

METABOLISMO FOSFOCALCICO

Dr. Ricardo Miguel

En el ejercicio de la práctica clínica, cotidianamente nos enfrentamos con situaciones que podrían involucrar alteraciones de este metabolismo y por lo tanto corresponder a algunas de las patologías ya reconocidas y exhaustivamente descritas. Todas ellas, si bien pueden cursar con manifestaciones que sugieren fuertemente su diagnóstico, la mayoría de las veces, la signo sintomatología con que se expresan suele ser inespecífica, confusa o presentarse solo como un hallazgo de laboratorio, generalmente hipercalcemia o hipocalcemia, hiper o hipofosfatemia. En otro orden de cosas los exámenes de laboratorio pueden estar alterados como consecuencia de alguna medicación que el paciente se encuentre tomando. Es apropiado hacer notar que en la regulación del metabolismo fosfocalcico intervienen varios órganos, como la piel, el intestino, hueso y riñones.

Breve reseña fisiológica

Recuperaremos algunos conceptos a solo fin de comprender mejor la patología y de interpretar correctamente el laboratorio.

La fisiología del metabolismo del calcio y del fosfato, la formación del hueso y de los dientes, así como la regulación de la PTH, calcitonina y la Vitamina D, son procesos que se encuentran relacionados intimamente.

Regulación del calcio y el fosfato: La concentración de calcio normal es aproximadamente 9,4 mg/dl y normalmente dicha concentración en el líquido extracelular está regulada de forma muy precisa y solo raramente varía mucho más que un pequeño porcentaje respecto de su valor normal.

Este control es esencial, debido a que el calcio desempeña un papel importante en varios procesos fisiológicos como; la contracción del músculo cardíaco, esquelético y liso, la transmisión del impulso nervioso, la coagulación de la sangre etc.

En el líquido extracelular se localiza solo el 0,1% del calcio corporal total, cerca del 1% es intracelular y el resto se encuentra almacenado en los huesos. Por lo tanto si un adulto sano contiene aproximadamente 1 Kg. de calcio, el 99 % de este es albergado en los huesos. En el adulto hay un equilibrio entre la absorción y excreción de este mineral. La ingestión diaria aporta entre 0,6 y 1,5 gr. de calcio, pero solo se absorbe entre el 50 y 80 % del calcio ingerido. La absorción se equilibra con la pérdida renal de calcio, que varía entre 50 y 800 mg día. Por otro lado las secreciones entéricas, pancreáticas y biliares excretan cerca de 300 mg de calcio por día a la luz intestinal, que se eliminan por materia fecal.

El calcio sérico cuya concentración normal es de 8,5 a 10,5 mg/dL, circula de tres formas diferentes. El 44% esta unido a la albúmina, el 8 a 10 % se encuentra unido a aniones inorgánicos como el citrato y por último entre el 45 y 50 % del calcio total circula como calcio

iónico, que es el único que tiene actividad biológica y su valor normal es de 4 a 4,5 mg/dL. Los niveles de fosfato del organismo se encuentran muy relacionados con los de calcio, pero la regulación de fosfato es mucho menos precisa. La concentración normal de fosfato sérico en el adulto es de 3 a 4,5 mg/dL. El fosfato es un ion muy importante de todos los sistemas biológicos dado que es un componente integral en el metabolismo intermedio de hidratos de carbonos, lípidos y proteínas. Forma parte de estructuras de transferencia de alta energía como el ATP o de cofactores como el NAD y NADP, de segundos mensajeros como el AMPc y el trifosfato de inositol. El 85 % de todo el fosfato del cuerpo se encuentra en los huesos y el 6% en los músculos. Cerca del 70% del fosfato ingerido es absorbido en el intestino y la relación entre lo ingerido y lo absorbido es mucho más constante y lineal que la del calcio. La excreción urinaria es la que provee el mecanismo más importante para regular el balance de fosfato dado que la absorción de fosfato por los túmulos renales tiene la suficiente flexibilidad para compensar las diferentes cantidades que pueden ingresar con los alimentos.

Se almacena en tejidos blandos como el músculo, del cual puede ser rápidamente transferido al espacio extracelular.

Las dos hormonas más importantes que intervienen en la regulación del metabolismo del calcio y del fosfato son la PTH y la vitamina D.

La vitamina D activa es el 1,25-(OH)₂-D o calcitriol que su función es aumentar la absorción de calcio en el intestino y aumentar, en el hueso la resorción de calcio. Ambas acciones dan como resultado aumentar la concentración plasmática de calcio. Similar efecto ejerce el calcitriol sobre el fosfato. La vitamina D se obtiene de los alimentos o mediante el efecto producido sobre la piel por los rayos ultravioletas. Los alimentos que más aportan vitamina D son la leche previamente irradiada, el hígado y el pescado. Se recomienda un ingreso diario de 400 unidades de vitamina D. El exceso de vitamina se almacena en el tejido adiposo y en el hígado y dichas reservas pueden alcanzar durante varios meses en caso de falta de ingesta o de exposición solar. Tanto el aumento de PTH como la disminución de la concentración plasmática de calcio son los principales estímulos que de forma independiente aumentan la síntesis de calcitriol. La hipofosfatemia y la el bajo contenido en la corteza renal de fosfato también estimulan la formación de 1,25-(OH)₂-D.

El efecto de la hormona **paratiroidea, parathormona o PTH** es aumentar los niveles plasmáticos de calcio, tanto sea directamente, aumentando tanto la resorción ósea como la reabsorción de calcio en los túbulos renales, o indirectamente estimulando la síntesis renal de 1,25-(OH)₂-D. Por otro lado la PTH disminuye la concentración plasmática de fosfato, inhibiendo la reabsorción de fosfato en los túbulos renales. La PTH es una proteína de cadena simple de 9000 de peso molecular compuesta por 84 aminoácidos y que su actividad biológica reside o se ubica en la porción N terminal de la molécula, entre los aminoácidos 1 al 27. El principal regulador de la actividad de la glándula paratiroides es la concentración plasmática de calcio. Ambos, PTH y calcio forman una pareja que se retroalimenta negativamente (negative feedback). La secreción

de PTH, por lo tanto, es inversamente proporcional a la concentración plasmática de calcio, que al graficarla adquiere características sigmoideas, en tanto aumentos importantes de la calcemia nunca inhiben totalmente la PTH sino que persiste con un bajo nivel basal. En resumen el efecto de la PTH es aumentar la concentración plasmática calcio y disminuir la de fosfato actuando sobre tres órganos, directamente sobre el hueso y el riñón e indirectamente sobre la absorción intestinal. La **calcitonina** no tiene la importancia de las dos anteriores, y tan es así, que su ausencia o su exceso no modifican el metabolismo del calcio y del fosfato. Disminuye la resorción ósea y la calcemia. Se la considera una hormona vestigial y su importancia clínica se centra en el uso como marcador de cáncer medular de tiroides o en el tratamiento de la enfermedad de Pager, la osteoporosis o la hipercalcemia.

Varias hormonas, algunos tejidos y el receptor de calcio interjuegan con la finalidad de mantener la homeostasis del calcio y del fosfato en los líquidos corporales. Por ejemplo ante una disminución del aporte de calcio y la consiguiente hipocalcemia, esta se convierte en la señal captada por el receptor de calcio que a su vez estimula la secreción de PTH, la cual aumenta la resorción ósea y la reabsorción renal de calcio, con el consiguiente aumento de la concentración de calcio plasmático. La PTH aumenta también la excreción urinaria de fosfato, lo que conlleva la disminución de la concentración de fosfato plasmática y en la corteza renal.

A su vez, el exceso de PTH, la hipocalcemia y la hipofosfatemia, estimulan la producción de 1,25-(OH)₂-D. Esta última aumenta la concentración plasmática de calcio aumentando la absorción intestinal del mismo y conjuntamente con la PTH, aumentando la osteólisis y la resorción ósea. Esta respuesta integrada ante la falta de calcio, aumenta el flujo de calcio hacia el espacio extracelular. En forma simultánea el fosfato extra que entró con el calcio desde el intestino y desde el hueso es eliminado por excreción urinaria. Al regresar a la normalidad la concentración de calcio, esta ejerce su retroalimentación negativa sobre PTH lo cual se ve incrementado por el efecto supresor del calcitriol sobre la PTH. Conjuntamente disminuye la síntesis de 1,25-(OH)₂-D y se incrementa la 24,24-(OH)₂-D de escasa o nula actividad biológica.

En el caso de falta de fosfato que nos condicione una hipofosfatemia, esta directamente estimula la producción de 1,25-(OH)₂-D. No ha sido probado si bien se sospecha la participación de un receptor de fosfato. El calcitriol aumenta el flujo de fosfato hacia el líquido extracelular gracias a la estimulación de la absorción intestinal y a la resorción ósea. El calcio extra que simultáneamente entra con el fosfato incrementa la concentración plasmática de calcio, y este aumento de la calcemia conjuntamente con la hipofosfatemia disminuyen francamente la secreción de PTH. Esta falta de PTH aumenta la reabsorción de fosfato en los túbulos renales. Se elimina poco fosfato por orina lo cual colabora en restaurar la concentración normal de fosfato plasmático. A su vez la escasez de PTH permite disponer fácilmente del calcio extra movilizado, dado que disminuye su reabsorción renal y se excreta dicho calcio por orina. Cuando la concentración de fosfato

plasmático regresa a la normalidad, se favorece la producción de 24,25-(OH)₂-D y disminuye la de 1,25-(OH)₂-D.

La combinación de dos hormonas con acción dual permite mantener la homeostasis del calcio y del fósforo sin que se produzca un exceso de uno sobre el otro. Los mismos principios, pero de manera inversa se aplican si uno quiere analizar el aumento de la concentración plasmática de calcio o de fósforo. Otro aspecto importante, es que la respuesta renal a la PTH es la más rápida respuesta defensiva ante variaciones de las reservas de calcio o de fósforo, en cambio la respuesta gastrointestinal dentro de este sistema homeostático es de menor magnitud y más lenta. Por otro lado, la respuesta ósea ante las fluctuaciones de PTH y 1,25-(OH)₂-D son rápidas cuando son producidas por osteólisis osteocítica y más lentas cuando son determinadas por resorción osteoclastica. Finalmente, es importante establecer la diferencia, por un lado, entre el mecanismo renal e intestinal, y por otro lado el mecanismo óseo. Por un lado, la respuesta compensatoria del riñón y del intestino son capaces de defender las reservas de calcio y fósforo de todo el organismo y del hueso ante excesos o faltantes de calcio y fósforo. En cambio, si es utilizado durante mucho tiempo, el mecanismo de defensa esquelético contra las alteraciones de la concentración de calcio y fósforo plasmáticos, eventualmente sacrifica la integridad química y estructural de la masa ósea.

Usos clínicos del laboratorio. Evaluación funcional.

Sin duda que la **calcemia** es el análisis de laboratorio habitualmente usado tanto en sujetos ambulatorios como internados y no pocas veces solicitado como investigación de rutina. La mayoría de las veces, cuando sus valores plasmáticos se encuentran alterados, se convierte en el disparador para un estudio más exhaustivo del metabolismo fosfocálcico. Sus valores se ven modificados cuando la concentración de albúmina plasmática no es normal. Una forma de corrección es agregar 1 mg/dL al valor obtenido de calcemia por cada gramo por decilitro que disminuye la albúmina por debajo de su valor normal y viceversa. Si la incertidumbre es muy grande acerca del valor obtenido de calcemia, es preferible en esa circunstancia solicitar **calcio iónico**. Valores elevados de calcio sérico sugieren la presencia de hiperparatiroidismo, hipervitaminosis D o aumento de la resorción ósea por metástasis óseas tumorales. La hipocalcemia con frecuencia acompaña alteraciones como hipoparatiroidismo, insuficiencia renal, malabsorción o hipovitaminosis D.

El **fósforo** existe en el plasma en forma orgánica, sobre todo como parte de los fosfolípidos, e inorgánica unido a las proteínas plasmáticas en un 15%. El fósforo inorgánico restante es difusible y se encuentra en forma de iones de fósforo, o formando complejos con cationes como el calcio, sodio o magnesio. En adultos el valor normal de la fosfatemia es de 3 a 4,5 mg/dL. Su determinación se debe realizar en ayunas.

La **calciuria** normal oscila entre 50 y 800 mg/día y presenta variaciones importantes en relación con la función renal, la ingestión de calcio, sodio y proteínas y la administración de diuréticos. Disminuye en los pacientes con hipoparatiroidismo y aumenta en casi todos los sujetos con hipercalcemia o con aumento de la resorción ósea, así como también en cerca del 50% de los sujetos con litiasis renal.

La **fosfaturia** normal de 200 a 2000 mg/día también presenta fluctuaciones importantes relacionadas con la ingestión entre otras cosas, de proteínas, y con la función renal. La fosfaturia aumenta cuando se incrementa la PTH y disminuye cuando aumenta el 1,25-(OH)₂-D.

La medición de los niveles séricos de **PTH** se realiza mediante RIA o IRMA y miden la molécula intacta (primera generación). Los valores normales si bien varían, se encuentran entre 10 y 60 pg/mL. Para interpretar correctamente un resultado es importante contar simultáneamente con la calcemia, ya que en presencia de hipercalcemia un valor normal de PTH, es alto, dado que debería encontrarse inhibida.

Si bien en la actualidad se cuenta con métodos de segunda generación que permiten medir la PTH biológicamente activa (N Terminal) no muchos laboratorios pueden realizar esta determinación, no se cuenta con una buena estandarización y son mucho más caros. En resumen, los métodos de primera generación son aun los más usados en la práctica clínica, si bien en un futuro podrían ser suplantados por los de segunda generación, especialmente en situaciones clínicas como la insuficiencia renal, el hiperparatiroidismo o el monitoreo intraoperatorio de PTH.. Los valores que se obtienen son un 50 a 60 % de los obtenidos con los de primera generación.

Los metabolitos de vitamina D, 25-(OH)-D –calcidiol- y 1,25-(OH)₂-D -calcitriol- raramente son utilizados en la practica clínica cotidiana y muy pocos laboratorios realizan este tipo de determinaciones.

Bibliografía:

- 1) L. Goldman, C Bennett. Disease of bone and bone mineral metabolism. Cecil, Textbook of Medicine. 21 edition, 2000, Saunders.
- 2) R Berne, M Levy. Endocrine regulation of calcium and phosphate metabolism. Physiology, Fifth edition, 2004, Mosby
- 3) Pablo Arias. Metabolismo fosfocálcico. Best & Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica, 2003, Panamericana.
- 4) Z Agus. Assays of PTH; PTH – related protein; and vitamin D metabolites.2005, Up ToDate 13.1.