

LA FARMACOEPA Y EL MÉDICO: EL EMPLEO DE CALCIO Y LA SELECCIÓN DE UNA SAL CÁLCICA*

Por el Dr. JOSEPH C. AUB

Boston

FACTORES FISIOLÓGICOS

A fin de poder comprender el empleo apropiado del calcio en la terapéutica, es indispensable conocer su metabolismo en el organismo normal. La mayor parte de los componentes inorgánicos del cuerpo no son fijados más que en tejidos blandos, pero el calcio se almacena en inmensas cantidades también en los huesos. Estos pueden dividirse fisiológicamente en dos partes: la corteza, que es indispensable para la postura y que aparentemente metaboliza a cifras bastante constantes, y las finas trabéculas óseas que representan un almacén disponible para retener o desprender sales cálcicas.¹ En el campo del metabolismo de las sales inorgánicas, esta fijación es análoga a la retención de grasa como fuente de calorías disponibles. El metabolismo del calcio constituye, pues, un sistema abierto con un gran depósito de reservas. Después de su absorción en el intestino, el calcio puede ser excretado rápidamente o depositado, y el excretado puede proceder de los alimentos o del depósito de los huesos. Por ejemplo, en la inanición general o en la mera privación de calcio, la excreción se mantiene a cifras relativamente elevadas, lo cual agota gradualmente los huesos. En parte a consecuencia de esa reserva, las cifras de calcio y fósforo en la sangre permanecen bastante constantes en estado de salud y en la mayor parte de las enfermedades, de modo que su determinación sistemática rara vez ofrece un índice de la anomalía del metabolismo cálcico.

Varios factores afectan la circulación de calcio en el organismo:

Factores que no afectan las cifras sanguíneas normales.—(1) Con un régimen inadecuado, bien en calcio o fósforo, el depósito orgánico de calcio se agotaría gradualmente, y el efecto se acentuaría si la alimentación contuviera cenizas ácidas, pues el calcio es uno de los importantes mecanismos secundarios que neutralizan el exceso de ácidos en el cuerpo.

(2) Las cantidades excesivas de secreción, tanto del tiroides como de la pituitaria anterior, excitan la excreción de calcio en cifras anor-

* Traducido del Jour. Am. Med. Assn., obre. 16, 1937, p. 1276.

¹ Bauer, Walter; Aub, J. C., y Albright, Fuller: Studies of Calcium and Phosphorus Metabolism: V. A Study of the Bone Trabeculae as a Readily Available Reserve Supply of Calcium, Jour. Exp. Med., eno. 1929, p. 145.

males, rezando esto en particular con el extracto tiroideo, y en el bocio exoftálmico la pérdida de calcio es mucho mayor que hasta en el hipertiroidismo, a pesar de mantenerse la normocalcemia. En cambio, en el hipotiroidismo la excreción de calcio es subnormal. En los tumores de la pituitaria anterior, la excreción urinaria de calcio es elevada en los tumores tanto acidófilos como basiófilos. En todos estos estados pueden sobrevenir osteoporosis y hasta fracturas patológicas.

Factores que pueden afectar las cifras sanguíneas.—(1) La secreción de los paratiroides no afecta la absorción de calcio en el intestino, pero sí las cifras de calcio y fósforo en la corriente sanguínea. La secreción deficiente se asocia con hipocalcemia e hiperfosforemia, y menor excreción de ambas sustancias en la orina, y debido a esta alteración en el contenido sanguíneo, sobreviene tetania. Una secreción excesiva hace subir la calcemia, disminuir la fosforemia, y se asocia con mayor excreción de ambas sustancias en la orina. Gran parte de esa excreción puede proceder de los huesos, a menos que se ingieran cantidades muy grandes de calcio y de fosfato. Debido a la hiperexcreción urinaria, es probable que se formen cálculos renales.²

(2) La vitamina D también afecta la circulación de calcio. Las dosis terapéuticas pueden facilitar sobremanera la absorción de calcio en el intestino, y también el depósito de fosfato cálcico en los huesos. A dosis excesivas, su acción sobre las cifras sanguíneas y excretorias prácticamente simula la del extracto paratiroideo. En la deficiencia de vitamina D, obsérvase el cuadro del raquitismo infantil o adulto, con su normocalcemia e hipofosforemia, y también el característico cuadro raquítico en los huesos. Según Reed,³ puede aumentar la excreción de calcio sin cifras anormales en la sangre a consecuencia de dosis muy considerables de vitamina D.

(3) La vitamina C (ácido cevitámico) también constituye un factor en el depósito de calcio en los huesos, pues su adición a un régimen escorbútigeno provoca un rápido depósito de calcio en las epífisis y en las trabéculas.⁴

(4) La esteatorrea o enfermedad de Gee impide la absorción de calcio, pues se forman en el intestino jabones cálcicos insolubles, a consecuencia de lo cual puede sobrevenir osteomalacia y acentuarse a tal punto que la hipofosforemia acaso se combine con hipocalcemia con la consiguiente tetania.⁵

² Albright, Fuller; Baird, P. C., Cope, Oliver, y Bloomberg, Esther: Studies of the Physiology of the Parathyroid Gland: IV. Renal Complications of Hyperparathyroidism, *Am. Jour. Med. Sc.*, eno. 1934, p. 49.

³ Reed, C. I.: Symptoms of Viosterol Overdosage in Human Subjects, *Jour. Am. Med. Assn.*, mayo 26, 1934, p. 1745.

⁴ Salter, W. T., y Aub, J. C.: Studies of Calcium and Phosphorus Metabolism: IX. Calcium Deposition in Bone in Healing Scorbutus, *Arch. Path.*, mzo. 1931, p. 380. Wolbach, S. B., y Howe, P. R.: Inter-cellular Substances in Experimental Scorbutus, *Arch. Path.*, eno. 1926, p. 1.

⁵ Aub, J. C.; Albright, Fuller; Bauer, Walter, y Rossmel, Elsie: Studies of Calcium and Phosphorus Metabolism: VI. In Hypoparathyroidism and Chronic Steatorrhea with Tetany with Special Considera-

(5) Todo tumor acompañado de metástasis óseas múltiples puede provocar aparentemente hipercalcemia con normofosforemia. Es posible que así suceda en los plomielomas con su hiperproteinemia total, e igualmente en los cánceres mamarios metastáticos y los hipernefomas.

(6) La nefritis crónica grave puede igualmente provocar anomalías sanguíneas con cifras bajas de calcio y proteína, y elevadas de fósforo.

TRATAMIENTO DE LAS ANOMALÍAS DEL METABOLISMO CÁLCICO

Por los párrafos anteriores se colegirá que el empleo terapéutico del calcio debe basarse primordialmente en el conocimiento de la anomalía que intervenga en ese complicado metabolismo. Los análisis sanguíneos ayudan considerablemente en el diagnóstico diferencial. Un *sine qua non* de la terapéutica feliz consiste naturalmente en corregir la anomalía subyacente.

Tratamiento para acrecentar los depósitos de calcio en los huesos.— Siempre que nos confronte depleción de los depósitos de calcio en los huesos, independiente de su causa, debemos tratar de acrecentar esos depósitos aumentando la ingestión de calcio, lo cual se obtiene mejor consumiendo grandes cantidades de leche, por ser tan fácil absorber calcio, de ese alimento. Toscamente, un litro de leche contiene un gramo de calcio, pero si no puede tolerarse ese líquido, habrá que utilizar otras sales. Tanto el gluconato como el lactato de calcio son más agradables, y probablemente tan absorbibles como las sales de los ácidos inorgánicos, pero debido al tamaño de sus moléculas, se necesitan 11.2 gm del gluconato y 7.7 gm del lactato para aportar 1 gm de calcio. En condiciones normales, de 0.5 a 1 gm diarios de calcio son ciertamente adecuados para cualquier persona y 2 gm pasarán por una ingestión diaria elevada. Siempre que se desee la absorción de grandes cantidades de calcio, es importante mantener también una ingestión adecuada de vitamina D, pues facilita la absorción intestinal del calcio.

El raquitismo infantil y la osteomalacia del adulto también pueden deberse a insuficiente ingestión de calcio, aunque el factor primario suele ser una deficiencia de vitamina D. Shohl⁶ ha demostrado recientemente que una deficiente ingestión, bien de calcio o de fosfato, puede igualmente producir el característico cuadro del mal. En la infancia esa deficiencia suele corresponder al yon fosfático, pero en los adultos la ingestión de fosfato suele ser adecuada, en tanto que la de calcio puede ser deficiente. En el tratamiento de dicha enfermedad, hay que corregir, pues, las deficiencias alimenticias, y suministrar una dosis adecuada de vitamina D. En los casos graves, acaso sea tan rápido el uso del depósito de fosfato cálcico en los huesos que sobrevenga

tion of the Therapeutic Effect of Thyroid, Jour. Clin. Inv., eno. 1932, p. 211. Bennett, T. I.; Hunter, Donald, y Vaughan, Janet M.: Idiopathic Steatorrhea (Gee's Disease): A Nutritional Disturbance Associated with Tetany, Osteomalacia and Anemia, Quart. Jour. Med., obre. 1932, p. 603.

⁶ Shohl: Rickets in Rats: XV. The Effect of Low Calcium-High Phosphorus Diets at Various Levels and Ratios upon the Production of Rickets and Tetany, Jour. Nut., mzo. 1936, p. 275.

tetania, y en esas condiciones la rápida administración de suficiente calcio y fosfato constituye parte esencial de la terapéutica.

Tratamiento para rebajar la hipercalcemia anormal.—Cuando se debe a adenoma o hipertrofia, habrá que emplear la extirpación cruenta del exceso de tejido paratiroideo.⁷ Postoperatoriamente puede aparecer tetania, la cual exige tratamiento serio. Cuando el fenómeno se debe a una ingestión excesiva de vitamina D, todo lo que cabe es esperar a que desaparezca el efecto, lo cual sucederá en algunas semanas. Cuando se debe a metástasis cancerosas en los huesos, la irradiación viene a ser lo único disponible.

Procedimientos para elevar una hipocalcemia.—Los procedimientos destinados a elevar las cifras bajas de calcio en la sangre y acrecentar la fijación de calcio, vienen a ser idénticos, aunque la terapéutica es más intensa cuando hay que elevar la calcemia. En la tetania grave debida a hipocalcemia, puede haber espasmos muy intensos de los músculos tanto estriados como lisos. A fin de elevar las cifras sanguíneas, la calcioterapia quizás tenga que ser tan intensa que precise la vía intravenosa para salvar la vida. En esas circunstancias, cabe utilizar dos sales de calcio. Puede administrarse intravenosamente cloruro de calcio estéril a dosis de 10 cc de una solución al 5%. Este método posee varios inconvenientes, pues de cuando en cuando pueden presentarse trombosis venosas consecutivamente a su empleo, y si se inyecta alguna cantidad en los espacios extravasculares, es probable que sobrevenga esfacelo, y siempre se experimenta mucho dolor. Por consiguiente, el gluconato de calcio representa una preparación preferible, pues puede administrarse sin esos inconvenientes, y además, puede inyectarse por vía muscular. A dosis de 10 cc de una solución al 20%, produce el característico efecto del calcio: sensación de mucho calor que atraviesa todo el cuerpo, y que en particular se advierte en la boca. El enfermo también puede vomitar. Cuando aparecen esos síntomas, debe suspenderse la administración intravenosa de calcio. Siempre que se inyecte intravenosamente un compuesto soluble de calcio, la inyección debe ser muy lenta, abarcando de preferencia unos cinco minutos, a fin de evitar todo posible efecto sobre el corazón. Una inyección debe eliminar los signos de la tetania calciopriva. Para cuando termina la inyección, aparece una relajación dramática del intenso espasmo muscular, y ese efecto puede durar hasta dos horas. A fin de prolongar el efecto, puede inyectarse entre tanto por vía muscular una cantidad semejante de solución de gluconato de calcio. Como las inyecciones de extracto paratiroideo tienen un período latente de cuatro horas antes de afectar el calcio sanguíneo, esas inyecciones de gluconato pueden ayudar a pasar un período crítico de la enfermedad.

El gluconato de calcio también resulta útil en otros espasmos del

⁷ Churchill, E. D., y Cope, Oliver: The Surgical Treatment of Hyperparathyroidism, Based on Thirty Cases Confirmed by Operation, *Ann. Surg.*, jul. 1936, p. 9.

músculo liso. Su efecto se observa mejor en los cólicos plúmbicos agudos, en los que no son muy eficaces la morfina y otros sedantes. Una inyección intravenosa de solución de gluconato o cloruro de calcio suele hacer cesar rápidamente ese dolor, a veces permanentemente, y en otras ocasiones por varias horas. Si es necesario, puede administrarse en dos horas otra inyección intravenosa semejante, y probablemente hasta en menos tiempo, sin efecto nocivo. La inyección intravenosa de los compuestos cálcicos también es útil en el tratamiento de los cólicos biliares y renales agudos, pero es de esperar que debido a la obstrucción mecánica que existe en dichos estados, el efecto no sea tan dramático como en el cólico plúmbico.

Empleo intramuscular del calcio.—El empleo intramuscular de las sales cálcicas sólo parece indicado a fin de prolongar los efectos de la terapéutica intravenosa, o de obtener una absorción más rápida que la que puede lograrse por vía digestiva. El gluconato puede suministrarse a las mismas dosis intravenosas, pero jamás deben emplearse el cloruro de calcio y compuestos semejantes, dado su efecto necrosante sobre los tejidos.

Administración bucal del calcio.—El empleo de compuestos de calcio por vía bucal está naturalmente limitado a los estados más crónicos, en los que no urge la absorción. El calcio administrado en esta forma afecta muy poco la normocalcemia, elevándola, según he observado, no más de 1 mg, y eso sólo temporalmente. Sin embargo, en los casos de hipocalcemia, deben ingerirse cantidades grandes del compuesto cálcico, pues acrecienta la corriente orgánica de calcio y ejerce un efecto más intenso y prolongado que en los sujetos normales. Es fácil obtener un régimen rico en calcio, con leche, huevos y verduras. Si hay que agregar sales cálcicas, las más fáciles de tomar son la creta (carbonato de calcio), o el gluconato o lactato. Pueden administrarse de 10 a 15 gm diarios. Deben administrarse siempre dosis adecuadas de vitamina D para facilitar la absorción de calcio por la mucosa intestinal.

Importancia de los fosfatos.—Aunque esta reseña está limitada en gran parte a la calcioterapia, debe recordarse que el metabolismo de los yones de calcio y de fosfato está íntimamente inter-relacionado. Cuando la deficiencia procede de insuficiencia de fosfato, como sucede a veces en la infancia, hay que instituir una ingestión mayor. En la vida adulta, con su fuerte consumo de carne, la ingestión de fosfato suele ser adecuada, pero de no ser así, hay que corregir la deficiencia.

Extracto paratiroideo y vitamina D.—Estas dos drogas son auxiliares que jamás deben desatenderse en la regulación del metabolismo cálcico. La acción del extracto paratiroideo ha sido sumariada recientemente por el autor en otro trabajo, de modo que no la discute de nuevo aquí.⁸

⁸ Aub, J. C.: Parathyroid Hormone Therapy, Jour. Am. Med. Assn., jul. 20, 1935, p. 197; capítulo XXV de la obra "Glandular Physiology and Therapy," Chicago, American Medical Association, 1935. Reed⁸.

Aceite de hígado de bacalao.—También se han discutido los efectos de una hiperdosis de vitamina D.³ Sin embargo, a dosis fisiológicas o farmacopeicas, la vitamina D es de mucho valor en la absorción del fosfato de calcio y en su depósito en los huesos de los niños en desarrollo, por lo cual puede suministrarse a las dosis habituales en forma de aceite de hígado de bacalao o de viosterol en aceite.

Cuando se utiliza viosterol en aceite para realzar la calcemia, hay que suministrar grandes cantidades (es decir, de 200,000 a 300,000 unidades internacionales diarias). Esas dosis masivas elevarán gradualmente el nivel del calcio sanguíneo. Hay que graduarlas mediante repetidas determinaciones del calcio sanguíneo, evitando cifras sobrenormales, pues la hipercalcemia continúa por varias semanas después de suspender el viosterol, y si se alcanzan dosis tóxicas, la anorexia, vómitos y languidez se prolongan por unas dos semanas. El nivel que conviene mantener es una baja normocalcemia de 9 a 10 mg por 100 cc.

Un sucedáneo conveniente del viosterol en aceite lo ofrece la fracción llamada dihidrotaquisterol.

Vitamina C.—Como una deficiencia de la vitamina C ejerce un efecto pronunciado sobre los depósitos en los huesos, toda dificultad relacionada con éstos debe tratarse siempre con una ingestión adecuada de dicha vitamina.

Tiroides.—La tiroides es una magnífica substancia para acrecentar la velocidad del metabolismo de la sales cálcicas, y ciertamente en el hipertiroidismo existe una excreción más rápida de calcio que en ningún otro estado conocido. Esta excreción es más parecida a la rapidísima velocidad de la circulación que a la del metabolismo basal, y puede ser cuatro o cinco veces superior a la normal. La tiroides puede, pues, ser de mucho valor en el tratamiento de la tetania, así como en el de las fracturas desunidas, probablemente debido a su efecto excitante sobre el metabolismo cálcico de los huesos. Ese efecto terapéutico en la tetania que describieran Aub, Albright, Bauer y Rossmeisl,⁵ ha sido negado por Freyberg, Grant y Robb,⁹ pero reafirmado por Cope y Donaldson.¹⁰

Otras aplicaciones del calcio.—Aparte de los estados mencionados, existen otros en que conviene la ingestión elevada de calcio. Durante el embarazo existe una gran fijación de calcio en los huesos, que se utiliza después, durante la época de la lactancia.¹¹ Durante la lactancia no se suele mantener un equilibrio positivo de calcio, de modo que es importante establecer depósitos adecuados durante el período

³ Freyberg, R. H.; Grant, R. L., y Robb, M. A.: Hypoparathyroidism, Jour. Am. Med. Assn., nbre. 20, 1936, p. 1769.

¹⁰ Cope, Oliver, y Donaldson, G. A.: Relation of Thyroid and Parathyroid Glands to Calcium and Phosphorus Metabolism, Jour. Clin. Inv., mayo 1937, p. 329.

¹¹ Schmidt, C. L. A., y Greenberg, D. M.: Occurrence, Transport and Regulation of Calcium, Magnesium and Phosphorus in the Animal Organism, Phys. Rev., jul. 1935, p. 297.

de la gestación, y en particular en la última parte de ésta, conviniendo entonces una ingestión diaria de 2 gm de calcio. Es muy probable que esta dosis, unida al viosterol, rebajaría considerablemente la frecuencia de la caries dentaria durante el período de la lactancia.¹¹ En la infancia, durante el desarrollo tanto de los dientes como de los huesos, se necesita una elevada ingestión semejante de calcio, y está indicado entonces el consumo diario de 1 lt de leche.¹²

Las observaciones de Ann Minot indican que una elevada ingestión de calcio durante una lesión hepática aguda también posee mucho valor terapéutico, pues según observara, el calcio fué un salvavidas en las lesiones hepáticas consecutivas al envenenamiento con tetracloruro de carbono en los animales. En ese estado conviene obtener esa elevada concentración en el hígado mismo, y por lo tanto, está indicada la administración bucal. Sin embargo, en los estados graves, cuando se administra por vía venosa suero dextrosado, puede agregarse gluconato de calcio a la terapéutica intravenosa.

Como antiácido.—En los párrafos anteriores, la administración de calcio ha tenido por objeto acrecentar los depósitos de calcio en el organismo, pero esa substancia puede ser también utilizada como antiácido,¹³ suministrándola en forma de carbonato de calcio (hasta 2 gm). Por no ser el calcio tan bien absorbido como el sodio en el aparato digestivo, y por depositarse tan fácilmente en los huesos, su empleo a dosis masivas es menos susceptible de producir alcalosis. Su efecto neutralizante sobre el ácido clorhídrico es análogo al del bicarbonato de sodio, y las dos sales a menudo se administran juntas en las úlceras gástricas. Cierta proporción de ese calcio es excretada por el riñón, y cuando se toma junto con bicarbonato de sodio, como suele suceder en el tratamiento de las úlceras, el exceso de calcio puede excretarse en orina alcalina. En esas circunstancias, la concentrada orina puede depositar cálculos de calcio en el aparato urinario, complicación esa que hay que tener siempre presente como posible secuela de su empleo prolongado como antiácido.

Cuando se desea producir acidosis por medio de yones de cloruro, por ejemplo, antes de utilizar uno de los diuréticos mercuriales, puede usarse cloruro de calcio, pues el yon del cloruro es mucho más fácil de absorber que el de calcio.¹⁴ Como resultado de esto, el cloruro de calcio producirá acidosis en forma muy semejante al ácido clorhídrico en grandes cantidades, pero es más fácil obtener esta reacción mediante

¹¹ Mellanby, May: *Diet and the Teeth: An Experimental Study: Part III. The Effect of Diet on Dental Structure and Disease in Man*, Special Report Series No. 191, Medical Research Council, London, His Majesty's Stationery Office, 1934.

¹³ Friedenwald, Julius, y Morrison, Samuel: *The Pharmacopoeia and the Physician: Use of Gastric Antacids*, Jour. Am. Med. Assn., mzo. 13, 1937, p. 879.

¹⁴ Gamble, J. L.: Blackfan, K. D., y Hamilton, B.: *A Study of the Diuretic Action of Acid-Producing Salts*, Jour. Clin. Inv., ab. 1925, p. 359.

el empleo de cloruro de amonio, que, por lo tanto, es muy usado hoy día para dicho fin.

El calcio ha sido utilizado en forma de agua de cal para producir coágulos más blandos en la leche que se suministra a las criaturas, pero se ha abandonado en gran parte ese método por exigir grandes cantidades de agua de cal, y por obtener un efecto semejante la ebullición y evaporación de la leche.

Existen otros estados en que se ha empleado el calcio en los que la indicación fisiológica es menos precisa, pero en que la experiencia médica indica beneficio. Muchos dermatólogos están convencidos de que una ingestión elevada de calcio es beneficiosa en el eczema y afecciones semejantes, aunque no parece clara la razón fisiológica de esto. Cuando no puede tolerarse leche en esos casos, pueden probarse terapéuticamente el gluconato o el lactato de calcio por vía bucal. En el tratamiento de las afecciones alérgicas existe una situación semejante.

CONCLUSIONES

Como se verá por lo anterior, el empleo del calcio en la clínica médica debe tener lugar, por lo general, en unión con las secreciones internas y vitaminas que afectan su metabolismo en el cuerpo. Las anomalías del metabolismo cálcico se encuentran tan a menudo relacionadas con esos factores accesorios, que no puede suministrarse ninguna terapéutica adecuada sin ajustarlos y regularlos.