

METABOLISMO FOSFORO-CALCICO EN EL NIÑO*

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA

Dr. Francisco Carvajal**

Carvajal, F.: *Metabolismo fósforo-cálcico en el niño.*

Se estudia el metabolismo fósforo-cálcico en el niño. Se insiste en su regulación hormonal, así como en la interrelación que las diferentes hormonas tienen entre sí.

INTRODUCCION

En las últimas 2 décadas se han producido grandes avances en el conocimiento del metabolismo fósforo-cálcico, los cuales pueden ser resumidos de la siguiente forma: el redescubrimiento de la vitamina D y sus metabolitos, la identificación de la hormona hipocalcémica del tiroides y los nuevos conocimientos en la biosíntesis y secreción de la parathormona.

En el metabolismo fósforo-cálcico intervienen 2 elementos íntimamente relacionados entre sí: el calcio y el fósforo, las alteraciones que afectan al 1º repercuten en los niveles del 2º y viceversa.

No obstante esto el ion calcio tiene un mayor peso en esta interrelación.

Es conocido que el Ca^{++} interviene en numerosas funciones vitales con la vida como son: ¹⁻³ regulación de la permeabilidad celular, conducción del estímulo nervioso, respuesta contráctil de la fibra muscular, acción de numerosas enzimas, coagulación de la sangre, respuesta secretora de las glándulas a la acción de las hormonas tróficas, mantenimiento de la estructura ósea y otras.

Existen factores ⁴ que intervienen en la absorción de calcio, los cuales son: factores inhibidores y favorecedores, a su vez cada uno puede subdividirse en alimentarios y endógenos; entre los inhibidores alimentarios encontramos los ácidos grasos, sulfatos, ácido fítico y fosfatos y entre los endógenos la cortisona y la tiroxina; a su vez entre los factores favorecedores alimentarios observamos las proteínas, la leucina, lisina y entre los endógenos la parathormona y la vitamina D.

En el organismo el calcio plasmático puede ser encontrado en 3 estados: ⁵⁻⁷ a) *no difusible*: (46%) unido a proteínas, fundamentalmente albúmina y el 10 al 15% a las globulinas; b) *difusible no ionizado*: (6%) unido al bicarbonato, citrato, fosfatos,

* Trabajo presentado en el curso *Avances en Endocrinología Pediátrica*, Congreso Panamericano de Pediatría, La Habana, Cuba, 1984.

** Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Auxiliar. Departamento de Endocrinología Infantil.

etcétera y c) *difusible ionizado*: (48%) que es la forma metabólicamente activa y la que es regulada homeostáticamente. Variaciones en el pH originan cambios en la proporción del calcio, así la alcalosis favorece su unión a las proteínas al disminuir la parte ionizada.

La homeostasis cálcica se realiza principalmente a través de 3 hormonas: parathormona (PTH), calcitonina y la vitamina D, las cuales analizaremos a continuación.

PARATHORMONA

Es un polipéptido lineal de 84 aminoácidos, cuya secuencia está plenamente demostrada para las 2 PTH bovinas (I y II) y para la PTH porcina; sin embargo, existe gran heterogeneidad de productos de degradación de la PTH humana hormonalmente activa.⁸

En la glándula paratiroides, el producto inicial sintetizado en las ribosomas es la hormona pre-pro-parathormona (pre-pro-PTH), un polipéptido de cadena única de 115 aminoácidos con peso molecular (PM) 14 000.

Esta sustancia tiene un péptido "pre" de 25 aminoácidos ligados por enlace covalente al terminal amínico de pro-PTH.⁹

Después del desdoblamiento del péptido "Pre" se forma pro-PTH y consiste en 90 aminoácidos con 6 aminoácidos unidos al amino-terminal de PTH. Los 2 precursores son desdoblados por la acción de proteasas específicas. La paratiroides no secreta normalmente pre-pro-PTH ni pro-PTH.⁸ Una vez que se secreta PTH gran por ciento de la hormona es desdoblado rápidamente en fragmentos menores con PM 4 000 y 7 000. Los de PM 7 000 no tienen el grupo amino-terminal y son biológicamente inactivas, pero la fracción con PM 4 000 tiene el amino-terminal y es la que posee actividad biológica.

Principalmente las acciones de la parathormona son las siguientes:¹⁰ mantiene y regula la concentración de iones de calcio, en todos los medios biológicos y regula la concentración de fósforo y posiblemente de magnesio.

Esta acción, en términos generales, se ejerce de forma lenta y progresiva, basada en un sistema de retrocontrol; la disminución de la calcemia estimula la producción de PTH, y ésta a su vez eleva la calcemia, en primer lugar, esto se logra por movilización del calcio óseo.

Es conocido que la PTH estimula la transformación de las células mesenquimatosas en osteoclastos, así como produce activación de los osteocitos; además del calcio, del hueso también se liberan fosfatos, citratos, magnesio e hidroxiprolina.

Es conocido que la intensidad de la hipercalcemia, como respuesta a la inyección de PTH, depende de la cifra previa de calcio, de forma tal que es tanto menos intensa cuanto menor sea la calcemia.⁴

Por otro lado, es importante señalar la interrelación de las hormonas que participan en el metabolismo fosfocálcico, ya que éstas no sólo intervienen a través de sus respectivos mecanismos, sino a su vez, también actúan de cierta forma al regular la acción de las otras hormonas; así es aceptado que la respuesta ósea de la PTH requiere presencia de derivados activos de la vitamina D.

Además de actuar en la reabsorción ósea, la PTH tiene una doble acción sobre los osteoblastos, menos conocido: primero, provoca disminución de su actividad metabólica, y segundo: en caso de inyección continuada, ocasiona aumento de su actividad anabólica.

Al nivel intestinal, la PTH favorece la absorción de calcio, esta acción es más intensa cuanto menos es el aporte de calcio en la alimentación. El comienzo de la absorción de calcio es tardío (24 horas), quizás por ser debido al derivado activo de la vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), formado en el riñón por la PTH, sin embargo, es difícil precisar si esta

acción representa una acción directa de la PTH sobre la síntesis de la proteína fijadora o una acción indirecta por el efecto de la PTH sobre el metabolismo de la vitamina D.

También la PTH aumenta la absorción intestinal de magnesio, así como su reabsorción intestinal, lo que demuestra su intervención en la regulación de este catión.

Al nivel renal la acción de la PTH es compleja, aunque se conoce que ejerce 2 efectos distintos en la excreción renal de electrolitos (probablemente al actuar sobre 2 puntos anatómicos de los túbulos renales): por inhibición de la reabsorción tubular (proximal) de fósforo y aumento de la reabsorción de calcio y magnesio al nivel del túbulo distal.

El control de la biosíntesis de PTH y su nivel dependen fundamentalmente, de los iones de calcio del plasma. Existe correlación inversa entre las cifras de calcio iónico y la PTH. Los iones de calcio al parecer, ejercen un efecto directo e indirecto en varios puntos de la biosíntesis y secreción de PTH. a) Penetración de aminoácidos en las células principales. b) Secreción de PTH. c) Regulación del recambio intracelular de pro-PTH y PTH a fragmentos menores, con lo que influye en la cantidad de hormona disponible para la secreción. d) Existe posibilidad de una acción directa de los derivados activos sobre la secreción de PTH.

También influyen en la regulación de la síntesis y secreción de PTH las modificaciones del magnesio, ya que actúan igual que el calcio en la secreción de PTH, sin embargo al parecer no tiene influencia sobre la síntesis de PTH.

Además, es posible que los hidrogeniones (H^+) estimulen la secreción de PTH, aunque esto necesita confirmación. Por otro lado es conocido que los betaadrenérgicos, al actuar sobre los receptores beta de las células paratiroides, estimulan la secreción de PTH por activación de la adenilciclase.

El mecanismo de acción de la PTH² se efectúa a través de la interacción, con receptores específicos al nivel de las células diana. Esta interacción provoca activación de la adenilciclase y aumento de la generación del ácido adenosinmonofosfórico cíclico 3'5' (AMP cíclico), el cual activa sistemas que permiten el aumento de enzimas y de iones de las células afectadas, y como resultado final existirían cambios en el flujo de calcio (dentro y fuera de las células).

CALCITONINA

Desde que Copp, en 1962 postuló la existencia de esta nueva hormona, han sido numerosas las publicaciones en relación con este tema.

Es conocido que la calcitonina se produce en las células parafoliculares o células C del tiroides; está compuesta por 32 aminoácidos¹ con PM de 3 200 no obstante en el cáncer medular del tiroides se ha encontrado calcitonina con PM 20 000, sin acción biológica.⁴

La regulación de la síntesis y secreción de calcitonina depende de la concentración de iones calcio.

El aumento de la calcemia estimula su secreción. También el magnesio parece tener igual efecto, pero a dosis mayores.

En general, la calcitonina disminuye la calcemia, la fosfatemia y el calcio intracelular, esto se logra a través de acciones en diferentes niveles: a) óseo:¹¹ produce inhibición de la reabsorción ósea y b) renal: provoca aumento de la excreción urinaria de calcio, fósforo, sodio y potasio, con disminución de magnesio.

También¹² diversas hormonas intestinales (gastrina y colecisto-kinina) son estimuladoras potentes de la secreción de calcitonina.

El derivado activo de la vitamina D ($1,25 - (\text{OH})_2 \text{D}_3$) al parecer también tiene cierta relación con la elevación plasmática de la calcitonina. La administración de vitamina D es seguida por aumento de la calcitonina probablemente puede ser debido a un efecto directo del $1,25 - (\text{OH})_2 \text{D}_3$ sobre las células C. Esta relación tendría un importante efecto fisiológico, ya que los niveles plasmáticos del $1,25 - (\text{OH})_2 \text{D}_3$ están aumentados durante el crecimiento, el embarazo y la lactancia, con lo que se lograría una acción protectora de la calcitonina sobre el esqueleto.

También las hormonas sexuales (estrógenos y testosterona) aumentan los niveles plasmáticos de calcitonina, sin embargo el mecanismo íntimo es desconocido.

Existe diferencia entre ambos sexos en relación con los niveles de calcitonina, así las concentraciones son mayores en el hombre que en la mujer; también han sido encontrados niveles elevados en el período neonatal. En ambos sexos desciende gradualmente la calcitonina con la edad y existe evidencia de que este hecho es acelerado después de la menopausia, por lo que se plantea que la menopausia es probablemente un factor importante en el desarrollo de la osteoporosis, observada posteriormente a esta etapa de la vida.

Además, es importante conocer, igual que otras hormonas, que la calcitonina tiene un ritmo circadiano, los niveles plasmáticos son mayores alrededor de las 12 m, descienden gradualmente durante la tarde, y se mantienen bajos en la noche y en la mañana.

El mecanismo íntimo de acción se plantea^{2, 13} que estimula la captación mitocondrial de calcio, a través de un mensajero intracelular, el cual es el AMP. Como consecuencia del cambio del calcio desde el citosol a la mitocondria, la actividad del calcio en el citosol disminuye y aumentan los niveles de calcio mitocondrial. Esta disminución de calcio en el citosol podría secundariamente, reducir los cambios cálcicos desde y hacia las células.

Recientemente,¹² en estos últimos 3 años, ha sido descrita una nueva hormona la katalcalcina, de 21 aminoácidos, que proviene del mismo precursor que la calcitonina. La katalcalcina tiene un efecto potente hipocalcemiante y su presencia aumenta 5 veces la acción de la calcitonina; en individuos normales circula en concentraciones equimolares a la calcitonina, e igual que ésta es secretada en exceso por el carcinoma medular del tiroides. Los efectos fisiológicos de esta nueva hormona están siendo estudiados en la actualidad.

VITAMINA D

Como hemos señalado anteriormente, hemos nombrado —a propósito— la vitamina D como una hormona. Para entender este planteamiento consideramos necesario recordar en primer lugar, qué son las vitaminas:¹⁴ Se trata de compuestos orgánicos imprescindibles para el organismo, pero en cantidades pequeñísimas. Así como las hormonas son producidas normalmente por el cuerpo humano, las vitaminas han de ingresar con la alimentación.

Sin embargo la vitamina D, o sea, la forma activa de la vitamina D que es el compuesto $1,25-(\text{OH})_2$ colecalciferol es llamada hoy por algunos autores hormona D.¹⁴⁻¹⁶ En efecto, su acción es de tipo hormonal; se produce en un órgano (piel); es activado en el hígado y riñón, al igual que las hormonas de la corteza suprarrenal y de las gónadas; es un esteroide, ya que tiene en su molécula el anillo de ciclopentano fenantreno; se origina a partir del colesterol y tiene, al igual que las hormonas, acción en órganos diferentes y lejanos de la economía.

Entre las fuentes de la vitamina D la más rica es el hígado de ciertos peces (bacalao, atún, etcétera). En cambio el de mamíferos es más bien pobre.¹⁴

Las provitaminas se encuentran en la leche, yema del huevo, piel, etcétera. Tanto la leche de mujer ($\pm 22 \text{ UI/l}$), como la de vaca ($\pm 14 \text{ UI/l}$) son pobres en esta vitamina.

Las necesidades varían con la edad; en el lactante se acepta $\pm 700 \text{ UI}$ (400 a 1 000 UI); en el prematuro se elevan al doble; mientras que después de la 1ra infancia desciende a la mitad. Las infecciones y la intensidad del crecimiento suelen aumentar las necesidades de calciferol.

El ingreso de la vitamina D, antes del nacimiento, pasa de la madre a la placenta y de aquí al feto en los últimos 3 meses del embarazo. Después del nacimiento puede ingresar con alimentos, tanto de origen vegetal (vitamina D_2), como de origen animal (vitamina D_3). La absorción se realiza en el tercio proximal del intestino delgado, por vía linfática incorporada a los quilomicrones. Normalmente del 60 al 90% del calciferol dietético es absorbido por el intestino.

Para que esto se realice adecuadamente es necesario: la integridad anatómica y funcional de la mucosa intestinal, la presencia de bilis y de grasa en la luz del tubo digestivo y la normalidad de las vías linfáticas (figura 1).

Otra fuente importante de ingreso es la biosíntesis cutánea.

Las radiaciones solares ultravioletas (2,300 a 3,130 Å) forman la vitamina D en la piel, a partir del precursor del dehidrocolesterol, sustancia que se ha formado en el hígado a partir del colesterol.

La vitamina D circula en el plasma unido a proteínas, principalmente a una α -2 globulina y en escasa cantidad a la α -1 globulina y la albúmina. La activación de la vitamina D se inicia en el hígado, donde es hidroxilada, y se forma el 25-hidroxicolecalciferol (25-OH-CC), el cual vuelve a hidroxilarse en el riñón y se origina el 1,25 - (OH) $_2$ -CC, o sea, la auténtica forma activa de la vitamina D. El tejido adiposo sirve como fuente de depósitos de vitamina D.

Existen otros compuestos formados como el 1,24,25 (OH) $_3$ -D y el 24,25 (OH) $_2$ -D, con menor grado de actividad.

La vitamina D desempeña una función importante en el metabolismo fósforo-cálcico,¹⁷ al actuar sobre: a) El nivel intestinal al aumentar la absorción de Ca y también en menor cuantía la de fósforo y magnesio. Además regula el transporte de Ca y P. Es conocido que la vitamina D produce alteraciones importantes en la composición de la mucosa intestinal. La mucosa del epitelio intestinal contiene una proteína hidrosoluble, que se une al calcio, cuya función no es totalmente conocida; no obstante es posible que ésta actúe a bajas concentraciones de calcio.

b) Al nivel renal, al aumentar la calciuria, y reducir la fosfatúria.

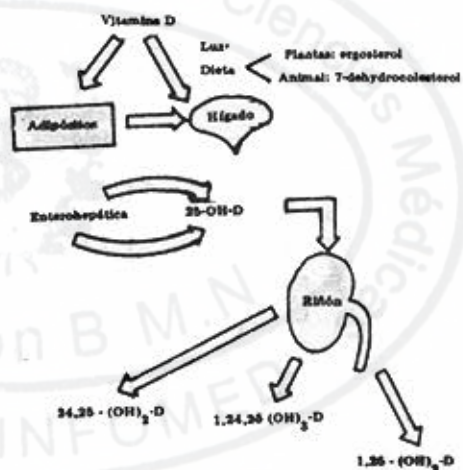


Figura 1.

c) Al nivel óseo en el que, además de su papel regulador del metabolismo calcio-fósforo, participa directamente en el proceso de osificación.^{11; 14} Por otro lado también otros tejidos son "diana" del calciferol. Se plantea que actúa directamente sobre la glándula paratiroidea, aunque se desconoce su acción. *In vitro* el $1,25(\text{OH})_2 - \text{D}_3$ es capaz de estimular o de inhibir la secreción de PTH. *In vitro* o *in vivo* el $24,25(\text{OH})_2 - \text{D}_3$ y el $25,26(\text{OH})_2 - \text{D}_3$ tienen acción inhibitoria sobre el tamaño de la glándula paratiroidea o sobre la secreción del PTH. También la vitamina D actúa al estimular las suprarrenales. La cortisona inhibe la formación de derivados activos de vitamina D, así como las hormonas sexuales femeninas ejercen un efecto antagónico con la vitamina D. La hormona de crecimiento y la prolactina aumentan la producción del $1,25(\text{OH})_2 - \text{D}_3$ al nivel renal.¹⁸

EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LA VITAMINA D^{2, 16}

Se plantea que el $1,25 - (\text{OH})_2 - \text{D}_3$ tiene gran afinidad por un receptor molecular hístico ubicado en el citosol, el cual media la translocación de la forma activa de la vitamina D a la cromatina nuclear. Existe aumento de la producción de ácido ribonucleico (RNA) mensajero que codifica la producción de proteínas que se unen al calcio, al aumentar la respuesta biológica, o sea, mayor flujo de calcio y fósforo (figura 2).

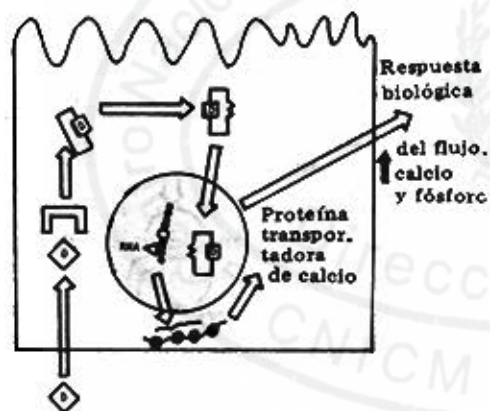


Figura 2.

Recientemente se han descrito otros factores calcitrópicos endógenos:²

1. **Esteroides gonadales.** Se ha visto en situaciones de disminución de la secreción normal estrogénica, aumento de la acción esquelética de la PTH. La administración de estrógenos a animales de experimentación, varones o hembras ovariectomizados, causa rápidamente aumento de la actividad renal de la 1 hidroxilasa 25-OH-D , lo cual puede indicar una acción renal directa de los esteroides gonadales en la regulación cálcica.
2. **Glucocorticoides.** Es conocido que antagoniza la acción del calciferol, inhibe los factores de activación osteoclástica (OAF), inhibe algunas situaciones hipercalcemiantes (como por ejemplo, inhibición de tumores que liberan factores calcemiantes). El cuadro hístico-esquelético de la osteoporosis por glucocorticoides sugiere disminución de la formación ósea y aumento de la resorción ósea, también los glucocorticoides ocasionan disminución de las concentraciones séricas de calcio y de $1,25(\text{OH})_2 - \text{D}$.
3. **Hormonas tiroideas:** *in vitro*, conducen a una estimulación directa de la resorción ósea, en el hipertiroidismo puede existir hipercalcemia y disminución de la masa ósea. El cuadro hístico-óseo en esta enfermedad sugiere aumento de la resorción esquelética y de la actividad formativa ósea.
4. **Factores de actividad osteoclástica (OAF):** Se han descrito factores que activan a los osteoclastos y estimulan la resorción ósea *in vitro*, esto ha sido estudiado en cultivo

de leucocitos de pacientes con linfoma o mieloma múltiple. Los OAF son probablemente pequeñas proteínas que no están estructuralmente relacionados con la PTH; se ha señalado que la actividad de los OAF es bloqueada por concentraciones de glucocorticoides.

5. *Prostaglandinas*: Es conocido que las prostaglandinas de la serie E, especialmente PGE_2 , son estimuladoras potentes de la resorción ósea, *in vitro*, también las PG de la serie A, b y F, así como los metabolitos de la PGE_2 y el tromboxán, tienen igual actividad, aunque menor.

Estos complejos pueden ser mediadores locales de la resorción ósea, y puede ser relevante en aquellos casos con procesos inflamatorios esqueléticos: artritis, reumatoides, enfermedad periodontal, etcétera. Quizás la hipercalcemia sea el resultado en algunos pacientes, de elevadas concentraciones de prostaglandinas.

Por último, íntimamente relacionado con el metabolismo fósforo-cálcico se encuentra otro elemento importantísimo el magnesio, 4to catión más abundante del cuerpo, donde se ubica el 60% en el hueso; sólo el 1% está extracelular. La entrada del Mg al organismo se realiza principalmente al nivel intestinal,¹⁹ aunque el 70% del Mg que entra es eliminado posteriormente en las heces fecales, por lo que, si existe aumento de la motilidad intestinal disminuyen los depósitos de Mg.

Es importante conocer su regulación hormonal,^{2, 19} los niveles de Mg sérico son mantenidos en gran parte, a través de la regulación renal, ya que la excreción urinaria es alrededor de 1/3 de lo introducido y ésta es aumentada por una carga cálcica.

Se conoce que el aumento de la vitamina D y el aumento de la entrada de calcio al organismo favorece la disminución de Mg.

Además la PTH aumenta la reabsorción del Mg filtrado, y las bajas concentraciones de Mg sérico aumentan la liberación de PTH.

Finalmente como hemos señalado en el desarrollo de este trabajo, son numerosos los factores que intervienen en el normal metabolismo fósforo-cálcico en el niño, los cuales como partes de una red, intervienen de forma individual y colectiva, interrelacionándose unos con los otros.

SUMMARY

Carvajal, F.: *Calcium-phosphorus metabolism in the child.*

Calcium-phosphorus metabolism in the child is studied. Emphasis is made on hormonal regulation and on interrelation of different hormones among themselves.

RÉSUMÉ

Carvajal, F.: *Métabolisme phospho-calcique chez l'enfant.*

L'auteur étudie le métabolisme phospho-calcique chez l'enfant, en mettant l'accent sur sa régulation hormonale et sur la corrélation existante entre les différentes hormones.

BIBLIOGRAFIA

1. Ochoa, F.: Mecanismos homeostáticos reguladores de la calcemia. *Actualidad en Endocrinología* 3: 3, 1973.
2. Aurbach, G.; S. Marx; A. Spiegel: Parathyroid hormona, Calcitonin, and the Calciferols. En: R. Williams: *Textbook of Endocrinology*, Sixth Edition, 1981. P. 923.

3. Roger, P.; H. Mathieu; S. Balsau: *La calcium Chez l'enfant*. Ed. Sandoz, 1966.
4. Martínez-Valverde, A.: *Patología de las paratiroides*. En: M. Cruz: *Pediatría*. Tomo 2, 4ta edición, 1980. P. 1011.
5. Reynolds, R.; J. Flueck: Evaluation of the hypercalcemic patient. *Am Fam Physician* 23: 105, 1981.
6. Navarro, D.: *Hipercalcemia*. En prensa.
7. Bacon, G.; M. Spencer; R. Kelch: *Pediatric Endocrinology*, Year Book Medical Publishers, INC, 1980. P. 191.
8. Tsang, R.; A. Noguchi; J. Steichen: Trastornos pediátricos de paratiroides. *Pediatr North Am* 1: 225, 1979.
9. Kemper, B. et al.: Pre-parathyroid hormone. *Biochemistry* 15: 15, 1976.
10. Schneider, A.; L. Sherwood: Calcium homeostasis and the pathogenesis and management of hypercalcemic disorders. *Metabolism*: 23: 975, 1974.
11. Raisz, L.: Bone metabolism and its hormonal regulation. *Triangle* 22: 81, 1983.
12. Macintyre, I.: The physiological actions of calcitonin. *Triangle* 22: 69, 1983.
13. Borle, A.: Calcitonin and the regulation of calcium transport and of cellular calcium metabolism. *Triangle* 22: 75, 1983.
14. Hierro, F.: Vitaminopatías D: Raquitismo. Hipercalcemias. En: M. Cruz: *Pediatría*. Tomo 1, 4ta edición, 1980. P. 609.
15. Navarro, D.: *Función biológica de las paratiroides. Vitamina D. Consideraciones generales*. En prensa.
16. Norman, A.; H. Henry: 1-25 dehydroxycholecalciferol. A hormonally active of Vitamine D₃. *Recent Prog Horm Res* 30: 431, 1974.
17. Güell, R.: Control endocrino del crecimiento. Simposio sobre crecimiento y desarrollo normal y patológico. MINSAP, La Habana, 1983.
18. Vanderschueren-Lodewyck: *Endocrinology of growth*. In: C. G. Brook (Ed.), *Clinical Pediatric Endocrinology*. Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1981.
19. Agas, Z.; A. Wasserstein; S. Goldfarb: Disorders of calcium and magnesium homeostasis. *Am J Med* 72: 473, 1982.

Recibido: 29 de enero de 1985. Aprobado: 7 de marzo de 1985.

Dr. Francisco Carvajal. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.



.... Usted podrá adquirirlo, próximamente, en la Red de ventas de Libros del Ministerio de Cultura