



Regulación endócrina del metabolismo del calcio y el fósforo

Rodolfo Ungerfeld

U.A. de Fisiología, Facultad de Veterinaria, Universidad
de la República
Montevideo, Uruguay

Índice

1. Introducción.....	3
2. Calcio y fosforo en los organismos vivos.....	3
2.1. Cantidad y distribución de calcio en los organismos.....	3
2.2. Funciones del organismo en que interviene el calcio.....	5
2.3. Filogenia de la homeostasis del calcio.....	5
2.4. Cantidad y distribución del fósforo en el organismo.....	6
2.5. Funciones del organismo en que interviene el fósforo.....	6
3. Niveles en que se ejerce la regulación.....	7
4. Parathormona.....	8
4.1. Glándula paratiroides.....	8
4.2. Mecanismo de secreción de la parathormona.....	9
4.3. Efectos generales de la PTH sobre la calcemia.....	10
4.3.1. Efectos de la PTH sobre el esqueleto.....	11
4.3.2. Efectos de la PTH sobre el riñón.....	12
4.3.3. Efectos de la PTH sobre el intestino.....	13
4.4. Regulación de la secreción de PTH.....	13
5. Vitamina D y sus metabolitos.....	14
5.1 Metabolismo y regulación de la VD.....	14
5.2. Efectos de la VD y sus metabolitos sobre el intestino.....	16
5.3. Efectos de la VD y sus metabolitos sobre el esqueleto.....	16
5.4. Efectos de la VD y sus metabolitos sobre la glándula paratiroides.....	17
5.5 Efectos de la VD y sus metabolitos sobre el riñón.....	17
6. Calcitonina.....	17
6.1. Efectos generales de la CT.....	17
6.2. Secreción de la CT.....	18
6.3. Regulación de la secreción de CT.....	18
6.4. Efectos de la CT sobre el esqueleto.....	19
6.5. Efectos de la CT sobre el riñón.....	20
6.6. Efectos de la CT sobre el tubo digestivo.....	20
7. Proteína relacionada a la hormona paratiroidea.....	21
7.1. Características de la PTHrP.....	21
7.2. Mecanismo de acción y efectos de la PTHrP.....	22
8. Conclusiones.....	23
9. Bibliografía.....	23

1. Introducción

Los organismos vivos requieren mantener estable su medio interno, lo que se conoce con el nombre de *homeostasis*. Como en realidad los ambientes están en una dinámica de cambios permanente, la estabilidad no es absoluta, si no que el medio interno se adecúa y ajusta a los cambios del individuo y las condiciones generadas por el ambiente que lo rodea. Por esto, el equilibrio del medio interno se conoce actualmente como *homeocinésis*.

El calcio y el fósforo son elementos esenciales en el funcionamiento de los organismos, por lo que se requiere de sistemas reguladores específicos. El objetivo de este repartido es presentar los principales mecanismos endócrinos que mantienen estables las concentraciones de calcio y fósforo. Existen otras hormonas sobre las que no se profundizará, pero que indirectamente también inciden sobre los niveles de calcio y fósforo. Sin embargo, dado que no son secretadas en respuesta a cambios en la concentración de calcio o fósforo no son consideradas como hormonas reguladoras.

2. Calcio y fosforo en los organismos vivos

2.1. Cantidad y distribución de calcio en los organismos

El calcio es aproximadamente el 1,5 % del peso corporal del organismo. Del total, el 98-99% está en el esqueleto, y el 1% está libre para el intercambio. La mayor parte del restante 1-2% está en el plasma y el líquido extracelular, siendo su concentración de 2,5 mMol/L. La relación calcio extracelular:calcio intracelular es de 1000:1, diferencia que se mantiene por mecanismos de transporte activo localizados en la membrana plasmática. También existen mecanismos de transporte activo localizados en el sarcoplasma, el retículo endoplásmico, y en la membrana mitocondrial, que también contribuyen a mantener el gradiente respecto al líquido extracelular.

Algo más del 50% del calcio presente en el líquido extracelular está en forma difusible, siendo éste es el que puede intervenir fácilmente en diversas reacciones. La mayor parte del calcio difusible está ionizado, siendo su concentración directamente proporcional a la del calcio total en estados normales, lo que permite cuantificar el calcio total a partir del ionizado. Una pequeña proporción está unido a aniones

inorgánicos (bicarbonato, fosfatos, etc)- u orgánicos (citrato, lactato, etc) formando complejos cálcicos, de los que el bicarbonato de calcio es el más importante. El resto del calcio plasmático, que es el calcio no difusible, está unido a proteínas. El 70% está unido a la albúmina, la que tiene 12 sitios de unión al calcio, aunque normalmente no están ocupados más del 20% de éstos. También está unido a globulinas y otras proteínas. El calcio intracelular se encuentra mayormente en las mitocondrias, con la excepción del músculo esquelético y cardíaco, en que las reservas se encuentran en el retículo sarcoplásmico. El calcio contenido en estos organelos es suficiente para reemplazar el calcio citosólico unas 500 veces. A través de la interacción con proteínas intracelulares, el calcio intracelular ejerce la mayor parte de sus efectos.

El balance de calcio va a depender de los movimientos que se produzcan entre el organismo y el medio, así como entre los diferentes compartimentos del organismo, fundamentalmente el esqueleto y el líquido extracelular. Por ejemplo, en un ser humano adulto, que tiene unos 1000 g de calcio en su organismo, el intercambio diario entre el esqueleto y el líquido extracelular es de unos 500 mg. Es importante tener presente que *la cantidad total de calcio del organismo solo puede aumentar a través de una mayor absorción intestinal*. La eficiencia de la absorción intestinal varía con la edad, el sexo, los componentes de la dieta, así como de los controles hormonales. El ingreso neto de calcio a través del intestino es función del calcio absorbido, que es entre el 15 y el 70% del calcio ingerido en la dieta, y del perdido en secreciones que es prácticamente despreciable. El calcio que no es absorbido es excretado en las heces, siendo la cantidad eliminada por esta vía relativamente constante. Por el contrario, la eliminación de calcio por el riñón es altamente variable, filtrando entre 5 y 7 g de calcio/día reabsorbiendo normalmente todo menos unos 150 a 300 mg (valores válidos para humanos).

El calcio también es indispensable como producto de secreción en la leche y como constituyente de la cascara del huevo. En este sentido, y para valorar la importancia veterinaria de estos minerales, una vaca lechera de alta producción (unos 8000 l por lactancia) secreta *9,6 kg de calcio y 7,2 de fósforo. Una cascara de huevo tiene unos 2 g, lo que equivale al 10% del calcio total del esqueleto materno.*

2.2. Funciones del organismo en que interviene el calcio

El calcio participa en muchas funciones importantes del organismo, entre las que se puede destacar:

- 1) es un componente esencial, necesario para la integridad del esqueleto, el que al mismo tiempo funciona como reservorio de calcio. Se encuentran importantes cantidades de calcio tanto en gránulos mitocondriales de las células óseas y cartilaginosas y en vesículas independientes de matriz ósea.
- 2) es necesario para el correcto desarrollo de funciones muy importantes como la excitabilidad neuronal y la contracción muscular, las que requieren concentraciones mínimas de calcio para desarrollarse normalmente
- 3) es necesario para el mantenimiento de la integridad y las diferencias de potencial de las membranas, y su permeabilidad, para la adhesión entre las células, su proliferación, y la comunicación entre las mismas
- 4) es necesario para la actividad enzimática (algunas enzimas como la adenilciclase, AMPc fosfodiesterasa, actomiosina ATPasa la requieren para su acción)
- 5) es indispensable para la adecuada coagulación sanguínea
- 6) el acoplamiento entre el estímulo y la secreción de algunas hormonas, como la insulina, la adrenalina y la TSH requiere calcio.
- 7) interviene en el metabolismo del glucógeno

2.3. Filogenia de la homeostasis del calcio

La concentración de calcio ionizado que se encuentra en el plasma es muy similar a la que se encuentra en el agua salada, lo que sustenta la hipótesis de que los mecanismos homeostáticos del calcio surgieron al evolucionar los animales, primero del agua salada al agua dulce, y luego de ésta a la tierra. La mayor parte de las funciones del organismo que requieren calcio, como ser la excitación nerviosa y la contracción muscular son calcio dependientes en los organismos en agua salada, por lo que, a medida que la vida animal pasó del agua salada a la dulce y de esta a la tierra se desarrollaron mecanismos para que el calcio se mantuviera en cantidades suficientes, a pesar de que en el ambiente de agua dulce o terrestre las cantidades de calcio son mucho menores. Si no se hubiesen generado mecanismos muy finos de regulación, los animales estarían fácilmente

expuestos a una disminución en sus niveles de calcio (hipocalcemia) provocada simplemente a la falta de calcio en el medio. Esto determinó que los animales adquirieran una importante habilidad para movilizar el calcio dentro del organismo, y permitir que funciones normales, como la transmisión nerviosa y la contracción muscular siguieran funcionando de la misma manera. Más aún, si se considera que en los animales terrestres el esqueleto cobra mayor importancia como protección y/o como sostén, éstos animales se verían más afectados por la gravedad. Los animales de aparición evolutiva más tardía requieren también una adecuada provisión de calcio durante el desarrollo embrionario y postembrionario para la construcción de un esqueleto totalmente nuevo en los animales aún no nacidos, a lo que se suma el calcio perdido en la leche, por lo que es necesario considerar la importancia de un control homeostático fino de las concentraciones de calcio en el organismo.

2.4. Cantidad y distribución del fósforo en el organismo

El fósforo constituye el 1% del peso del organismo. Del total, entre el 85% y el 90% se localiza en el esqueleto, y menos del 2% en el plasma. La concentración normal es mucho más variable que la del calcio, de 1 a 1,7 mM/L. El fósforo plasmático se encuentra fundamentalmente en forma inorgánica, como fosfatos tanto mono como dihidrogenados. El 85% de los fosfatos se encuentra en forma filtrable, el 50% ionizado y el 35% formando complejos. El 15 % restante está fijado mediante enlaces no covalentes a proteínas.

2.5. Funciones del organismo en que interviene el fósforo

El fósforo también es un componente esencial del hueso y del músculo esquelético, así como de membranas y ácidos nucleicos, y forma parte de nucleótidos como el ATP, cuya síntesis e hidrólisis regula la cantidad de energía presente en el organismo. También tiene una importante función como tampón intra y extracelular. *El fósforo no es objeto de una regulación tan fina como la del calcio, sino que los mecanismos que responden a las variaciones en los niveles de calcio son los que también actúan sobre el fósforo.*

Los mecanismos que regulan las concentraciones de fósforo responden menos precisamente a las variaciones en su concentración, lo que determina la mayor variabilidad en sus niveles. Los mecanismos que los controlan son los mismos que controlan la homeostasis del calcio, teniendo efectos secundarios sobre los de fósforo.

3. Niveles en que se ejerce la regulación

La regulación de las concentraciones y distribución del calcio y el fósforo es ejercida fundamentalmente sobre tres órganos: el intestino, los riñones y el esqueleto. A nivel intestinal puede determinarse un aumento o disminución de la cantidad de calcio o fósforo que se absorbe; la absorción neta va a ser la diferencia entre el flujo de la luz hacia el plasma y desde el plasma hacia la luz, incluyendo en este caso todos los jugos digestivos. La absorción se lleva a cabo por transporte activo en el duodeno y el yeyuno proximal, y la mayor parte por mecanismos pasivos en el yeyuno distal y el íleon.

En los riñones, los iones y los complejos no fijados a proteínas atraviesan fácilmente el glomérulo renal. Normalmente se reabsorbe el 95-98% del calcio en forma activa en la rama ascendente del túbulo distal. Los fosfatos son filtrados por el glomérulo y pueden ser reabsorbidos, pero la capacidad de reabsorberlo es limitada por lo que la cantidad de fosfato filtrada por encima del transporte máximo de reabsorción del túbulo es lo que finalmente aparece en la orina.

Los huesos son el mayor reservorio de calcio y fósforo del organismo, por lo que las variaciones que se produzcan en el plasma a partir de lo que se absorba o elimine en el intestino o el riñón van a ser amortiguadas gracias al equilibrio que existe entre el depósito de calcio y fósforo en el esqueleto. Se producen flujos bidireccionales, o sea hacia y desde el hueso, y los flujos netos de calcio y fosfato entre el plasma y el hueso van a ser determinados por los niveles de las distintas hormonas de acuerdo a la concentración que exista en plasma de estos iones.

En el caso de los rumiantes también cobra importancia la secreción salival. Un bovino secreta 120-150 L de saliva por día; un ovino unos 13-15 L. La saliva del rumiante tiene una importante concentración de fosfatos que son necesarios para neutralizar la acidez ruminal. Si bien no existen mecanismos específicos que actúen regulando la secreción salival de acuerdo a la homeostasis del fósforo, la cantidad secretada en la saliva debe considerarse cuando se estudia el equilibrio del mismo en los rumiantes.

La regulación de la calcemia y la fosfatemia (concentraciones séricas de calcio y de fósforo) se realiza fundamentalmente a nivel de estos tres órganos por varias hormonas. Tres de ellas son consideradas históricamente como las principales: la parathormona (PTH), la vitamina D (VD) y sus metabolitos, y la calcitonina (CT). Existe una cuarta hormona, la proteína relacionada a la hormona paratiroidea (PTHrP), de descubrimiento más reciente, pero que tiene una gran importancia en determinados mecanismos reguladores. Existen algunas otras hormonas que también tienen efectos reguladores, entre las que se puede considerar a los estrógenos, la hormona del crecimiento (GH o STH), los glucocorticoides, y la tiroxina. Estas hormonas presentan efectos secundarios sobre la calcemia y la fosfatemia; su secreción y liberación es estimulada por otros mecanismos, pero una vez liberadas también actúan sobre estas. Por tanto determinan cambios de las concentraciones en circulación, pero no actúan como reguladoras en forma directa.

4. Parathormona

4.1. Glándula paratiroides

Las glándulas paratiroides fueron descubiertas en el siglo XIX y su funcionamiento comenzó a ser estudiado sistemáticamente en los primeros años del siglo XX. Sin embargo la descripción de la estructura de su principal hormona, la PTH, y su síntesis, recién en la década de 1970. Son dos pares de glándulas que se encuentran en todos los vertebrados que respiran aire. En la mayor parte de los animales están situadas en la región cervical anterior, teniendo origen endodérmico. En el perro y en el gato las paratiroides interna y externa están muy cerca de la glándula tiroides. En otras

especies como vacas y ovejas, las paratiroides externas más grandes, están localizadas a una distancia mayor cranealmente a la tiroides en un tejido conjuntivo laxo. Las paratiroides internas están sobre la superficie dorsomedial de la glándula tiroides. Las paratiroides internas, que son más grandes en los caballos, están también situadas a una distancia considerable de la glándula tiroides, más cerca de la bifurcación de las carótidas. Los cerdos sólo tienen un par de glándulas en posición craneal a la tiroides, incluida en el timo en el caso de animales jóvenes, o en tejido conectivo adiposo en el caso de cerdos adultos.

Las células de la glándula paratiroides juegan un rol central en la homeostasis del calcio por dos mecanismos. Por un lado actúan como sensores de calcio, detectando cambios de la calcemia, incluso cambios muy pequeños y transitorios. Para ello tienen receptores análogos a los que utilizan las células para responder a estímulos hormonales. Una vez detectadas alteraciones en los niveles de calcio, responden secretando una hormona, la PTH.

Las glándulas paratiroides presentan un solo tipo básico de células parenquimatosas secretoras, las células principales, que participan en la elaboración de una sola hormona, la PTH. Pueden observarse células con morfologías diferentes que simplemente reflejan diferentes estados fisiológicos. Como células secretoras, presentan un importante desarrollo del retículo endoplásmico rugoso (RER) y del aparato de Golgi, organelos que intervienen en la formación de la PTH, la que luego se acumula en gránulos. La PTH es secretada por las glándulas paratiroides a la circulación como respuesta a la disminución de los niveles plasmáticos de calcio, actuando a nivel de distintos órganos para generar pasaje de calcio desde éstos hacia el plasma.

4.2. Mecanismo de secreción de la parathormona

La PTH se forma inicialmente como preproPTH en los ribosomas a partir de aminoácidos (aa) que llegan de la circulación al citosol. La preproPTH es una molécula de 115 aa, que rápidamente, en menos de un minuto, ingresa al RER, en el que se escinden 25 aa para dejar libre a la proPTH, la que por tanto tiene 90 residuos de aa. La secuencia pre es hidrofóbica, lo que facilita el movimiento a través de las membranas del RER. La proPTH tiene poca potencialidad biológica, solamente el 0,2% respecto a

la PTH. El transporte desde el aparato de Golgi involucra funciones microtubulares, ya que es inhibido por la colchicina o la vinblastina, produciendo la acumulación de proPTH en la célula. Una vez que ingresa al aparato de Golgi, en 15-20 min pierde otros 6 residuos de aa por acción de enzimas con actividad tipo tripsina y carboxipeptidasa b, quedando entonces la PTH definitiva. Por tanto, la forma activa de la molécula tiene 84 residuos de aa y su peso molecular es 9500. Luego es almacenada en gránulos citoplasmáticos formados por membrana del aparato de Golgi.

Cuando la PTH se libera a la sangre (exocitosis), la membrana que rodea los gránulos se fusiona con la membrana plasmática, liberándose el contenido al exterior. En situaciones en que la demanda de PTH es muy alta puede llegar a liberarse directamente a la circulación cuando va siendo sintetizada, sin acumularse en gránulos. Una vez que la PTH entra en circulación permanece intacta un lapso muy corto, menos de 4 min, siendo metabolizada en el hígado y el riñón.

La PTH es secretada a la sangre en forma pulsátil, lo que estaría indicando que es liberada en oleadas como respuesta a pequeños cambios en la calcemia. La tasa de secreción hormonal se modifica en forma inmediata ante caídas muy pequeñas en las concentraciones de calcio. Aunque el efecto es mucho menos potente, la secreción de PTH también es estimulada por la disminución en la concentración del ión magnesio, y su aumento la inhibe. La concentración sanguínea de fósforo no tiene ninguna influencia directa sobre la regulación de la síntesis ni de la de secreción de PTH, aunque sí indirecta a través de inducir cambios en la concentración plasmática del calcio.

4.3. Efectos generales de la PTH sobre la calcemia

La PTH es la principal hormona que participa en la regulación fina, minuto a minuto, en el líquido extracelular. Se secreta como respuesta a una disminución de la concentración de calcio en sangre, actúa en forma directa sobre el esqueleto y el riñón, e indirecta en el intestino, de forma de mantener estable la concentración de calcio plasmático.

Las principales acciones de la PTH son: inducir incrementos en la tasa de reorganización esquelética, y de reorganización ósea; en la osteólisis y la cantidad de

osteoclastos sobre las superficies óseas; en la reabsorción tubular de calcio, lo que resulta en una disminución de la pérdida de calcio en la orina; de la excreción urinaria de hidroxiprolina; activación de la adenilciclase en células blanco, y una aceleración en la formación de los principales metabolitos activos de la vitamina D para incrementar la absorción intestinal de calcio y fósforo.

4.3.1. Efectos de la PTH sobre el esqueleto

La PTH produce una movilización de calcio y de fosfato desde el esqueleto hacia los fluidos extracelulares. La respuesta del hueso a la PTH es bifásica: tiene un efecto inmediato causado por un aumento de actividad de osteocitos y osteoclastos del hueso, que lo que produce es un aumento en el flujo de calcio desde lo más profundo del hueso hacia su superficie, coordinando la acción de osteocitos y de células de recubrimiento, osteoblastos inactivos. El bombeo osteocito-osteoblasto participa del movimiento de calcio del fluido de hueso hacia el fluido extracelular y sirve para los ajustes finos en la concentración del calcio en forma fisiológica.

Por otra parte, la PTH tiene efectos a largo sobre el hueso, los que son bastante mayores y no dependen de la presencia continua de la hormona, si no que son mediados básicamente por los osteoclastos. La resorción ósea y la reestructuración total ósea son inducidas por la PTH a través de un incremento en el número de osteoclastos. La unión inicial de la PTH a los receptores de los osteoblastos que están en la superficie del hueso provoca que estos osteoblastos se contraigan y entonces los minerales subyacentes a los mismos se dirijan hacia donde están los osteoclastos. Si el incremento en los niveles de PTH se mantiene durante un tiempo largo, el tamaño de la superficie de minerales que le llega a los osteoclastos activos aumenta por activación de las células osteoprogenitoras que están en la envoltura de las células endólicas óseas.

La mayor parte de los autores sostiene que el efecto de la PTH sobre el hueso no se produciría directamente sobre los osteoclastos, sino a través de los osteoblastos, ya que los osteoclastos no tendrían receptores de PTH. La hipótesis sobre el mecanismo de acción es que la PTH produce una inhibición de la acción de los osteoblastos, pero induciéndolos al mismo tiempo a liberar algún mediador local no conocido que estimularía a los osteoclastos, produciéndose así el efecto osteolítico de la hormona. La

PTH altera rápidamente la acción de los osteoclastos, produciéndose un aumento del ribete en cepillo de los osteoclastos poco tiempo después del incremento en su concentración. La PTH incrementa la permeabilidad al calcio; dicho aumento de calcio en el citosol inicia la síntesis y liberación de enzimas lisosomales y otras reacciones bioquímicas en las zonas de resorción ósea que pueden descomponer las fases orgánicas o inorgánicas del hueso, disminuyendo la síntesis de colágeno y la actividad de las fosfatasas alcalinas.

El efecto estimulador de la resorción de calcio por parte de la PTH es a su vez favorecido por niveles altos de 1,25-dihidroxiVD. Existe una alta correlación entre la concentración de dicha sustancia y la capacidad de la PTH de inducir la resorción ósea.

Carencias de PTH reducen significativamente la tasa de remodelación ósea, incrementándose la densidad ósea. Por otro lado, un exceso en los niveles de PTH acelera la pérdida ósea, incrementándose los riesgos de fracturas.

4.3.2. Efectos de la PTH sobre el riñón

La PTH tiene dos acciones directas, fisiológicamente importantes sobre la eliminación renal: promueve un aumento en la reabsorción de calcio y una disminución o inhibición de la reabsorción de fosfato, aumentando la fosfaturia. Existe suficiente evidencia para considerar que la capacidad de la PTH para aumentar la reabsorción de calcio en el riñón es importante para el mantenimiento de la homeostasis del calcio, y no es solamente un efecto colateral respecto al fósforo. La disminución, que incluso puede llegar a inhibición, de la reabsorción de fosfatos inducida por la PTH, se produce por dos mecanismos: un efecto directo de la PTH sobre la reabsorción tubular de fosfato, la que se inhibe en los túbulos proximal y distal, y la inhibición de la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal. Esto es una acción muy rápida pero de corta duración, no más de 5 o 10 min, produciéndose un aumento de la fosfaturia. Un efecto muy importante de la PTH a nivel renal es la estimulación de la conversión del 25-hidroxiVD a 1,25-dihidroxiVD, el metabolito más activo de la VD.

4.3.3. Efectos de la PTH sobre el intestino

A nivel intestinal la PTH favorece la absorción de calcio, aunque probablemente no sea un efecto directo, sino indirecto, ya que estimula la síntesis de 1,25 dihidroxiVD, que es el metabolito activo de la vitamina D que sí incrementa la absorción intestinal de calcio (ver punto 5.2).

4.4. Regulación de la secreción de PTH

Las células paratiroides son muy sensibles a cambios muy pequeños, tanto aumentos como descensos, de los niveles de calcio ionizado: la concentración sérica de PTH en sangre es inversa a las concentraciones sanguíneas de calcio. Ante una disminución de la concentración extracelular de calcio la PTH activa recién sintetizada no se almacena en gránulos, si no que se libera directamente al exterior. Se facilita la fusión de los gránulos secretores con la membrana plasmática de las células paratiroides, de forma que la PTH es liberada rápidamente a la circulación. Por el contrario, ante un incremento de la calcemia, rápidamente se inhibe la captación de aa por parte de las células principales, y por tanto la capacidad de sintetizar proteínas, disminuyendo entonces la síntesis de PTH. La inhibición se produce a nivel de la síntesis de proPTH, y de la conversión de ésta a PTH, aunque también se afecta la liberación de la PTH almacenada. En casos de exposición prolongada a un medio alto en calcio, la PTH madura almacenada durante mucho tiempo, es degradada por enzimas lisosomales.

La 1,25-dihidroxiVD también actúa inhibiendo la secreción de PTH.

5. Vitamina D y sus metabolitos

5.1 Metabolismo y regulación de la VD

La VD y sus metabolitos constituyen la segunda respuesta endócrina frente a una hipocalcemia. En muchos textos este grupo puede denominarse como calciferoles y sus derivados. La VD y sus derivados cumplen con todos los elementos que permiten considerarlas hormonas verdaderas: son sustancias secretadas en determinados tejidos del organismo, y actúan sobre células blanco de otros órganos a través de receptores específicos induciendo cambios en el funcionamiento fisiológico de éstas. Más aún, algunos autores cuestionan que se la considere una vitamina verdadera, ya que a diferencia de éstas, puede ser sintetizada en el propio organismo. La mayor parte de los textos se refieren solamente a la D3 y no a la D2 a pesar de que el mecanismo de acción de ambas es igual; esto es simplemente porque la primera ha sido mucho más estudiada.

La VD puede estar presente en el organismo a partir de dos vías. En primero lugar, la VD se forma en la piel cuando los rayos ultravioletas de 270-315 nm de longitud de onda activan el 7-dehidrocolesterol o la proVD en la epidermis a preVD, que por activación térmica es convertida a VD. Este mecanismo determina que la VD y sus derivados estén presentes en mayor cantidad durante el verano, en climas soleados, y en latitudes bajas. La otra vía es el ingreso directo al organismo como VD2 o VD3 a partir de la dieta. La VD, ya sea adquirida o sintetizada en el propio organismo puede almacenarse en el tejido adiposo durante meses o incluso años.

Desde el punto de vista químico la VD es un secoesteroide: es un esteroide por derivar del colesterol, y seco porque tiene abierto uno de sus anillos, más específicamente el anillo B. El proceso de activación de la VD2 y VD3 es el mismo. La VD que entra en circulación es inicialmente captada por el hígado. En el caso que no sea necesario utilizarla en ese momento puede permanecer acumulada y estoqueada durante años en el propio hígado, en el tejido adiposo y en el músculo esquelético. El proceso de activación incluye primero una 25 hidroxilación en el hígado, formando 25-hidroxiVD. Algunos reportes plantean que esta primer hidroxilación también se puede producir en el intestino o en el riñón. La responsable del control de esta reacción es la

enzima hepática 25-hidroxilasa que está presente en el retículo endoplásmico y en las membranas mitocondriales de los hepatocitos. Este primer paso metabólico no tiene mecanismos finos de control. La 25-hidroxiVD es unas 10 veces más activa que la VD, pudiendo tener algunos efectos biológicos, sobre todo si está en cantidades importantes, pero la mayor importancia es ser un precursor para la formación de otros metabolitos de la VD, sobre todo la 1,25-dihidroxiVD. La 25-hidroxiVD también sirve como reserva ya que se puede acumular y es un precursor de la 1,25-dihidroxiVD.

La 25-hidroxiVD sufre una alfa hidroxilación del carbono 1 en las células de los túbulos contorneados proximales del riñón para producir la forma biológicamente más activa que es el 1,25-dihidroxiVD. Este camino es regulado por la enzima 1-alfa-hidroxilasa-25-hidroxiVD. La hidroxilación del carbono 1 es el paso limitante en la fase de metabolismo de la VD; es la principal razón para el retraso entre la administración farmacológica de la VD y la expresión de sus efectos biológicos. En el riñón puede seguirse un camino alternativo, catalizado por la 24-hidroxilasaVD, hidroxilándose el carbono 24 y formando por tanto 24,25-dihidroxiVD, un metabolito menos potente. Este mecanismo permite desviar la síntesis del metabolito más potente a uno de menor potencia biológica, ya que la 24,25-dihidroxiVD es 10 veces más activa que la VD, pero 10 veces menos activa que la 1,25-dihidroxiVD. Cuando es necesario elevar los niveles de calcio predomina la síntesis de 1,25-dihidroxiVD; por el contrario, cuando esto no es necesario, la formación se desvía hacia la formación de 24,25-dihidroxiVD, de forma que, salvo en situaciones de carencias importantes, la cantidad total es la misma, cambiando simplemente que metabolito predomina.

El control de este paso final en la activación metabólica de la VD determina la presencia o no del metabolito más activo, por lo que se va a vincular con la necesidad de aumentar o no la calcemia. La regulación de este paso no es muy simple, pero las principales influencias son la propia concentración de 1,25-dihidroxiVD, la concentración de calcio plasmático, la influencia de ésta sobre la secreción de PTH, y posiblemente la concentración de CT. El aumento de 1,25-dihidroxiVD inhibe su propia formación, aunque se discute si es de forma directa o no. A las 2-4 h de exponer el riñón a concentraciones importantes de 1,25-dihidroxiVD disminuye la cantidad de 1-hidroxilasaVD y aumenta la de 24-hidroxilasaVD: por tanto, la síntesis se desvía de 1,25 hacia 24,25-dihidroxiVD, disminuyendo entonces la formación del metabolito más

activo. Al mismo tiempo, la PTH estimula la formación de 1,25-dihidroxiVD. Sin embargo, al mismo tiempo, al controlar el metabolismo del calcio indirectamente tiene efectos opuestos sobre la 1-alfa hidroxilasa y por tanto sobre la formación de 1,25-dihidroxiVD. En ciertas condiciones la CT inhibe esta conversión. También una concentración baja de fósforo en la sangre estimula la hidroxilación renal para producir 1,25-dihidroxiVD, mientras que una alta concentración de fósforo suprime la actividad de la 1-alfa hidroxilasa.

5.2. Efectos de la VD y sus metabolitos sobre el intestino

La principal acción de la VD *a nivel intestinal es incrementar la absorción de calcio*; informa al intestino de las necesidades de calcio y aumenta la proporción de calcio que circula por la luz intestinal que finalmente es absorbido. También estimula la absorción intestinal de fosfatos. Ambos son absorbidos por mecanismos de transporte activo pero que son independientes entre sí. Una vez que la 1,25-dihidroxiVD es sintetizada en el riñón, la misma circula por sangre mayormente unida a proteínas transportadoras, actuando sobre las células del epitelio intestinal. La principal acción en las mismas es estimular la síntesis de proteínas que forman parte de una bomba de calcio-magnesio encargada del transporte activo del calcio desde el lumen intestinal hacia el plasma.

5.3. Efectos de la VD y sus metabolitos sobre el esqueleto

La 1,25 dihidroxiVD estimula la resorción de hueso por parte de los osteoclastos; sin embargo los osteoclastos no tienen receptores para VD o sus derivados, por lo que la señal sería a través de la interacción de estos con los osteoblastos. Esta señal causaría que el osteoclasto reabsorba hueso existiendo también la posibilidad de que el osteoclasto transporte calcio desde el fluido del hueso hacia el compartimento plasmático. El otro efecto claramente demostrado de la VD a nivel óseo es el estímulo de la formación y diferenciación de los osteoclastos. En síntesis, la VD y sus derivados producen un aumento en la tasa de remodelación ósea, ya que los osteoclastos reabsorben hueso y transportan calcio hacia el plasma, y al mismo tiempo permite que el hueso se fortifique y que se remodele en los puntos en que tenga microfracturas. También es importante el “efecto permisivo” de la VD y sus derivados sobre la acción de la PTH en el hueso, ya que potencia sus efectos.

5.4. Efectos de la VD y sus metabolitos sobre la glándula paratiroides

También existen receptores de 1,25-dihidroxiVD en la glándula paratiroides. Por un lado, se demostró que la VD suprime la proliferación de las células paratiroides. También se demostró que inhibe la producción de PTH, interactuando directamente con las células paratiroides para suprimir la transcripción del gen que codifica la PTH, disminuyendo su producción. Dado que la PTH estimula la 1 hidroxilación de la 25-hidroxiVD en el riñón, al disminuir los niveles de PTH también disminuye la formación de 1,25-dihidroxiVD.

5.5 Efectos de la VD y sus metabolitos sobre el riñón

Se conoce bastante menos la acción de la VD y sus derivados sobre el riñón. Actualmente se sugiere que los metabolitos activos de la VD estimulan la retención de calcio y fósforo a través de un incremento de la reabsorción en el túbulo proximal.

6. Calcitonina

6.1. Efectos generales de la CT

La tercer hormona que actúa sobre la homeostasis del calcio es la CT. Una hipercalcemia puede producir la calcificación de tejidos blandos como el riñón, corazón, aorta e intestino, lo que puede causar la muerte del animal. La CT es la hormona que controla este aspecto disminuyendo la cantidad de calcio en circulación, por lo que *es la principal hormona hipocalcemiente*. Puede no ser suficiente con disminuir la actividad de la glándula paratiroides y los niveles circulantes de PTH, por lo que frente a aumentos importantes de calcio se activa la secreción de CT, una hormona proteica producida por la glándula tiroidea. Es una hormona que fue descubierta más tardíamente que las anteriores. En algunos textos antiguos la CT es denominada tirocalcitonina debido a su origen tiroideo.

6.2. Secreción de la CT

La CT es secretada en la tiroides de los mamíferos por poblaciones de células diferentes a las células foliculares, las células C o células parafoliculares, caracterizadas por la presencia de numerosos gránulos secretores citoplasmáticos limitados por membranas.

La secreción de la CT comienza con la formación de preproCT en los ribosomas del RER de las células C. La molécula de preproCT sale y se dirige al aparato de Golgi donde pierde varios residuos de aa, quedando la CT definitiva envuelta en gránulos secretores que quedan en el citoplasma para ser liberados cuando sea necesario. Parte de los precursores y de la hormona activa pueden ser degradados antes de su liberación desde las células C. Tiene una estructura de 32 aa, y, a diferencia de la PTH que es una hormona muy conservada, la estructura de la CT difiere entre especies, con notables diferencias no solo en su estructura primaria.

6.3. Regulación de la secreción de CT

La secreción de CT está regulada fundamentalmente por la concentración del ion calcio en plasma y fluidos extracelulares. Bajo condiciones de normocalcemia la CT es secretada de manera continua, pero la tasa de secreción aumenta rápidamente en respuesta a pequeños aumentos de calcio sanguíneo. El ion magnesio también tiene un efecto similar sobre la secreción de CT pero sólo bajo condiciones experimentales, utilizando concentraciones de magnesio no fisiológicas. La secreción de CT también es estimulada directamente por la VD, a través de un efecto directo sobre las células C. Otras hormonas, como los estrógenos y la testosterona, también estimulan indirectamente aumentos en la concentración de CT.

La liberación de CT también aumenta muy rápidamente en respuesta a una dieta alta en calcio. Normalmente la secreción de CT aumenta incluso antes de que la concentración de calcio llegue a aumentar en plasma, permitiendo que cuando el calcio va a ingresar al organismo a partir del intestino disminuya el desplazamiento de calcio del esqueleto a la sangre. El estímulo para la secreción de CT sería una estimulación directa de la glándula tiroides por parte de varias hormonas gastrointestinales que son

secretadas como respuesta a una carga oral de calcio. Por ejemplo, la gastrina, la colecistoquinina, la pancreozimina, la ceruleína y el glucagón estimulan la liberación de CT por parte de la glándula tiroides, evitando de esta manera la hipercalcemia posprandial, el aumento de calcio después de la ingestión de una comida alta en calcio, y permite que pese a que ese calcio sea absorbido, la calcemia se mantenga en concentraciones normales. Las células C, al igual que muchas células secretoras gastrointestinales, pertenecen al sistema APUD, un sistema endócrino difuso que tiene la capacidad de decarboxilar radicales amino. De todas formas, recordemos que al menos en el hombre los niveles de CT son máximos al mediodía independientemente del consumo de alimentos, de forma que el rol fisiológico del aumento en respuesta a la alimentación no estaría tan claro.

Las células C normalmente acumulan cantidades grandes de CT en el citoplasma, en los gránulos secretores. Cuando se produce un aumento en los niveles extracelulares de calcio descargan rápidamente la hormona almacenada hacia los capilares interfoliculares. Si el estímulo hipercalcémico se mantiene por un período prolongado, comienza al mismo tiempo la síntesis y secreción de nueva CT. Una vez que disminuye la concentración de calcio sanguíneo disminuye la secreción de CT y vuelven a acumularse un número importante de gránulos secretores en el citoplasma de las células C. El almacenamiento de cantidades importantes de la hormona y la rápida liberación de CT por parte de las células C como respuesta a cambios pequeños en la concentración de calcio sanguíneo dan la pauta de que la CT funciona como una hormona de emergencia que protege contra el desarrollo de la hipercalcemia que podría producir calcificaciones de tejidos blandos rápidamente.

6.4. Efectos de la CT sobre el esqueleto

La acción de la CT es antagónica a la acción de la PTH a nivel óseo, pero es sinérgica a ésta al disminuir la reabsorción tubular renal de fósforo. A diferencia de la PTH, la acción de la CT no se vincula, no tiene ninguna relación o dependencia con los niveles de VD. Actúa de igual forma tanto en animales deficientes en VD como después de administrar grandes cantidades de esta vitamina.

La CT inhibe la resorción ósea estimulada por la PTH u otros factores bloqueando la resorción ósea por parte de los osteoclastos, aunque su efecto es importante en animales en crecimiento, no teniendo aparentemente un rol fisiológico importante sobre la resorción ósea en adultos en situaciones normales. Los osteoclastos tienen gran cantidad de receptores para CT, y responden rápidamente disminuyendo rápidamente el ribete en cepillo que normalmente presenta la célula. Estos se retiran de la superficie de resorción, de la zona en que estaban en contacto con matriz que habían dejado libre los osteoblastos. La CT también disminuye la tasa de activación de células osteoprogenitoras, preosteoclastos y osteoblastos, de manera que también disminuye el número de osteoclastos.

6.5. Efectos de la CT sobre el riñón

A nivel renal la CT disminuye la reabsorción tubular de fosfato. En este caso la acción es la misma que la producida por la PTH, pero también disminuye la reabsorción de calcio, aumentando la calciuria y, por tanto, disminuyendo los niveles de calcio. El efecto se produce fundamentalmente a nivel del asa de Henle, especialmente en las nefronas medulares. De todas formas, es improbable que este efecto tenga alguna implicancia fisiológica ya que la acción hipocalcemiante de la CT es la misma luego de la nefrectomía. De todas formas, el efecto sobre las células del túbulo proximal, estimulando la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa, induciendo la formación de 1,25 dihidroxivitamin D, es probablemente su efecto más importante a nivel renal.

6.6. Efectos de la CT sobre el tubo digestivo

Por otra parte, la CT inhibe tanto la secreción gástrica como la pancreática exócrina. La administración de CT produce una disminución dosis-dependiente del volumen de secreción de ácidos totales y libres y de la secreción de pepsina por el estómago, y se reduce el nivel de gastrina.

Por otra parte, la infusión de calcio tiene un fuerte efecto inhibitor de las enzimas pancreáticas mediado por la CT. La CT provoca que en el yeyuno, en lugar de absorberse agua esta sea excretada. Algunos trabajos planteaban que la CT aumenta la absorción de calcio a nivel intestinal, pero en estos experimentos se utilizaron dosis de

CT muy superiores a las fisiológicas. De hecho, el efecto directo de la CT sobre la absorción de calcio a nivel intestinal no tiene importancia fisiológica, siendo el mayor efecto inhibir el estímulo mediado por la VD. Esto determina que si no existe un estímulo de la VD para aumentar la absorción de calcio la CT de por si sola no tenga ningún efecto.

7. Proteína relacionada a la hormona paratiroidea

La PTHrP fue descubierta simultáneamente en tres laboratorios en 1987, desarrollándose desde entonces numerosos trabajos que buscaron purificarla y caracterizar su estructura, estudiar los mecanismos que regulan su expresión, y generar información sobre sus numerosos efectos fisiológicos. Actualmente se asume que el gen que codifica a la PTHrP en todos los tejidos y órganos del cuerpo, y que se activa en diferentes momentos de la vida fetal o adulta, es el mismo. A su vez, lo altamente conservada que es su secuencia y estructura sugirieron que la hormona cumpliría funciones importantes. Tanto es así, que el bloqueo de la expresión de su gen determina la muerte del animal.

7.1. Características de la PTHrP

La PTHrP *cumple al mismo tiempo funciones como péptido neuroendócrino y como factor de crecimiento o citoquina*. En las células secretoras en que ha sido estudiado el mecanismo secretor, como las de los islotes pancreáticos, las paratiroideas, las de la médula adrenal, de la hipófisis y de neuronas del sistema nervioso central, la PTHrP es acumulada en gránulos de secreción. En otras células, como las del músculo liso vascular, hepatocitos, osteoblastos, condrocitos y las células tubulares renales, se secreta PTHrP de forma manera constitutiva, en forma análoga a los factores de crecimiento y las citoquinas, sin que exista una maquinaria secretora neuroendócrina. Esta dualidad de mecanismos secretores no ha sido descrita para otros péptidos.

7.2. Mecanismo de acción y efectos de la PTHrP

El receptor de la PTHrP es el mismo que el de la PTH, existiendo en realidad más de un RNA renal descrito para el receptor renal. De todas formas, el efecto sobre cualquiera de ellos parece ser el mismo, al mismo tiempo que no difiere entre la PTH y la PTHrP. Por tanto, la inhibición de la reabsorción de fosfatos en el túbulo proximal y la reabsorción de calcio en el túbulo distal, y la conversión de 25-hidroxiVD a 1,25-dihidroxiVD son los principales efectos renales de la PTHrP. Al igual que la PTH, la PTHrP es un potente estimulador de la resorción ósea. También se sugiere la existencia de un efecto parácrino/autócrino de la PTHrP durante el desarrollo del hueso, ya que existe una relación tanto espacial como temporal entre la expresión de PTHrP y su receptor durante la osteogénesis.

La gestación implica un aumento marcado en la necesidad de calcio por el desarrollo y mineralización del esqueleto fetal. Por tanto, de no existir mecanismos homeostáticos hormonales que permitan realizar ajustes en el metabolismo cálcico materno se produciría una importante deficiencia de calcio. Dichos ajustes hormonales deben satisfacer la demanda de calcio fetal sin tener consecuencias para el esqueleto materno a largo plazo. En el feto, los efectos de la PTH y la 1,25-dihidroxiVD son secundarios, siendo la PTHrP el regulador más importante.

Los niveles de PTHrP en la leche humana son unas 10.000 veces más altos que los encontrados en sangre de mujeres no lactantes. Aunque dada la correlación positiva encontrada con el calcio total de la leche en mujeres y vacas se ha sugerido que tiene un efecto parácrino sobre la glándula mamaria, no está totalmente dilucidado su efecto fisiológico. Se ha descrito que la PTHrP tiene un efecto vasodilatador a nivel de la glándula mamaria, lo que favorecería el flujo sanguíneo. Esto se vincula directamente con la producción de leche, ya que en una vaca en lactación deben pasar alrededor de 500 L de sangre por la ubre para producir 1 L de leche. También se ha demostrado que la PTHrP estimula el desarrollo mamario. En cabras se demostró que la concentración de PTHrP aumenta solamente en la ubre que es ordeñada, sin que cambie en la otra, lo que indicaría que existe una secreción mamaria local como respuesta a la eyección de la leche.

8. Conclusiones

En conjunto la PTH y la CT generan un mecanismo de control de retroalimentación negativa dual, manteniendo las concentraciones de calcio en los fluidos extracelulares dentro de límites bastante estrechos. Los principales órganos blanco de ambas son el hueso y el riñón, lo que en definitiva permite redistribuir pero no incrementar las cantidades totales de calcio. La VD y sus metabolitos complementan los efectos de las anteriores, siendo los únicos que permiten incrementar, a través del aumento de su absorción intestinal, las cantidades totales de calcio en el organismo..

9. Bibliografía

A continuación se presentan referencias bibliográficas para quienes estén interesados en profundizar en la temática.

- Anderson, JJB, 1996. Calcium, phosphorus and human bone development. *J Nutr* 126:1153S-1158S.
- Bienaimé F, Prié D, Friedlander G, Souberbielle JC, 2011. Vitamin D metabolism and activity in the parathyroid gland. *Molecular and Cellular Endocrinology* 347:30-41.
- Chevalley, T, Rizzoli, R, 1999. Bone and hormones. Effects of parathyroid hormone on the bone. *La Presse Médicale* 13:547-553.
- Davey RA, Findlay DM, 2013. Calcitonin: Physiology or fantasy? *Journal of Bone and Mineral Research* 28:973-979.
- Felsenfeld A, Rodriguez M, Levine B, 2013. New insights in regulation of calcium homeostasis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 22:371-376.
- Ferrè S, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, 2012. Sensing mechanisms involved in Ca²⁺ and Mg²⁺ homeostasis. *Kidney International* 82:1157-1166.
- Hoorn EJ, Zietse R, 2013. Disorders of calcium and magnesium balance: A physiology-based approach. *Pediatric Nephrology* 28:1195-1206.
- Hosking, DJ, 1996. Calcium homeostasis in pregnancy. *Clinical Endocrinology* 45:1-6.
- Hurwitz, S, 1996. Homeostatic control of plasma calcium concentration. *Critical Reviews in Biochemical and Molecular Biology* 31:41-100.
- Jones, G, Strugnell, SA, DeLuca, HF, 1998. Current understanding of the molecular

- actions of Vitamin D. *Physiological Reviews* 78:1193-1231.
- Kovacs CS, 2011. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 40:795-826.
- Kovacs, CS, Kronenberg, HM, 1997. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocrine Reviews* 18:832-872.
- Locker, FG, 1996. Hormonal regulation of calcium homeostasis. *Nursing Clinics of North America* 31:797-803.
- Martin, TJ, 1999. Calcitonin, an update. *Bone* 24 (Suppl):63S-65S
- Nieves, JW, Komar, L, Cosman, F, Lindsay, R, 1998. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 67:18-24.
- Paula FJ, Rosen CJ, 2010. Back to the future: Revisiting parathyroid hormone and calcitonin control of bone remodeling. *Hormone and Metabolic Research* 42:299-306.
- Philbrick, WM, Wysolmerski, JJ, Galbraith, S, Holt, E, Orloff, JJ, Yang, KH, Vasavada, RC, Weir, EM, Broadus, AE, Stewart, AF, 1996. Defining the roles of Parathyroid Hormone-Related Protein in normal physiology. *Physiological Reviews* 76:127.
- Potts JT, 2005. Parathyroid hormone: Past and present. *Journal of Endocrinology* 187:311-325.
- Sanz-Salvador L, García-Pérez MA, Tarín JJ, Cano A, 2015. Bone metabolic changes during pregnancy: A period of vulnerability to osteoporosis and fracture. *European Journal of Endocrinology* 172:R53-R65.
- Schwarz, P, 1996. Parathyroid hormone dynamics in vivo. *Danish Medical Bulletin* 43:11-20.
- Wysolmerski JJ, 2012. Parathyroid hormone-related protein: An update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97:2947-2956.