

Real Academia de Medicina de Bilbao

SIGNIFICADO BIOLÓGICO DEL CALCIO EN LOS ORGANISMOS SUPERIORES

DISCURSO

para la recepción pública del Académico electo

ILTMO. SR. DR. D. JOSÉ SEGARRA DOMÉNECH

leído el día 30 de mayo de 1973

y contestación del Académico numerario

EXCMO. SR. PROF. DR. D. JUAN MANUEL DE GANDARIAS Y BAJÓN

de la Real Academia de Medicina de Bilbao



BILBAO, 1973

Dedicatoria

A mi mujer, por su comprensión ilimitada.

A mis hijos.

A mis padres y hermana.

A mis amigos.



Significado biológico del calcio en los organismos superiores

Excelentísimos e ilustrísimos señores; señoras y señores:

Ocurre con enorme frecuencia olvidar—aun viviendo sumergidos en ellos—hechos y situaciones en relación al significado de la medicina y de los médicos.

En nuestro ambiente se ha tardado muchos años en valorar el carácter biológico de la medicina, aunque en un plano teórico se haya comentado repetidas veces. Habitualmente la medicina se identifica con el frondoso ramaje de la sintomatología y diagnóstico, olvidando el tronco y raíces que le sustentan. Actividades aquellas imprescindibles para el vector final terapéutico, que avanza hacia el blanco de la enfermedad, olvidando a través de la complejidad clínica que la detección y curación de la enfermedad es un gesto, una postura, con total significado biológico.

Esto es desconocimiento para el espectador no médico y olvido excesivo dentro de los profesionales de la medicina. Pero esta falta de visión biológica va más lejos. La existencia de médicos sin trato directo con el enfermo, constituye una realidad que, aun bien sabida, no es objetivada con la precisión que requiere. Una realidad constituida por un grupo de personas que se desenvuelven en su actividad con todas las condiciones que requiere la especialidad, es decir, cuerpo de doctrina independiente, reconocimiento y aceptación general, existencia de centros donde se desarrolle y medios propios de información. Estos especialistas son precisamente los que desempeñan actividades médicas básicas. Y si el significado biológico de la clínica queda olvidado, mayor olvido se cierne sobre las disciplinas básicas, y mucho más aún, sobre los especialistas que las desarrollan. Quizás a través del reconocimiento expreso por la sociedad de la función y misión de los que llamamos médicos básicos, llegue la medicina a alcanzar su significado biológico exacto.

La Farmacología—copartícipe del saber y quehacer básico y clínico—se muestra como una actividad científica con enorme determinante biológico. No

sólo en cuanto es el fundamento de la actividad terapéutica sino por su esencia, es decir, por ocuparse del estudio de las relaciones recíprocas entre fármaco y organismos vivos.

Veamos el carácter biológico de la Farmacología. Dentro del saber y quehacer biológico, existe una parcela que se ocupa de la alteración de la normalidad animal y humana. Parcela que enmarca una actividad muy delimitada pero muy importante—ya que concierne a nuestra especie y algunos organismos con los que convivimos—. La actividad científica relacionada con este área biológica, la medicina, está totalmente proyectada hacia la reversión o prevención del estado anormal de los organismos superiores. Esto se consigue a través de la Terapéutica que se fundamenta en la Farmacología. Pero además la Farmacología—y esto lo queremos resaltar, pues constituye la otra cara o vertiente de su significado—es ciencia biológica en su acepción más amplia, cuando emplea esos mismos fármacos que van a interferir la enfermedad, en el estudio y conocimiento de los procesos biológicos animales y humanos. En este aspecto la Farmacología se entronca con la Fisiología y Bioquímica (GANDARIAS, 1973).

Estas consideraciones no tienen otra finalidad que la de justificar objetiva y personalmente el contenido de nuestro discurso. La actividad biológica debe realizarse con significado total. La Biología total exige—ya que cada nivel de función o actividad está sometido al inmediato superior—una orientación finalista que no se contradiga con la causal. De este modo eludimos el materialismo (causa) y la finalidad (teleología), concepciones que mantuvieron durante mucho tiempo una irreconciliable rivalidad. Nuestra postura y visión científicas, mantenidas durante trece años de labor ininterrumpida, tiene esta proyección.

Frente a la especialización como delimitación aportamos la especialización como medio de la integración. Preferimos la actividad sintética a la analítica, aunque reconozcamos que el análisis de nuestro quehacer es la forma de llegar a los conceptos cuya ordenación lógica, y en ocasiones sincrética, permitirá crear el edificio científico final. Un edificio queremos describir hoy. No final, porque es imposible; pero sí con visión de ángulo amplio que nos permite nuestra actividad científica y nuestra formación y mentalidad mismas.

FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS

Los seres vivos, desde un punto de vista general, constituyen un sistema abierto en estado de equilibrio dinámico, con una regulación constante con el medio y una autorregulación en ellos mismos. Esto exige dos grados de información: la que va de causa a efecto y la recíproca, ambas con carácter automático y en cada momento. La autorregulación—principio cibernético—garantiza el equilibrio dinámico a todos los niveles: molecular, celular, orgánico e individual. Si desaparece este equilibrio ordenado, cesa la vida. En palabras de LWOFF, la libertad—el desorden—a nivel molecular sería una catástrofe. Pero también es cierto que un orden absoluto supondría una detención de la vida o una falta de evolución.

Por ello los organismos se muestran como formas de equilibrio dinámico, fundamentando unas constantes biológicas. CLAUDE BERNARD fue el primero en percatarse de estas constantes que calificó de medio interno. Su significado, para el discípulo de MAGENDIE, era la de proteger las células del organismo. Para CLAUDE BERNARD lo primero eran las constantes y sobre ellas corría la vida libremente.

Más tarde surge CANNON con un nuevo concepto. Para él la biología se reduce a la batalla de la homeostasis. La vida de los organismos superiores se limitaría

a transformar las variables en constantes. CANNON afirmaba que el estímulo de la vida sería el desequilibrio, y sobrevivir ganar la batalla a través de las variables y del equilibrio. Pero surge WIENER con su principio cibernético, en el que el efecto no es el acto final, sino el inicio de otro proceso biológico relacionado con el anterior y posterior. La cibernética integró—concatenó—la actividad biológica, dándole unidad sin distinguir origen ni fin. Los seres animales se relacionan todos entre sí; éstos lo hacen con los seres vegetales y a su vez con los elementos minerales. Esta interrelación triangular que constituye el equilibrio dinámico denominado naturaleza, permite a sus componentes integrarse a dos niveles: micro y macrocósmos. Pero, ¿cómo se interrelacionan estos tres componentes? ¿A través de qué? En un plano general estos interrogantes presentan enormes dificultades que surgen de su complejidad. En sentido particular es posible delimitar, a nivel deseado, el grado de relaciones mutuas, y aunque el hacer biología parcial, descriptiva, se aparta de su misión total, en ocasiones es un medio que nos lleva—hasta donde es posible—a la comprensión del orden que rige la interrelación.

Nuestro intento de hoy es el de llegar a comprender—enmarcar—la interrelación entre los organismos superiores y el mundo mineral a nivel concreto—o particular—de un solo elemento: el calcio.

Hemos elegido este elemento por dos motivos: por la actualidad que muestra en estos momentos y por su importancia creciente en el orden de los organismos incluyendo al hombre.

Pretendemos, a través de un razonamiento inductivo, fundamentado en los conocimientos fisiológicos, bioquímicos y morfológicos, llegar a establecer la gran dependencia de los organismos con el calcio. Para ellos partimos de cinco premisas que son:

- 1) Significado funcional del calcio.
- 2) Estudio biológico comparado del calcio con los elementos inorgánicos cuya participación en los organismos es elevada.
- 3) El calcio como efector universal.
- 4) Exposición de su regulación.
- 5) Descripción de su biofarmacología.

Prescindimos de la fisiopatología del calcio, debido a que siendo un aspecto biológico no añade nada nuevo a nuestra visión. Por otro lado, nuestra actividad biológica nos aparta de esta faceta clínica.

Estas premisas nos permitirán alcanzar el significado total del calcio en el sentido de dependencia.

SIGNIFICADO FUNCIONAL DEL CALCIO

Es importante señalar cómo el papel del Ca en el organismo ha sido últimamente tenido en cuenta. Su justa apreciación ha surgido como consecuencia de los adelantos técnicos—la ciencia en general y la biología son en su evolución técnico-dependientes—y de la mentalidad científica.

Los niveles de estudio experimental son responsables de ello. Así se explica que durante muchos años de estudios biológicos la atención se centrara sobre el Na y K, elementos de periferia, es decir, de membrana y no de intimidad. Los trabajos a nivel fisiológico, morfológico (la estructura no es sinónimo de falta de vida, como desgraciadamente nos han enseñado siempre) y bioquímico, han aportado la consecución del conocimiento de la personalidad funcional del Ca.

En esta evolución—revolución más bien, aunque no pretendemos decir cosas importantes sino verdaderas—han tenido gran trascendencia los estudios sobre el músculo y dentro de este tejido los realizados sobre el corazón. Efectivamente, y volviendo a lo que antes señalábamos en cuanto a los niveles de trabajo experimental, durante muchos años los estudios sobre el corazón se polarizaron hacia el Na y K. El electrocardiograma, que se fundamenta en los fenómenos de membrana, varó, escorando—y perdonen estos términos marineros que en esta maravillosa región tan familiares son—el frente de conocimientos de la actividad cardíaca. Pero tras estos años de uso de Na y K como medios de explicar los fenómenos musculares cardíacos, alguien cambió de nivel. Con un razonamiento simple—que maravilla a quien lo interpreta «a posteriori» y hace sonrojar a quien no había caído en ello—se llegó a la conclusión de que el corazón por esencia es un músculo y de que su función es la contracción.

Estas premisas llegaron al cierre del silogismo: hay que estudiar la contracción o lo que es lo mismo la intimidad de tal fenómeno. Cuando FORSSMAN y GIRARDIER, en Suiza, introdujeron Ca dentro de la célula miocárdica en reposo, indujeron una contracción muscular sin ir precedida de efectos membrana o potencial de acción. Esta experiencia hizo subir al calcio al pódium, dejando al Na y K en peldaños distintos. A partir de este momento—y gracias a la aportación de la microscopía electrónica y técnica bioquímicas—el Ca es el centro de atención y lo será durante mucho tiempo. Rebuscando en el pasado nos encontramos con unas citas bibliográficas de CLARK y LÖWL, en las que se hacía referencia al Ca como elemento a tener en cuenta. A partir de las conclusiones antes señaladas se empieza a hablar del Ca, que durante años pedía una oportunidad, empleando términos de vida actual. Se conocía de él su participación en el soporte óseo; en el fenómeno de la coagulación sanguínea; se valoró su participación en la secreción glandular; posteriormente en la liberación de neurotransmisores, es decir, su colaboración en la actividad del sistema nervioso central y vegetativo; su carácter imprescindible en la actividad de todos los músculos; permeabilidad celular, capilar; actividad enzimática; fenómenos de absorción; excitabilidad neuromuscular, etc., etc.

COMPONENTE MINERAL DE LOS ORGANISMOS SUPERIORES

Los elementos minerales que forman parte del mundo en que se desenvuelven los organismos superiores se dividen en oligoelementos, es decir, los que participan en pequeña proporción y los que lo hacen en mayor cuantía. Estos fundamentalmente son: cloro, sodio, potasio, fósforo, hierro, yodo, azufre y calcio.

Todos ellos muestran cualitativamente idéntico significado. No se trata en estos momentos de señalar cuál es el más importante, ya que todos lo son por igual al ser imprescindibles, sino establecer la prioridad en su significado funcional, y a través de él deducir el grado de necesidad. Pero consideremos previamente este problema. Habitualmente se emplean distintas expresiones para distinguir la realidad de los organismos de la realidad que les rodea: ambiente, perimundo, medio externo, etc., etc. Expresiones inapropiadas desde la biología total, ya que estos organismos forman parte de una única realidad. Por ello el término de dependencia o independencia es inexacto. Más apropiado es el de participación, con el que se señala claramente el equilibrio dinámico, que es la característica esencial de los organismos. Cada organismo constituye un sistema así definido que se enmarca—que no añade—a la naturaleza, que es también otro sistema abierto en equilibrio dinámico. Ahora bien: el equilibrio

orgánico y el de la naturaleza se comunican dinámicamente lo cual supone, siguiendo las leyes físicas, que los componentes de cada uno no deben ser cuantitativamente idénticos. En este punto es donde incide la palabra dependencia, por cuanto la existencia de determinados elementos dentro de un organismo, en proporciones distintas a las que se encuentran fuera de él, suponen una necesidad condicionada por su propio equilibrio. En este sentido empleamos y entendemos la palabra dependencia.

El estudio de cada uno de los ocho elementos arriba señalados, nos indicará su situación exacta dentro del significado de dependencia.

El sodio es un elemento decisivo en la composición y funcionalismo de los organismos superiores. Este elemento lo encontramos en íntima convivencia con la célula primitiva—Stammzell—, formando parte del medio líquido que la sostenía.

Fuera de este ambiente, la necesidad de sodio obligó a los seres, ya terráqueos, a desarrollar artificios para asegurar sus necesidades. La aparición de glándulas adrenales o suprarrenales en los organismos superiores, tiene esta intención. Los mineralcorticoides reciben este nombre por su actividad directa sobre el sodio e indirectamente sobre el agua. Esto nos señala rápidamente el carácter decisivo de este elemento y alguna otra peculiaridad. El equilibrio hídrico, sodio-dependiente, relaciona este elemento con el riñón órgano, que economiza agua a través de igual función sobre el sodio. También en este órgano—punto continuo de referencia del sodio—se ha desarrollado un sistema aún no claramente definido ni conocido—sistema renina-angiotensina—, que participa en el organismo sobre el binomio casi inseparable sodio-agua, a través de la aldosterona, cuya misión es la de retener sodio. Se trata en realidad de dos sistemas ensamblados funcionalmente en una misma unidad. Pocos mecanismos más han desarrollado los organismos superiores para asegurarse este elemento. Existe uno—los osmorreceptores—establecido definitivamente en cuanto a su función e importancia; y otro, o factor natriurético, que es el centro de interés en la actualidad experimental. Por último, la hormona antidiurética de origen hipotalámico divorcia el binomio sodio-agua, dando afirmación opuesta al carácter decisivo que estamos comentando.

De cuanto llevamos dicho se deduce la necesidad—versus dependencia—de los organismos superiores al sodio. Pero ya podemos señalar ahora las diferencias que tiene este elemento respecto al calcio. A nivel funcional, el sodio actúa a nivel de membrana. Durante mucho tiempo se consideraron los fenómenos de membrana como sodio y potasio-dependientes. Hoy se sabe que más que el sodio solo, es la relación sodio/calcio la decisiva en tales eventos fisiológicos. Es decir, esta actividad del sodio es compartida con el calcio. A nivel de mecanismos de regulación, el sodio es pobre en relación con el calcio, como veremos al hablar de él.

Junto al sodio hay que señalar las características del potasio y cloro, ya que sus funciones y regulación van íntimamente implicadas. El potasio es el catión principal de los líquidos intracelulares, como el sodio lo es en el compartimiento extracelular. El cloro es el anión más importante en el medio extracelular. El juego de estos tres elementos a través de las membranas celulares son el fundamento de la actividad eléctrica, que por su significado nos exonera de cualquier comentario en relación con sus funciones y significado. Sólo señalaremos su nexo—en el aspecto de regulación—con riñón y medio acuoso.

El hierro, otro elemento imprescindible para los organismos superiores, queda un tanto lejos—respecto al sodio y calcio—en cuanto a la dependencia del medio. Su función se concreta—sin carácter peyorativo—a su participación en la constitución del pigmento transportador de oxígeno, no común, por cierto, en todos

los seres vivos; de la mioglobina y en la actividad enzimática. Su cantidad en el organismo no es tan abundante como la del calcio (3,5 g.) y el mecanismo de asegurarlo se reduce a un depósito orgánico repartido entre distintos compartimientos. Por otra parte, el carácter primitivo de su dependencia respecto al medio se demuestra por el hecho, tan discutido en la actualidad, de la existencia o no de la barrera intestinal.

El yodo se acerca más al calcio y sodio en el sentido de dependencia que el Fe. Esto se observa con enorme facilidad en las zonas o regiones pobres de este elemento, donde algunos organismos superiores—el hombre en este caso concreto—es modelado por el suelo a través de la pobreza en yodo de su tierra y aguas. Por otro lado—y este argumento le aproxima al calcio y sodio—, los organismos superiores han desarrollado un órgano con actividad hormonal—el tiroides—, que no hace sino movilizar un depósito de yodo que está localizado en la misma glándula, procedente, en parte, del propio yodo orgánico. Las pérdidas orgánicas de este elemento son mínimas, lo que permite largos períodos de tiempo, de independencia relativa del medio que refuerza el carácter de esta cualidad. Funcionalmente el yodo no tiene un carácter decisivo. Aun en escasa cantidad en el organismo se consigue una actividad vital, cosa que no es posible en similar alteración del calcio, potasio y sodio. Ocurre con el yodo lo mismo que con las vitaminas u oligoelementos: son sustancias que colaboran en la normalidad funcional, pero su ausencia no entraña una falta de vida.

El azufre es un elemento esencial para los organismos superiores, en el que forma parte de aminoácidos, enzimas, hormonas y otras muchas sustancias (ácido taurocólico, glutatión, tiamina, ácido condroitinsulfúrico, etc.). Llega al organismo a través de formas inorgánicas y orgánicas. Éstas se usan para formar sustancias sulfuradas: insulina, hormonas hipofisarias, etc. Aquéllas se usan para unirse a algunos compuestos fisiológicos—conjugación—antes de ser eliminados. Por último, el azufre activado entra a formar parte de distintas estructuras, como condroitinsulfatos y heparina. La importancia del azufre se desprende de cuanto someramente llevamos dicho: su participación en los procesos de regulación orgánica, incluido en estructuras hormonales, y su colaboración decisiva en la eliminación de sustancias inútiles o perniciosas para el organismo.

Tampoco el azufre muestra un sistema de regulación a pesar de la enorme importancia orgánica. En este sentido se encuentra más desasistido que ningún otro compuesto. Una forma primitiva de regulación se relaciona con el control que tiene el riñón en su eliminación.

Un comentario especial merece el fósforo. Se trata de un elemento que discurre junto al calcio, no sólo en cuanto al metabolismo inorgánico o como fundamento de alguno de sus efectos, sino también en su regulación. El fósforo tiene un papel decisivo—a través del enlace rico en energía—en el almacenamiento, liberación y transporte de energía; en el metabolismo intermedio de los hidratos de carbono y en el metabolismo de sustancias que lo poseen en su estructura: fosfolípidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, etc. A pesar de su importancia carece de mecanismos propios de regulación, dependiendo en tal sentido de la regulación cálcica. Esta divergencia entre su importancia y la ausencia de regulación propia parece que vaya en contra de nuestra interpretación. Pero no es así cuando se piensa que la gran regulación del calcio implica de forma indirecta la del fósforo. Idéntico estudio al que estamos realizando podría hacerse con el fósforo, dada su enorme importancia orgánica. Pero al hablar de calcio supone hacerlo tácitamente del fósforo.

Desde un punto de vista general los ocho elementos descritos pueden dividirse en dos amplios grupos:

- I. Elementos que muestran una regulación hormonal. Se incluyen aquí el calcio, fósforo, yodo y sodio.
- II. Elementos que no muestran una regulación hormonal. Quedan aquí incluidos el cloro, potasio, hierro y azufre.

Esta división nos aporta un argumento común para todos los elementos dentro de nuestra concepción. La fina regulación hormonal señala claramente el significado de cada uno de ellos. La complejidad en biología es sinónimo de necesidad e importancia y en último término—y ésta es nuestra interpretación—de dependencia.

EL CALCIO COMO ELEMENTO EFECTOR

De lo dicho anteriormente podría desprenderse que el calcio, en su función, es la vida. Esto no es cierto por más que sorprenda el contraste tan acusado que ofrece el ver el macrocosmos del calcio—montañas, rocas, tierras, polvo de cloruro cálcico en un frasco—tan inerte y su microcosmos cuando se encuentra en cantidades infinitamente menores dentro de un organismo. Cuando el calcio de la naturaleza forma parte de los organismos superiores ha cambiado en parte sus características fisicoquímicas sin dejar de ser el mismo elemento. Cuando se encuentra en el medio acuoso sanguíneo—como lo estaba en el agua que acunó a la primera célula—toma actividades. Se carga positivamente, cruza barreras con impunidad—quizás aproveche pasadizos que las células le han prefabricado—, descansa en depósitos intracelulares, sale de sus puntos de almacenamiento y activa estructuras y moléculas; luego vuelve a su sitio de origen; corre, golpea; es atrapado en ocasiones sin posibilidad de escapar; se interpone en algunos puntos, formando pared como lo hace el nivel de su macrocosmos; en ocasiones, se deposita en exceso en puntos que no le corresponde ocupar; otras veces huye de donde le corresponde; atraviesa estructuras no habituales para dar actividad y sostén a otro ser. Fuera, en su macrocosmos, es impávido y majestuoso; se amontona en gigantes formaciones mudas; el sol, nieves, agua y aire le agrietan y arrastran hacia los niveles horizontales; le pisamos y le calcinamos. En suma: es algo inerte, pasivo y menospreciado. No obstante, su hiperactividad en su microcosmos orgánico, el calcio no es autor; es personaje que dobla muchos papeles en la representación intencionada de nuestro universo. El calcio es efector en un principio. Realizador de acciones que darán lugar a efectos coordinados, finales e iniciadores de otros. Interviene en este sentido en la constitución del medio interno que describía CLAUDE BERNARD, en el mantenimiento de la homeostasis de CANNON y en la dinamicidad de la cibernética orgánica de WIENER.

Forma parte de una ordenación compleja, que tiene un sentido interviniendo en muchos de los niveles de tal estructuración. Así inició su función, que luego ha multiplicado, diversificándola. Su función efectora más representativa es la de copular—ensamblar dinámicamente—fenómenos distintos. Esta función se remonta a los primeros pasos de la vida animal. La célula primaria creó un gradiente de distintos elementos (Na, K) entre su interior y el medio líquido, como paso imprescindible a su actividad de traslación. Cuando tuvo los elementos apropiados para engendrar movimientos, músculos, se realizó el primer acto fisiológico de su actividad: en un momento cambiaron las concentraciones a través de la membrana y el calcio externo, ante el derrumbamiento de la muralla que impedía su entrada, alcanzó los elementos contráctiles y les hizo acortar; así apareció el movimiento de traslación primitivo.

El calcio desencadenó a través de una función puente entre los procesos de membrana de carácter eléctrico y los mecánicos de acortamiento intracelulares,

un fenómeno conocido hoy como acoplamiento electromecánico. Este fenómeno se repite en los organismos superiores, en muchos aspectos, con distinto significado. En el momento de alcanzar el estímulo eléctrico la terminación de un nervio, el calcio penetra en el axón y hace salir el neurotransmisor. Se trata de un mecanismo de acoplamiento entre la actividad eléctrica, de su polarización y liberación de una sustancia. Semejante proceso tiene lugar en las células glandulares, donde es posible o no la existencia como tal de fenómenos eléctricos que preceden a la secreción. El mismo fenómeno se repite a nivel muscular. Pero aquí es idéntico a lo que ocurría en la célula primitiva. Tras la llegada del estímulo eléctrico, el calcio actúa sobre los elementos protofibrilares, dando lugar a la contracción. La existencia del acoplamiento electromecánico permite la actividad muscular. Se discute aún hoy si el calcio que acopla ambos procesos es exo o endocelular, es decir, el localizado o no en el retículo sarcoplasmático. Aunque nosotros creemos que tiene su origen en esta estructura, la discusión no tiene sentido aquí. El acoplamiento electromecánico servía en la célula aislada para desplazarse; en los organismos superiores para igual fin o para dar motilidad a los músculos que no tienen esa función: músculo estriado no esquelético, corazón o músculo liso. Cuando el acoplamiento electromecánico está facilitado mediante fármacos tenemos una reactividad muscular mayor; cuando está disminuido por insuficiencia absoluta o relativa, tenemos menor o ninguna actividad muscular. Precisamente esto ocurre en la patobiología del músculo en general, en cuyas interioridades no podemos ahora penetrar por consideración a ustedes, por falta de tiempo y por haberlo hecho en múltiples ocasiones. Las demás acciones o efectos del calcio tienen otro significado. En su participación en la actividad enzimática actúa como catalizador; en su efecto anti-permeabilizante, como interposición física entre las células; en su efecto sostén esqueleto, como sustancia compleja fácilmente revertida.

Queda por reseñar brevísimamente su participación en la coagulación sanguínea. Recientemente se ha encontrado moléculas de miosina dentro de las plaquetas, lo que hace pensar que el calcio, aparte de su función catalítica en los procesos enzimáticos implicados en la coagulación, podría ser responsable de la retracción de los trombocitos.

REGULACIÓN ORGÁNICA DEL CALCIO

Al hablar del significado funcional de los elementos minerales, hacíamos consideraciones particulares para cada uno de ellos y terminábamos—a título de resumen y adelanto general de nuestra intención—con una clasificación relativa a la presencia o no de una ordenación hormonal.

A nivel de regulación hay que distinguir factores que intervienen en el mantenimiento de una constante—primer nivel—y factores que participan en la actividad funcional—segundo nivel—.

En el caso del calcio el primer nivel es mantenido a través de dos hormonas—índice de la participación orgánica—y un grupo vitamínico D que comunica la intimidad del organismo con el macrocosmos. El segundo nivel se establece mediante factores de distinta y dispar naturaleza.

Estos dos niveles, lógicamente, tienen idéntica participación en la regulación dinámica del calcio. Si señalamos ahora su existencia es por motivos expositivos. Inicialmente describiremos los factores del primer nivel y pospondremos los demás para cuando hablemos del sentido de dependencia que existe para el calcio.

La calcemia es un constante que permite escasas variaciones. Las cifras que enmarcan la normalidad orgánica son 8,5-11,5 mg./100 ml. de plasma, es decir, 4,5-5,5 mEq/lit. Como ya hemos señalado, estas cifras son posibles gracias a la existencia de los factores del primer nivel.

I. HORMONA PARATIROIDEA

Tiene su origen en la glándula de su mismo nombre, originada a partir del cuarto arco braquial. Se trata de una hormona polipeptídica, constituida por 84 aminoácidos con una secuencia establecida por PORTS (1968). La hormona más estudiada es la bovina y porcina. La humana es muy semejante a la bovina.

Existen algunos motivos para pensar que la parathormona que se encuentra en la sangre no es una entidad simple. BERSON y YALON (1968) creen que se trata de una mezcla en la que coexisten la hormona nativa sintetizada en la glándula y uno o más fragmentos del polipéptido. Se habla en estos momentos de la posibilidad de que la hormona con 84 aminoácidos tenga el significado de prohormona, siendo parcialmente degradada poco antes o en el momento de su liberación. Los fragmentos de polipéptidos hallados en sangre, podrían originarse a partir de la hormona a través de una degradación periférica.

Para que haya actividad hormonal se requiere la presencia de los 34 primeros aminoácidos. Este fragmento activo sintetizado por PORTS (1968), posee todas las características que muestra el polipéptido de 84 aminoácidos:

- a) Elevación del calcio.
- b) Aumento de la excreción de fosfatos por el riñón.
- c) Aumento de la excreción de AMPe por la orina, precediendo a la eliminación por la misma vía de los fosfatos.
- d) Activación de la adenil ciclasa del hueso.

Existen fracciones más pequeñas de este tetratriacontapéptido sin efecto hormonal, pero con actividad antigénica.

Tras la paratiroidectomía se presenta un descenso de la calcemia que tarda, en ser máximo, varios días. Este efecto se acompaña de aumento de la fosfatemia, con lo que consecuentemente se forman en la sangre fosfatos cálcicos que tienden a descender los valores elevados del ión cálcico. En cuanto a la prioridad de presentación de ambos efectos está claramente establecido. En estos momentos la teoría de ALBRIGHT (1929) ha perdido interés. Este autor propuso que la hormona paratiroidea facilitaría la salida de fosfato inorgánico y con ello una hipofosfatemia que induciría disolución del hueso con la consiguiente liberación de calcio. Según esta hipótesis el efecto hipercalcemiante de la parathormona sería secundario a las variaciones producidas sobre los fosfatos. Hoy se sabe exactamente que ocurre de forma opuesta.

El aumento de la calcemia producida por la parathormona se debe:

- a) *A la salida de calcio óseo.*

El proceso íntimo de este hecho ha variado últimamente. Se cree en estos momentos en que la reabsorción cálcica en el hueso se hace fundamentalmente a través de los osteocitos y no por medio de los osteoclastos, como se consideraba clásicamente. A esta concepción se ha llegado tras los estudios de TALMAGE (1967) al ver que la hipercalcemia aparece antes que la hormona active los osteoclastos.

La reabsorción se presenta principalmente en la diafisis ósea, liberando el calcio viejo antes que el recientemente depositado.

De los estudios de BELANGER (1965) se desprende que los osteocitos son activados rápidamente por la parathormona—efecto hipercalcemiante rápido—, mientras que los osteoclastos lo son posteriormente—efecto hipercalcemiante lento—.

b) *Impidiendo la eliminación.*

Junto a un efecto de fosfaturia inducido por la parathormona y producido a través de una inhibición de la reabsorción a nivel del túbulo renal, existe una reabsorción del calcio al mismo nivel. La disminución del calcio eliminado, motiva un aumento de la calcemia orgánica. Ahora bien: WIDROW y LEVINSKY (1962), observaron que este efecto lo producía el extracto glandular, pero no la hormona purificada, lo que supone que existe un factor desconocido distinto al hormonal que realiza tal función (¿fragmentos polipeptídicos?).

c) *Favoreciendo la absorción intestinal.*

SCHACHTER (1963) y TOVERUD (1964) observaron que la parathormona estimula la absorción del calcio en el intestino. A pesar de estas aportaciones iniciales no se ha podido demostrar este efecto hormonal. Se piensa en la posibilidad de un factor que contamine los extractos glandulares.

d) *Impidiendo la eliminación a través de la leche.*

Tras la paratiroidectomía disminuye la producción de leche y aumenta el contenido de calcio. Este efecto ahorrador de la parathormona no está bien estudiado.

Estos efectos son producidos a través de acciones no suficientemente demostradas. WELLS y LLOYDS (1967-68) señalan la correlación directa que existe entre el aumento de la calcemia y del AMP cíclico. CHASE y AURBACH (1967) encuentran idénticas variaciones entre calcemia y actividad adenil ciclase.

En contraste con los conocimientos parciales que existen en relación con el mecanismo de acción de la parathormona, se sabe ciertamente que para actuar esta hormona se requiere la presencia de vitamina D (RASMUSSEN, 1963). Así, cuando se administra parathormona a ratas con prolongado déficit de vitamina D, no se presenta el efecto hipercalcemiante. No obstante, TOVERUD (1964) rebate esta afirmación, empleando altas dosis de hormona.

La secreción de parathormona es continua, siendo regulada a través de los niveles de calcemia. Como señalábamos anteriormente no existe un control distinto a este «feed back» negativo.

II. CALCITONINA

COPP, en 1962, observó que cuando se perfunde con sangre hipercalcémica las glándulas tiroidea y paratiroidea, se produce un descenso de la calcemia orgánica. Este efecto hipocalcemiante era más acusado que la resección de las dos glándulas, indicando con ello que el efecto hipocalcemiante no era debido a la inhibición de la secreción de parathormona. Este efecto se asoció a la existencia de una sustancia que recibió el nombre de calcitonina, refiriendo su origen a la paratiroides. En 1963, HIRSCH encontró altos niveles de esta sustancia en la glándula tiroidea denominándola tirocalcitonina.

En los mamíferos, incluido el hombre, la calcitonina es segregada por las células C de la glándula tiroidea. Estas células tienen su origen embrionario común con las que forman la paratiroides. La embriología comparada ha demostrado la evolución experimentada por las células C. En los organismos inferiores estas células se agrupan en órganos aislados; pero en los organismos superiores quedan incluidas en la glándula tiroidea. Por la localización de estas células

que originan la calcitonina se debe de considerar a la glándula tiroidea como un órgano endocrino compuesto (RASMUSSEN, 1972).

Se trata de una hormona polipeptídica, constituida por 32 aminoácidos y un puente disulfuro entre los residuos 1 y 7.

El efecto hipocalcemiante de la calcitonina se acompaña de otro, hipofosfatémico. Este efecto se consigue a través de una acción directa sobre el hueso, pero sin que participe—como ocurría en la parathormona—el intestino y el riñón.

En esencia, la calcitonina actúa a nivel del hueso, promoviendo osteosíntesis, pero más aún, impidiendo la reabsorción ósea. De ahí que el efecto hipocalcemiante de la calcitonina se deba a la pérdida orgánica de calcio, ya que la reabsorción está inhibida.

El efecto inhibitor de la calcitonina sobre la reabsorción ósea fue demostrado por FRIEDMAN (1965), al ver que era capaz de inhibir el efecto de la parathormona. No obstante, el efecto hipocalcemiante de la calcitonina se produce en ausencia de parathormona. Posteriormente se pudo detectar que actúa en idéntico sentido frente al efecto de la vitamina D.

En relación con las propiedades de la calcitonina, hay que señalar que aún no se conocen ampliamente sus efectos.

La regulación de la calcitonina en cuanto a su secreción se hace a través de la calcemia. Como ocurría en el caso de la parathormona, la calcitonina es segregada de manera continua, que aumenta cuando existe hipercalcemia y disminuye en caso de una disminución del calcio plasmático.

La regulación, pues, de la actividad secretora de las células C liberando calcitonina, se hace de idéntica forma a como este proceso ocurre en la paratiroides; la diferencia estriba en que la secreción de calcitonina es directamente proporcional a la concentración del calcio plasmático y la liberación de parathormona lo hace en relación inversa.

III. VITAMINAS D

El mecanismo mejor conocido implicado en la elevación de la calcemia en respuesta a la presencia de vitamina D es el aumento de la reabsorción intestinal de calcio y fosfatos. Aunque este efecto era conocido desde 1923 por ORR, no fue establecido experimentalmente hasta los trabajos de NICOLAYSEN (1953).

Por otro lado, la vitamina D participa en la movilización del calcio del hueso. Este efecto era desconocido hasta que fue objetivado por BAUER (1955). Tras su conocimiento se consideró que era un efecto paradójico de la vitamina D, ya que lleva a una descalcificación en vez del efecto opuesto.

Ahora bien: este efecto hay que encuadrarlo dentro del contexto que supone un aumento de calcemia y fosfatemia necesarias para calcificar matriz del nuevo hueso.

El efecto de la vitamina sobre el riñón no está aún establecido definitivamente. Se cree ahora que la participación de esta vitamina en la reabsorción del calcio a nivel renal es de escaso significado.

Íntimamente relacionado con los efectos de la vitamina D hay que referir ciertos hechos de su metabolismo, que nos explican el camino empleado para alcanzar tales efectos. La presencia de vitamina D en animales carentes de ella, motiva un aumento de la absorción cálcica intestinal que tarda en presentarse. Parte de este tiempo es necesario para que la vitamina administrada alcance su forma activa. Tras la administración de vitamina D₃ marcada se observa la existencia de varias fracciones. Una de ellas constituida por un ester de la vitamina con cadenas largas de ácidos grasos; otra fracción constituida

por vitamina D₃; una tercera fracción no identificada y por último una cuarta que muestra el mayor interés (DE LUCA, 1966). Esta fracción mostró poseer una actividad semejante a la que posee la vitamina con la ventaja de actuar más precozmente. Esta fracción fue identificada como el 25 hidroxicolecalciferol (25 HCC). Los estudios iniciales con este compuesto demostraron que poseía mayor efectividad que el colecalciferol o vitamina D₃. Los estudios comparativos con la vitamina D₃ señalaron definitivamente que la fracción indicada es la forma activa de la vitamina.

Cuando se administra vitamina D₃ se observa una rápida disminución de su concentración plasmática debido a que es captada por el hígado lo que hizo afirmar a DE LUCA que en el hígado tenía lugar la formación del 25-HCC.

Es enormemente interesante describir la inhibición que produce el 25-HCC sobre la conversión de la vitamina D₃ a 25 HCC. Este hecho es de gran importancia, pues controla la cantidad de vitamina activa en el plasma en tres situaciones cuando:

- a) El organismo esté expuesto mucho tiempo a la luz ultravioleta.
- b) El organismo recibe mucha cantidad de vitamina.
- c) El aporte es mínimo.

Este tipo de inhibición que se realiza a través de un mecanismo feed-back negativo es efectiva para ciertos valores orgánicos de vitamina D₃. Para concentraciones altas de este compuesto la inhibición desaparece siendo posible entonces el cuadro de intoxicación o hipervitaminosis.

Cuando se administró 25-HCC marcado se observó que era transformado rápidamente en otro compuesto. Los estudios posteriores demostraron que se trataba del 21,25 dihidroxicolecalciferol (21,25 DHCC).

Se trata de un derivado de la vitamina D cuyos efectos se caracterizan por un predominio en la movilización del calcio óseo siendo su efecto, sobre el intestino, mucho menor. Cuando se administra actinomicina D a animales, la administración de 25 HCC no va seguida de la aparición de 21,25 DHCC y con ello de los efectos típicos de la vitamina D.

Como la actinomicina D bloquea los efectos de la vitamina D se deduce que dicha vitamina induce en el organismo la síntesis de una o varias proteínas que participan en el transporte de calcio. Pudiera tratarse de la adenosina trifosfatasa descrita por MARTIN (1969) o la proteína transportadora de WASERMAN (1970). La vitamina D al ser suministrada origina en el hígado el 25 HCC que en el riñón es transformado a 21,25 DHCC. Este derivado o metabolito de la vitamina D₃ motivaría la formación de una proteína encargada del transporte del calcio a nivel intestinal.

El mejor conocimiento de los efectos y mecanismo de acción de la vitamina D ha permitido el descubrir un nuevo factor de regulación del calcio.

Con la palabra adaptación se denomina un mecanismo orgánico por el cual se puede alterar la eficiencia de la absorción cálcica por el intestino en respuesta al aporte de este elemento por la dieta. NICOLAYSEN (1953) ha estudiado ampliamente este fenómeno. Este autor encontró—en relación con el proceso de adaptación—tres hechos prominentes:

- 1.º La adaptación es vitamina D-dependiente.
- 2.º La rapidez de este proceso varía inversamente con la edad del organismo.
- 3.º El grado de absorción cálcica se relaciona inversamente con el grado de mineralización del esqueleto.

NICOLAYSEN propuso una teoría por la cual el esqueleto elabora un factor que afecta la absorción cálcica intestinal. KIMBERG (1961) en estudios «in vitro»

pudo demostrar que la adaptación se relaciona con la vitamina D y que es independiente de la presencia de las glándulas suprarrenales, paratiroidea e hipófisis. Con este trabajo se excluyen a las paratiroides del proceso de la adaptación de manera directa, aunque hay que tener presente que el grado de mineralización ósea depende de la parathormona.

Los estudios sobre adaptación señalan la posible participación del esqueleto en el control de la absorción cálcica por el intestino. Esta función del esqueleto debe de relacionarse con la existencia o elaboración de un mensaje que desde el tejido óseo llega hasta el intestino. Mientras no se demuestre este factor, quedará sin explicación funcional el proceso de adaptación.

Sea cual sea el proceso íntimo del fenómeno, los estudios actuales señalan su existencia. Se trata de un mecanismo nuevo de regulación de la calcemia que se añade a los múltiples que existen en los organismos superiores.

BIOFARMACOLOGÍA DEL CALCIO

Continuando con nuestro razonamiento discursivo, la vertiente farmacológica del calcio y su proyección terapéutica constituye una faceta más, de las múltiples hasta ahora señaladas, dentro de su significado en biología.

En este sentido, una sistematización de todas las posibilidades puede ser la siguiente:

I. PROBLEMÁTICA DE LA NECESIDAD DE APOORTE DE Ca EN EL ORGANISMO

Cuando falta este elemento, es decir, cuando existe una concentración plasmática por debajo de 8,5 mg/100 ml de sangre, se supone que el organismo es pobre en dicho elemento. Pobreza funcional que puede o no tener como fundamento una pobreza absoluta. Lógicamente la parathormona llega un momento en que no puede extraer más calcio del esqueleto por lo que tal situación muestra una hipocalcemia que no se acompaña de disminución absoluta del calcio orgánico total.

Teóricamente es posible una pobreza en calcio a través de los siguientes mecanismos:

- a) Falta de aporte. Esta situación se presenta raramente dado que la dieta habitual aporta suficiente cantidad.
- b) Falta de absorción. La ausencia de vitamina D, debido a una deficiencia dietética o una falta de exposición al sol—hecho este que lleva con frecuencia a la presentación del raquitismo en zonas donde el sol brilla todo el año—impide que el Ca aportado al organismo no penetre en su intimidad.
- c) Aumento de sus necesidades. Desde un plano teórico es posible que esta situación se presente en el embarazo. Las alteraciones dentarias que se presentan en dicha situación fisiológica son una interpretación subjetiva más que una realidad, pues el calcio dentario que constituye una mínima parte dentro del calcio orgánico, no es movilizado por la parathormona ni por la vitamina D.
- d) Falta de utilización por los tejidos. Esta posibilidad teórica no tiene representación práctica en sentido estricto, puesto que el calcio en sus funciones no se consume. Sí en cambio la tiene en la participación del Ca en los fenómenos biológicos.

Hace unos años se descubrieron unas muertes súbitas en Canadá con escasa sintomatología objetiva. Gracias a los trabajos de FLECKESTEIN y su escuela que venían ocupándose de la insuficiencia de utilización de carácter experimental, pudieron aclarar aquellas muertes misteriosas. Como es sabido el níquel y el cobalto son dos elementos que compiten en el organismo con el Ca en sus funciones.

Este hecho, objetivado en estudios experimentales, pudieron llevar al diagnóstico de las muertes señaladas. La cerveza que bebían amplia y frecuentemente aquellos pacientes eran muy ricas en níquel y cobalto. Con ello se aclaró el enigma gracias, una vez más, a los estudios experimentales previos.

Otra posibilidad de falta de «utilización» de calcio por el organismo radica en la acción de los fármacos quelantes. El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) es capaz de atrapar irreversiblemente el calcio funcionante y producir no una hipocalcemia en sentido estricto, pero sí impedir el juego funcional del calcio en el organismo. Aquí podríamos incluir una serie de sustancias que poseen esta característica. Recordemos en estos momentos a título de aplicación práctica el carácter quelante de las tetraciclinas. En este caso la quelación del Ca no sólo se hace a nivel del circulante sino en que está en depósito dentario y óseo. La quelación en estos puntos motiva no sólo alteraciones de osificación de ambos tejidos así como pigmentaciones que en caso dentario—visible—siempre son importantes, sino que además el Ca, así quelado por las tetraciclinas, queda enviable para una posible movilización.

Idénticos o semejantes ejemplos de falta de utilización del Ca orgánico podríamos describir. Merece no obstante cierto comentario la falta de utilización del Ca en el caso de la insuficiencia miocárdica hipertrófica. Clásicamente se consideraba que la insuficiencia miocárdica presente en los casos de hipertrofia miocárdica era debida a la desproporción entre tejido muscular cardíaco y oxígeno. Los trabajos de la escuela de Freiburg (FLECKENSTEIN, 1967) demostraron claramente que tal situación no era debido a una falta de oxígeno sino de calcio. El aumento de la masa miocárdica va acompañado de un incremento no proporcionado del retículo sarcoplasmático. Ello motiva que la cantidad de Ca disponible—almacenado—en un momento determinado sea inapropiado. De ahí la presencia de la insuficiencia. Numerosos argumentos existen en favor de esta teoría; señalemos tan sólo que el aporte de oxígeno no soluciona el problema de insuficiencia, pero sí cuando administramos fármacos que hacen funcionar más activamente el Ca endocelular.

II. PROBLEMÁTICA DE EXCESO DE Ca EN EL ORGANISMO

Este capítulo no se refiere únicamente a las hipercalcemias verdaderas secundarias a un hiperparatiroidismo, sino a un aumento de la actividad funcionante del calcio aún con cifras normales.

De ahí que dediquemos atención al hiperfuncionalismo relativo del calcio. Este elemento, centro y eje del acoplamiento electromecánico desempeña un papel decisivo en la actividad cardíaca. Como las sustancias digitálicas actúan favoreciendo este fenómeno biológico, la presencia de estos fármacos supone una farmacopatología grave en algunas ocasiones. En esta situación conflictiva relacionada no con un aumento de la calcemia sino del «sinergismo funcionante» de los digitálicos lleva necesariamente a un tratamiento terapéutico. La disminución del Ca mediante un agente quelante, soluciona el problema.

Estas consideraciones nos llevan a hablar brevemente de un fármaco que muestra la posibilidad de actuar positivamente en el organismo a través del Ca.

Esta terapéutica nueva, reciente, se ha hecho posible gracias a la aparición del Iproveratril Verapamil o Isoptín, un fármaco antagonista del Ca. Se trata de un compuesto ampliamente estudiado por nosotros que ha demostrado poseer distintos efectos. De ellos sólo recogeremos—en este momento—uno que encaja directamente en la problemática aquí expuesta: nos referimos al efecto antiarrítmico. Dicho efecto aparece simultáneamente con una disminución de la contractilidad miocárdica. Puesto que su mecanismo de acción es el de antagonizar el Ca se deduce que el efecto antiarrítmico tiene su fundamento en el mecanismo de acción señalado.

III. PROBLEMÁTICA DE LA ALTERACIÓN REGIONAL DEL CALCIO EN EL ORGANISMO

Hemos intentado señalar en algún punto de nuestra exposición que la Farmacología no sólo sustenta la actividad terapéutica sino que es biología también. Es ésta una visión que queremos resaltar siempre por creer que no se le considera suficientemente. No basta que de manera inconsciente hagamos biología dentro de la actividad farmacológica; debemos percatarnos conscientemente de ello. Sólo así se alcanza el nivel elevado de carácter integrador.

Estas consideraciones tienen su apoyo en las alteraciones del calcio, de carácter regional. En este sentido es posible un aumento de Ca en el organismo de carácter patológico. En primer lugar es posible su depósito a nivel de los vasos arteriales que va precedido por lo general por una alteración previa. La calcificación de ganglios o procesos inflamatorios es frecuente en determinadas circunstancias. El aumento de Ca regional tiene su mayor representación en el caso de litiasis. En estas circunstancias—como señaló el doctor VIAR—el Ca se deposita sobre una estructura orgánica previa.

Existe una disminución de Ca óseo—osteoporosis—en situaciones fisiológicas como es la senectud. Pero lo que nosotros queremos señalar aquí son las variaciones en función de actos terapéuticos.

Se deben de incluir en primer lugar la disminución de Ca óseo en la terapéutica con glucocorticoides. Hecho éste no establecido suficientemente en cuanto al mecanismo, pero que plantea problemas reales incluidos dentro del capítulo de efectos secundarios o indeseables de aquellos compuestos.

Idéntica situación se presenta con el uso de heparina. Este efecto ha sido valorado recientemente. Aunque se desconozca su mecanismo se cree que puede ser debido:

- a) A activación de los osteoclastos.
- b) A la potenciación de la parathormona.

Sea cual sea el mecanismo hay que tener en cuenta este efecto de la heparina cuando se requiere su administración continuada. Dentro de este capítulo corresponde incluir una función cálcica de carácter biológico que ha sido considerada como punto de referencia terapéutica. SELYE y su grupo están trabajando en la actualidad sobre la calcificación que se presenta experimentalmente cuando en determinadas circunstancias se produce una sensibilización orgánica localizada (Calcifilaxia). Las condiciones desencadenadas motivan una calcificación del territorio orgánico en cuestión que puede ser aprovechado—y ésta es la intencionalidad de los estudios experimentales aquí referidos—para delimitar y frenar los crecimientos celulares anormales; es decir los tumores.

IV. PROBLEMÁTICA DE LA REGULACIÓN CÁLCICA A TRAVÉS DE LOS MEDIOS ORGÁNICOS

El empleo de parathormona en los casos de hipoparatiroidismo muestra limitada utilidad debido fundamentalmente a que hasta estos momentos se usa el extracto crudo glandular. La inyección de parathormona produce dolor e induración local y es altamente cara. No obstante sólo en aquellos casos en que la hipocalcemia—tetania—muestra un carácter acusado la parathormona soluciona rápidamente el conflicto. La dosis en tales circunstancias es de 100-300 unidades administradas por vía intramuscular inicialmente. Más tarde se consigue una normalidad calcémica con la administración de 20-40 unidades cada 12 horas.

No obstante en situaciones idénticas a la considerada ahora, existen otros procedimientos terapéuticos tan eficaces como el empleo de la hormona responsable de la hipocalcemia. Nos referimos al Ca que administrado por vía intravenosa revierte rápidamente la hipocalcemia.

Todos los preparados cálcicos son idóneos para su empleo menos el cloruro que irrita enormemente los vasos. El inconveniente del Ca es su rápida desaparición al eliminarse y depositarse en el tejido óseo. De ahí que pasada la hipocalcemia aguda, se instaure un tratamiento con vitamina D. Esta se emplea a dosis de 200.000 unidades (5 mg) por vía oral bajo forma de ergocalciferol o colecalciferol. Esta terapéutica debe asociarse con la administración de algunos gramos de Ca (lactato o gluconato) al día. Cuando se emplea el dihidrotaquisterol—sustancia que actúa más rápidamente que las formas antes descritas—la dosis es de 1 mg/día. En estos momentos el empleo del 25-hidroxicolecalciferol—metabolito del colecalciferol o vitamina D₃ aún no ha alcanzado gran divulgación.

El empleo de la calcitonina en estos momentos es más limitada—aún—que el de la parathormona. Las experiencias clínicas hasta este momento son muy limitadas en cuanto a su efecto hipocalcemiante en casos de hiperparatiroidismo.

Esta aproximación terapéutica reafirma nuestra concepción. El hecho de que tengamos que recurrir más—y aún antes—al macrocosmos del Ca que a los medios desarrollados por los organismos para asegurar este elemento, aporta nuevos argumentos a nuestra idea de dependencia que encontramos y existe en cada una de las facetas relacionada con dicho elemento.

INTERPRETACIÓN DE LA DEPENDENCIA AL CALCIO

Los hechos biológicos se llegan a alcanzar a través de la investigación que tiene sus fundamentos en la experimentación, observación, deducción y menos frecuentemente en la inducción. Nuestra visión biológica del significado del Ca en los organismos superiores requiere lógicamente el empleo de todos estos principios. Y así lo hemos hecho. Hemos descrito una serie de premisas con carácter biológico que además de mostrarnos el significado de este elemento son fundamento de la concepción—directriz—de todo nuestro discurso. En este capítulo—el último—vamos a integrar cuanto hemos dicho hasta ahora en términos de dependencia. Para ello necesitamos un principio que siendo un punto de partida, nos sirva de piedra angular para cargar sobre ella todo nuestro edificio conceptual. Este principio—ley—la conocemos desde nuestros estudios medios: sin calcio no hay vida. Esto se demuestra—aunque lo haya sido infinidad de veces—de la manera más sencilla: cuando inhibimos todo el Ca

funcional circulante de un organismo—y elegimos uno muy familiar y altamente diferenciado, un perro—este animal muere. Pero aún existe otro ejemplo más sencillo: cuando hacemos contraer una porción de músculo aislado de su organismo se requiere un líquido nutritivo que necesariamente debe contener Ca. Cuando retiramos el Ca deja dicho músculo de contraerse. Al añadirle de nuevo la actividad muscular se restablece. Hemos traído aquí dos ejemplos—de los infinitos que podríamos aportar—que en su sencillez hablan en favor de una necesidad cálcica del organismo o de sus partes. Si los hemos referido es porque el músculo—y la decisiva participación del Ca en su actividad—es:

- 1.º Elemento común en los seres superiores.
- 2.º Elemento muy primitivo dentro de la escala filogenética.
- 3.º Elemento notorio tanto en su función como en su participación en la estructura de los organismos.
- 4.º Porque en él se ha visto en primer lugar con mayor claridad el significado biológico de este elemento.

Con este principio y los conocimientos biológicos del Ca anteriormente descritos, podemos alcanzar a través de la inducción, el significado de dependencia que existe entre los organismos superiores y el Ca.

Si recordamos las funciones antes comentadas del Ca en los organismos superiores e incluso inferiores vemos la total dependencia de él de todo tipo de actividad orgánica; pero ¿por qué es él y no otro elemento? Aquí empieza la cadena que une a los organismos superiores con el medio. El Ca es un elemento muy abundante sobre la tierra. Sin entrar en los principios de causalidad o finalidad que no tienen sentido ya en biología, debemos pensar que la primera célula dependió del Ca del agua en la que estaba sumergida que a su vez poseía dicho elemento por su contacto con el medio mineral.

La gran necesidad de Ca por parte de las células explica que fuese este elemento tan abundante y no otro.

La primera célula rodeada de un medio líquido, montó su actividad en función del Ca que con tanta facilidad y magnanimidad se le ofrecía. Sin esfuerzo alguno el Ca atravesaba su membrana e irrumpía en su citoplasma. Para evitar una invasión desproporcionada e inútil de este elemento montó un sistema que impedía una mayor entrada o facilitaba su salida.

Toda la vida en el medio acuoso disfrutaba de este privilegio. Los problemas—los eslabones siguientes de esta cadena antes comentada—se presentaron cuando las formas de vida inicial abandonaron el medio líquido. Como en la biológica no existen saltos, los seres que alcanzaron definitivamente la orilla y dejaron de acudir periódicamente al agua no pudieron cambiar de elemento: debían continuar con el Ca.

Y aquí empiezan los hechos que para el literato serían maravillosos y que para el hombre de ciencia solamente fenómenos biológicos: la consecución de tinglados orgánicos de intrincada fábrica que asegurasen la cantidad de Ca necesario para la actividad del organismo. Es cierto que debido a su ubicuidad el Ca es conseguido con enorme facilidad por los organismos superiores a través del agua que recorre los campos rocosos, de los vegetales y de los organismos ajenos que se asimilan. Lo cierto es que a pesar de esa seguridad de la consecución de Ca los organismos superiores—aún en los que viven en el medio acuoso donde el Ca los envuelve pero que han desarrollado una envoltura difícil de atravesar—intentaron alcanzar cierta independencia de su medio, almacenando Ca en exceso con una previsión totalmente biológica.

Y surge el primer almacén, gran almacén, de Ca en el organismo. Porque se da la circunstancia de que al abandonar su medio acuoso la gravedad aumentó

su rigor. Para luchar contra ella—para evitar ser aplastados por ella—desarrollan un vástago rígido pero móvil a la vez que tiene el papel de esqueleto. De esta manera la gravedad es vencida y la consecución de la forma—y de la función que tan unido va a ella—aparece. Precisamente este vástago se hace con un elemento muy abundante: con sales de Ca (hidroxiapatita). Pero la gravedad es perenne; este almacén de Ca no puede ser arrinconado, pues tiene necesidades de aumentar en el crecimiento. Este almacén debe servir a las necesidades cálcicas del resto del organismo saliendo desde allí. Es cierto que al disminuir la concentración de Ca sanguíneo este elemento abandona al hueso y enriquece a la sangre que le baña. Pero este camino es lento y podría ocurrir como al personaje de CHESTERTON—y nunca más apropiado la elección de esta paradoja—, que buscando desesperadamente yeso para dibujar se hallaba sentado, sin saberlo, en un enorme montón. El organismo en un momento determinado de necesidades cálcicas, debía tener un mecanismo para liberar Ca de aquella hidroxiapatita sólida y firme, con prontitud. Este hecho—que señala una vez más la dependencia del organismo para el Ca—puso en marcha la intencionalidad orgánica creando un nuevo órgano, muy pequeño, con células que sintetizasen una sustancia capaz de agredir al hueso y liberar rápidamente—según las necesidades—Ca.

Pero la biología no es simplista, sino intencionada. Pudiera ocurrir que tal sustancia—parathormona—liberase excesiva cantidad de Ca perjudicial para el organismo, como sabemos. Efectivamente, la cantidad de este elemento debe ser constante y con un valor determinado; la regulación fina requiere mecanismos apropiados. Por eso, ante una liberación excesiva o ante una invasión exagerada de Ca desde el perimundio, los organismos reaccionaron creando unas células—que no órgano—capaces de formar una sustancia también hormonal con acción hipocalcemiante: la calcitonina. Así está asegurada la cantidad de Ca libre en el organismo. Es importante señalar que estas dos hormonas—de las que se ha hablado anteriormente—no dependen en su formación y regulación del hipotálamo, es decir, del cerebro, que nos pone en relación con el medio externo. Hecho éste un tanto extraño, pues estamos hablando de dependencia de los organismos superiores con el medio ambiente. Pero no es así por más que inicialmente se nos escape esta intención, ya que las hormonas vienen reguladas por la calcemia. De entre los distintos ángulos con que puede ser interpretada la regulación hormonal, elegimos en estos momentos intencionadamente la que tiene pleno sentido dentro del contexto general de nuestro discurso. El hipotálamo es la parte del sistema nervioso central que nos relaciona con el mundo. El orden hormonal gira en torno de los estímulos externos que llegan a través de esta estructura. La función cibernética de los organismos superiores necesita, en ocasiones, un punto de apoyo inicial o final; en otras, dicha regulación es intraorgánica. Este tipo de regulación parece a simple vista que señale la independencia del sistema dinámico abierto que caracteriza a los organismos superiores. Pero si nos fijamos con mayor detenimiento nos percatamos inmediatamente que este tipo de autorregulación supone un gesto de intento de independencia ante una dependencia manifiesta. El equilibrio dinámico del organismo superior con su ambiente se hace en este caso a expensas de una espiral que incide sobre la que representa el medio. La falta de una regulación hipotalámica del calcio nos parece un eslabón más dentro del cuadro de dependencia. El significado del Ca es tan elevado para los organismos superiores que se regula en sí mismo. Esta forma de autorregulación cibernética es signo de una mayor dependencia del medio, no a través de éste como tal, sino como medio incorporado al organismo. De ahí se justifica la ausencia de regulación hipotalámica del Ca.

Continuamos, no obstante, con la cadena hace tiempo inicial. Hasta ahora hemos descrito mecanismos biológicos que apoyan nuestras tesis, es decir, dependencia absoluta de los organismos superiores respecto al medio a través del ión Ca. Pero aún hay más. Esta ligazón orgánica a la naturaleza va más allá. Parece como si la naturaleza percatándose de ello quisiera liberar de la esclavitud a los seres que la animan, ofreciéndole alimento que facilite—en oposición a la dependencia—reincorporación de Ca al organismo.

Pero se trata de una falacia: estos elementos más o menos ricos en vitaminas D no tienen validez. Requieren que en el organismo, y concretamente en la piel, reciban los rayos del sol, para que a través de un proceso de activación fotoquímica tengan valor. De nuevo la dependencia intencionada de los organismos superiores con la naturaleza. No se trata ya sólo de una dependencia próxima, terráquea, sino cósmica. No dependemos sólo de las aguas que discurren por terrenos calizos ni de mi esqueleto ni de mis hormonas. Dependemos del universo porque formamos parte de él. Ya lo generalizó TEILHARD DE CHARDIN cuando señaló que «el universo se sostiene por su conjunto». Dependemos de ese sol que nosotros tenemos y que ávidamente buscan en nosotros—(¿será también biología?)—los septentrionales. Un sol invisible—radiaciones ultravioletas—que posee un enorme poder; poder superior a los eslabones hasta ahora descritos, pues su ausencia o su rechazo, nada biológico por cierto, contrarresta a los mecanismos implicados y anteriormente descritos causando patología.

Y continuando con la dependencia cósmica, tenemos que volver a la gravedad, continua enemiga de aquellas células que se escapan del agua para poblar el suelo. A medida que los organismos superiores, y en este caso el hombre, pretende dejar de ser terráqueo se demuestra en él esta condición. En el inicio de la era espacial los organismos superiores más evolucionados (PRIMATES y HOMBRE) han experimentado en sus viajes fuera de la gravitación terrestre una descalcificación ósea. Poco sabemos con certeza de este hecho, pues puede más en este caso la política que la ciencia; pero los conocimientos divulgados señalan cómo nuestras ataduras a la tierra van más allá de lo imaginado. El vástago que se originó para vencer contrarrestando la gravedad necesita—y esto no nos causa ninguna sorpresa biológica—de ella para su normalidad.

Cuando parece que las ataduras al macrocosmo hayan agotado todas las causas de dependencia de los organismos superiores respecto al medio que les envuelve, surge el microcosmos con nuevos argumentos en favor de esa dependencia.

La microscopia electrónica y la bioquímica han señalado otro—y ¿hasta ahora el último?—eslabón de la cadena que nos une, que no ata, a la naturaleza. Los músculos del organismo—con ellos iniciábamos este capítulo—muestran una actividad enorme en relación con su volumen, con su función (músculo estriado esquelético o no; músculo liso). Funciones decisivas, como la del corazón, vasos, tramo digestivo, conductos de excreción, etc., que necesitan ineludiblemente una actividad continuada y en ocasiones hiperfuncional. Funciones que en ocasiones maravillan, como es la frecuencia de contracción del corazón del pájaro colibrí de 2.000 veces por minuto o de las alas de los mosquitos a más de 7.000 veces por minuto. Funciones éstas que requieren Ca. Funciones que exigen una existencia de Ca para que sean permitidas.

A nivel de microcosmos estas células no tienen asegurado el Ca que necesitan a pesar de todos los mecanismos que hemos señalado hasta ahora. Desbordando el concepto de dependencia comentado, estas células alcanzan el paroxismo angustiante de su Ca-dependencia, creando dentro de ellas un aparato tubular—retículo sarcoplasmático—que almacena el Ca en cantidades necesarias. La relación Ca-necesidades y estructura van íntimamente unidas; los músculos más

rápidos tienen un retículo sarcoplasmático mucho más desarrollado que los músculos lentos. Precisamente la falta de un desarrollo armónico del retículo sarcoplasmático en el corazón humano hipertrófico, motiva y desencadena la insuficiencia miocárdica como hemos comentado.

Más recientemente se ha visto la participación mitocondrial en la regulación del calcio. No se trata de la implicación del Ca—a nivel de microcosmos—con estructuras como las del retículo sarcoplasmático, que muestra un tamaño enorme comparado con las mitocondrias con relaciones no conocidas totalmente con el espacio extracelular, sino con elementos rectores de la actividad energética de las células. El Ca en las mitocondrias se encuentra bajo forma de gránulos, sin que se conozca su constitución. La entrada de Ca en estas estructuras requiere ATP, Mg., bajo pH, determinados sustratos y al parecer vitamina D. El significado de este Ca mitocondrial es desconocido; se consideran distintas posibilidades: almacén, reservorio, etc. Lo cierto es que se trata de una forma más de regulación de Ca orgánico. Mecanismos de regulación que son múltiples. No existe ningún elemento—orgánico o inorgánico—que muestre tantos. Y cuando nos preguntamos—interrogante final general entre los particulares que hemos señalado o soslayado conscientemente a lo largo de nuestra exposición—el porqué de esta multiplicidad reguladora para un solo elemento, surge rápida la contestación: porque el Ca es un elemento que los organismos deben de asegurar cueste lo que cueste. Y el precio no es caro porque la eficacia es casi absoluta; pero sí es un lujo que sólo poseen aquellos organismos—los superiores—que intentan independizarse para evolucionar dentro de un sistema que por esencia implica dependencia.

FINAL

Permitan ustedes que termine con una visión general. Parece triste a simple vista reducir la actividad vital a términos de dependencia. Más aún, cuando se trata de una dependencia a un elemento que en nuestro Weltordnung se presenta sin validez por su abundancia. Pero ya hemos adelantado que el Ca es efector tan sólo y no causa.

Y esta tristeza, por supuesto Ca-dependiente, es también biológica. MAETERLINCK nos sacó ya hace años a los biólogos de esta tristeza, cuando en su *Vida de las abejas* escribía: «Sí, si quiere esto es triste, como todo triste es en la naturaleza cuando se la mira de cerca. Sucederá así mientras no sepamos su secreto, si es que tiene alguno. Y si algún día averiguamos que no tiene ninguno o el que posee es horrible, entonces nacerán otros deberes que quizás aún carecen de nombre. Mientras tanto, que nuestro corazón repita, si quiere: eso es triste, mientras nuestra razón se contente con decir, eso es así. Nuestro deber actual está en averiguar si hay algo detrás de estas tristezas y para eso no hay que apartar la vista de ellas, sino mirarlas fijamente y estudiarlas con tanto interés y valor como si fuesen alegrías. Es justo que antes de quejarnos, que antes de juzgar a la naturaleza, acabemos de interrogarla».

BIBLIOGRAFÍA

1. ALBRIGHT F. REIFENSTEIN E.—The parathyroid glands and metabolic bone disease. Williams-Wilkins. Baltimore 1948.
2. BAUER G. C. H. CARLSSON A., LUNDQUIST, B.—*Biochemistry* 7 : 3317 (1955).
3. BELANGER, L. F.—En «Parathyroid glands: ultrastructure secretion and function». Univ. Chicago Press. 137 Chicago 1965.
4. BERSON, S. A., YALOW, R. S.—*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28 : 1037 (1968).
5. BINGHAM, P. J., BRAZELL, I. A., OWEM, M.—*J. Endocrinol.* 45 : 387 (1969).
6. CHASE, L. R., AURBACH, G. D.—*Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 58 : 518 (1957).
7. DE LUCA, H. F.—*Vitam. Horm. N. Y.* 25 : 315 (1966).
8. FLECKENSTEIN, A.—*Zeitschr. f. Kreislaufforschung* 56 : 716 (1967).
9. FRIEDMAN, J., RAISZ, G.—*Science* 150 : 1465 (1965).
10. GANDARIAS BAJON, J. M.—*Bioquímica y Fisiología general*. 5.^a ed. 1973.
11. KIMBERG, D. V., SCHACHTER, D., SCHENKER, H.—*Amer. J. Physiol.* 200 : 1256 (1961).
12. MARTIN, D. L., MELANCON, M. J., DE LUCA, H. F.—*Biochem. Biophys. Res. Commun* 35 : 819 (1969).
13. NICOLAYSEN, R., EEG-LARSEN, N.—*Vitam. Horm. N. Y.* 11 : 20 (1953).
14. POTTS, J. T. Jr., KEUTMANN, H. T., NIAL, H. D., DEFTOS, L. J., BREWER, H. B., AURBACH, G. D.—En «Parathyroid Hormone and Thyrocalcitonin (calcitonin)». *Excerpta Medic. Found.*, p. 407 (1968).
15. RASMUSSEN, H. H.—*J. Clin. Invest.* 42 : 1940 (1963).
16. SCHACHTER, D.—*Vitamin D and active transport of calcium by small intestine*. Academic Press N. Y. 1963.
17. TOVERUD, S. U.—*Acta Physiol. Scand.* 62 : 391 (1964).
18. TALMAGE, R. V.—*Endocrinology* 76 : 103 (1965).
19. WELLS, H., LLOYD, W.—*Endocrinology* 81 : 139 (1967).
20. WASSERMAN, R. H.—*The fat soluble vitamins*. Univ. of Wisconsin Press. 21 (1970).
21. WIDROW, S. H., LEVINSKY, N. G.—*J. Clin. Invest.* 41 : 2115 (1962).

DISCURSO CONTESTACIÓN

del Académico numerario

EXCMO. SR. PROF. DR. D. JUAN MANUEL DE GANDARIAS Y BAJÓN

Excelentísimos e ilustrísimos señores; señoras y señores:

En el turno de hoy accede a nuestra Academia el doctor don JOSÉ SEGARRA DOMÉNECH, profesor de Farmacología de nuestra Facultad de Medicina.

Desde que se hiciera cargo del Departamento de Farmacología han transcurrido casi dos años de trato frecuente. Ambos servimos en cátedras muy próximas, como lo son las de Farmacología y Fisiología-Bioquímica. Sabrosos contactos de amistad y simpatía han dominado caracterizadamente nuestras relaciones.

Como el «curriculum vitae» del recipiendario está colmadísimo de merecimientos, no habrá que hacer grandes alardes descriptivos para hacerles comprender que el doctor SEGARRA DOMÉNECH es una figura destacada en el campo científico-docente.

Desglosamos sus actividades en los siguientes apartados.

CARRERA UNIVERSITARIA

El doctor SEGARRA DOMÉNECH, que procede de la región levantina, cursó sus estudios de Medicina en la Universidad de Valencia. Fue becario a lo largo de toda la licenciatura, obteniendo galardones y más becas tanto durante la carrera como en sus tiempos de postgraduado. Se licenció con las calificaciones máximas en el año 1962.

En los últimos tres cursos de su carrera universitaria fue alumno interno del Hospital en la Clínica Médica A, en la que continuó tras acabar la licenciatura como médico interno por el período 1962-64. Asimismo, fue médico de guardia y jefe de sala en el Servicio de la Clínica Médica A.

El desempeño de estas actividades contribuyó extraordinariamente a cimentar y ampliar los conocimientos del recién graduado, al tiempo que reforzó una de sus más destacadas cualidades, el sentido de la responsabilidad. El perfil de lo que representó ese plazo para el doctor SEGARRA se comprende mejor si asociamos su aspiración a formarse concienzudamente en el campo de la Farmacología. Y para esto se precisa mucho más que la devoradora lectura de toneladas de letra impresa en las innúmeras publicaciones de la especialidad. Se necesita

fundamentalmente conocer la patología y la clínica antes que los remedios. Y para entender sobre los mecanismos, tanto en patología como en farmacología, hace falta un basamento bien consolidado de bioquímica y fisiología.

Habiendo conseguido ya esa formación clínica, desea prepararse como investigador, logrando diversas becas para ampliación de estudios en Alemania, colaborando como «Wissenschaftlicher Assistent» en los Departamentos de Fisiología de las Universidades de Würzburg, Freiburg y Tübingen, desde 1964 a 1968. Durante algún período de esa época consigue una beca de la Deutsche Universität para el Servicio de Policlínica en la Facultad de Medicina de Zürich (1967). Otras becas de ese período fueron las de la Julius Maximilian Universität, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1965-68), del Gobierno alemán en 1967, del C. S. I. C. en 1968 y del Centro Experimental de Cardiología de Milán en 1969.

Su larga estancia en países de habla alemana y su indomable amor propio le capacitaron para aprender esta lengua, en la que se expresa con toda competencia y facilidad.

Otros cargos desempeñados por el doctor SEGARRA son numerosos y de entre ellos destacamos el de profesor adjunto de Farmacología en la Facultad de Valencia en el año 1970 y el de profesor contratado en la categoría de Profesor Agregado en nuestra Facultad desde 1971 hasta el momento presente.

PREMIOS, DISTINCIONES, SOCIEDADES

Las Reales Academias de Medicina de Murcia y Valladolid y la Real de Medicina del Distrito de Tenerife le han concedido su primer premio en los años 1969, 1970 y 1973, respectivamente, nombrándole todas ellas académico corresponsal. Asimismo, fue laureado en la convocatoria de 1969 con el premio de los Laboratorios Lepetit.

Pertenece a numerosas Sociedades científicas: Sociedad Española de Diabetes, 1964; Deutsche Physiologische Gesellschaft, 1967; Physikalische Medizinische Gesellschaft, 1967; Deutsche Pharmakologische Gesellschaft, 1971; Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas; European Society of Teratology, 1972, y otras más.

El doctor SEGARRA ha participado en multitud de Mesas Redondas, pronunciado numerosas conferencias científicas y asistido a Congresos y Symposia, en donde ha presentado importantes aportaciones científicas. Vale destacar su contribución en las «Tagungen der Deutsche Physiologische Gesellschaft», de los años 1964-68; Congreso Mundial de Fisiología de 1971, en Munich; «Mesa Redonda sobre efectos circulatorios de la carbamazepina», Basilea, 1970, etc.

Ha explicado diversos Cursos monográficos del doctorado en las Universidades de Valencia y Bilbao y ha dirigido varias Tesis doctorales y Tesinas de Licenciatura. En la actualidad continúa en esta misma línea en nuestra Facultad.

TRABAJOS PUBLICADOS

Una simple enunciación del título de sus trabajos ocuparía muchas páginas. Entre los mejores descuellan los dedicados a hemodinámica. Títulos como «Kontraktilitätssteigerung des nicht hypodynamen Herzens durch postextrasystolische Potentiation», en 1966, y «Das Druck-Volumendiagramm und Elastizitätswerte des gesamten Lebergefäßsystems der Katze in situ», en 1967, ambos aparecidos en la veterana revista alemana *Pflüger's Archiv ges. Physiologie*, y otros en *Kreislaufforschung*, le acreditan como investigador hemodinamista en el campo

de la fisiología. Por lo demás, sus trabajos experimentales dentro del campo de la hemodinámica en farmacología son múltiples.

En otros terrenos ha publicado numerosos trabajos sobre quimioterápicos, antibióticos, autacoides, antihistamínicos, hormonas diencefalohipofisarias, estrógenos, farmacología tiroidea, etc., etc.

* * *

Con respecto al tema expuesto por el recipiendario, hemos de reconocer que constituye un ejemplo demostrativo más del gran avance científico que viene desplegando la bioquímica en múltiples campos.

La especialización, o más exactamente la superespecialización, marcha paralela al refinamiento técnico del que son solidarios los resultados experimentales habidos. Nada más citaremos un centro, que por su título, Sección de Metabolismo Mineral, perteneciente a uno de los ejemplares Institutos de la Salud de Bethesda (Maryland, Estados Unidos), acredita el grado de parcelación que motiva a la investigación científica actual. Unos investigadores de este centro, MARX, WOODARD y AURBACH, acaban de publicar un trabajo sobre «receptores de calcitonina». Tras comprobar cómo la calcitonina de salmón es la más efectiva en inhibir la reabsorción ósea y en incrementar la función renal evacuadora de calcio, fosfato y sodio, han demostrado la distribución anatómica en este órgano del asentamiento de receptores de calcitonina. Han llegado a discriminar incluso las áreas correspondientes a receptores de calcitonina de los correspondientes a parathormona y vasopresina. Dichos investigadores aseguran que la mayor especificidad del riñón para la calcitonina se alcanza en las membranas celulares de la médula roja renal, zona que muestra a la vez la máxima especificidad al enzima ATP-asa-Na-K. A lo que parece es una región esencialmente propicia para los intercambios iónicos y para la regulación de las concentraciones de estas sustancias de importancia biológica trascendental.

¡Qué lejos quedan ya, después de estos resultados, las referencias típicas alusivas a la acción de tal o cual producto sobre un órgano, sin que hubiera otras posibilidades descriptivas más afinadas! Hasta que en nuestros días, como hemos referido, se localiza puntualmente el lugar responsable de una actividad biológica, pese a que en su inmediato entorno acaecen funciones, de carácter próximo o análogas, inclusive.

Y como se lograrán resultados aún más sorprendentes en el futuro, sería interesante que los centros mejor dotados se aprestaran también al abordaje de problemas clínicos que demandan una atención extraordinaria, como, por ejemplo, el de dilucidar los mecanismos de la formación de cálculos, asunto que fue presentado en esta misma corporación por nuestro querido amigo y colega el ilustrísimo académico doctor VIAR BAYO, que obligadamente son inseparables de las complicadas vicisitudes metabólicas del calcio. Y ya que se sabe tanto sobre las hormonas calcioregulatoras, bien valdría la pena inquirir sobre el papel que pudieran desempeñar en la litogénesis. Con empeños como éste, tal vez se pueda algún día prevenir y curar las calculosis por vía terapéutica médica.

He dicho.