

# — ANALES —

## DE LA

# ASOCIACION DE QUIMICA Y FARMACIA DEL URUGUAY



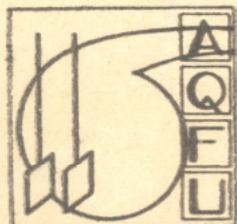
Avda. AGRACIADA 1464 [Piso 14] MONTEVIDEO - URUGUAY  
Director: Quím. Farm. JOSE LUIS OLIVER VESCOVI

### SUMARIO:

	Págs.
MARINI - BETTOLO, G. B. — Métodos modernos de solubilización de medicamentos orgánicos . . . . .	3
VILLAR, G. E. — La nueva serie de los actínidos . . . . .	16
MAGDALENA, V. A. — Dosificación gravimétrica del oro en presencia del cobre, usando como agente reductor el ácido oxálico . . . . .	27
CHIARINO, J. C. — Ultimos aportes de la química orgánica en el terreno de la farmacología . . . . .	29
CHIFFLET, J. V. — Normas de trabajo en laboratorios químicos . . . . .	55
MIGUEL, E. J. — La fosfatasa alcalina sanguínea en los niños raquí- ticos del Uruguay . . . . .	63

## ACEPTAMOS CANJE

LA REPRODUCCION DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS EN "ANALES", SOLO SE PERMITE, HACIENDO LA CITA RESPECTIVA



T O M O 5 0  
A Ñ O 1 9 4 8  
(publicado en Julio)

*Jose Oliver Vescovi - 1949 - VII - 20*

# LA FOSFATASA ALCALINA SANGUINEA EN LOS NIÑOS RAQUITICOS DEL URUGUAY

por el  
Prof. Dr. EDUARDO J. MIGUEL

El raquitismo es una enfermedad carencial metabólica producida por hipovitaminosis D, que se observa en la especie humana y en los animales en crecimiento. Se caracteriza por la disminución del depósito mineral (dahlita) en la zona diáfiso-epifisaria del hueso.

Los síntomas fundamentales del raquitismo son de orden clínico, radiológico y humoral.

Los elementos característicos del síndrome humoral del raquitismo, están constituidos por: hipofosfatemia, hiperfosfatasemia y normocalcemia. La hipofosfatemia se refirió en un principio a la disminución de los fosfatos inorgánicos del suero sanguíneo, pero posteriormente se encontró en el raquitismo disminución de otras fracciones del "fósforo ácido soluble total" debido en gran parte a un déficit de adenosintrifosfato y de difosfoglicerato (Bakwin, O. Bodansky y Tuner. (1932). (1). Este hecho es una nueva confirmación de nuestro punto de vista, de que en la acidosis se produce un incremento de la actividad fosfatásica, con hidrólisis de ésteres fosfóricos, que liberan fosfatos alcalinos para restaurar el equilibrio ácido-básico. Recordemos que en raquitismo encontramos acidosis e hiperfosfatasemia. Esta nueva función que la atribuimos a las fosfatasas, ya la publicamos en esta misma revista en 1943. (Miguel E. J.). (2). La disminución del fósforo orgánico es aún más neta en las células, especialmente en los glóbulos rojos. (Rapoport y Guest). (3).

Howland y Krämer (4) demostraron en 1921 la existencia de la hipofosfatemia en los niños raquítics con signos indiscutibles, clínicos y radiológicos de la afección.

Pero los diversos autores que han estudiado el tema, Hess y Unger (5), Ritvin y Gross (6), y Marfan (7), llegan a la conclusión de que las cifras de fosfatemia pueden ser normales en muchos niños con raquitismo evidente. Insistiendo en nuestro punto de vista, creemos lógico que la fosfatemia presente esas características, pues depende de por lo menos dos factores que se hallan en juego en esta afección: la hipovitaminosis D y la acidosis. Cada uno de estos factores le imprime a la fosfatemia una variación de sentido opuesto, y por lo tanto según cual sea el factor que predomine será distinto el valor de fosfatemia hallado.

## LA FOSFATASA ALCALINA SANGUÍNEA EN EL RAQUITISMO

Demuth (8), demostró en 1925 el incremento de la actividad fosfatásica sanguínea en el raquitismo. Los primeros estudios seriados los realizó en 1930 H. D. Kay (9), quien ya en una publicación anterior había puesto en evidencia que ciertas enfermedades y en especial las enfermedades óseas, provocan una hiperfosfatemia.

A. Bodansky y H. Jaffe (10), en 1934, empleando una técnica distinta a la de Kay, encontraron en el niño raquítico, cifras hasta 20 veces más altas que en el niño normal. Las ventajas de la técnica de Bodansky residen en que emplea suero en vez de plasma, y especialmente en que estudiando la cinética del fermento pudo reducir el tiempo de incubación a sólo una hora, mientras que en las técnicas anteriores se prolongaba hasta 24 horas.

Según los mismos autores la serofosfatasa del niño normal oscila entre 5 y 15 unidades y en 20 casos de raquitismo evidente se hallaron cifras entre 20 y 100 unidades. En el adulto normal las cifras varían entre 1,5 y 4 unidades.

Ha sido muy útil el control por medio de las mediciones de serofosfatasa del efecto de la vitaminoterapia sobre el raquitismo. Una dosis rápidamente efectiva de "Viosterol" (solución oleosa de vitaminas D) provoca después de algunos días de aparente ineffectividad, una caída de la serofosfatasa, hacia los 10 días, y a veces antes (4 a 10 días) del comienzo del tratamiento, y se llega a las cifras normales a los 2 meses. De modo que cuando la terapéutica es efectiva, luego de 4 a 20 días se producen evidentes descensos de la actividad fosfatásica, que sigue disminuyendo hasta que el límite superior de los valores normales es alcanzado hacia los 2 meses. N. Morris, Stevenson, Pedan y Small (11), en 1937 estudiaron la sensibilidad y precocidad de aparición de la hiperfosfatemia, encontrando que el aumento de la serofosfatasa es una manifestación precoz, a tal punto que en algunos lactantes con fosfatasa alta y sin signos clínicos ni radiológicos, no tratados, desarrollaron posteriormente raquitismo.

En el estado actual de nuestros conocimientos, es un hecho demostrado que el incremento de la serofosfatasa es el "test" humoral más sensible y precoz del raquitismo.

Cuando se estudian comparativamente los datos humorales y radiológicos, se observa que la fosfatemia y la radiología fracasan en cierto porcentaje de raquitismos iniciales, cuando ya se presenta un aumento de la serofosfatasa. Esto tiene un gran valor en los casos precoces y en los dudosos.

## NUESTROS RESULTADOS

Hemos realizado entre 1939 y 1947, el primer estudio bioquímico efectuado en nuestro país sobre el síndrome humoral del raquitismo. Estudiamos preferentemente la fosfatasa alcalina sanguínea y la fosfatemia y en cierto número de casos determinamos tam-

bién la calcemia. Se hicieron determinaciones en niños normales y raquíticos, y además se hicieron curvas de fosfatemia para controlar humoralmente el efecto del tratamiento vitamínico que fué hecho con el método de las dosis masivas de vitamina D<sup>2</sup> (stoss-therapie).

Las técnicas usadas fueron para Fosfatemia y Fosfatemia la de Küttner-Lichtenstein-Bodansky (12) y para Calcemia la de Kramer y Tisdall.

## CUADRO I

*Fosfatemia y fosfatemia en niños normales de primera infancia*

Niño	Fosfatemia	Fosfatemia
I.C.	6 mgs 58	11.02
A.B.	5 " 60	11.64
J.C.	4 " 54	5.70
R.A.	5 " 36	6.20
O.P.	4 " 76	9.24
R.N.	6 " 58	5.30
A.M.	4 " 36	8.60
L.A.	4 " 82	7.00
G.D.	7 " 04	6.96
S.D'A.	4 " 54	8.10
M.C.	5 " 02	6.90
M.M.	4 " 84	5.32
D.C.	6 " 58	7.30
A.M.I.	5 " 16	8.22
J.P.	6 " 58	10.92
V.R.	4 " 40	8.56
N.C.	4 " 54	7.78
M.M.	6 " 32	8.08
PROMEDIOS	5 mgs 31	7.91

## CUADRO II

*Fosfatemia y fosfatemia en niños raquíticos*

Niño	Fosfatemia	Fosfatemia
M.A.	3 mgs 30	19.20
W.N.	4 " 96	25.71
G.A.	4 " 76	33.33
M.T.	4 " 48	21.32

A.P.	3	mgs	20	26.16
J.V.	4	"	10	25.74
E.S.	6	"	58	20.02
A.R.C.	4	"	30	19.34
N.O.	2	"	42	17.10
V.C.R.	2	"	12	19.40
N.A.	4	"	26	30.34
P.A.	4	"	26	25.34
R.O.	3	"	38	27.54
H.R.	4	"	84	24.72
G.R.S.	6	"	98	24.94
I.M.	4	"	00	25.36
A.A.	2	"	90	23.30
N.A.	6	"	06	21.18
M.E.	6	"	76	18.00
O.D.	4	"	14	17.38
G.G.	3	"	56	24.34
L.B.	3	"	70	22.10
M.A.	2	"	62	20.70
D.B.	4	"	56	12.68
L.B.	3	"	70	22.10
Y.B.	4	"	20	26.20
A.C.	4	"	56	11.64
C.A.B.	4	"	20	17.64
<hr/>				
PROMEDIOS	4	mgs	32	20.87
<hr/>				

## CUADRO III

*Calcemia en niños normales de primera infancia*

Niño	Calcemia			
E.B.	11	mgs	90	
L.A.B.	10	"	90	
J.C.	11	"	48	
M.C.	9	"	70	
M.C.R.	10	"	00	
R.D.	12	"	06	
M.M.	10	"	40	
G.N.C.	12	"	10	
M.P.	9	"	45	
M.C.	9	"	70	
P.E.	10	"	20	
<hr/>				
PROMEDIO	10	mgs	84	
<hr/>				

Hemos efectuado las determinaciones de calcemia en niños con raquitismo no complicado de tetania y el valor promedial hallado es de 10 mgs. 45. Como ya se ha descrito en el raquitismo encontramos normocalcemia.

## CUADRO IV

*Calcemia en niños raquíticos complicados de tetania*

Niño	Calcemia
J.J.L.	7 mgs 40
M.P.	7 " 30
Y.B.	6 " 85
L.A.B.	7 " 40
A.C.	8 " 15
L.A.O.	7 " 00.
PROMEDIO	7 mgs 35

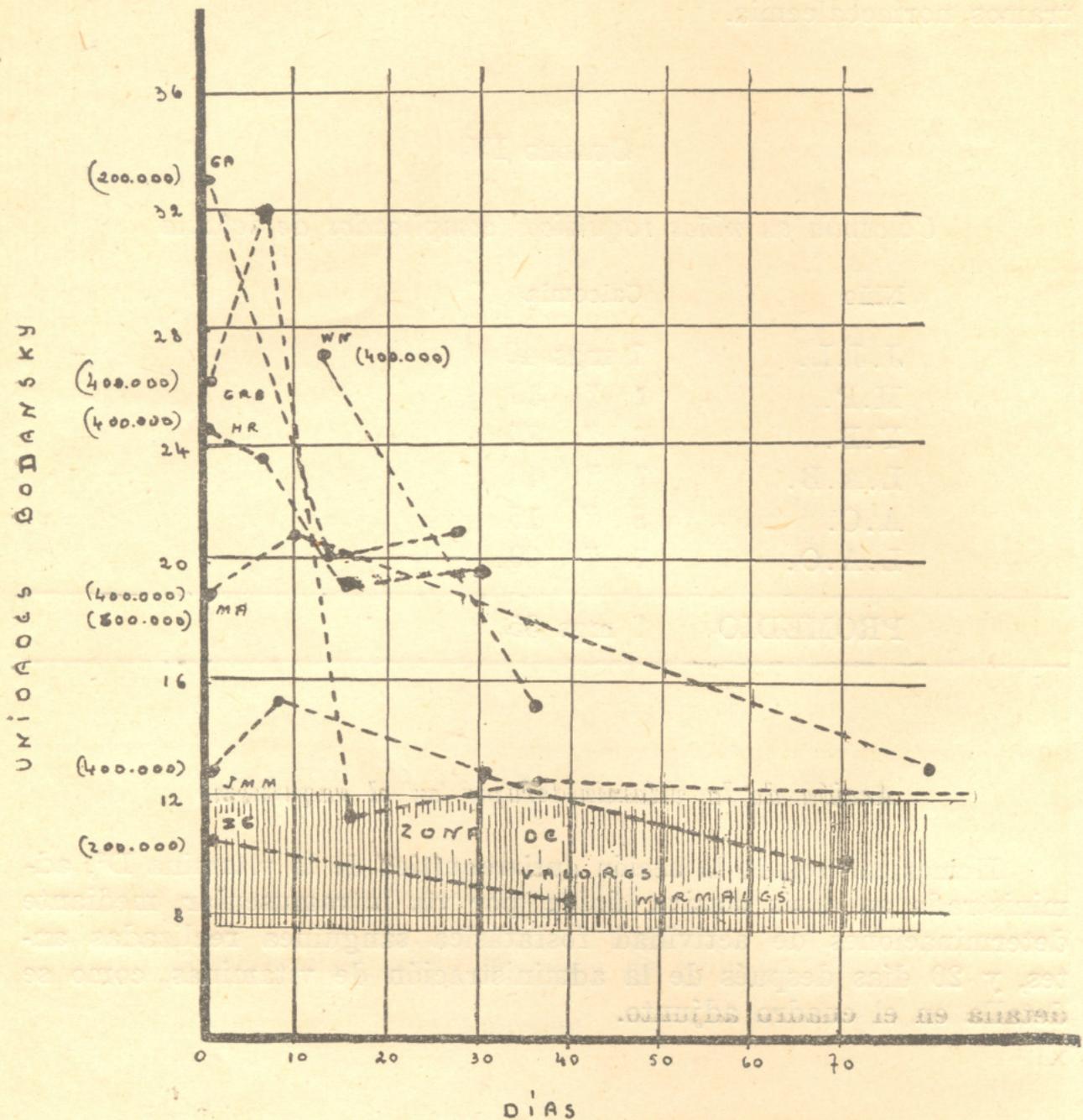
*Acción de la vitaminoterapia en el raquitismo*

Hemos controlado la acción antirraquítica de la vitamina D<sup>2</sup>, administrada en dosis masiva, única, por vía intramuscular, mediante determinaciones de actividad fosfatásica sanguínea realizadas antes, y 20 días después de la administración de vitaminas, como se detalla en el cuadro adjunto.

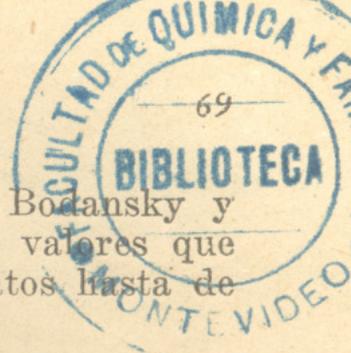
## CUADRO V

Niño	Unidades D <sup>2</sup>	Fosfatemia		Fosfatasemia	
		antes	después	antes	después
H.R.	400.000	4 mgs 84	4 mgs 84	24.72	9.52
G.R.S.	400.000	6 " 98	6 " 58	31.86	11.02
G.A.	200.000	4 " 76	7 " 00	33.33	18.90
J.M.M.	400.000	4 " 76	6 " 32	12.60	9.76
L.G.	200.000	6 " 18	7 " 30	11.02	7.80

La evolución general de los valores de serofosfatasa se ven en la gráfica adjunta.



Entre los trabajos extranjeros sobre este tema, encontramos el de Barnes Carpenter (13), de 1937. Dichos autores hallan cifras que concuerdan con las nuestras, en los valores de fosfatemia y fosfatasemia, pues obtienen un nivel de 4 mgs % de fosfatemia y encuentran valores de fosfatasemia que oscilan entre 18 y 30 unidades Bodansky.



Otro trabajo de importancia es el ya citado de Bodansky y Jaffé quienes trabajando sobre **niños negros**, hallaron valores que nosotros no hemos alcanzado nunca, pues presentan datos hasta de 190 unidades.

### CONCLUSIONES

1.º) Los niños normales de 1.ª infancia del Uruguay presentan como valores promediales de fosfatemia, 5 mgs, 31 %, de fosfatasemia 7.91 unidades Bodansky, y de calcemia 10 mgs 84 %.

2.º) Los valores promediales de fosfatemia y fosfatasemia en niños raquíticos son de 4 mgs 32 %, y de 20.87 unidades Bodansky respectivamente.

3.º) La calcemia en niños raquíticos da cifras normales, pues el promedio es de 10 mgs 45 %; en cambio en el raquitismo complicado de tetania, aparece la hipocalcemia, con un valor promedial de 7 mgs 35 %.

4.º) La fosfatasa alcalina sanguínea de los niños raquíticos desciende al administrarles una dosis masiva de vitamina D<sup>2</sup>. Este descenso comienza a observarse una semana después; en un principio es rápido, continúa luego lentamente y llega a acercarse a la normal aproximadamente a los 40 días.

5.º) Los datos de nuestras estadísticas concuerdan con los de Barnes y Carpenter y son distintos a los de Bodansky y Jaffé, pues no hemos hallado en nuestro medio, sobre un lote de niños blancos, las grandes hiperfosfatasemias e hipofosfatemias que ellos observaron.

### BIBLIOGRAFIA:

- (1) Bakwin, Bodansky y Tuner. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.; 29: 1238. 1931-2.
- (2) Miguel E. J. Anales de la Asoc. de Química y Farm. del Uruguay, XLVI, N.º 1, págs. 30-37, 1943.
- (3) Rapoport y Guest. J. Biol. Chem.; 126, 2, 1938 y 138, 269, 1941.
- (4) Howland y Kramer. Am. J. Dis. of Child. 22, 105, 1921.
- (5) Hess y Unger. Am. J. of Dis. of Child. 28, 1921.
- (6) Hess, Ritvin y Gross. J. Biol. Chem. 87, 37, 1930.
- (7) Marfan. Le Nourrison, 20, 214, 1932.
- (8) Demuth. Biochem. Zeits, 159, 166, 1925.
- (9) Kay. J. Biol. Chem. 89, 235, 1930.
- (10) Bodansky y Jaffé. Am. J. Dis. of Child. 48, 1268, 1934.
- (11) Morris y colab. Arch. of Dis. of Child. 12, 45, 1937.
- (12) Küttner y Lichtenstein. J. Biol. Chem. 95, 661, 1932.  
     Bodansky. J. Biol. Chem. 94, 197, 1932.  
     Bodansky. J. Biol. Chem. 114, 237, 1936.  
     Bodansky. J. Biol. Chem. 115, 101, 1937.  
     Bodansky. J. Biol. Chem. 118, 341, 1937.  
     Bodansky. J. Biol. Chem. 120, 555, 1937.
- (13) Barnes y Carpenter. J. of Ped. 10, 596, 1937.