

Metabolismo del Calcio

Calcium metabolism

¹CIPRIANI, Enrique

¹Profesor Principal del Departamento de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima Perú

A fin de simplificar la comprensión del metabolismo del calcio, es necesario establecer la presencia de tres universos diferentes pero interrelacionados; ellos son: a) el balance total del calcio en el organismo, b) el equilibrio en la concentración del calcio en el espacio extracelular (espacios intersticial y vascular) y c) la regulación del nivel de calcio intracelular y los mecanismos bioquímicos involucrados.

Balance de calcio total en el organismo

El calcio total del organismo, resulta del balance entre la ingesta y la excreción, tanto intestinal como urinaria. En el equilibrio el balance es igual a cero. Esta situación se da en los sujetos sanos en edad adulta. En cambio los niños, adolescentes sanos y mujeres gestantes se encuentran en balance positivo, mientras que en la vejez ocurre balance negativo.

El tejido óseo contiene el 99% del calcio total del organismo, mientras que el calcio intracelular representa el 1% y el calcio extracelular 0.1% (1), por esta razón es que todas las enfermedades óseas que se caracterizan por descalcificación o calcificación defectuosa, se acompañan o son producto de un balance negativo de calcio. Las enfermedades óseas que se acompañan de balance negativo de calcio pueden ser apreciadas en el cuadro N° 1.

Las causas de raquitismo y osteomalacia se enumeran en el cuadro N° 2, mientras que las causas de osteoporosis son presentadas en el cuadro N° 3.

Cuadro N° 1. Enfermedades óseas con balance negativo de calcio.

1. Raquitismo y osteomalacia (2).
2. Osteoporosis (3).
3. Neoplasias metastásicas a hueso.
4. Neoplasias primarias de hueso.
(particularmente Mieloma múltiple)
5. Hiperparatiroidismo primario y secundario.

Cuadro N° 2. Causas de raquitismo-osteomalacia

1. Déficit nutricional de vitamina D
2. Síndrome de malabsorción intestinal
 - * Linfoma intestinal
 - * Enteropatía por sensibilidad al gluten
 - * Resección intestinal
 - * Enfermedad de Crohn
 - * Tuberculosis intestinal
 - * Insuficiencia pancreática
3. Asociada a anticonvulsivantes
 - * Fenitoína
4. Insuficiencia renal crónica
5. Deficiencia congénita de 1^α hidroxilasa en el riñón
6. Resistencia congénita tisular a la 1,25 (OH)₂ Colecalciferol
7. Fosfaturia exagerada
 - * Hipofosfatemia familiar ligada a X
 - * Síndrome de Fanconi: cistinosis, galactosemia, enf. de Wilson, intoxicación por plomo o mercurio, ingesta de tetraciclinas degradadas por el tiempo, amiloidosis, sind. de Sjögren, etc.
 - * Acidosis tubular renal proximal
 - * Hipofosfatemia asociada a tumores
8. Hipofosfatasa familiar
9. Hiperalimentación parenteral
10. Osteomalacia axial senil

Cuadro N° 3. Causas de Osteoporosis**

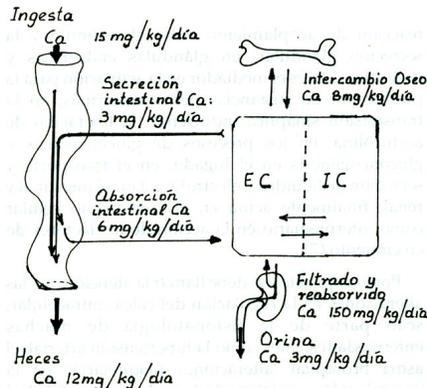
1. Desconocida
 - * Primaria (senil, postmenopáusica)
 - * Osteoporosis juvenil.
2. Enfermedades endocrinológicas
 - * Exceso de glucocorticoides
 - * Tirotoxicosis
 - * Hipogonadismo
 - * Hiperprolactinemia
 - * Diabetes mellitus
3. Neoplasias
 - * Leucemia
 - * Linfoma
 - * Mastocitosis
4. Inmovilidad
5. Drogas
 - * Heparina
 - * Etanol
6. Defectos genéticos en la síntesis de colágeno
 - * Homocistinuria
 - * Síndrome de Ehler's Danlos
 - * Osteogénesis imperfecta
7. Enfermedad hepática
 - * Cirrosis biliar primaria

** Modificado de Williams "Textbook of Endocrinology" (3)

Equilibrio en la concentración de calcio en el extracelular

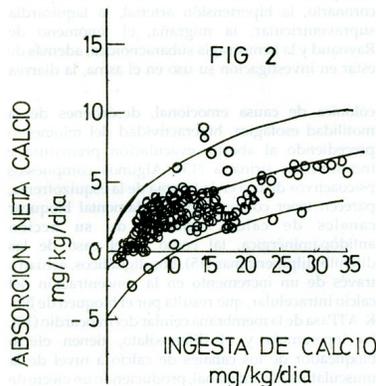
La ingesta normal de calcio varía entre 500 a 1,000 mg de calcio elemental en 24 horas. El rol de la función excretora renal, en el balance de calcio es el de una regulación fina, eliminándose entre 100 y 200 mg en 24 horas, mientras que por vía fecal la excreción es del orden de 400 a 800 mg al día. (Figura N° 1).

La absorción intestinal de calcio es activa, siendo promovida por la vitamina D activa, sin embargo existe un mecanismo intrínseco de saturación que limita en forma importante la absorción de calcio, en situaciones de una ingesta exagerada (4). Esto puede ser observado en la figura N° 2.



Leyenda Figura 1)

Intercambio diario de Calcio (Ca) entre los diferentes compartimientos. EC=Líquido extracelular (espacio intravascular y espacio intersticial). IC=Espacio intracelular. De Aurbach GD, Marx SJ and Spiegel AM: Parathyroid Hormone, Calcitonin and the Calciferols. Wilson y Foster, eds. Williams Textbook of Endocrinology. Séptima edición. W. B. Saunders. 1985, pag 1144.



Leyenda Figura 2)

Relación entre la ingesta de calcio y la absorción neta de calcio en sujetos normales. Obsérvese la relativa saturación en la absorción de calcio intestinal con dosis crecientes en la ingesta de calcio. De Wilkinson R. Absorption of Calcium, phosphorus and magnesium. In Nordin BEC, ed. Calcium, Phosphate and Magnesium Metabolism. New York: Churchill Livingstone, 1976. reproducida en Williams Textbook of Endocrinology. W.B. Saunders. 1985, pag. 1140.

En el riñón, el calcio iónico atraviesa libremente el filtro glomerular, de tal manera que en una persona adulta se filtra alrededor de 10,000 mg de calcio en 24 horas. El calcio filtrado es reabsorbido principalmente en el túbulo contorneado proximal, siguiendo una gradiente establecida por la reabsorción de NaCl. Sin embargo la reabsorción de calcio de acuerdo a las necesidades fisiológicas ocurre en el túbulo contorneado distal, donde se reabsorbe activamente por acción de la paratohormona (PTH), y vitamina D (5).

El espacio extracelular comprende a los espacios vascular e intersticial. En relación al calcio existe diferencia entre éstos dos espacios debido a la presencia de proteínas en el

Cuadro N° 4. HIPERCALCEMIA: Causas

- a) Exceso de PTH.
- b) Exceso de Vitamina D activa.
- c) Presencia de factores humorales producidos por tumores, que incrementan la reabsorción ósea (Factor activador de osteoclastos).
- d) Aumento de hormona tiroidea.
- e) Deficiencia de cortisol.
- f) Exagerada reabsorción de calcio por riñón (Tiazidas).
- g) Absorción intestinal exagerada, en presencia de una sobreingesta de bicarbonato, asociada a daño renal. (Sind. de leche y alcalinos).
- h) Tuberculosis miliar.
- i) Inmovilización.
- j) Sarcoidosis.

Cuadro N° 5. HIPOCALCEMIA: Causas

- a) Deficiencia de PTH.
- b) Deficiencia de Vitamina D activa.
- c) Insensibilidad tisular a PTH.
- d) Insensibilidad tisular a la acción de la vitamina D.
- e) Deficiencia de magnesio.
- f) Excreción urinaria exagerada (Furosemida).
- g) Limitaciones en la reabsorción ósea (Dosis exagerada de calcitonina o mitramicina).

Las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia y la hipercalcemia, son similares sea cual fuere la causa y en ambos casos depende de los niveles de calcio iónico y de la cronicidad de los niveles anormales. Se debe resaltar que las manifestaciones clínicas abarcan a todos los órganos y tejidos, tal como podemos apreciar en los cuadros N° 6 y N° 7.

Cuadro N° 6. Hipercalcemia. Manifestaciones clínicas

Renales

- Poliuria
- Hiper calciuria
- Litiasis renal y nefrocalcinosis
- Retención nitrogenada

Alteraciones mentales

- Depresión y ansiedad
- Delusiones
- Excitación psicomotriz
- Confusión, sopor y coma

Alteraciones musculares

- Miopatía proximal

Alteraciones cardiocirculatorias

- Hipertensión arterial
- Acortamiento del intervalo QT en el EKG

Alteraciones digestivas

- Anorexia
- Nauseas y/o vómitos
- Hiperclorhidria - úlcera péptica
- Pancreatitis

Alteraciones oculares

- Keratopatía en banda

**Cuadro N° 7. Hipocalcemia.
Manifestaciones clínicas**

Incremento en la excitabilidad neuromuscular
Tetania
Calambres
Espasmo carpopedal
Estridor laríngeo
Convulsiones
Alteraciones mentales
Irritabilidad
Depresión
Delirios
Signos neurológicos
Hipertensión endocraneana
Edema de papila
Síndrome parkinsoniano
Signos oculares
Cataratas
Alteraciones en el EKG
Prolongación del intervalo QT
Alteraciones en anexos de la piel
Displasia ungueal
Alteraciones endocrinológicas
Diabetes mellitus secundaria

Los niveles normales de calcio intracelular oscilan entre los 100 y 200 nanomoles (10^{-7} molar), en tanto que a nivel extracelular está en concentraciones de 1'000,000 nanomoles (10^{-3} molar). Esta gradiente tan significativa se mantiene en condiciones normales por una relativa impermeabilidad de la membrana celular al calcio, existiendo además dos mecanismos de bombeo activo de calcio hacia el exterior de la célula, ambos con consumo de ATP, uno de ellos intercambia Ca^{++} con H^+ y el otro Na^+ con Ca^{++} (7).

La permeabilidad de la membrana celular al calcio extracelular está mediada por los siguientes tres mecanismos: variación en el voltaje de la membrana (músculo y sinapsis), activación de receptores de la membrana celular que abren o activan los canales de calcio (hígado, glándulas endocrinas y exocrinas) y apertura o activación de canales de calcio controlados o regulados por segundos mensajeros intracelulares.

La concentración iónica de calcio intracelular está regulada por la presencia de proteínas específicas, que son activadas ante un incremento en la concentración de este ión. Estas proteínas son: la troponina C a nivel del músculo estriado y cardiaco, la que al ser activada promueve el acoplamiento de las moléculas de actina y miosina generando la contracción muscular y la calmodulina, una proteína de presencia casi universal en todos los tejidos, que al ser activada por una elevación en el nivel de calcio intracelular, inicia la activación de fosforilasas generando una cadena de activación metabólica que tiene como resultado el efecto específico del tejido en cuestión, por ejemplo, la glicogenolisis hepática. (7)

Los sistemas mensajeros del calcio intracelular y el de AMP_c interactúan de diversas maneras en los diferentes tejidos, sean activados por un receptor común o por receptores diferentes. La interacción entre ambos sistemas se resume en el cuadro N° 8. (8)

El sistema mensajero del calcio intracelular promueve además la activación de la fosfolipasa A2 que es la enzima desencadenante de la síntesis de prostaglandinas, a

partir de fosfolípidos que generan ácido araquidónico. Este efecto se da aunada a la participación del AMP_C de manera antagónica, en la activación plaquetaria (8), en tanto que la activación sumada del calcio intracelular a la del sistema de prostaglandinas parece jugar un rol determinante en la acción de la GnRH para liberar gonadotrofinas (Figura N° 4).

**Cuadro N°8. Interacción del
calcio intracelular y el AMPc**

a) Efectos del complejo calmodulina-Ca sobre sistema AMPc

1. Estimulación de la fosfodiesterasa: disminución de AMPc.
2. Estimulación de la adenilciclasa: incremento en el AMPc.
3. Estimulación de las mismas proteinquinasas que el AMPc.

b) Efectos del sistema AMPc sobre el calcio intracelular (IC)

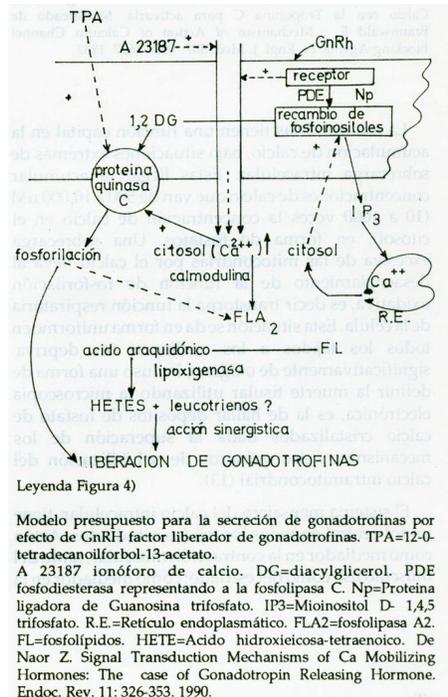
1. Aumento en el ingreso de calcio al espacio IC.
2. Incremento en el flujo de salida del calcio IC.
3. Aumento en la captación de calcio IC por el retículo endoplasmático y por el retículo sarcoplásmico.
4. Incremento en la sensibilidad de la proteinquinasa dependiente del complejo calmodulina-Ca.
5. Disminución de la sensibilidad de la proteinquinasa dependiente del complejo calmodulina-Ca.

c) Interacciones celulares

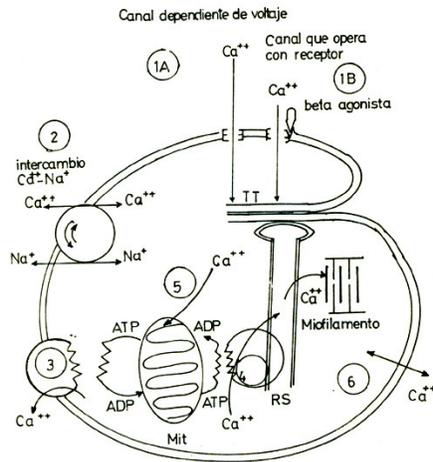
1. Regulación coordinada: glándula tiroides.
2. Regulación jerárquica: secreción de insulina, cortisol, prolactina, neurotransmisores, actividad neuronal.
3. Regulación o control redundante: glicogenolisis, secreción de aldosterona.
4. Acción en secuencia: estimulación adrenérgica del miocardio.
5. Acción antagónica: activación plaquetaria, contracción de la musculatura lisa.

d) Modificación del umbral de respuesta por AMPc

1. AMPc incrementa la respuesta del estímulo dada por Ca. IC: secreción de insulina, aldosterona y prolactina.
 2. AMPc disminuye la respuesta a un estímulo dado por el sistema de Ca IC: contracción del músculo liso, reacción de liberación plaquetaria.
-



La principal organela que regula la concentración del calcio intracelular, es el retículo endoplasmático; el retículo sarcoplásmico lo es en el tejido muscular estriado y cardiaco. Estos liberan calcio principalmente bajo el estímulo de segundos mensajeros, tal como el inositol trifosfato (IP3). Las organelas reacumulan calcio activamente, al cesar el estímulo (10) (Figura N° 5). La vía del fosfoinositol como mediador en el sistema de mensajeros intracelulares es la siguiente: un estímulo externo (i.e. hormona) → acoplamiento al receptor de membrana específico → activación de la proteína G de la membrana → activación de la enzima fosfolipasa C → efecto sobre difosfoinositol de la membrana, liberando por un lado inositol trifosfato (que fluye al citosol y estimula al retículo endoplásmico o sarcoplásmico produciéndose liberación de calcio al citosol) y por otro lado liberando Diacilglicerol, la que permanece en la membrana activando a la proteína quinasa C, (incrementando el flujo bidireccional de calcio a través de la membrana celular (11). La acción de la proteína quinasa C sobre la membrana celular, permite una reacción celular más prolongada y otorga una suerte de memoria intracelular para poder reactivar una determinada función al recibir un nuevo estímulo (12).



Leyenda Figura 5)

La mitocondrias tiene una función capital en la acumulación de calcio, bajo situaciones extremas de sobrecarga intracelular. Estas llegan a acumular concentraciones de calcio que van de 500 a 10,000 nM (10 a 100 veces la concentración de calcio en el citosol), en forma de fosfatos. Una sobrecarga excesiva de las mitocondrias por el calcio lleva al desacoplamiento de la función de fosforilación oxidativa, es decir trastorna la función respiratoria de la célula. Esta situación se da en forma uniforme en todos los tejidos a los cuales se les deprivan significativamente de oxígeno, incluso una forma de definir la muerte tisular utilizando la microscopia electrónica, es la de hallar depósitos de fosfato de calcio cristalizados dada la superación de los mecanismos físico-químicos de solubilización del calcio intramitocondrial (13).

El sistema mensajero del calcio intracelular, tiene un rol central en todos los tejidos estudiados. Actúa como mediador en la contracción muscular, tanto del músculo liso como del estriado; como mediador en la reacción de acoplamiento entre el estímulo y la secreción glandular, en glándulas endocrinas y exocrinas (14); es el mediador en la activación para la producción de sustancias neuroendocrinas; en la transmisión sináptica induciendo la liberación de acetilcolina; en los procesos de glucogenolisis y gluconeogénesis en el hígado, en el transporte y secreción de líquidos y electrolitos a nivel intestinal y renal; finalmente actúa en el crecimiento celular como intermediario en la acción de los factores de crecimiento (7).

Por lo expuesto, no debe llamar la atención que las alteraciones en la regulación del calcio intracelular, sean parte de la fisiopatología de muchas enfermedades, tales como la hipertensión arterial, el asma bronquial, alteraciones plaquetarias en la coagulación, enfermedades de la motilidad intestinal, diabetes mellitus del adulto y alteraciones en el crecimiento celular entre otras (7).

Desde el punto de vista farmacológico, el conocimiento de la fisiología del calcio intracelular, ha llevado al desarrollo de sustancias que bloquean selectivamente los canales de calcio de la membrana celular y al hacerlo disminuyen las respuestas titulares características. De esta manera, se utilizan en la práctica médica como tratamiento del espasmo coronario, la hipertensión arterial, la taquicardia supraventricular, la migraña, el fenómeno de Raynaud y la hemorragia subaracnoidea; además de estar en investigación su uso en el asma, la diarrea colónica de causa emocional, desórdenes de

la motilidad esofágica, hiperactividad del miometrio precediendo al aborto, eyaculación prematura e incontinencia urinaria (13). Algunos compuestos psicoactivos de uso en la terapia de la esquizofrenia, parecen tener como acción fundamental bloquear canales de calcio, además de su acción antidopaminérgica, tal como es el caso de las difenilbutilpiperidinas (15). Los digitálicos, actúan a través de un incremento en la concentración del calcio intracelular, que resulta por el bloqueo de Na-K ATPasa de la membrana celular del miocardio (10). La loperamida y el difenoxilato, tienen efecto bloqueador de los canales de calcio a nivel de la musculatura lisa intestinal, produciendo un efecto de inhibición (15).

Se puede concluir afirmando que el conocimiento de estos mecanismos del control intracelular del calcio a nivel de todos los tejidos, va a dar lugar al desarrollo farmacológico de compuestos que de tener propiedades específicas, facilitarán el manejo terapéutico de muchas enfermedades.

BIBLIOGRAFIA

1. Aurbach GD, Marx SJ and Spiegel AM. Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols in Wilson y Foster, Williams Textbook of Endocrinology 7° Edition WB Saunders 1985, p: 1136.
2. Ibid. p: 1140.
3. Ibid. p: 1152
4. Ibid. pp: 1232-1236.
5. Ibid. p: 1246
6. Documenta Geigy. Tablas científicas 5° Edición. Sociedad Alianza de Artes gráficas. 1958. p: 318.
7. Rasmussen H. The calcium messenger system. N Engl J Med 1986, 314: 1094-1101.
8. Rasmussen H. The calcium messenger system II. N Engl Med 1986, 314: 1164-1170.
9. Naor Z. Signal transduction mechanism of Ca^{++} mobilizing hormone: The case of gonadotropin releasing hormone. Endocr Rev 1990, 11: 326-353.
10. Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. N Engl J Med 1982, 307: 1618-1627.
11. Williamson JR and Monck JR. Hormone effect on cellular calcium fluxes. Annu Rev Physiol 1989, 51: 107-124.
12. Alkon DL and Rasmussen H. A spatial-temporal model of cell activation. Science 1988, 239: 998-1004.
13. Cotran RS, Kumar V and Robbins SL. Robbins Pathologic basis of disease 4° Edition WB Saunders 1989, pp: 4-9.
14. Muallen S. Calcium transport pathways of pancreatic acinar cells. Annu Rev Physiol 1989, 51: 83-105.
14. Snyder SH and Reynolds IJ. Calcium antagonist drugs. N Engl J Med 1985, 313: 995-1002.

