

HOSPITAL PEDIÁTRICO HEIM PÁL DEL CONSEJO MUNICIPAL DE LA CAPITAL  
1958, BUDAPEST, ÜLLOI UT 86, HUNGRÍA

## Reflexiones sobre el fondo de la experiencia de la práctica pediátrica

Por el Dr.:

JENŐ SARKANY\*

### INTRODUCCION

Los seres vivos son, en el periodo de la cima de su desarrollo, aparentemente constantes desde el punto de vista de la práctica de todos los días: parecen inalterables durante periodos relativamente largos. La longitud del cuerpo del hombre adulto, su peso, los colores de su piel y pelo, su modo de andar, de hablar, no es diferente hoy de lo que era ayer, y se supone que no cambiará sustancialmente durante los días o semanas venideras. Es del dominio público que las llamadas constantes fisiológicas oscilan en general dentro de límites muy estrechos. Sin embargo, la constancia de los parámetros anatómicos y fisiológicos es sólo aparente. Cuando más profundizamos en los fenómenos fisiológicos y patológicos, tanto más argumentos convincentes encontramos que comprueban que en el fondo de los fenómenos anatómicos y microestructurales, fisiológicos y patológicos van desarrollándose cambios ininterrumpidos, y las llamadas "constantes" no son otra cosa que resultantes de fuerzas de acciones opues-

tas, y en realidad se trata siempre de estados de equilibrio dinámico. Son meras funciones de muchos acontecimientos que se desarrollan en el organismo, respectivamente de las acciones recíprocas muy intrincadas entre el organismo y el ambiente.<sup>1, 2, 3</sup>

Estos pensamientos no son nuevos. *Sándor Korányi*,<sup>4</sup> uno de los fundadores de la diagnóstica funcional, reconocido a través de todo el mundo —hace como 40 años y refiriéndose a un filósofo griego de la antigüedad— comparó la vida con el torbellino del río y la llama de la vela. La constancia de ambos es sólo aparente. El que trata de penetrar debajo de la superficie de los fenómenos, puede convencerse fácilmente de que en el torbellino van cambiándose sin cesar las moléculas de agua, ya que abajo se van y están remplazadas por otras provenientes desde arriba. En la vela, las partículas de la parafina derretida llegan a la temperatura de la incandescencia según el lugar que ocupan en el volumen y la posición de la llama y, una vez quemadas, se esfuman en forma de CO<sub>2</sub> invisible.

Sólo el espectador superficial puede suponer que el torbellino o la llama son cosas constantes, bien definidas, cuya materia es siempre la misma. También

\* Profesor de pediatría y director del hospital pediátrico "Heim Pál", del Consejo Municipal de la Capital, 1958, Budapest, Üllöi út 86, Hungría.

la constancia de los seres vivos es sólo aparente. El que contempla los fenómenos con mayor atención, pronto se convencerá de que el organismo y cada célula que forma parte del mismo, se cambian ininterrumpidamente y no son constantes su materia ni su estructura. Si hay algo que puede considerarse como constante, esto es el hecho de los cambios. Recientemente se ha comprobado —por la incorporación de aminoácidos trazados por isótopos radiactivos— que la existencia de aminoácidos del epitelio intestinal, del hígado, pero en menor grado también de otros órganos va cambiándose con una celeridad asombrosa, sin modificarse mientras tanto, en dichos órganos, las concentraciones de las sustancias ensayadas.

#### *Sobre las relaciones materiales entre el organismo y su ambiente*

"De modo que hemos llegado una vez más al modo de contemplar el mundo del gran fundador de la filosofía griega, según el cual toda la naturaleza, desde lo más pequeño hasta lo más grande, desde los granos de arena hasta los soles, desde el protista hasta el hombre, todo se encuentra en perpetua formación y decadencia, en flujo constante, en movimiento y cambio ininterrumpido" *Engels*.<sup>1</sup>

La conservación de la composición del cuerpo en los organismos desarrollados y su aumento en los organismos que se encuentran en proceso de desarrollo, dependen naturalmente de la cantidad y calidad del alimento incorporado.

La intensidad y la calidad de la asimilación son, entre otras cosas, precisamente funciones del alimento. Sin embargo, es un hecho bien conocido que aumentando la cantidad del alimento, aunque se trate de una óptima composición del mismo, no se logra siempre un aumento del peso del sujeto. Esto quiere decir que las condiciones cuantitativas y cualitativas de la alimentación, constituyen sólo uno de los factores del aumento del peso: el otro factor indis-

pensable lo constituyen determinadas condiciones del organismo, entre otras: la tolerancia de los alimentos, el apetito, el estado sano del organismo, presteza en la restructuración de la materia del organismo, respectivamente a aumentar la misma, etc. En general, se llama a estos últimos, factores intrínsecos. Son en general las condiciones extrínsecas las que determinan el modo de satisfacer las demandas puestas por ellos: se consideran estos últimos como condiciones externas, ambientales del mantenimiento o aumento de la materia del cuerpo. En el proceso del metabolismo, las materias ambientales se convierten en intrínsecas, propias del organismo; al mismo tiempo, las materias propias del organismo sufren transformaciones sustanciales: en el proceso de la desasimilación se transforman en materias inservibles, quedan eliminadas del organismo; con otras palabras, se transforman de intrínsecas en extrínsecas. Más adelante se volverá a este problema.

De otra parte, no es fácil decidir inequívocamente, cuándo y cómo la materia exterior se convierte en interior y viceversa. Se podría suponer que cualquier alimento, al llegar al tubo digestivo, se transforma automáticamente en sustancia interna del organismo. Esto puede ser verdad desde el punto de vista del individuo, pero no en el aspecto del metabolismo intermedio, aunque en el aspecto del metabolismo esto reviste importancia primordial. En dicho aspecto, el contenido del tubo digestivo es, sin duda alguna, materia extrínseca. Considerando la función fisiológica del oxígeno, éste no puede calificarse como "intrínseco" mientras se halle en los alveolos pulmonares o en la sangre del sistema arterial. En el aspecto de su utilización, el oxígeno cobra "carácter intrínseco" únicamente cuando penetra en las células o, más precisamente, en las mitocondrias, al lugar de la fosforilación oxidativa, para reaccionar con las enzimas incorporadas en ellos que tie-

nen a su cargo la función respiratoria, en primer lugar, con la citocromoxidasa.

Los hidratos de carbono, las proteínas y grasas, después de su desdoblamiento y resorción, penetran en las corrientes sanguínea y linfática respectivamente y desde allá a las células: así van a desempeñar una función en el metabolismo general del organismo. No deben considerarse estas sustancias exclusivamente como portadoras de energía y limitar su importancia a las modificaciones inherentes a la desasimilación. Dichas sustancias participan, entre otras cosas, en la sustitución de las materias "propias" desasimiladas de las células, para el restablecimiento de los defectos estructurales, en los procesos de desintoxicación y también en la síntesis de enzimas, ácidos nucleicos, anticuerpos, etc.

Echese ahora una mirada al destino multifacético que corren las moléculas de glucosa que se desprenden del almidón después del consumo de una porción de arroz. Por glucólisis anaerobia pueden transformarse en ácido láctico o pueden oxidarse a dióxido de carbono y agua. La energía liberada por esta última reacción se conserva en forma de ATP o en otros enlaces macroenergéticos, importantes reservas de energía de la célula, o en la llamada oxidación directa (*shunt* de hexosamonofosfato) se produce NADPH, sustancia indispensable para los procesos reductivos en la célula, así, entre otros, para la conservación del glutatión en su forma reducida (GSH). Este último es, por ejemplo, el que asegura la cifra constante de la hemoglobina en los glóbulos rojos, porque la protege contra la oxidación a metahemoglobina (hemiglobina). Hay que añadir que la molécula de la ribosa, importante parte del RNA y DNA, es también uno de los productos de la reacción promovida por el *shunt* hexosa-monofosfático. Es conocida la función realizada por el RNA y DNA en la síntesis de proteínas y enzimas, y también en la herencia. Otra posibilidad es que la molécula

de glucosa se transforma en galactosa, azúcar acetilaminado o fucosa (6-desoxihexosa) y como tal se incorpora en alguna mucopolisacárida, convirtiéndose así en parte constituyente de los antígenos de los grupos de sangre A o B, o toma parte en la constitución del glucógeno de los osteoblastos y, a través de ellos —cuando se trata de organismos en desarrollo—, toma parte en el crecimiento longitudinal de los huesos y de todo el organismo. En su calidad de importante fuente energética de las células nerviosas, la glucosa puede desempeñar su función en la sensación o en la formación de los impulsos motóricos o en la conducción de los mismos, o bien, en forma de galactosamina puede participar en la formación de los glucolípidos cerebrales, y como tales, en la realización de reacciones, las cuales, a través de la creación de enlaces condicionados, aseguran el funcionamiento de la llamada actividad cerebral superior (memoria, asociación, conclusiones, formación de juicios, etc.). Si llega a las células hepáticas, en forma de glucosa-1-fosfato, éste se transforma, con la intervención del UTP en UDP-glucosa, ésta se oxida a ácido UDP-glucurónico, compuesto indispensable en la desintoxicación de los fenoles, la bilirrubina, los estrógenos, esteroides, etc.

Ya esta concisa revista hace constar la multitud de reacciones en las cuales la glucosa absorbida por el organismo puede participar, durante los procesos fisiológicos.

Los fenómenos fisiológicos se basan en procesos metabólicos, y éstos, en reacciones enzimáticas. Durante mucho tiempo se pensó que las leyes del metabolismo se refieren únicamente a los sustratos, a las materias alimentarias y que las enzimas sólo catalizan dichas reacciones sin sufrir cambios estructurales, de composición o de actividad mientras tanto. Sin embargo, ha sido establecido recientemente que en la evolución de los procesos bioquímicos

se modifican no sólo los sustratos, sino también las enzimas.

El ensayo de enzimas trazadas por isótopos ha comprobado que también las enzimas tienen su metabolismo, también ellas se construyen y destruyen, funcionan y se desgastan.

Durante el análisis de las causas de las enfermedades y procesos patológicos, surge a menudo la pregunta: en qué medida están determinados por factores endógenos y en qué medida deben ser atribuidos a influencias nocivas provenientes del ambiente. Muchas veces se resume la primera categoría como disposición y la segunda como exposición. La literatura médica inglesa considera ambos factores, hace ya mucho, y emplea las palabras *nature-nurture*.

Las obras de patología enumeran muchos factores patógenos: mecánicos, físicos, químicos, agentes patógenos vivos —microorganismos y macrorrganismos. Así se menciona el frío y el calor, el sonido, la luz, la electricidad, los rayos ionizantes, productos químicos y toxinas; infecciones virales, bacterianas y parasitarias, etc. Pero ciertas enfermedades pueden ser provocadas también por efectos numerosos y complejos inherentes a la convivencia social: pueden resultar en psiconeurosis reactivas y hasta de numerosas enfermedades orgánicas. La insuficiencia cuantitativa o cualitativa del alimento, por lo mismo su abundancia excesiva, pueden ser fuentes de enfermedades. Podrían enumerarse, prácticamente sin fin, los factores patógenos, cuyo espectro es sumamente multicolor.

Sin embargo, entre estos factores ambientales que ocasionalmente pueden provocar enfermedades, prácticamente no hay muchos que en tiempo e intensidad limitados tendrían *incondicionalmente* efectos nocivos. Quizás son sólo los rayos ionizantes y algunos venenos los que tienen efecto patógeno incondicional, pero no todos los expertos están

de acuerdo con esta excepción. En cambio, la gran mayoría de los efectos patógenos que causan daños en una situación dada —suponiendo intensidad, posología determinadas— son acompañantes casi naturales de nuestra vida cotidiana. Más aún, si pensamos en la alimentación, en los pulsos luminosos, sonoros y táctiles o a los efectos sumamente complejos de la convivencia social —trabajo, distracciones, actividades culturales—, hay que decir que estos efectos son, siempre en el tiempo y formas adecuados, en cantidad oportuna, respectivamente en intensidad conveniente, condiciones casi indispensables de nuestro desarrollo físico y mental, de la preservación de nuestra vida.

Es pues más correcto si no se dividen los estímulos externos en patógenos e inocuos, si no se consideran los efectos exteriores, según su duración e intensidad y según las condiciones del organismo expuesto a ellos, según su edad y tolerancia, como nocivos si sobrepasan un nivel determinado. En cierta gama deben considerarse como tolerables y en ciertas condiciones como imprescindibles. Así, respecto a todos los estímulos externos pueden establecerse gamas que corresponden a la tolerancia del organismo dado y donde un exceso provoca signos patológicos de intolerancia. En el modo de pensar de los pediatras el concepto de la tolerancia tradicional, así conceptualizada, cobraba un lugar importante. Puede afirmarse igualmente, que no sólo los organismos primitivos, sino también los macrorrganismos desarrollados ponen exigencias frente a su ambiente en lo tocante a agentes y estímulos, o sea su existencia, su salud, así como también su desarrollo físico y mental dependen de la calidad y cantidad de las sustancias indispensables y de los estímulos. Hay que subrayar finalmente, que la clasificación de ciertos efectos en las categorías de *la dependencia, tolerancia, necesidad o daño*, depende no sólo de la intensidad de los factores ambientales, sino también del

*desarrollo del organismo que reacciona frente a ellos, de su edad y madurez y sus condiciones individuales actuales.*

### *Estructura y función*

La interdependencia de la *estructura* y la *función* es un problema que preocupa mucho a los expertos practicantes y teóricos. Estructuras celulares y de tejidos determinados están asociadas con funciones correspondientes y viceversa: la función contribuye al desarrollo de la estructura adecuada.

Abundan los ejemplos para comprobar lo dicho, tanto en la filogénesis como en la ontogénesis. La modificación de la estructura tiene por resultado obligatoriamente, el cambio de la función y al revés: la función modificada influye sobre la masa y la estructura del órgano interesado. En un trabajo dedicado a este tema se lee: "La interdependencia de la función y de la estructura llama más la atención si se toman en consideración no sólo los fenómenos visibles a simple vista, sino también los que son objetos de investigaciones microscópicas luminosas o electrónicas o son del terreno submicroscópico y son del orden de magnitud donde la estructura y la función se funden." En efecto, es verdad que la estructura y la función se funden al nivel molecular.

*La transformación de la materia en el organismo, independientemente de su complejidad, no puede ser identificada con los fenómenos fisiológicos o patológicos, sino forman sólo el substrato bioquímico, la base material energética de estas últimas.* La sustancia viva y los fenómenos de la vida son dos categorías cualitativamente diferentes en todo sentido, pero están en unidad indivisible. El movimiento es el atributo de la materia o, dando un paso más en adelante en el campo de la biología: la vida es la forma de la existencia de los cuerpos proteínicos.

En otro lugar, la obra citada más arriba desarrolla la idea de que extendiendo

el análisis a capas siempre más profundas, el investigador corre el riesgo de perder el contexto entre lo entero y lo parcial. "Con la introducción de los métodos modernos la capacidad de la patología va en aumento considerable. Aunque bajo el microscopio electrónico el campo visual se estrecha aún más, la atención del investigador está captada por detalles siempre más finos y está expuesto, más que nunca, al peligro de caer en la trampa del objetivo propio: el reconocimiento de la unidad que existe entre la estructura y la función del organismo nos protege de dicha trampa." Estas palabras cobran actualidad especial en nuestros días, cuando se impone siempre más la tarea de sintetizar los conocimientos multifacéticos. Las estructuras macro y microscópicas forman la base del funcionamiento específico de la célula. No es casual que las estructuras de las neuronas y de las fibras musculares estriadas son tan diferentes entre sí, como sus funciones. Pero existe esta misma diferencia entre los tejidos óseo y glandular, entre la construcción de las diversas glándulas, sobre todo entre las de secreción externa e interna, pero también entre las diversas glándulas endocrinas. Hay diferencias entre las estructuras de las glándulas salivales y sudoríparas y hay diferencias substanciales entre las estructuras de tales glándulas endocrinas como son la tiroides, la hipófisis y la suprarrenal. Sería muy larga la continuación de tales ejemplos. Hay que tomar nota del hecho que no sólo se han diferenciado diversos órganos, según su estructura y función, sino que dicha diferenciación sigue desarrollándose dentro de un mismo grupo. Más aún, va cambiándose la construcción y la fisiología de un órgano dado. Por ejemplo, durante el desarrollo, la corteza suprarrenal cambia de estructura y de función: desde el nacimiento —zona X que produce andrógenos—, es diferente a la edad de medio año, en el niño, en el adulto y en el hombre entra-

do en años. No es fácil en todos los casos delimitar las funciones de las glándulas endocrinas.

Los carcinoides del intestino producen serotonina —5-hidroxitriptamina—, pero esta misma sustancia queda en libertad al desintegrarse los trombocitos. La conducción de los impulsos a través de la unión neuro-muscular precisa de la presencia de ATP y acetilcolina. Con motivo de la excitación de los nervios simpáticos se libera noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas y con motivo de la excitación de los nervios parasimpáticos, acetilcolina en las terminaciones nerviosas correspondientes. ¿Es lícito considerar dichos órganos, durante el funcionamiento de los cuales se producen sustancias de acción específica, como glándulas endocrinas? Probablemente es más correcto tratar dicho problema, en su conjunto, en el marco del metabolismo general.

Evidentemente, en el curso de cada célula se produce  $\text{CO}_2$ , sustancia que es capaz de modificar considerablemente el funcionamiento de órganos distantes. Sin embargo, a nadie le ocurre considerar el  $\text{CO}_2$  como hormona.

Aunque la experiencia de todos los días parezca comprobar la influencia determinante de la estructura de las células y de los tejidos en lo que a su función se refiere, hay que subrayar el carácter doble, recíproco de sus relaciones. Es indudable que tanto en el desarrollo de la ontogénesis, como de la filogénesis, no sólo la estructura de los órganos tiene una importancia decisiva sobre la función, sino también la función tiene una importancia sobresaliente en la evolución y la modificación de las medidas, formas, construcción de los órganos y miembros. Indudablemente, durante la evolución de las especies los movimientos libres y su aptitud para el trabajo se hizo posible únicamente después de la erección del cuerpo en dirección vertical y sólo sobre esta base fue posible el desarrollo de la mano huma-

na, apta para manipulaciones siempre más complicadas. La práctica de esta función diferenciada y la práctica de la misma por espacio de muchos lustros en forma masiva, ha contribuido a la formación de estructuras siempre más finas: *el desarrollo cuantitativo y cualitativo de la estructura y de la función se suponen y realizan mutuamente.*

Es bien conocido que la mano humana está caracterizada no sólo por la función diferenciada y la estructura fina, sino también por su extraordinaria delicadeza. Es una antigua experiencia médica que existe una correlación entre el modo de hablar y la función de la mano derecha y sus lesiones ocurren muchas veces simultáneamente. Se sabe que la inervación del habla y de la mano derecha está localizada en puntos vecinos del cerebro. Indudablemente, la correlación entre la estructura y la función es la más complicada en el caso del tejido nervioso. Desde lo más sencillo hasta lo más complicado, el tejido nervioso es el substrato material de toda actividad nerviosa. Pero el desarrollo de los elementos nerviosos en los aspectos anatómicos e histológico, no significa en todos los casos el desarrollo completo de las funciones. La condición previa de la actividad nerviosa, de orden siempre más elevado, es la maduración, la diferenciación y —lo que reviste importancia especial— una multitud variada de estímulos externos e interoceptivos. También en el aspecto fisiológico es válido el proverbio: "La práctica crea al maestro". Los cordones nerviosos funcionan bien gracias a la frecuente repetición de los estímulos por el ejercicio de las distintas funciones. Apenas si hay otra clase de tejido más, *que tenga tales capacidades de plasticidad y de apropiar nuevas funciones. Por esto, el sistema neuro-hormonal es el órgano más importante de la adaptación y del desarrollo de los seres vivos.*

La detección de la correlación que existe entre la estructura y la función

entró a una nueva etapa gracias a la ampliación asombrosa de los conocimientos en el terreno de la bioquímica. Las actividades celulares se basan en procesos bioquímicos. Se ha comprobado hace tiempo que ciertos procesos químicos, característicos de la levadura —por ejemplo, la fermentación alcohólica— se desarrollan también en el jugo prensado de levadura, libre de células, es decir, en un ambiente que contiene las enzimas, pero carece de estructura. Este descubrimiento fue un rudo golpe a la teoría de la *vis vitalis* y contribuía grandemente a la explicación de ciertos fenómenos biológicos. Sin embargo, más tarde se puso en evidencia que hay otras reacciones enzimáticas que no pueden ser separadas de las células o de ciertos organelos de las mismas. Es de importancia decisiva para el metabolismo energético de la célula, la fosforilación oxidativa, la cual permite a la célula el aprovechamiento organizado, entrelazado y gradual de la energía liberada por la oxidación, respectivamente su almacenaje. Este mecanismo de importancia extraordinaria es uno de los éxitos más diferenciados del metabolismo intermedio y es, por consiguiente, también el más delicado. Esta reacción está ligada a la actividad de las enzimas de naturaleza lipoproteídica que se ubican en las mitocondrias.

Estas enzimas están fijadas a la estructura celular y no pueden ser separadas de la misma. La fosforilación oxidativa es un proceso económico *de gran efecto que se superpone a la glicólisis anaerobia primitiva que suple mucho menos energía. En el ambiente líquido, exento de estructuras, sólo se desarrolla este último proceso de pobre rendimiento.*

Pensando que los procesos metabólicos de la célula se desarrollan exclusivamente en el fluido que se halla entre las estructuras, en la red de soles que se encuentra entre las ramificaciones de proteínas en estado de gel —"coppa non agunt nisi fluida"— se perde-

ría de vista la esencia de los procesos que se desarrollan en el organismo vivo. *La estructura del tejido vivo se distingue fundamentalmente de las estructuras no vivas, porque en el primero se encuentran los sistemas enzimáticos más diferenciados, múltiplemente entrelazados, coordinados y regulados y es en parte la solidez relativa de la estructura la que asegura el orden fisiológico organizado de las reacciones químicas en orden de cadena. Sin embargo, dicha estructura no es constante en lo que a su materia se refiere, ni es constante la cadena de enzimas incorporada en ella, porque para ambas rige la ley de la síntesis y desdoblamiento continuos, mientras subsiste la vida.*

*¿Cómo se hacen valer las leyes de la física y química en la célula viva?*

"Vida y muerte. Ya hoy día no puede considerarse como científica la fisiología que no concibe la muerte como un evento importante de la vida, la cual no entiende que la negación de la vida está comprendida en la misma vida, de modo que la vida es inconcebible sin su resultado necesario, que se cobija en ella en sus gérmenes, la muerte. En esto se condensa la concepción dialéctica de la vida. Pero para quien entiende esta verdad, deja de existir toda clase de charlatanería sobre la inmortalidad del alma." Engels.<sup>1</sup>

Si se separan por una membrana de celofán dos soluciones de NaCl o de azúcar, de diferentes concentraciones, las moléculas o iones migrarán del lado de mayor concentración hacia la menor concentración, hasta el establecimiento de un equilibrio. Este corresponde a la probabilidad estadística. Sólo en tal caso chocarán contra la membrana en ambos lados igual número de iones. De otra parte —es un hecho conocido— dentro de las células la concentración de los iones de potasio es de 130-160 mEq/l y en el líquido extracelular sólo 4-5 mEq/l. En cambio, dentro de la célula la concentración de los iones de

sodio es muy baja —en las fibras musculares 10-15 mEq/l y fuera de las células es de 140 mEq/l o más. Pasan horas, días, años y decenios y esta situación queda invariable. Sólo el cese de la vida pone fin a este desequilibrio de los iones, cosa inconcebible en la naturaleza muerta, en cambio ley en la naturaleza viva. Es una condición previa de este fenómeno fisiológico que las células dispongan siempre de la cantidad de energía suficiente para vencer las fuerzas de la difusión, para hacer que sean inefectivas. Se ha puesto en evidencia que las células precisan de ATP para mantener este desequilibrio biológico característico. El ATP es producto de la fosforilación oxidativa. La merma del volumen o de la eficiencia de los procesos oxidativos —hipoxia, acidosis— priva la célula de esta base energética, hecho que tiene por resultado la salida de potasio de la célula al espacio intersticial y luego al plasma y la difusión de iones de Na y H a la célula. Este es el mecanismo de la pérdida de potasio por el organismo en caso de toxicosis o hipoxia. En tales casos los riñones eliminan el exceso de potasio que hay en el plasma, mientras que sean capaces de cumplir con esta función. Durante mucho tiempo se desconocía el efecto dañino del sodio penetrado a la célula, sobre las funciones de la misma. Esta importante cuestión sigue parcialmente desconocida, pero se sabe que una de las enzimas importantes de la glucólisis, la piruvato-cinasa, la cual cataliza la reacción de fósforo-enol-piruvato  $\rightarrow$  ADP y ácido pirúvico  $\rightarrow$  ATP, es una enzima alostérica y está activada por los iones de K e inhibida por los de Na. Pero se considera seguro que la composición iónica de la célula tiene importancia también en otros aspectos. Es evidente que la ley de la naturaleza muerta es válida para la difusión en el organismo vivo, pero dicha ley se manifiesta en forma opuesta bajo las condiciones modificadas y más desarrolladas.

Se observan correlaciones interesantes también al investigar la homeotermia de los seres vivos. Es una ley en la naturaleza muerta que en diversos cuerpos de diferentes temperaturas, ésta va igualándose dentro de relativamente poco tiempo. Esto se desprende de la ley expresada en la primera tesis principal de la termodinámica. Es un hecho conocido, de otra parte, que la temperatura de los organismos homeotérmicos es más elevada que su ambiente, durante todo el curso de su vida. De modo que la importante ley de la física, citada más arriba, pierde su validez para los organismos vivos y da paso al prevalecimiento de otra ley: los procesos metabólicos aseguran que el organismo tenga temperatura constante, independiente del ambiente. Se conocen los procesos metabólicos gobernados por mecanismos neurohormonales complejos que aseguran una temperatura más alta que el del ambiente, en la gran mayoría de los organismos vivos.

#### *Algunos problemas de la reactividad y la adaptación:*

Todos los procesos metabólicos que se desarrollan en el organismo vivo, son reacciones enzimáticas. *Las enzimas de alta especificidad están producidas por células y tejidos determinados en el marco de la síntesis general de proteínas.* Podría suponerse que dicha función es resultado de capacidades innatas de ciertas células. Se dieron a conocer, sin embargo, algunos hechos difícilmente conciliables con dicha suposición. En el tracto intestinal del recién nacido no hay amilasa; en dicha edad existe sólo la presteza a la producción de dicha enzima. Depende en forma decisiva del alimento que aparezca la amilasa en los jugos pancreático e intestinal. Aparece más tarde, cuando el alimento no contiene fécula y más pronto, si el alimento contiene harina u otro polisacárido durante la corta edad del niño. Es decir, *la producción de la amilasa se convierte de posibilidad*

*en realidad, bajo el efecto de estímulos externos específicos.*

Es un hecho conocido hace tiempo que los grupos sanguíneos están determinados genéticamente y en el plasma se encuentran las isoaglutininas correspondientes. En el grupo "A" anti-B, en el grupo "B" anti-A, en el AB nada y en el "O" anti-A y anti-B. Hasta la fecha hay gente que considera dicha correlación como determinada en forma intrínseca, aunque Dupont haya mencionado hace como 30 años las causas extrínsecas de la aparición de los anticuerpos y luego Kabat<sup>2</sup> y otros han comprobado que ellos se forman bajo el efecto del estímulo de antígenos gastrointestinales. Manteniendo pollos Leghorn del grupo A con alimentos estériles, no se detecta en ellos el antígeno B. Pero si dichos animales están puestos en contacto, aunque sólo una vez, con *E. coli* 086, su título de anticuerpos B aumenta muy rápidamente al nivel de la normalidad. Es interesante igualmente, que el título anti-B de lactantes de los grupos sanguíneos O y A aumenta en caso de enteritis causada por *E. coli* 086.

Naturalmente, lo mismo no se nota en los lactantes de los grupos B y AB. Hay que sacar la conclusión de lo dicho que sólo subsiste la posibilidad de producir isoanticuerpos —cuyo antígeno homólogo no se encuentra en el organismo—, pero *la producción de los anticuerpos es una respuesta adecuada a impulsos exteriores; los estímulos específicos o no específicos, deben intervenir una o más veces.*

La lactosa es d-glucósido-d-galactosa. La galactosidasa que la desdobla no se encuentra en los cultivos de *E. coli*, mientras que el medio nutritivo contiene sólo glucosa. Añadiendo lactosa se da curso a la producción de dicha enzima —sorprendentemente— dentro de unos minutos. La acción activadora no está ligada a la presencia de una sustancia específica. La betametiltioglac-

tosida que no se desdobla bajo el efecto de la enzima en cuestión, tiene el mismo efecto de inducción que la lactosa.

Es un hecho bien conocido y reviste importancia práctica que ciertos microorganismos, originalmente sensibles a la penicilina, producen, después de tener contacto con dicho antibiótico, una enzima que destruye la penicilina —penicilinasa—, cobrando plena resistencia. Se adaptan al nuevo ambiente sintetizando una enzima. Los ejemplos mencionados comprueban dos cosas: 1) *la producción de enzimas específicas es una presteza intrínseca y es el resultado de factores ambientales.* 2) *La producción de enzimas es un importante factor en la adaptación al mundo exterior*

#### *Fundamentos bioquímicos de la adaptación al ambiente<sup>3, 4</sup>*

Se sabe que la mayoría de las enzimas se componen de proteínas específicas —apoenzima— y de grupos prostéticos adecuados —cofermentos—. El enlace del grupo prostético tiene lugar sólo en una pequeña parte de la superficie de la proteína de la enzima y gran parte de la superficie queda libre. El enlace con el sustrato tiene lugar en el llamado centro activo de la proteína.

Allá el sustrato se activa y reacciona con el grupo prostético. Recientemente se ha demostrado que la activación de las enzimas y también su inhibición, pueden llevarse a cabo de distintas maneras. No pensamos aquí en los antagonismos competitivos y no-competitivos, en el primero de los cuales el sustrato está remplazado y alejado del centro activo por un compuesto casi idéntico en el aspecto químico o, a veces, compuestos muy distintos en el segundo.

En este lugar se hará mención de un importante descubrimiento del último decenio, los efectos enzimáticos alostéricos.

Jacob y Monod han recibido el Premio Nobel por esta obra en 1965. Dichos autores han comprobado que las enzimas poseen, además de su centro activo, otra parte específica completamente independiente de éste en otra parte de la superficie de la molécula proteínica. Esta puede activarse bajo el efecto del llamado efector alostérico o puede ser inhibida. Estas enzimas se componen de determinadas subunidades —cadenas polipeptídicas— las cuales se aflojan o se estrechan bajo el efecto de ciertos agentes. La actividad de la enzima aumenta si las subunidades se acercan la una a la otra; y merma o se extingue si la distancia que media entre ellas se convierte en demasiado grande.

Se ha demostrado que la deshidrogenasa del ácido glutámico se activa así bajo el efecto de ADP y —hecho sorprendente— ciertas hormonas, por ejemplo los estrógenos, inhiben su acción. Actualmente no se sabe aún qué importancia fisiológica tiene este hecho, pero la observación es nueva en principio porque comprueba que las hormonas pueden ejercer acciones estimulante o inhibidora sobre ciertas funciones enzimáticas. Así puede ponerse en claro también el problema de cómo influyen los cambios del entorno sobre el metabolismo —evidentemente a través del sistema neurohormonal—, el anabolismo y catabolismo. Facilita el entendimiento de las bases bioquímicas de las funciones fisiológicas también la observación, según la cual, la glucosa-6-fosfato activa la enzima glucógeno-sintetasa —la cual transfiere la glucosa desde la UDP-glucosa— por un mecanismo alostérico. La glucosa-6-fosfato se acumula en las células como resultado de la absorción de glucosa o el desdoblamiento del glucógeno: merece atención que precisamente esta sustancia es el activador alostérico de la enzima específica que sirve a la síntesis del glucógeno.

En la aseguración de los diversos parámetros del organismo le corresponde una función importante y bien definida

a la llamada inhibición por realimentación —mecanismo *feed-back*. La ACTH de la hipófisis —lóbulo anterior— aumenta la secreción de los glucocorticoides y andrógenos en la corteza suprarrenal.

En cambio, la hidrocortisona, sustancia que llega a la circulación en mayores cantidades, como resultado de este mecanismo, inhibe la secreción de la ACTH. Igualmente, la FSH del lóbulo anterior de la hipófisis promueve la secreción de los estrógenos y éstos inhiben la producción de la FSH. El mismo mecanismo rige también en el caso de la hormona tireotropa, cuya secreción está inhibida por un nivel alto de la tiroxina en la sangre, y su concentración subnormal la incita.

Actualmente se conoce un análogo químico de dicho mecanismo. La treonina se transforma en isoleucina a través de varios productos intermedios, gracias a una cadena de enzimas. Los intermedios no tienen valor especial en el metabolismo, pero tanto la treonina como la isoleucina, son aminoácidos esenciales. Se ha demostrado que el primer paso en la cadena de reacciones es la desaminación de la treonina, catalizada por una enzima determinada. Esta es también una enzima alostérica, cuya actividad se reduce considerablemente bajo el efecto del producto final de la cadena de reacciones, de la isoleucina. El hecho de que *el producto final de una reacción serial es el inhibidor de la enzima, la cual arranca todo el proceso, facilita la comprensión de los mecanismos feed-back mencionados*. No es irreal la suposición de que en la síntesis de las hormonas tropas funcionan varias enzimas alostéricas, inhibidas por las hormonas de las glándulas efectoras estimuladas por ellas.

#### *Sobre la negación de la negación*

El óvulo fecundizado, pero también las células de la blastocita formada por la división de la primera, pueden ser con-

siderados como unidades integradas que desarrollan funciones de vida complejas. Dichas células aún no dan signo alguno de diferenciación; en cambio, poseen la capacidad de desarrollar las más variadas clases de células y tejidos. Prácticamente todos los tipos de la diferenciación son factibles para ellos, por lo cual se llama a estas células multipotentes u omnipotentes. Dichas células tienen mucha capacidad de multiplicar y regenerarse.

Los diversos tipos de células, netamente distinguibles en los aspectos morfológico y funcional, por ejemplo, las del epitelio plano del cutis, el epitelio de las glándulas salivales, las células hepáticas, las neuronas del sistema nervioso central o de los cordones simpáticos, las fibras musculares de fibra estriada, los osteocitos, timocitos; los elementos celulares de la sangre en circulación, etc., son buenos ejemplos del exento de la diferenciación, pero no debe perderse de vista que la diferenciación se lleva a cabo a detrimento de la multipotencia y de la capacidad regenerativa y las células altamente diferenciadas, de funciones especiales, son muy vulnerables.

Las células primitivas, comprendido el óvulo fecundado, desempeñan toda una serie de funciones biológicas intrincadas en "coordinación intracelular" con la división del "trabajo" y su integración dentro de una misma célula.

La alta diferenciación de los órganos y tejidos permite una amplia diferenciación morfológica y funcional, permitiendo el desarrollo de funciones especiales, pero la condición de la supervivencia bajo tales condiciones, es la coordinación e integración de todo el organismo. Tal como en la célula primitiva todo desarrollo es inconcebible sin la armonía de los procesos biológicos, incluso, probablemente, la preservación de la vida, reviste suma importancia la fusión en una sola unidad de los órganos separados que representan valores biológi-

cos específicos, hecho asegurado en el organismo por las relaciones nerviosas y humorales. El cumplimiento de todas las tareas por una misma célula está remplazada por su negación: la diferenciación estructural y funcional, en cambio, este proceso está seguido, más bien acompañado por el desarrollo paralelo y simultáneo de la unidad de todo el organismo, la cual significa un peldaño mucho más alto de la integración y conduce a la eliminación del efecto desintegrante de la diferenciación y especialización.

La célula primitiva está caracterizada por el "no alineamiento," la multipotencia. En el curso del desarrollo esta calidad queda siempre más limitada, a la medida que se realiza el "alineamiento", es decir, la diferenciación irreversible. La negación de esta multipotencia pasa luego, en el curso de la evolución posterior, a la formación de las capacidades completamente nuevas de todo el organismo, sobre la base de la fusión al nivel más alto de los órganos y sistemas de órganos: a una "multipotencia" desarrollada y multilateral.

#### *Metabolismo y crecimiento*

"La vida es el modo de existencia de los cuerpos proteínicos, con la característica fundamental del metabolismo con la naturaleza exterior y con el cese de este metabolismo cesa la misma vida y la proteína se desdobla". Engels.<sup>1</sup>

El organismo en crecimiento desarrolla un metabolismo caracterizado por balance positivo. Una condición previa del crecimiento es la incorporación de alimentos cuantitativa y cualitativamente adecuados. Sin embargo, no basta con asegurarlos al organismo si no subsisten las condiciones orgánicas —endógenas— del crecimiento. En tal caso no hay aumento de peso aunque se trate de hiper calorización y hasta puede presentarse la reversión —reacción paradójica— y *viceversa*, en caso de alimen-

tación insuficiente en los aspectos cuantitativo o cualitativo no se nota aumento de peso aunque el organismo esté completamente sano. Con otras palabras, cuando dispone de buena potencia de aumentar su peso, el organismo no se desarrolla en caso de alimentación insuficiente cuantitativa o cualitativamente —carencia exógena.

Se sabe que la digestión, absorción y asimilación del alimento incorporado es un proceso que se basa en mecanismos complicados, los que redundan en transformar la materia exógena para el organismo y sus tejidos en endógena propia. Pero esto no es todo. En el curso de los procesos desasimilativos va desintegrándose el material propio del organismo y los metabolitos producidos así se mezclan con los provenientes desde afuera en el espacio intracelular, de modo que quedan indistinguibles entre sí. Las investigaciones realizadas con substratos trazados por isótopos, han comprobado cuán profunda e íntima es la mezcla de las materias endó y exógenas y cómo las enzimas "escogen" de esta mezcla común de materias los substratos específicos que corresponden a su estructura, sin distinción de su origen. *Así se convierten en un sistema único dentro de la célula las sustancias de origen exógeno y endógeno, así se realiza la reproducción de los stocks y estructuras descompuestos, la liquidación de las secuelas del catabolismo y la creación de las condiciones para la formación de nuevas células.*

El metabolismo intermediario supe siempre energía a la célula. El metabolismo material y energético son dos aspectos del mismo proceso. En el curso de su funcionamiento, la célula consume oxígeno y produce dióxido de carbono, liberando así energía de los substratos provenientes del alimento.

¿Cómo se sustituye el oxígeno atmosférico consumido y qué es la suerte de la cantidad no despreciable de dióxido de carbono producido por miles de mi-

llones de seres vivos, en el curso de los espacios casi inconcebibles de la naturaleza? ¿Cómo se forman los alimentos portadores de calorías que son las condiciones materiales de la vida? Estos hechos han sido sometidos al análisis ya por *Lavoisier*, pero la solución concreta de los problemas parciales ha sido puesta al orden del día sólo en nuestra época y la solución de muchos problemas queda como tarea del porvenir. Es del dominio público que las hojas verdes de las plantas sintetizan hidratos de carbono a partir de dióxido de carbono y agua, mediante una sustancia muy parecida a la hemoglobina, la clorofila que contiene magnesio, utilizando la energía irradiada por el sol.

En el curso de esta reacción fotoquímica se produce oxígeno que pasa a la atmósfera. Gracias a la energía de la luz solar se producen las sustancias valiosas —hidratos de carbono, oxígeno— las cuales vuelven a reaccionar entre sí en el organismo animal poniendo en libertad la energía acumulada en ellas. El sol emite  $9 \times 10^{22}$  calorías de energía por segundo, en forma de rayos. Sólo una fracción insignificante de esta enorme cantidad de energía llega a la tierra, y las plantas no aprovechan más del 1% de ésta para la fotosíntesis.

Es un juego extraño de la naturaleza que la síntesis de los hidratos de carbono que se lleva a cabo en las plantas, pasa por los mismos productos intermedios que se producen en el curso de la llamada oxidación directa del azúcar en los glóbulos rojos y las células hepáticas, también bajo condiciones fisiológicas. Estos son los productos intermedios del llamado hexosa-monofosfato *shunt*: ribulosa-1,5-difosfato, ribulosa-5-fosfato, ácido glicerínico-3-fosfato, seu-doheptulosa-7-fosfato. Este proceso reviste importancia especial en la preservación de la integridad de los hematies y de la hemoglobina, porque en el curso de esta reacción se producen las sustancias reducidas que previenen la

transformación de la hemoglobina en metahemoglobina —NADPH.

Resumiendo lo expuesto, puede comprobarse que *todas las funciones de los seres vivos —cuán complejas que sean— se fundamentan en una base, cuyas condiciones materiales están aseguradas por la tierra y las calóricas por el sol.*

*Sobre el metabolismo energético de la célula.*

Ya se hizo mención del hecho que las leyes físicas y químicas se hacen valer en el organismo vivo en formas sustancialmente modificadas. La condición del desarrollo y del mantenimiento de estas leyes de nuevo tipo —biológicas— es el consumo continuo de considerables cantidades de energía. La glucólisis supe sólo una pequeña fracción de esta energía, produciéndose la mayor parte de la misma por la oxidación intracelular, proceso altamente organizado.

Esta oxidación no se desarrolla en forma explosiva, sino a través de cadenas específicas de reacciones, liberándose la energía escalonadamente y no se echa a perder transformándose en calor, ni se utiliza inmediatamente para asegurar el desarrollo de tal o cual función de la célula, sino que se conserva en la célula en forma de "cargas de energía", de compuestos portadores de mucha energía, sobre todo en forma del ATP. Todas las funciones biológicas están ligadas a la presencia del ATP, respectivamente a su descomposición —contracción muscular, sensación, producción de impulsos, conducción de los mismos, secreción, etc. La puesta en libertad de uno o dos radicales de fosfato aseguran la disponibilidad de energía necesaria para el funcionamiento actual de la célula. En la "fase de reposo" van llenándose los depósitos de energía mediante la fosforilación oxidativa, lo que significa la "cancelación de las deudas" del metabolismo energético de la célula.

La liberación escalonada de la energía no se debe exclusivamente a la migra-

ción de átomos de oxígeno o hidrógeno. Sólo una enzima de la célula reacciona con el oxígeno molecular: la llamada citocromoxidasa. Merece la pena echar un vistazo a la estructura de dicha enzima. Su grupo prostético es el *hem*, el mismo que posee la hemoglobina. Sólo en el apofermento, en la parte proteínica, hay diferencia entre la citocromoxidasa y la hemoglobina. El enlace con la globina trae como resultado que el átomo de hierro de la hemoglobina se combina con el oxígeno físicamente y —lo que posee significación biológica especial— en forma reversible. En cambio, la citocromoxidasa sufre, bajo el efecto del oxígeno molecular, un cambio químico: el átomo ferroso de su *hem* se transforma en férrico por oxidación.

Los hechos descritos permiten sacar la conclusión de que el funcionamiento y especificidad de tal o cual enzima están definidos no por el grupo prostético, el que toma parte directa en la reacción, sino por la proteína de la enzima, aparentemente inerte o, más precisamente, la unidad de ambos componentes, fundamentalmente diferentes entre sí.

Merece atención que en el caso dado la oxidación de la enzima se realiza en forma de entrega de electrones. Es probable que este mecanismo de la oxidación desempeña una actividad decisiva también en los casos, en los cuales hace tiempo se consideró como esencia del proceso la ligadura o puesta en libertad de átomos de *H* u *O*. La citocromoxidasa oxidada, en su calidad de último eslabón de la cadena enzimática de oxidación, recibe un electrón del citocromo —C; el citocromo C así oxidado recibe un electrón del citocromo A, etc.

Según nuestros conocimientos actuales la coenzima *Q* —ubiquinona— es el eslabón que conecta el sistema enzimático de deshidrogenización con el sistema de transferencia de electrones. En este último sistema la migración de los electrones está definida por el llamado

potencial *redox* normal de las enzimas. En todo caso la sustancia que posee mayor potencial *redox* oxida a la de menor potencial *redox*. Se trata de un proceso de gran importancia: sólo a través de él puede realizarse la liberación escalonada de la energía incorporada en las diversas sustancias.

El presente estudio ha analizado varios conjuntos de fenómenos, aparentemente distantes entre sí, en el terreno de la biología y la medicina. El análisis hace constar que en todos los casos existe interrelación entre el fenómeno

y la esencia, el contenido y la forma, la estructura y la función, el anabolismo y catabolismo, la sustancia y la energía. Las leyes de la naturaleza penetran en el mundo vivo, pero la forma de su manifestación —bajo las condiciones especiales creadas por los sistemas biológicos— se diferencian sustancialmente de las observadas en la naturaleza muerta. En la biología y la medicina es igualmente válida la ley de la unidad de las contradicciones que domina en todos los aspectos de la naturaleza y de la sociedad.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Engels, F. Dialéctica de la naturaleza.
2. Farkas, K. Patología clínica. Ed. Medicina, Budapest, 1965. En húngaro.
3. Kabat, B. A. Experimental Immunochemistry. C. C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA, 1961.
4. Korányi, S. Patología funcional y terapéutica de las enfermedades renales en lecturas clínicas. Ed. Magyar Orvosi Könyvkiadó Vállalat, Budapest, 1930. En húngaro.
5. Petényi, G. Pediatría. Ed. Medicina, Budapest, 1961. En húngaro.
6. Rapoport, S. M. Medizinische Biochemie. Ed. VEB, Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1969. En alemán.
7. Strau, F. B. Biokémia. Ed. Medicina, Budapest, 1963. En húngaro.

Recibido el trabajo: junio 18, 1975.