

**El mecanismo
de acción de
la hormona
paratiroidea.**

ANTONIO C. PEÑA DIAZ*

AL HABLAR DEL mecanismo de acción de la hormona paratiroidea, es necesario dejar claramente sentado que toda la serie de investigaciones que se han realizado al respecto, han proporcionado una serie de datos que parecen hablar más que de un mecanismo de acción, de un sitio en el cual se inician toda la serie de cambios metabólicos a los cuales da lugar la presencia de la hormona.

El hueso está constituido fundamentalmente por dos partes, una que podemos considerar como orgánica que corresponde a los osteocitos y una parte inorgánica constituida por sales minerales. Dentro de la parte orgánica podemos aún considerar dos más, una que tiene como papel depositar sales minerales dando como resultado la formación constante de hueso, los osteoblastos; y otra con el papel inverso, es decir, destruir el hueso constantemente; respecto a esta última, es necesario decir que no se sabe si el papel destructor es activo, o simplemente el papel de los osteoclastos consiste en eliminar lo que por algún otro proceso se está destruyendo. Respecto a la parte inorgánica, parece ser que se encuentra formada por sales minerales en las cuales existen carbonato, fosfato y calcio. Los estudios realizados por Roseberry y cols¹ indican que se trata de Dalita, Ca CO_3 , n $\text{Ca}_3 (\text{PO}_4)_2$, aunque aún no puede considerarse esto como completamente cierto. Es conveniente citar que las sales se encuentran en forma de cristales, lo cual por si mismo sugiere que se han formado por precipitación.

Los elementos más importantes a considerar en el metabolismo del hueso son el calcio y el fósforo. El calcio sérico se encuentra en cantidad de 10 más menos un miligramo, y constantemente se está eliminando a través de riñón, ya que su umbral de excreción es de 7 mg. más o menos; constantemente está siendo depositado y reabsorbido del hue-

* Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de México.

so. Este recambio que existe en el hueso no existe en los dientes; además del riñón, el intestino excreta una pequeña cantidad de calcio; un sitio más de excreción lo constituye la glándula mamaria y la placenta. El fósforo de importancia para nuestros fines es el llamado fósforo inorgánico, cuyo nivel normal es de 2.7 a 3.7 mg. por 100 ml, de suero. El sitio fundamental de excreción de fósforo es igual que para el calcio, el riñón. A diferencia de lo que sucede con el calcio, para el cual en ausencia de ingestión, es el hueso su fuente principal; en los estudios de balance de fósforo es imposible suponer el hueso como el sitio más activo de recambio de este elemento, ya que el fósforo inorgánico solo representa una pequeña parte del total, en vista del gran número de compuestos que lo contiene en todo organismo. Existe dentro de ciertos límites una relación entre los niveles de calcio y fósforo séricos, en individuos normales, de tal manera que se considera para propósitos prácticos como valedera la aseveración de que el producto entre sí del número de miligramos de calcio y fósforo debe ser de 30 a 40 en adultos, y de 40 a 55 en niños en crecimiento. Se observa que para niveles altos de fósforo hay niveles bajos de calcio, y que para niveles bajos de fósforo hay niveles altos de calcio. No se sabe qué gobierna esta relación, y todos los intentos para encontrar su origen han fracasado. Además, el estado del resto de los iones en el plasma tiene influencia tanto sobre los niveles de calcio y fósforo en el suero como sobre el estado de continuo depósito y reabsorción en el hueso. Por ejemplo, acidosis aumenta los niveles de calcio en suero y produce descalcificación, lo inverso sucede con la alcalosis.

Ahora bien, ¿cuál es el mecanismo que produce la formación de hueso? La mayoría de los autores están de acuerdo en que las sales de calcio y fósforo se depositan en virtud de un aumento local primario en la concentración de iones fosfato, que se unen al calcio y al ión carbonato y se precipitan. Se ha asignado al osteoblasto este papel. El origen del aumento en la concentración de iones fosfato, se ha supuesto en la actividad de la fosfatasa alcalina, que hidroliza los fosfatos orgánicos, dejando en libertad fosfato inorgánico. Esta suposición está apoyada en el hecho de que siempre que existe aumento en la formación de hueso, se encuentra aumento en la actividad de la enzima, la inversa también es verdadera, siempre y cuando se elimine todo padecimiento hepático o ictericia obstructiva. En vista de que la cantidad de compuestos orgánicos de fósforo circulante es pequeña, faltaba para redondear esta teoría el origen de estos compuestos como fuente para la ac-

ción de la enzima, Gutman y Gutman² demostraron que en el cartilago en proceso de osificación existe una buena cantidad de glucógeno y fosforilasa, de tal manera que ésta a partir de glucógeno proporcionaría glucosa-1-fosfato, que sería el substrato para la acción de la fosfatasa, y por ende la fuente de fosfato. Queda sin embargo otro punto a considerar, es decir, cual sea el estímulo normal para el funcionamiento del osteoblasto, parece ser que en gran parte el estímulo mecánico es el responsable, lo anterior está apoyado por la observación de que la inmovilidad trae como consecuencia descalcificación; sin ningún apoyo experimental parece sencillo pensar que la causa de la descalcificación por inmovilización sea más que un aumento en la reabsorción de sales cálcicas, una disminución en su depósito.

Existen dos escuelas de pensamiento respecto al sitio de acción de la hormona paratiroidea: una de ellas supone que los cambios primarios se realizan a nivel del hueso, y lo observado en la concentración sérica de ellos es sólo una consecuencia de aquello. La otra idea es que primero viene el desequilibrio sérico, y los cambios observados en el hueso son consecuencia de los cambios que se producen en el calcio y el fósforo del plasma, los cuales a su vez son causados probablemente por intermedio del riñón.

Parece ser que la teoría más sólida es la propuesta por Albright, y cols.³, que afirma que el mecanismo primario de acción de la hormona consiste en la facilitación de la excreción de fósforo por el riñón. A continuación quedarán señalados algunos puntos que apoyan esta idea.

Si se extirpan las paratiroides en un ser humano normal, o se suspende la administración de extracto paratiroideo a un sujeto hipoparatiroideo, se observa que disminuye la excreción urinaria de fósforo inmediatamente, y que aumentan los niveles de éste en el suero; y consecutivamente a esto disminuye el calcio tanto en el suero como en la orina. Por el contrario, la administración de extracto de paratiroides³ a un sujeto produce hiperfosfaturia, hipofosfatemia, hipercalcemia e hipercalcúria, exactamente en ese orden. La manera en que aparecen estos cambios en el tiempo, inclina fuertemente hacia la idea de que el cambio primero producido por la hormona es el aumento de excreción de fósforo en la orina.

Con base en estos datos, estos autores piensan que la acción de la hormona paratiroidea se realiza de la manera siguiente: Hay en primer lugar de alguna manera un aumento en la excreción de fósforo, que lógicamente da por resultado una baja en los niveles séricos de és-

te; como ya vimos, existe una no bien definida relación inversa entre los niveles de fósforo y calcio séricos, de tal manera que al bajar el fósforo, viene en seguida un aumento en la cantidad de calcio, este aumento, lleva los niveles séricos todavía aún más por arriba del umbral de excreción (7 mg.) de lo que se encuentra en el organismo normal, de tal manera que también como una consecuencia lógica se sucede una hipercalcemia. En el individuo hiperparatiroideo, si la ingestión de calcio llega a ser menor que la excreción, el origen del calcio perdido es el hueso; de tal manera que, aunque no necesariamente, puede producirse descalcificación en el hiperparatiroideo. Como ya se señaló antes, parece ser que el estímulo para el funcionamiento de los osteoblastos, es fundamentalmente mecánico, de tal manera que en un hueso descalcificado, en este caso el hiperparatiroideo, debilitado por falta de calcio, aumentaría dicho estímulo; el hecho real, es que se encuentra aumentada la actividad de fosfatasa alcalina, que puede tomarse indirectamente como un índice de funcionamiento osteoblástico. Para que aumenten los niveles de calcio sérico, es necesario, ya sea como factor primario o como una consecuencia, que aumenten los osteoclastos, hecho que se ha visto confirmado en los experimentos de Toft y Talmage⁴, que encontraron aumento a niveles normales de ellos al administrar hormona paratiroidea a animales paratiroidectomizados.

La relación entre el calcio y el fósforo séricos, parece estar gobernada por el fósforo; de tal manera que es la cantidad suficiente de fósforo la que permite la fijación del calcio, y no a la inversa; así se observa en el hipoparatiroideo que a pesar de existir niveles bajos de calcio, la tendencia es hacia la hipercalcificación, que se llega a manifestar en la formación de cataratas y calcificación de los plexos coroideos. Por el contrario, en el hiperparatiroidismo, a pesar de existir niveles altos de calcio, la tendencia es inversa, y puede producirse la descalcificación en la condición de un balance negativo de calcio. Esto queda apoyado en los hallazgos de Albright³, base de la terapéutica del hipoparatiroidismo, en el sentido de que la administración de calcio en este padecimiento logra inclusive bajar los niveles altos de fósforo, porque la cantidad alta de éste, permite su fijación depositándose él mismo; por el contrario, en el hiperparatiroideo, los niveles de calcio pueden elevarse aún más por administración del exterior, y esto lo único que logra es elevar la hipercalcemia, porque los niveles bajos de fósforo no permiten su fijación. De esta manera parece ser que la teoría de Albright y cols³.

elaborada y redondeada por ellos mismos tiene las suficientes bases como para sostenerse firmemente.

Parece ser que los primeros autores en pensar como sitio primario de acción en el hueso, fueron McLean y cols.⁵ después de demostrar que un cartílago de calcificación procedente de un animal raquíxico tomaba *in vitro* con más facilidad las sales de calcio de un suero de animal hiperparatiroideo que de un animal normal. El haber demostrado un efecto *in vitro*, indujo a los autores a elaborar precipitadamente la teoría que señalaba que la acción inicial de la hormona se realizaba a nivel del hueso. El punto débil de esta teoría, se encuentra en la naturaleza del hecho experimental, ya que un aumento en la fijación de calcio en presencia de un suero hiperparatiroideo va en contra de lo observado *in vivo*, pues en el individuo o animal de experimentación natural o artificialmente hecho hiperparatiroideo, la tendencia es exactamente al contrario, es decir, que lo que cabría esperar para poder insertar los resultados de McLean dentro de lo fisiológico, sería que el colocar el cartílago en presencia de un suero hiperparatiroideo disminuyera la fijación de calcio. Albright mismo trata de explicar el hecho observado, pensando que en el paciente hiperparatiroideo hay aumento en la actividad osteoblástica, pero no toma en cuenta que es el suero en que se coloca el cartílago, y no éste, el que proviene de un paciente hiperparatiroideo, de tal manera que quizá no sea tan sencillo explicar los datos obtenidos por McLean.

En este año, Talmage y cols.⁶ publicaron un trabajo, en el cual señalan los datos obtenidos de acción paratiroidea en animales nefrectomizados. Estos autores encontraron que en ratas nefrectomizadas, hay aumento de los niveles de fósforo sérico sin alteración notable en el calcio, que hay aumento en la actividad paratiroidea, y que aumenta el número de osteoclastos. La explicación que dan a los hechos observados es la siguiente: La supresión de la eliminación de fósforo por la nefrectomía trae como consecuencia la hiperfosfatemia inmediata; piensan que esta hiperfosfatemia tiende a bajar los niveles de calcio, lo cual da por resultado un aumento en la actividad paratiroidea. Esto a su vez produce un aumento en la reabsorción de hueso que se manifiesta por un aumento en la actividad de osteoclastos. Desgraciadamente la explicación que dan para el aumento de la actividad paratiroidea es la hipocalcemia inmediata que solo suponen, ya que no la encuentran. También es difícil explicar cómo es que se mantiene la actividad hiperparatiroidea si los niveles de calcio que se supone que han bajado,

vuelven inmediatamente a la normalidad. Desde luego que el aumento en la actividad paratiroidea observado no puede ser explicado por ninguna de las dos teorías, si suponemos que es el nivel de calcio en suero el que la regula, pero la nefrectomía coloca al animal en una situación anómala, en la cual se alteran un gran número de factores sobre todo electrolíticos, y no sabemos en esta situación cual sea la respuesta de las paratiroides. Queda finalmente la duda de cuál sería el resultado de administrar hormona paratiroidea o de paratiroidectomizar a estos animales.

La hormona paratiroidea fue aislada por primera vez por Hanson en 1923, y después por Collip en 1925. Los estudios realizados por Collip señalan que se trata de una proteína que contiene más o menos 15.5 por ciento de nitrógeno, es un polvo amorfo con una actividad de una unidad por cada 300 microgramos, soluble en agua y alcohol al ochenta por ciento e insoluble en éter, acetona y piridina; pierde su actividad calentándola una hora con HCl al 10 por ciento o NaOH al 5 por ciento o incubándola con pepsina o tripsina.

Se define la unidad de hormona paratiroidea como la centésima parte de la cantidad capaz de producir un aumento de 1 mg. por cada ml. de suero en un perro de 20 kilogramos de peso; el aumento se determina después de administrar una cantidad suficiente para producir un aumento promedio de 4 á 6 mg. dentro de las 16 horas siguientes a la inyección subcutánea.

Desgraciadamente para los fines terapéuticos la administración repetida de la hormona es menos efectiva en cada dosis subsecuente, hasta que llega a ser completamente inactiva. Queda abierta la interrogación de cuál sea la causa de este fenómeno. Se piensa que probablemente se deba a la producción de una antihormona. Es por esta razón que no se emplea la hormona con fines terapéuticos; en el hipoparatiroidismo se emplea solo la administración de calcio y AT-10 (dihidrotaquisterol) para elevar los niveles de calcio sérico.

Existe finalmente como parte importante a considerar en relación, más con el metabolismo del calcio que con las paratiroides, el papel de la vitamina D. Esta vitamina tiene dos acciones fundamentales, la primera es aumentar la absorción de calcio a través de la pared intestinal, y la segunda favorecer, aunque en poco grado la eliminación de fósforo por la orina. Estas dos acciones de la vitamina D la hacen prácticamente un colaborador de la hormona paratiroidea, si consideramos que la teoría correcta para la acción de ésta es la propuesta por Albright y cols.

Se le usó por esta razón, unida a la administración de calcio en el control del hipoparatiroidismo, hasta que se encontró el dihidrotaquisterol, ya mencionado, que tiene la ventaja de poseer las dos acciones de la vitamina D, pero con una mayor efectividad sobre la eliminación de fósforo que ésta.

Como se señaló en un principio, es necesario reconocer que a pesar de todo el trabajo realizado a través de tanto tiempo, tal y como sucede en todos los estudios en torno al mecanismo de acción de cualquier hormona, aún estamos lejos de comprenderlo. A pesar de que el autor se inclina francamente en favor de la teoría de Albright, no existe certeza absoluta, y existen algunos puntos oscuros. Finalmente, aún cuando tuviésemos la plena seguridad de que la hormona actúa de la manera señalada por este investigador, en última instancia no sabríamos sino lo que hace la hormona, pero no cómo es que lo hace, es decir, quedaría abierto el camino para averiguar de qué manera se lleva a cabo esta supuesta facilitación en la eliminación del fósforo por el riñón.

REFERENCIAS

1. Roseberry, H.H., Hastings, A. B., Morse, J. K.: *X ray analysis of bone and teeth*. J. Biol. Chem. 90: 395, 1931.
2. Gutman, A. B., Gutman, E. B.: *A phosphorylase in calcifying Cartilage*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 48: 687, 1941.
3. Wright, F., Reifenstein, E. C.: *The parathyroid glands and metabolic bone disease*. Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1948.
4. Toft, R. J., Talmage, R. V.: *Quantitative relationship of osteoclast to parathyroid function*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103: 611, 1960.
5. Citado por (3) pág. 15.
6. Talmage, R. V., Toft, R. J., Davis, R.: *Parathyroid activity in nephrectomized rats*. Tex. Rep. Biol. Med. 18: 298, 1960.