecto de un tercer mecanismo patogénico, hoy desconocido.

Podríamos pensar que si la hipocalcemia, factor común de todas las tetanias paratiroprivas, es condición necesaria para que haya tetania, acaso el distinto valor de la fosforemia sería el que determinaría la modalidad, la distinta forma de ésta.

No es así, sin embargo. Lo mismo con valores altos que con valores bajos de P, hemos visto tanto hipertonia como astenia; con valores altos de P no tenía convulsiones el animal en algunos casos, y hasta con valor alto de P no tuvo uno de los perros síntoma clínico alguno.

Las convulsiones faltaban no sólo en los casos de tetania respiratoria en la que las cifras de P no son muy altas, sino también en esos perros de diarrea hemorrágica y de hipertonia que acusaron aumentos de 112 y 170 %. No son, pues, las convulsiones debidas al ascenso del P.

Esta prueba que resulta del estudio de las tetanias no convulsivas, viene a corroborar la que obteníamos por el examen del curso de la fosforemia en la tetania convulsiva. Veíamos en esta tetania, como recordaremos, que la aparición de las convulsiones no siempre coincidían con un aumento del P, y que el P podía aumentar fuertemente sin que todavía se produjera ataques tetánicos.

En nuestras observaciones de tetanias no convulsivas parece a primera vista jugar papel importante en la no aparición de las convulsiones, la existencia de cierta relación del Ca y del P inorgánico del plasma, lo que contrastaría con lo que más arriba dijimos haber observado en la tetania convulsiva.

Así vemos que el perro 11 de astenia que no sufre convulsiones a pesar de llegar a tener 9,5 mg. de P, tiene en aquel momento una calcemia relativamente alta, 7,5 mg. El perro número 2 de diarrea hemorrágica, tampoco tiene convulsiones a pesar de que su P sube a 8,0 mg., y también tiene calcemia no muy baja, 6,2 mg. Parece en estos casos, pues, como si un valor alto de la calcemia protegiera; por decirlo así, al animal de las convulsiones, aun con P alto.

Un examen más detenido muestra que esto no es cierto. Otro perro de diarrea hemorrágica, el número 15, no tiene convulsiones con 8,5 mg. de P, y de Ca, tiene entonces uno de los valores más bajos que hemos hallado 3,5 mg.

Comparando los resultados obtenidos en otros perros con tetania convulsiva, vemos que con cifras de 6,7 mg. de Ca y 5,6 de P tiene convulsiones el perro 17; con 6,5 mg. de Ca y 4,4 de P, la sufre el perro 24; con 6,1 de Ca y 5,0 y 5,2 de P, los números 17 bis, 23 y 43. Es decir, que sufren convulsiones perros que tenían valores más bajos de P y calcemias tan altas o más

que aquellos que en el perro 2 no se acompañaban de convulsiones.

Por otra parte, con 6,2 mg. de Ca y 11,5 de P, y con 5,0 mg. de Ca y 10,0 mg. de P no sufre convulsiones el número 24, que más adelante las acusa al llegar el Ca a 3,8 y 9,8 el P. No las tiene tampoco el perro 32 de tetania convulsiva con 4,2 mg. de Ca y 7,5 de P.

Con valores aun más bajos de Ca no tienen convulsiones a pesar del aumento de P: ni el perro 39 de hipertonia, que posee 5,8 de Ca y 6,9 de P, ni el perro 35 de astenia con 3,9 y 4,6 mg. respectivamente, ni el 26 de tetania respiratoria con 3,2 de Ca y 5,6 de P. Y, en cambio, padece convulsiones el perro 25 cuando tenía 5,5 de Ca y 4,8 de P.

No hay pues relación alguna entre la aparición de las convulsiones y la proporción entre el Ca y el P del plasma, antes por el contrario, parece que la proporción de Ca y P alcanzan valores muy distintos en cada perro al aparecer las convulsiones.

Ni la distinta cuantía del Ca, ni la del P inorgánico del plasma, ni la proporción entre Ca y P son, por lo que vemos, factores importantes en la génesis de las convulsiones. Pero esto no invalida el hecho de que sea en la tetania convulsiva donde existen mayores disminuciones del Ca y, sobre todo, mayores aumentos del P de todas las formas de tetania, excluida acaso la diarrea hemorrágica.

Más arriba hemos expuesto la posibilidad de que la mayor frecuencia y magnitud de los aumentos del P en la tetania convulsiva pudieran ser debidas a las convulsiones. Estas serían una de las causas y no el efecto de esos mayores aumentos de P.

En la insuficiencia paratiroidea está hoy perfectamente demostrada la existencia de una disminución de la eliminación del P por alteración de la función renal, a ella se debería en las formas no convulsivas el aumento del P. En la tetania convulsiva las convulsiones obrarían como una concausa que, al aumentar el aporte de P a la sangre, contribuiría a elevar más el P ya aumentado por la defectuosa eliminación. Esta hipótesis necesita nuevos estudios que la apoyen o invaliden.

Quedaría por explicar el mecanismo genético de las convulsiones, que no puede ser la mera disminución del calcio, como hemos visto. Naturalmente, también permanece en la obscuridad el porqué aparecen unas veces convulsiones y otros trastornos digestivos, respiratorios exclusivamente, hipertonia pura o astenia con hipotonia.

Resumen

El contenido en calcio del plasma sanguíneo determinado en 37 perros normales alcanzó un valor medio de 10,5 mg. por 100 cc. de plasma ($\sigma = \pm 1,5$ mg.). El del fósforo inorgánico fué 4,2 mg. por 100 cc. de plasma ($\sigma = \pm 1,0$ mg.).

En el perro normal existe una cierta proporcionalidad entre las cantidades de Ca y P inorgánico del plasma. En 13 de nuestros perros, cuyo P era < 4 mg., el P era el 38 % del Ca; y el 43 % en 15 con P > 4 mg. En otros 11 perros de nuestro laboratorio, el P era el 44 % del Ca. Números bien iguales.

En la hidroxapatita, sal predominante en los huesos, bañados constantemente por plasma aunque de modo indirecto, el P es el 46 % del Ca.

Hemos extirpado las glándulas paratiroides a 33 perros. En 28 casos los perros sufrieron tetania: 16 tetania convulsiva, 4 hipertonia sin convulsiones, 3 alteraciones respiratorias exclusivamente; 2 diarrea hemorrágica, y 3 hipotonía con intensa astenia.

En la forma convulsiva hallamos con mucha frecuencia un estadio con hipotonía y ataxia, que precede al de hipertonia.

Sólo curaron espontáneamente dos de nuestros perros: uno de hipertonia y otro de diarrea hemorrágica. De los demás, todos aquellos que pudieron ser observados largo tiempo murieron de tetania a excepción de tres animales con tetania convulsiva, que curaron con gluconato cálcico y vitamina D o AT10.

La disminución del calcio del plasma sanguíneo es un trastorno que encontramos en todas las formas de tetania paratiropiva, que hemos podido estudiar. La magnitud de esa disminución varía poco en estas diversas formas: de 41 a 57 por 100 del valor preoperatorio del Ca. Tampoco son grandes las diferencias entre los valores de esa disminución en los distintos perros afectados de cada forma de tetania.

El fósforo inorgánico del plasma no sufre elevación en todas las tetanias paratiropivas. Ni la hipertonia sin convulsiones, ni la astenia grave exigen que haya aumento de P. En cambio, presentan aumentos de P los perros de las formas respiratorias, digestiva y convulsiva. Alcanza el aumento en la primera forma, por término medio, el 50 por 100 del valor preoperatorio del P; en la segunda el 80 por 100, y en la última el 93 por 100. Las variaciones individuales de los perros afectados de cada una de estas formas son muy grandes; de 0 a 370 % en los de tetania convulsiva.

La inconstancia y gran variabilidad del aumento del P inorgánico observado en la tetania paratiropiva, y la gran constancia y uniformidad de la disminución de Ca, hace imposible, en nuestra opinión, que sea el trastorno del P el fenómeno esencial y primario de la tetania paratiropiva, del cual sería la perturbación del calcio una mera consecuencia. El fenómeno esencial ha de ser la alteración del calcio; el aumento del P puede que sea producido por ésta, pero es también posible que ambas alteraciones dependan de un tercer factor hoy aún desconocido.

Las diversas modalidades de tetania que hemos observado no son

debidas a las diferencias que presentan los perros en las alteraciones del Ca y P inorgánico.

Las convulsiones tetánicas no son producidas por un aumento del P sanguíneo, ni por una mayor disminución del Ca, ni porque exista una determinada relación entre Ca y P.

La gran frecuencia con que hemos hallado en la tetania convulsiva elevados aumentos del P podría explicarse porque a consecuencia de las enérgicas y repetidas contracciones musculares del animal pasarían a la sangre cantidades elevadas de P inorgánico, que el riñón, por su deficiente poder de eliminación de fosfatos, no podría expulsar.

La muerte en la tetania convulsiva, y más en las otras formas, no se debe a que el Ca o el P alcancen en la sangre determinado valor.

Summary

In 37 dogs we have analysed in the plasma the calcium content (average 10.5 mg. per cent; $\sigma = 1.5$) and the inorganic phosphorus content (4.2 mg. per cent; $\sigma = 1.0$). In normal dogs there is some proportionality between the plasmatic values of Ca and P: In 13 dogs with P 4 mg., P = 38 % of Ca; in 15 dogs with P = 4 mg., P = 43 % of Ca; in 11 dogs of other group P = 44 % of Ca. As seen the percentage is about the same. The percentage of P in the hydroxiapatite, which is the principal salt in the bones, is 46 % of Ca. The parathyroid glands were removed in 33 dogs, and we had 28 cases of tetany (16 convulsive tetany; 4 hypertonicity without convulsions; 3 respiratory disturbances only; 2 hemorrhagic diarrhoea, and 3 hypotonicity with great asthenia). Often in the convulsive form we found before hypertonicity a stage with hypotonicity and ataxia. Our dogs all died on account of tetany but two which cure spontaneously and other three which cure by administrations of calcium and vitamin C or A T 10.

The diminution of the Ca content of the blood was present in all our cases of tetany. It falls to 41-57 % of the normal figure. The rise in the inorganic P content of the plasma is not present in all the cases of tetany: There is no rise in hypertonicity without convulsions, nor in asthenic form of tetany. But other cases have a steady rise in the P content: Respiratory 50 %, digestive 80 % and convulsive 93 % more than the normal figure of each dog: in convulsive tetany from 0 to 27 %.

In tetany owed to parathyroid insufficiency the diminutions of the Ca content of the blood is constant and uniform, but the increase of the inorganic phosphorus is not constant and has great variability. Therefore it is not possible to consider the phosphorus disturbance as the basic and primary phenomenon of parathyroid insufficiency from which Ca disturbance would be just a consequence. Ca alterations must be essential and it is the cause of P increase. But also it is possible the existence of an unknown factor as determinant of both disturbances.

The rise up of P in the blood, the diminutions of Ca in the blood or the relation slup between Ca and P are not the cause of tetanic convulsions.

In convulsive tetany we found very often great increase of P. As explanation we think as follows: Owing to the strong and lasting

muscular contractions of the animals a great quantity of inorganic P pass to the blood from which the kidney is not able to remove it on account of deficient power to phosphate elimination.

Death by convulsive tetany — and even more in other forms — is not caused by a determined disturbance of Ca or P in the blood.

Bibliografía

- (1) MAC COLLUM Y VOEGTLIN: *J. exp. Med.* **11**, 118. 1909.
- (2) GREENWALD: *Am. J. Physiol.* **28**, 103. 1911.
- (3) ALBRIGHT, BAUER, ROPES Y AUB: *J. Clin. Invest.* **7**, 139. 1929; ALBRIGHT Y ELLSWORTH: *Ibidem*, **7**, 183. 1929; ELLSWORTH: *Ib.*, **11**, 1011. 1932. Véase también COHN, COHN Y AUB: *Ann. Rev. Biochem.* **11**, 415. 1942.
- (4) ELLSWORTH: *Loco citato*; HARRISON Y HARRISON: *J. Clin. Invest.* **20**, 471. 1941.
- (5) TWEEDY y otros: *Am. J. Physiol.* **11**, 514. 1936; *Ibidem*, **13**, 325. 1937; *J. Biol. Chem.* **154**, 339. 1944; *Ib.*, **161**, 105. 1945; *Ib.*, **168**, 597. 1947.
- (6) COLLIN, SELYE y otros: *Brit. J. exp. Pathol.* **15**, 334. 1934; TWEEDY y otros: *Am. Journ. Pathol.* **13**, 325. 1937; SELYE: *Arch. Pathol.* **34**, 626. 1942; MACLEAN Y BLOOM: *Ibidem*, **32**, 315. 1941; ALBRIGHT y otros: *J. Clin. Invest.* **22**, 603. 1943.
- (7) STARCKESTEIN: *Arch. J. exp. Pathol. u. Pharm.* **77**, 45. 1914.
- (8) BINGER: *J. Pharm. exp. Ther.* **10**, 105. 1917.
- (9) ELÍAS: *Ztschr. f. exp. Med.* **10**, folleto 1/2. 1918; ELÍAS Y KORNFIELD: *Arch. f. inn. Med.* **4**, 181. 1922; *Glin. Woch.* 1923, pág. 1206.
- (10) GREENFIELD: *J. Lab. Clin. Med.* **27**, 68. 1941.
- (11) FALCK: *Arch. f. path. Anat.* **54**, 173. 1872.
- (12) BOMSKOV: *Methodik der Hormonforschung*. **2**, Leipzig, 1938.
- (13) KRAMER Y TISDALL: *J. Biol. Chem.* **47**, 475. 1921.
- (14) CLARK Y COLLIP: *J. Biol. Chem.* **63**, 461. 1925.
- (15) CAMERON, Y MOORHOUSE: *J. Biol. Chem.* **63**, 687. 1925.
- (16) STEWART Y PERCIVAL: *Physiol. Rev.* **7**, 283. 1928.
- (17) LOHMANN Y JENDRASSIK: *Biochem. Ztschr.* **178**, 419. 1926; FISKE Y SUBBAROW: *J. Biol. Chem.* **66**, 375. 1925.
- (18) TALBOTT Y EDWARDS: *J. Physiol.* **69**, 267. 1930.
- (19) ASHER: *Physiol. d. Inn. Sekretion*, Viena, 1936, pág. 144.

