

# Glándula paratiroides y regulación del calcio y fosfato

Patricia E. Molina

C A P Í T U L O

# 64

## OBJETIVOS

- Identificar el origen, órganos y tipos celulares efectores y efectos fisiológicos de la parathormona.
- Comprender las funciones de los osteoblastos y osteoclastos en la remodelación ósea y los factores que regulan sus actividades.
- Describir la regulación de la secreción de parathormona, la función del receptor sensor de calcio y las relaciones de retroalimentación negativa entre la parathormona y la forma con actividad biológica de la vitamina D.
- Identificar las fuentes, vías biosintéticas y efectos fisiológicos de la vitamina D y de sus metabolitos activos.
- Explicar las causas y consecuencias del exceso o deficiencia de parathormona y vitamina D.
- Describir la regulación de la liberación de calcitonina en las células productoras y en los órganos efectores para la acción de la calcitonina.
- Explicar la regulación hormonal de la concentración plasmática de calcio a través de resorción ósea, excreción renal y absorción intestinal.
- Definir la regulación hormonal de la concentración plasmática de fosfato a través del intercambio con hueso, la excreción renal, la absorción y el consumo dietético.

La regulación de las concentraciones plasmáticas de calcio es decisiva para la función celular normal, para la transmisión neural, estabilidad de la membrana, estructura ósea, coagulación de la sangre y señalización intracelular. Esta regulación depende de las interacciones entre la **parathormona (PTH)** producida en las glándulas paratiroides y del consumo dietético de **vitamina D** endógena (figura 64-1). La PTH estimula la resorción ósea y la liberación de **calcio** (y de **fosfato**) hacia la circulación, en el riñón, la PTH favorece la reabsorción de calcio y la excreción de fosfato inorgánico en la orina; además, la PTH estimula la hidroxilación de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] en la posición 1, lo que da origen a la formación de 1,25-dihidroxi vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), la forma activa de la vitamina D. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D ejerce sus principales efectos a través del incremento de la absorción intestinal de calcio en la dieta, además, en un grado menor, contribuye a la reabsorción renal de calcio filtrado y a la resorción ósea. El resultado general de las interacciones entre PTH y vitamina D es la conservación de las concentraciones normales de calcio plasmático.

## ANATOMÍA FUNCIONAL

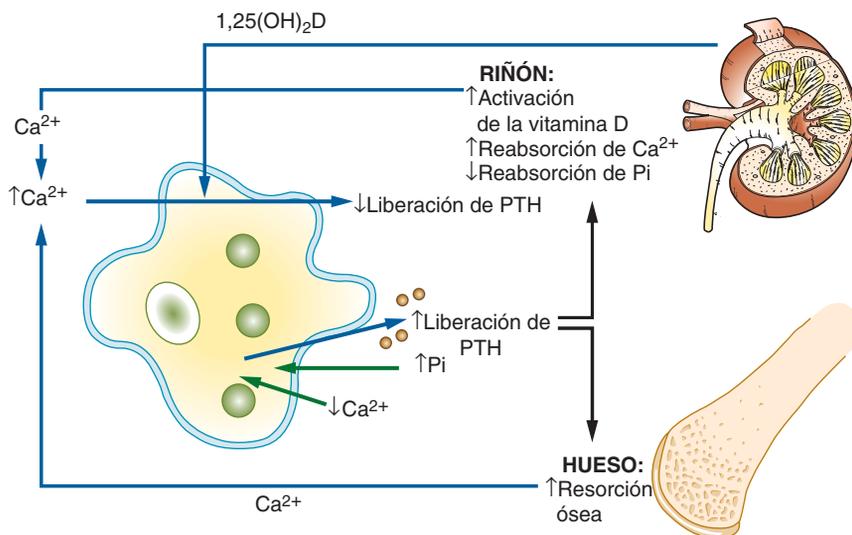
Las glándulas paratiroides son glándulas del tamaño de un guisante ubicadas en los bordes superior e inferior de la porción externa de los lóbulos tiroideos. Las **células principales** sintetizan y secretan el polipéptido PTH, que desempeña una función importante en la remodelación ósea, en la homeostasis del calcio, la excreción renal del fosfato y en la activación de la vitamina D.

## REGULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE PTH

La PTH se sintetiza en forma de prepropéptido que se modifica después de la traducción para dar origen a la PTH, un polipéptido de 84 aminoácidos. La liberación de PTH se controla a través de sistemas de retroalimentación estrictos a través de pequeños cambios en las

**FIGURA 64-1 Regulación de la liberación de parathormona (PTH).**

La disminución en las concentraciones de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) estimula la liberación de PTH por la glándula paratiroides. La PTH incrementa la actividad de la hidroxilasa  $1\alpha$  en el riñón, lo que conduce a incremento en la producción de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Además, la PTH incrementa la reabsorción de calcio y disminuye la reabsorción de fosfato inorgánico (Pi). En hueso, la PTH estimula la resorción ósea e incrementa las concentraciones plasmáticas de calcio. Este incremento en la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  y en el calcio plasmático ejerce una inhibición por retroalimentación negativa en la liberación de PTH. El incremento del fosfato plasmático (Pi) estimula la liberación de PTH. (Modificada con autorización de Molina PE: *Endocrine Physiology*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2010.)



concentraciones plasmáticas de calcio detectadas en el **receptor sensible a calcio**, un receptor acoplado a la proteína G que se ubica en la membrana plasmática de las células principales paratiroides; también se encuentra en las células tubulares renales y en las células tiroideas C (figura 64-2). Una disminución aguda en las concentraciones de calcio circulante (**hipocalcemia**) desencadenan la liberación de PTH en unos cuantos segundos, además, los incrementos en las concentraciones plasmáticas de fosfato incrementa la secreción de PTH.

La liberación de PTH puede estimularse por disminución en la concentración plasmática de  $\text{Mg}^{2+}$ . El equilibrio de magnesio está estrechamente relacionado con el del calcio; la pérdida o deficiencia de magnesio con frecuencia se asocia con hipocalcemia. Una disminución combinada en el  $\text{Mg}^{2+}$  y el calcio ocasiona alteración en la capacidad del individuo para secretar PTH, además, la **hipomagne-**

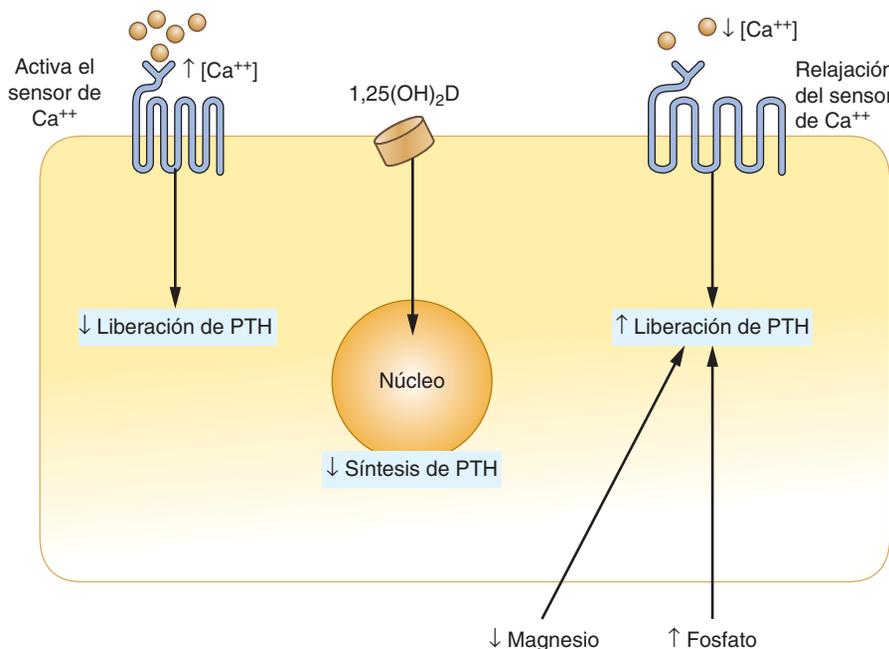
**siemia** grave afecta no sólo la liberación de PTH de la glándula paratiroides en respuesta a la hipocalcemia, sino que disminuye la respuesta del hueso a la resorción ósea mediada por PTH. En el cuadro 64-1 se enumeran los factores que regulan la liberación de PTH.

**ÓRGANOS EFECTORES DE PTH Y SUS EFECTOS FISIOLÓGICOS**

Los principales órganos efectores para los efectos fisiológicos de la PTH son los riñones y el hueso. La principal respuesta fisiológica desencadenada por la PTH es el incremento en las concentraciones plasmáticas de calcio al incrementar la **reabsorción renal de calcio**, **la resorción ósea** y **la absorción intestinal de calcio** de manera indirecta (a través de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , la forma activa de la vitamina

**FIGURA 64-2 Receptor sensor de  $\text{Ca}^{2+}$  paratiroideo y regulación de la liberación de PTH.**

La liberación de PTH disminuye por incremento de las concentraciones séricas de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y por incremento en la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . La PTH se incrementa por disminución del calcio, disminución del magnesio e incremento de las concentraciones de fosfato. Los cambios en las concentraciones de calcio son percibidos por los receptores acoplados a proteína G en las células principales paratiroides. (Modificada con autorización de Molina PE: *Endocrine Physiology*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2010.)



**CUADRO 64-1 Regulación de la liberación de hormona paratiroidea.**

La liberación de PTH se incrementa por:	La liberación de PTH disminuye por:
Hipocalcemia	Hipercalcemia
Hiperfosfatemia	1,25(OH) <sub>2</sub> D
Catecolaminas	Hipomagnesemia grave

PTH, parathormona.

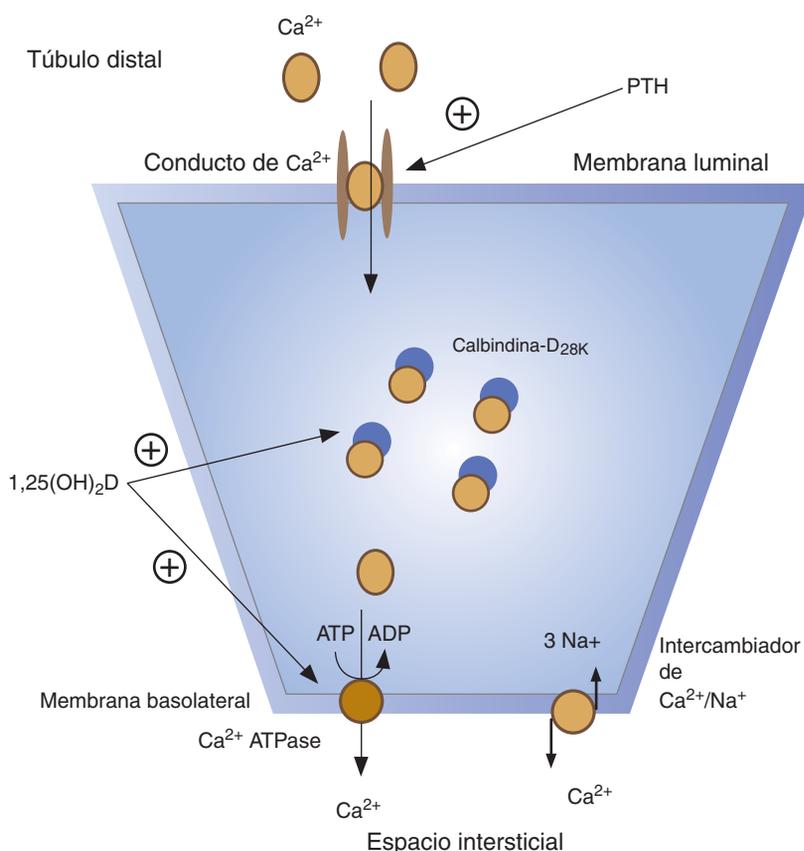
D, también incrementa la actividad de la **hidroxilasa 1α** y la excreción renal de fosfato. Los efectos de PTH son mediados a través de la unión a receptores de PTH acoplados a proteína G; se han identificado al menos tres receptores, pero el efecto fisiológico importante de la PTH es mediada por **PTHr1**.

La PTHr1 se expresa en los osteoblastos del hueso y en los riñones, donde se une a la PTH y a la **proteína relacionada con PTH**

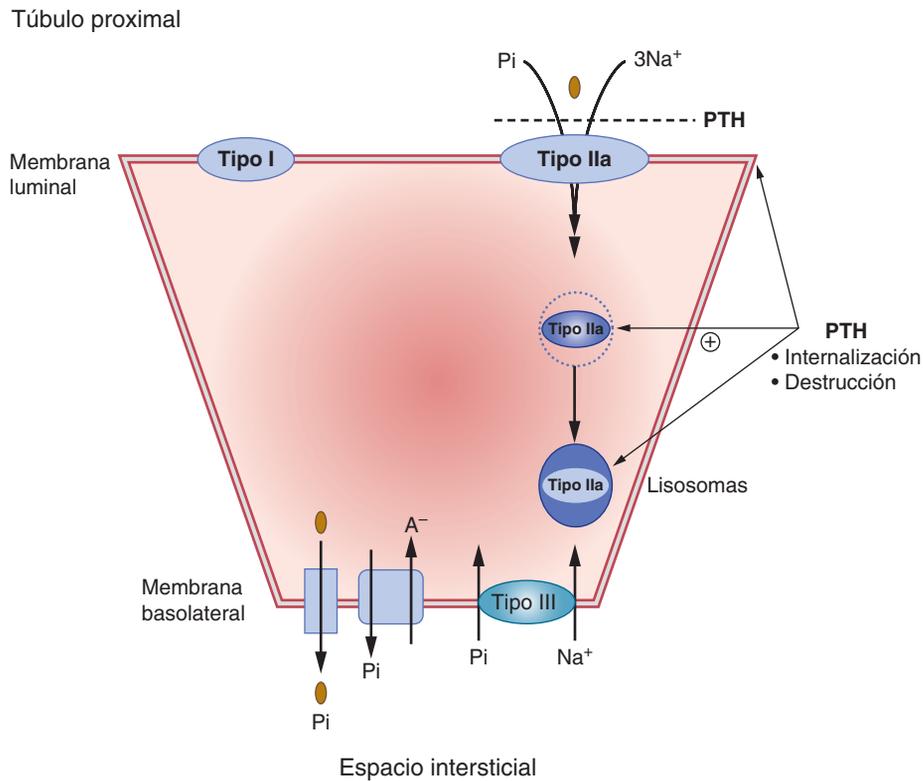
(PTHrP). La PTHrP es un producto peptídico de un gen diferente del que codifica a la PTH y se expresa en múltiples tejidos. Se une a PTHr1 en el hueso y en riñón ocasionando aumento de las concentraciones plasmáticas de calcio. Al parecer la **hipercalcemia por malignidad** es causada por la liberación de PTHrP del tejido canceroso, por tanto, la PTHr1 media los efectos fisiológicos de PTH y también desempeña una función importante en los efectos fisiopatológicos de PTHrP.

**EFFECTOS CELULARES DE PTH**

En el riñón, la PTH estimula directamente la reabsorción de calcio, disminuye la reabsorción de fosfato, lo que causa un incremento en la excreción de fosfato y estimula la actividad de la hidroxilasa 1α, la enzima que participa en la formación de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. La regulación de la reabsorción del calcio por la PTH es mediada en los túbulos distales (figura 64-3). PTH estimula la inserción y abertura de los conductos apicales de calcio, lo que facilita la reabsorción de calcio como se menciona en el capítulo 48, disminuye la reabsorción renal (e intestinal) de fosfato al disminuir la expresión del cotransportador tipo II



**FIGURA 64-3 La parathormona (PTH) incrementa la reabsorción renal de calcio.** La reabsorción intracelular de calcio (Ca<sup>2+</sup>) en el túbulo distal es regulado por acción de PTH y 1,25(OH)<sub>2</sub>D. La PTH incrementa la inserción de conductos de calcio en la membrana apical y facilita la entrada de calcio. En el interior de la célula, el calcio se une a la calbindina-D<sub>28K</sub>, una proteína transportadora de calcio dependiente de vitamina D que facilita la difusión citosólica del calcio desde la porción apical hacia la porción basolateral. El calcio se transporta fuera de la célula a través de la membrana basolateral hacia el espacio intersticial lo que es mediado por un intercambiador de Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> y por Ca<sup>2+</sup>-ATPasa. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D contribuye al incremento de la reabsorción de calcio al estimular la síntesis de calbindina y la actividad de Ca<sup>2+</sup>-ATPasa. ATP, trifosfato de adenosina. (Modificada con autorización de Molina PE: *Endocrine Physiology*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2010.)



**FIGURA 64-4 La parathormona (PTH) disminuye la reabsorción renal de fosfato inorgánico (Pi).** La reabsorción renal de fosfato ocurre a través del cotransportador apical de sodio (Na<sup>+</sup>)/Pi. Se han identificado tres cotransportadores Na/Pi: tipos I, II y III. Los tipos I y II se ubican en la membrana apical. Los cotransportadores de tipo II se expresan en el túbulo proximal renal (tipo IIa) y en el intestino delgado (tipo IIb). Los cotransportadores de tipo IIa son los principales objetivos para la regulación por PTH y contribuyen a la mayor parte de reabsorción de Pi en el túbulo contorneado proximal (hasta 70%). La PTH estimula de manera aguda la internalización de los cotransportadores de tipo IIa, dirigiéndolos a los lisosomas para su destrucción, lo que ocasiona una disminución en la reabsorción de Pi, como se indica por la línea punteada. Los cotransportadores de tipo III con mayor probabilidad se ubican en la membrana basolateral y desempeñan una función general de “mantenimiento doméstico” para asegurar la entrada de suficiente Pi basolateral, si la entrada de Pi apical es insuficiente para satisfacer las necesidades de la célula. La salida basocelular, que es necesaria para completar la reabsorción transcelular de Pi, no está bien definida. Se han sugerido varias vías de transporte de Pi lo que incluye el cotransporte de Pi, el intercambio de aniones (A<sup>-</sup>) e incluso un conducto de Pi “inespecífico”. (Modificada con autorización de Molina PE: *Endocrine Physiology*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2010.)

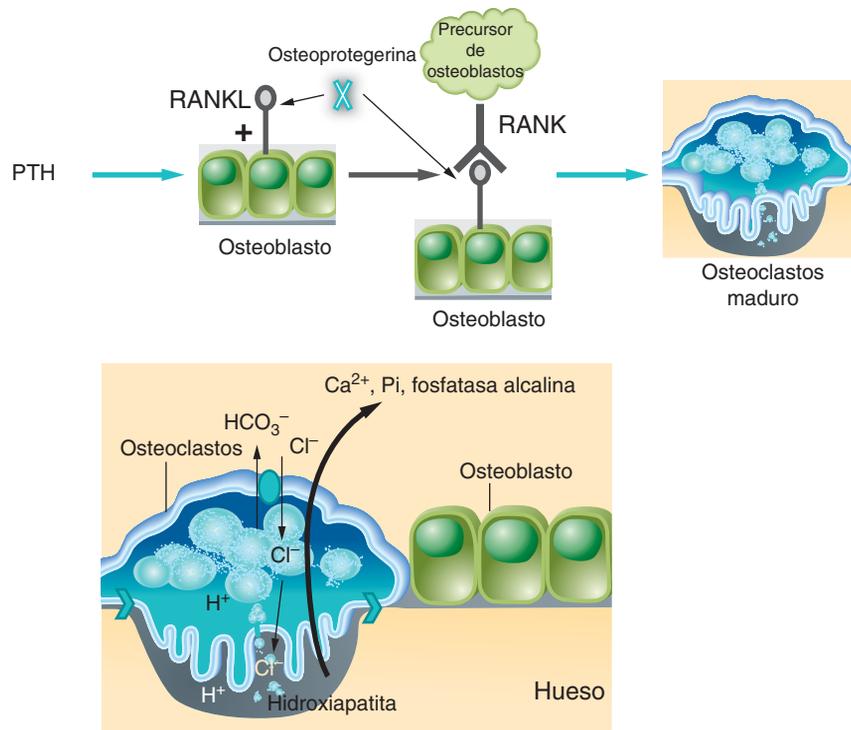
de Na<sup>+</sup>/fosfato al estimular la internalización mediante el recubrimiento de vesículas y la degradación lisosómica subsiguiente (figura 64-4). En el hueso, la PTH se une a los receptores que se encuentran en los osteoblastos, lo que estimula la actividad de varias proteínas entre las que se encuentran el **factor de diferenciación de los osteoclastos (ODF)**, también conocido como **receptor activador del ligando del factor nuclear  $\kappa\beta$  (RANKL)** o ligando de **osteoprotegerina** (figura 64-5). Además, la PTH estimula la expresión en los osteoblastos de los genes que participan en la degradación de la matriz extracelular y en la remodelación ósea (colagenasa-3), la producción de factores de crecimiento (factor I de crecimiento semejante a la insulina) y la estimulación y reclutamiento de osteoclastos (RANKL e interleucina 6).

## MOVILIZACIÓN DEL CALCIO ÓSEO POR ACCIÓN DE LA PTH

La fase inorgánica de la matriz ósea está compuesta principalmente por **hidroxiapatita**, que actúa como reservorio del calcio y de iones fosfato y desempeñan una función importante en la homeostasis de

estos minerales. La remodelación ósea implica la eliminación continua de hueso (resorción ósea) seguida de la síntesis de nueva matriz ósea y la mineralización subsiguiente (formación de hueso). La actividad osteoblástica inducida por PTH es mediada de manera indirecta a través de la activación de los osteoblastos. La reabsorción ósea por los osteoclastos incluye varias etapas, entre las que se encuentran el reclutamiento y diferenciación de los precursores de osteoclastos en osteoclastos mononucleares (preosteoclastos) y la fusión de preosteoclastos para formar osteoclastos multinucleados funcionales (figura 64-6). La estimulación de la PTH para que los osteoblastos sinteticen ODF (RANKL o ligando de osteoprotegerina) facilita el reclutamiento y la unión de precursores osteoclásticos que expresan receptores de ODF (RANK). Esta interacción inicia la diferenciación y activación de osteoclastos (figura 64-5 y 64-6). Otra proteína que participa en esta secuencia de eventos es la **osteoprotegerina**, un miembro de la superfamilia de receptores de TNF secretada por los osteoblastos. La osteoprotegerina actúa como agonista natural de RANKL, disminuyendo la interacción RANK-RANKL y como consecuencia, la resorción ósea.

La resorción osteoclástica del hueso implica la unión de los osteoclastos a la superficie ósea, generando un microambiente extra-



**FIGURA 64-5 Diferenciación de los osteoclastos mediada por PTH.** Panel superior: la PTH se une a PTHr1 en los osteoblastos y estimula la expresión del activador de receptores del ligando del factor nuclear  $\kappa\beta$  (RANKL) en la superficie celular. RANKL se une a RANK, una proteína de superficie celular en los precursores de osteoclastos. La unión de RANKL a RANK activa la transcripción génica de osteoclastos y la diferenciación en osteoclastos maduros, que se caracteriza por una membrana plegada bajo la cual ocurre la resorción ósea. Panel inferior: los osteoclastos se unen a la superficie ósea a través de integrinas  $\beta$  generando un microambiente extracelular aislado. Los iones hidrógeno generados atraviesan la membrana plasmática por acción de las  $H^+$ -ATPasas en la membrana plegada. La significación de este microambiente a un pH cercano a 4 favorece la disolución de la hidroxiapatita y proporciona condiciones óptimas para la acción de las proteasas lisosómicas, entre las que se encuentran las colagenasas y catepsinas. Los productos de la degradación ósea ( $Ca^{2+}$  ionizado, fosfato inorgánico [ $H_2PO_4^-$ ] y fosfatasa alcalina) sufren endocitosis por los osteoclastos y se transportan y liberan en la superficie de la célula en la que no ocurre la resorción. La osteoprotegerina es una proteína soluble secretada por los osteoblastos que actúa como ligando señuelo para RANKL, evitando la unión de RANKL a RANK, inhibiendo de esta forma el proceso de resorción ósea por los osteoclastos. Como consecuencia, hay disminución en la diferenciación de células precursoras en osteoclastos y disminución de la resorción ósea. La producción de osteoprotegerina se incrementa por acción de los estrógenos y disminuye por glucocorticoides y PTH.  $Cl^-$ , cloruro;  $HCO_3^-$ , bicarbonato;  $H^+$ , ion hidrógeno. (Modificada con autorización de Molina PE: *Endocrine Physiology*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2010.)

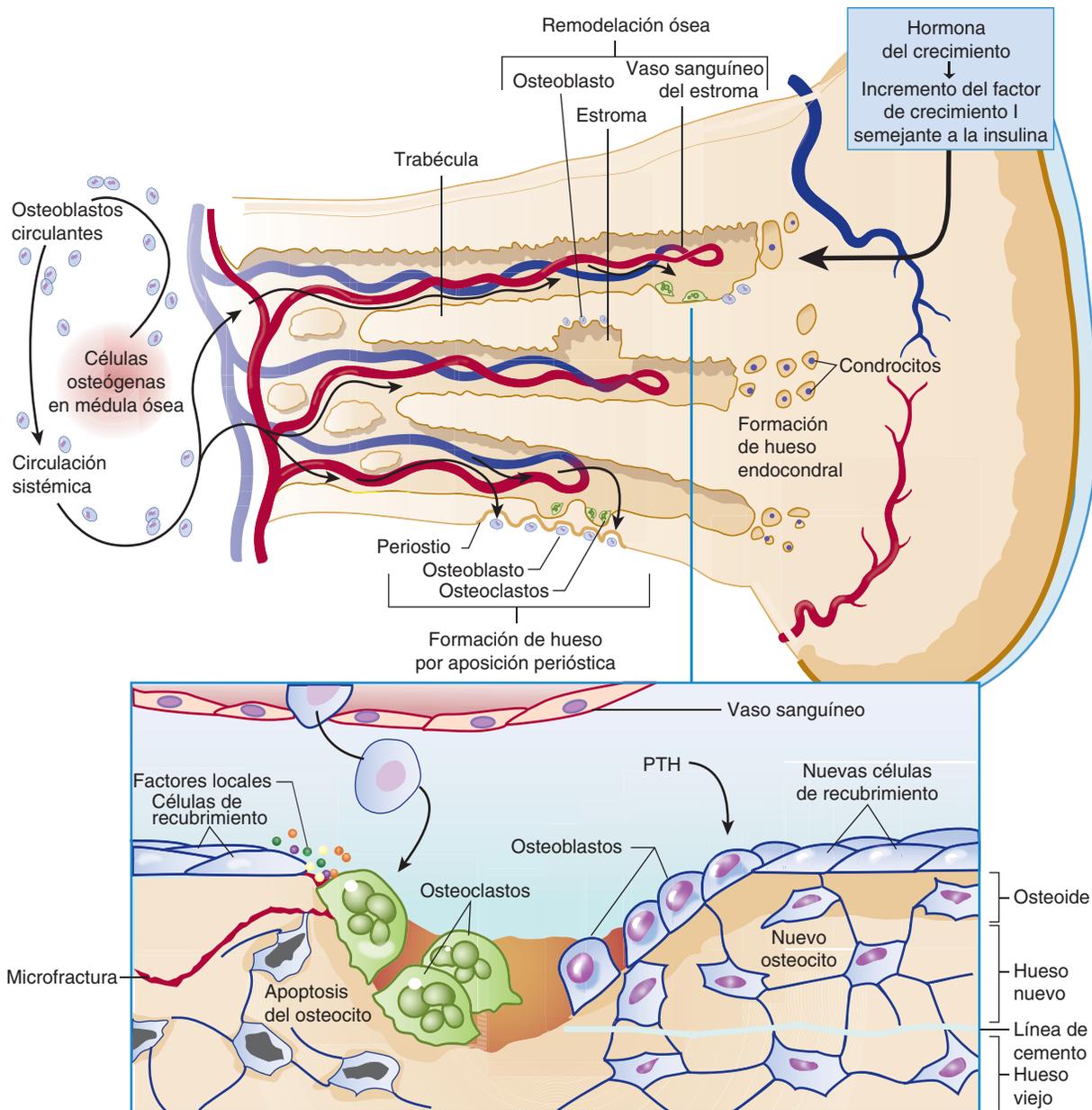
celular aislado entre los osteoclastos y la superficie ósea que actúa como lisosoma, en la cual ocurre la resorción ósea. Se liberan hacia la circulación el producto de la degradación ósea (lo que incluye calcio y fosfato) y las enzimas intracelulares como la **fosfatasa alcalina**.

## HOMEOSTASIS DEL CALCIO

El cuerpo humano contiene casi 1100 g de calcio, de los cuales casi 99% se deposita en los huesos y dientes. La pequeña cantidad que se encuentra en plasma se divide en tres fracciones: **calcio ionizado** (50%), calcio unido a proteínas (40%) y el calcio que forma complejos con citrato y fosfato, dando origen a complejos solubles (10%); las fracciones ionizada y en complejos de calcio (casi 60% del calcio plasmático total) pueden cruzar la membrana plasmática. La mayor parte del calcio unido a proteínas (80 a 90%) se une a la albúmina y esta interacción es sensible a los cambios en el pH sanguíneo. La **acidosis** disminuye la unión del calcio a proteínas e incrementa el calcio “libre” o ionizado en el plasma. La **alcalosis** incrementa la unión de calcio a las proteínas y disminuye el calcio ionizado en el

plasma. Una fracción pequeña de calcio unido a proteínas (10 a 20%) se une a las globulinas.

El calcio es un mensajero intracelular clave, un cofactor para varias enzimas y tiene diversas funciones extracelulares (p. ej., en la coagulación de la sangre, conservación de la integridad esquelética y modulación de la excitabilidad neuromuscular), por tanto, las concentraciones estables de calcio son fundamentales para una fisiología normal. Por ejemplo, los conductos de calcio controlados por voltaje dependen de la concentración de calcio extracelular. La disminución de las concentraciones plasmáticas de calcio (**hipocalcemia**) reduce el umbral de voltaje para el desencadenamiento del potencial de acción, dando origen a hiperexcitabilidad neuromuscular. Esto puede ocasionar calambres musculares o parestesias y adormecimiento de la punta de los dedos de las manos, de los pies y de la región peribucal. Desde el punto de vista clínico, puede demostrarse **irritabilidad neuromuscular** mediante la estimulación mecánica de los nervios hiperexcitables, lo que conduce a contracciones musculares de tipo tetánico que se hacen evidentes al buscar el **signo de Chvostek** (contracción ipsilateral de los músculos faciales desencadenada por el golpeteo de la piel sobre el nervio facial) o el **signo de**



**FIGURA 64-6** La remodelación ósea involucra la formación de hueso por los osteoblastos y la resorción ósea por los osteoclastos. La PTH estimula ambos aspectos del proceso. La hormona del crecimiento, actúa a través del factor de crecimiento semejante a la insulina, también estimula la formación de hueso en particular durante la fase de crecimiento lineal en niños. La remodelación ósea asegura la reparación del hueso y es necesaria para conservar la homeostasis del calcio. (Modificada con autorización de Molina PE: *Endocrine Physiology*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2010.)

**Trousseau** (espasmo del carpo inducido al elevar la presión en el interior de un manguito de presión arterial 20 mmHg por arriba de la presión sistólica del paciente por tres a cinco minutos).

### INTERACCIÓN DEL HUESO, RIÑÓN E INTESTINO EN LA CONSERVACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DEL CALCIO

Las concentraciones plasmáticas de calcio se regulan principalmente por las acciones de PTH y la 1,25(OH)<sub>2</sub>D en tres tejidos: hueso, riñón e intestino.

#### Hueso

El calcio en el hueso se distribuye en una porción rápidamente intercambiable y un almacenamiento estable. El calcio rápidamente intercambiable participa en la conservación de las concentraciones plasmáticas de calcio por el intercambio diario de casi 550 mg de calcio entre el hueso y el líquido extracelular, en tanto, la reserva de calcio estable participa en la remodelación ósea.

#### Riñón

En el riñón se reabsorbe prácticamente todo el calcio filtrado, del cual casi 40% se encuentra bajo regulación hormonal por PTH.

## Intestino

La disponibilidad de calcio dietético es un determinante decisivo de la homeostasis del calcio. El consumo dietético en promedio de calcio es de 1 000 mg por día, de los cuales sólo 30% se absorbe en el tubo digestivo. Este porcentaje de calcio dietético que se absorbe, se incrementa de manera significativa por acción de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .

## REGULACIÓN HORMONAL DE LA HOMEOSTASIS DEL CALCIO

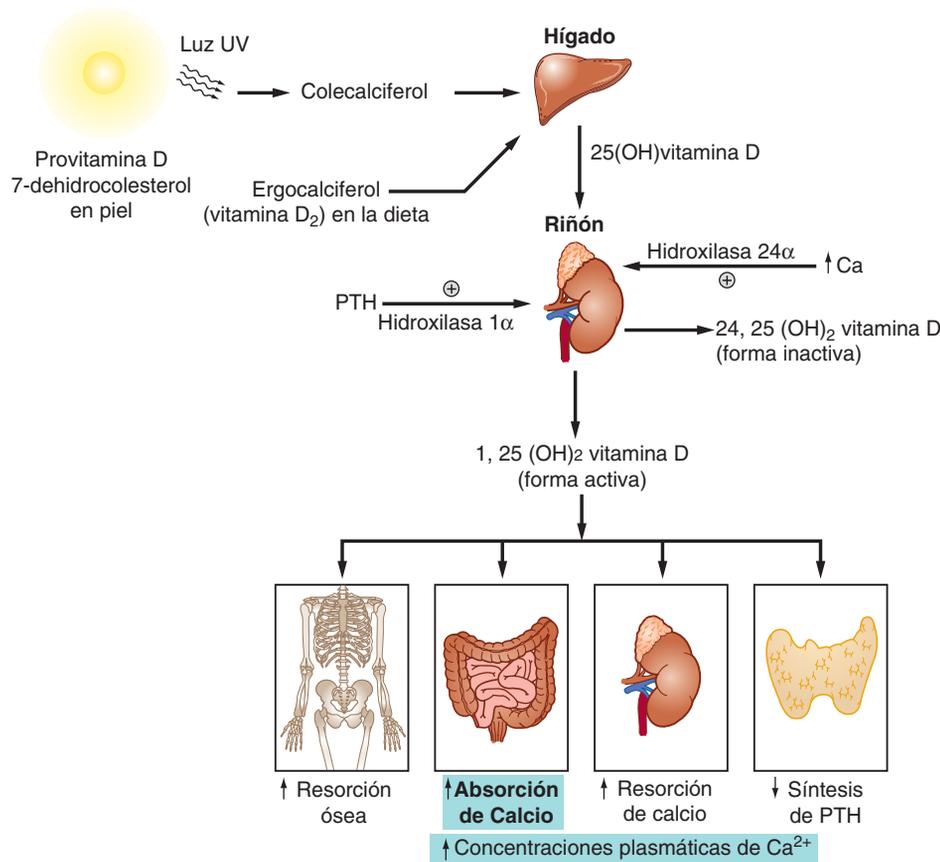
Una ligera disminución en la concentración de calcio ocasiona incremento en la liberación de PTH. En el hueso, la PTH incrementa la reabsorción y la liberación de calcio y fosfato hacia la circulación. En el riñón, la PTH favorece la reabsorción de calcio y la excreción de fosfato en la orina. Además, la PTH estimula la formación de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , la cual incrementa la absorción intestinal de calcio dietético y en menor grado, la reabsorción renal de calcio filtrado. En el hueso, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  incrementa el recambio óseo con el incremento resultante en la liberación de calcio hacia la circu-

lación. El incremento de las concentraciones de calcio disminuye la liberación de PTH de la glándula paratiroides, disminuye la activación de  $25(\text{OH})\text{D}$  en el riñón y estimula la liberación de calcitonina de las células parafoliculares de la glándula tiroides. Con concentraciones farmacológicas elevadas, la calcitonina puede inhibir la actividad de los osteoclastos e incrementar la excreción renal de calcio. En términos generales, la PTH y  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  son hormonas decisivas que actúan en conjunto para conservar las concentraciones plasmáticas de calcio en el intervalo normal.

## FUNCIÓN DE LA VITAMINA D EN LA HOMEOSTASIS DEL CALCIO

### Síntesis y activación de vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble sintetizada ya sea a partir de precursores dietéticos vegetales o animales o a través de la acción directa de la luz del sol sobre los precursores derivados del colesterol que se encuentran en la piel (figura 64-7). La vitamina D activa (*calcitriol*;  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) es el producto de dos hidroxilaciones consecuti-



**FIGURA 64-7** Metabolismo de la vitamina D y efectos fisiológicos en órganos efectores La provitamina D (7-dehidrocolesterol) en la piel se convierte a colecalciferol por acción de la luz ultravioleta (UV). El colecalciferol y ergocalciferol (de origen vegetal) son transportados al hígado, donde sufren un primer paso de bioactivación, la hidroxilación en el carbono 25, para obtener 25-hidroxivitamina D ( $25(\text{OH})\text{D}$ ), la principal forma circulante de vitamina D. El segundo paso de hidroxilación ocurre en el carbono 1 en el riñón y da origen a la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , que es activa desde el punto de vista hormonal. Este paso de activación, mediado por la hidroxilasa  $1\alpha$  se encuentra bajo regulación estrecha por la parathormona (PTH), las concentraciones de calcio y  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . La actividad de la hidroxilasa  $1\alpha$  es estimulada por PTH y se inhibe por las concentraciones de calcio y de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . La disminución en la actividad de la hidroxilasa  $1\alpha$  favorece la hidroxilación en el carbono 24 y la formación de una forma menos activa, la  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ . La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  incrementa la resorción ósea, incrementa la absorción de calcio del intestino (su principal efecto) incrementa la absorción renal de calcio y disminuye la producción de PTH por las glándulas paratiroides. El efecto general de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  es incrementar las concentraciones plasmáticas de calcio. (Modificada con autorización de Molina PE: *Endocrine Physiology*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2010.)

vas. La primera hidroxilación de los precursores **colecalfiferol** (D3, derivado de la piel o de la dieta) y el **ergocalciferol** (D2, derivado de la dieta) tiene lugar en el hígado. El colecalfiferol es producido en la piel por la acción de la radiación ultravioleta sobre el 7-dehidrocolesterol, un precursor inerte. La vitamina D circula hacia el hígado unido a la **proteína transportadora de vitamina D**. Los precursores sufren hidrólisis en el carbono 25 de la prehormona 25(OH)D, ésta es la principal forma circulante y de almacenamiento de vitamina D y circula unida a la proteína transportadora de vitamina D. En el riñón, sufre hidrólisis por acción de la hidroxilasa 1 $\alpha$  dando origen a 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Esta segunda hidroxilación es un proceso muy regulado que se incrementa por acción de la PTH y se encuentra bajo retroalimentación negativa por las concentraciones plasmáticas de calcio. Un incremento en las concentraciones plasmáticas de calcio inhibe la hidroxilación en el carbono 1 y favorece la hidroxilación en el carbono 24, lo que lleva a la síntesis de metabolitos inactivos de vitamina D (24,25(OH)<sub>2</sub>D).

### Efectos celulares de la vitamina D

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D media sus efectos a través de la unión a receptores de esteroides ubicados en el intestino, hueso, riñón y glándula paratiroidea, donde estimula la absorción intestinal de calcio, regula el intercambio óseo, incrementa la reabsorción renal de calcio y suprime la síntesis de PTH (figura 64-7).

### Concentraciones anormales de vitamina D

La vitamina D pertenece a la clase de vitaminas que son liposolubles (p. ej., A, D, E, K) y pueden almacenarse en los tejidos. Concentraciones extremadamente altas de vitamina D (**intoxicación por vitamina D**) puede llevar a problemas como **calcinosis** (calcificación de los tejidos blandos), depósito de calcio y fosfato en el riñón e incremento de las concentraciones plasmáticas de calcio, dando origen a **arritmias cardíacas**.

La deficiencia de vitamina D es extremadamente común y puede ser consecuencia del consumo dietético inadecuado, de mala absorción o de falta de luz solar, lo que ocasiona disminución en la conversión de los precursores inactivos a los sustratos utilizados en la

síntesis de 25(OH)D. La deficiencia de vitamina D puede ocasionar deformidades óseas (**raquitismo**) cuando ocurre en niños y disminución de la masa ósea (**osteomalacia**) en adultos. La deficiencia de vitamina D se asocia con debilidad, arqueamiento de los huesos que soportan peso, defectos dentales e hipocalcemia.

## PARTICIPACIÓN DE LA CALCITONINA EN LA HOMEOSTASIS DEL CALCIO

La calcitonina es una hormona peptídica de 32 aminoácidos producida en las células C o parafoliculares en la glándula tiroidea en respuesta a concentraciones plasmáticas superiores a 9 mg/dl. Los dos órganos efectores para los efectos fisiológicos de la calcitonina son el hueso y el riñón. La calcitonina inhibe la resorción ósea e incrementa la excreción urinaria de calcio. Los efectos celulares de la calcitonina son mediados a través de receptores acoplados a la proteína G que pertenecen a la misma familia de receptores que PTH, la superfamilia de receptores PTHrP. La calcitonina no parece ser decisiva para la regulación de la homeostasis del calcio en seres humanos; de hecho, la eliminación total de la tiroidea no produce alteraciones importantes en la homeostasis del calcio, sin embargo, la calcitonina se ha utilizado con fines terapéuticos para la prevención de la pérdida ósea y para el tratamiento a corto plazo de la hipercalcemia por cáncer.

## REGULADORES ADICIONALES DEL CALCIO Y DEL METABOLISMO ÓSEO

La PTH y la vitamina D desempeñan funciones importantes en la regulación del metabolismo óseo, sin embargo, hormonas adicionales participan en este proceso (cuadro 64-2). Los esteroides sexuales (andrógenos y estrógenos) disminuyen la resorción ósea a través de incremento en la síntesis de osteoprotegerina, proliferación de osteoblastos, expresión de colágena tipo I y fosfatasa alcalina, así como por la modulación de los efectos de la hormona del crecimiento, vitamina D, progesterona y PTH. La hormona del crecimiento y el factor I de crecimiento semejante a la insulina, estimulan la prolife-

**CUADRO 64-2 Factores que participan en la regulación del calcio y en el metabolismo óseo.**

Regulador	Acción
PTH	Incrementa la resorción ósea y el calcio plasmático
1,25(OH) <sub>2</sub> D	Incrementa la absorción intestinal de calcio, la resorción ósea y facilita la reabsorción renal de calcio
Calcitonina	Disminuye la resorción ósea y el calcio plasmático
Esteroides sexuales (andrógenos y estrógenos)	Incrementa la actividad de hidroxilasa 1 $\alpha$ Incrementa la síntesis de osteoprotegerina Disminución neta en la pérdida de hueso
Hormona de crecimiento y factor de crecimiento semejante a la insulina	Estimula la síntesis ósea y el crecimiento
Hormona tiroidea	Incrementa la resorción ósea
Prolactina	Incrementa la reabsorción renal de calcio y la actividad de la hidroxilasa 1 $\alpha$
Glucocorticoides	Incrementa la resorción ósea y disminuye la síntesis de hueso
Citocinas inflamatorias	Incremento de la resorción ósea

PTH, hormona paratiroidea.

ración y diferenciación de los osteoblastos, la síntesis de proteínas óseas, el crecimiento óseo y favorecen la síntesis de colágena tipo I. Es necesaria una función tiroidea normal para la remodelación ósea fisiológica; sin embargo, el exceso de hormona tiroidea ocasiona aumento de la resorción ósea. Los glucocorticoides incrementan la resorción ósea, disminuyen la síntesis ósea e inhiben la síntesis de osteoprotegerina, junto con la disminución en la masa ósea. Las citoquinas proinflamatorias son estimulantes más potentes de la resorción ósea *in vitro* que *in vivo*. La interacción general de estos diversos factores durante la salud y enfermedad desempeñan una función importante en la conservación de la masa ósea.

## REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO DE FOSFATO

El **fósforo** en la forma de fosfato constituye más de 50% de la masa mineral ósea en forma de fosfato de calcio y desempeña numerosas funciones vitales en la célula. La mayor parte de alimentos, ya sean vegetales o animales, contienen cantidades relativamente abundantes de fósforo. El esqueleto contiene 85% del fósforo corporal; el resto se distribuye en el líquido extracelular e intracelular, el fósforo extracelular total se encuentra en forma ionizada y en forma no ionizada (formas orgánica e inorgánica). La variante inorgánica puede encontrarse en forma ionizada o libre como fosfato (50%); en complejos con calcio,  $Mg^{2+}$  y  $Na^+$  (35%) o unida a proteínas (15%).

La homeostasis del fosfato se conserva por la absorción intestinal, la excreción renal y por el equilibrio del intercambio de fosfato en el interior y el exterior de las células, además de la regulación hormonal. La mayor parte de fosfato absorbido de la dieta sufre excreción urinaria. La concentración extracelular de fosfato es objeto de regulación estrecha principalmente a través de excreción urinaria; las alteraciones en la concentración de fosfato extracelular conducen a ajustes rápidos en la excreción renal de fosfato y en ajustes más lentos y menos regulados en la absorción intestinal. La excreción de fosfato a través de los riñones se estimula por acción de PTH (figura 64-4), y la  $1,25(OH)_2D$  estimula la absorción intestinal de fosfato al estimular el cotransporte de  $Na^+ - HPO_4^{2-}$  en el borde en cepillo de la membrana en la porción proximal del intestino. Así que, en resumen, la PTH favorece la excreción de fosfato, mientras que la  $1,25(OH)_2D$  y la insulina favorecen la reabsorción renal de fosfato y su absorción intestinal, la deficiencia de vitamina D ocasiona incremento de la excreción renal de fosfato y disminución del fosfato intestinal y absorción de calcio, lo que ocasiona una pérdida grave de calcio y fosfato del hueso, (el principal sitio en que se almacenan ambos minerales) por el incremento de la actividad de PTH, lo que produce pérdida mineral ósea y osteomalacia. En contraste con la **osteoporosis** inducida por deficiencia de calcio.

## REGULACIÓN HORMONAL DEL METABOLISMO ÓSEO

La remodelación ósea es consecuencia de interacciones de múltiples elementos, que incluyen osteoblastos, osteoclastos, hormonas, factores de crecimiento y citoquinas, dando origen a una conservación dinámica de la estructura ósea y a la conservación sistémica de la

homeostasis del calcio. En etapas tempranas de la vida, existe un delicado equilibrio entre la formación ósea por los osteoblastos y la resorción ósea por acción de los osteoclastos. Con el envejecimiento, el proceso de formación ósea acoplada con la resorción ósea (recambio) se ve afectado por la reducción en la diferenciación de osteoblastos, actividad, y la vida, que se incrementa aún más en los años perimenopáusicos por la privación hormonal (estrógenos y dehidroepiandrosterona) y por el incremento en la actividad de los osteoclastos.

La disminución en el consumo de calcio por debajo de la pérdida obligada de dicho mineral (a través de orina, heces y piel) moviliza el calcio del esqueleto para conservar las concentraciones de calcio ionizado en el líquido extracelular, dando origen a destrucción ósea. La deficiencia de vitamina D disminuye la concentración de calcio ionizado en el líquido extracelular (por la pérdida de la acción calcémica de la  $1,25(OH)_2D$  en el hueso), lo que da origen a la estimulación de la liberación de PTH (**hiperparatiroidismo secundario**) con incremento en la excreción de fosfato (**hipofosfatemia**) e incapacidad para mineralizar hueso nuevo conforme se forma. La deficiencia simple de calcio se asocia con incrementos compensadores en PTH y calcitriol, que en conjunto causan pérdida neta de hueso, mientras que la deficiencia verdadera de vitamina D reduce el contenido de mineral en los tejidos óseos, produciendo una composición ósea anormal, sin embargo, estas dos deficiencias nutricionales no pueden separarse por completo porque la mala absorción de calcio es la primera manifestación de deficiencia de vitamina D.

## INFANCIA-EDAD ADULTA

La masa ósea se incrementa a lo largo de la infancia y adolescencia. En las niñas, la tasa de incremento en la masa ósea disminuye después de la menarquia, mientras que en niños, el incremento de la masa ósea persiste hasta los 17 años de edad y tiene relación estrecha con la etapa puberal y el estado de los andrógenos. Para los 17 a 23 años de edad, la mayor parte de los individuos (de ambos sexos) casi han alcanzado la masa ósea máxima. Se logra el crecimiento óseo a través de la interacción entre los osteoblastos y osteoclastos, que trabajan en conjunto bajo la influencia de la tensión mecánica sobre el hueso por la fuerza que ejercen los músculos estriados durante el ejercicio. La disminución del esfuerzo mecánico (como el que se asocia con reposo prolongado en cama o inmovilización) conduce a pérdida ósea, mientras que el incremento de la fuerza mecánica (ejercicio con carga de peso) estimula la actividad osteoblástica en la formación ósea. La masa ósea máxima se logra en la tercera década de la vida y se conserva hasta la quinta década, cuando en varones y en mujeres inicia la pérdida ósea relacionada con la edad.

## EMBARAZO Y LACTANCIA

Las necesidades generales de calcio se incrementan de manera significativa durante el embarazo y la lactancia. La captación y liberación de calcio del esqueleto se incrementa durante el embarazo y la tasa de movilización de calcio continúa incrementándose durante los primeros meses de la lactancia, retornando a las tasas presentes antes del embarazo durante o después del destete. La absorción de calcio, la excreción urinaria de calcio y la reabsorción ósea son más elevadas durante el embarazo que antes del embarazo o después del parto.

**CUADRO 64-3 Mediciones utilizadas a menudo para la valoración clínica de anomalías en la función de la hormona paratiroidea o de la homeostasis del calcio.**

	Intervalo normal	Anomalía
Calcio plasmático	8.5–10.5 mg/dl	Incrementadas con el aumento de PTH, intoxicación por vitamina D y aumento de la resorción ósea.
Fosfato plasmático	3–4.5 mg/dl	Disminuido en casos de hiperparatiroidismo, deficiencia de vitamina D; incrementado en casos de insuficiencia renal, hipoparatiroidismo e intoxicación por vitamina D.
Concentraciones plasmáticas de PTH intacta	10–65 pg/ml	Incrementadas en hiperparatiroidismo; disminuidas en hipoparatiroidismo.
Fosfatasa alcalina	30–120 U/l	Concentraciones elevadas indican aumento de la actividad osteoblástica (incremento del recambio óseo).
Fosfatasa alcalina específica para hueso	17–48 U/l	Elevada en caso de recambio óseo; es un marcador útil de la formación activa de hueso.
Osteocalcina (intacta)	<1–23 ng/ml	Marcador del recambio óseo.

PTH, hormona paratiroidea.

## MENOPAUSIA

La pérdida aguda de hueso que acompaña a la menopausia afecta la mayor parte del esqueleto, pero en particular afecta el componente trabecular. Los cambios bioquímicos asociados incluyen incremento de la fracción de calcio plasmático en forma de complejos (bicarbonato), incremento en la fosfatasa alcalina plasmática y en la hidroxiprolina urinaria (que indican incremento de la resorción ósea después de un incremento compensador en la formación de hueso), incremento en la pérdida obligada de calcio en la orina y una disminución pequeña pero significativa en la absorción de calcio (cuadro 64-3). Estos cambios se aminoran por el tratamiento hormonal con estrógenos o con *moduladores selectivos de los receptores de estrógenos* (SERM), complementación con calcio, administración de diuréticos tiazídicos (que reduce la excreción de calcio) y restricción del consumo de sal, lo que reduce la pérdida obligada de calcio. En algunos casos de osteoporosis, la absorción de calcio es baja y puede suprimirse la elevada resorción ósea con el tratamiento con vitamina D que, a su vez, conduce a mejoría en la absorción de calcio. Este proceso de pérdida ósea es progresivo, iniciando alrededor de los 50 años de edad en varones y en la menopausia en mujeres. La pérdida ósea es más rápida en mujeres que en varones y afecta algunos huesos más que a otros; las consecuencias incluyen disminución de la densidad mineral ósea (BMD) e incremento en el riesgo de fracturas. La *deficiencia de estrógenos* es el principal factor patógeno en la pérdida de hueso relacionada con la *menopausia* y con el subsiguiente desarrollo de *osteoporosis posmenopáusica*. En varones, la pérdida de hueso no se relaciona con incremento en los marcadores de resorción ósea, en su lugar, la pérdida de hueso está relacionada con disminución de la función gonadal relacionada con la edad así como, a la disminución en la formación de hueso, y no tanto por un incremento en la resorción ósea.

## Densidad ósea

La densidad ósea determina el grado de osteoporosis y el riesgo de fracturas. Los principales determinantes de la densidad ósea máxima son factores genéticos, el consumo de calcio y el ejercicio. La prueba más común para medir la densidad ósea es la *absorciometría con rayos X de energía dual* (DEXA). Métodos adicionales incluyen la tomografía computada, técnicas radiológicas (morfometría o densitometría) o la biopsia ósea. La DEXA utiliza rayos X para medir la

densidad ósea y proporciona dos mediciones de la densidad de hueso: la *calificación T* y la *calificación Z*. La primera compara la densidad ósea de la persona con la densidad ósea promedio de adultos jóvenes sanos del mismo sexo al momento que se alcanza la densidad ósea máxima. La calificación Z compara la densidad ósea de la persona con la de personas de la misma edad, género y peso y es de menos utilidad para hacer pronósticos sobre el riesgo de fractura o para la toma de decisiones con respecto al tratamiento.

## Prevención de la osteoporosis

Los principales métodos actuales incluyen:

- **Tratamiento de sustitución con estrógenos:** los estrógenos disminuyen la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas al inhibir la resorción ósea, produciendo un incremento de 5 a 10% en la BMD a lo largo de uno a tres años. Los complementos de calcio incrementan los efectos de los estrógenos en la BMD.
- **Bifosfonatos:** los bifosfonatos tienen una fuerte afinidad por la apatita ósea y son inhibidores potentes de la resorción ósea. Estos fármacos reducen el reclutamiento y la actividad de los osteoclastos e incrementan su apoptosis.
- **Calcitonina:** la calcitonina reduce la resorción ósea por inhibición directa de la actividad de los osteoclastos. La calcitonina intranasal produce efectos significativos en la BMD. Esta hormona es menos eficaz en la prevención de pérdida de hueso cortical que en la pérdida de hueso esponjoso en mujeres posmenopáusicas.
- **PTH:** la administración intermitente de PTH recombinante humana restablece la fuerza ósea al estimular la nueva formación de hueso en las superficies óseas periósticas (externas) y endósticas (internas), produciendo engrosamiento de la corteza y del esqueleto trabecular existente y tal vez al incrementar el número de trabéculas y su conectividad.
- **SERM:** los SERM son compuestos que ejercen sus efectos estrogénicos en tejidos específicos y tienen efectos antiestrogénicos en otros. El raloxifeno es un inhibidor competitivo de la acción de los estrógenos en la mama y en el endometrio y actúa como agonista de estrógenos en el hueso y en el metabolismo de lípidos. En las mujeres en etapas iniciales de la posmenopausia el raloxifeno evita la pérdida ósea posmenopáusica en todos los sitios del esqueleto, reduce los marcadores de recambio óseo a concentraciones premenopáusicas y reduce la concentración sérica de

colesterol y reduce la fracción de lipoproteínas de baja densidad sin estimular el endometrio.

- **Análogos de la vitamina D:** los análogos de la vitamina D inducen un incremento pequeño en la BMD que parece limitarse a la columna vertebral.
- **Ejercicio:** la actividad física en etapas tempranas de la vida contribuye a una elevada masa ósea máxima. Caminar, el entrenamiento con pesas y los ejercicios de alto impacto inducen un incremento pequeño (1 a 2%) en la BMD en algunos sitios del esqueleto. Estos efectos desaparecen si se interrumpe el programa de ejercicios. Los ejercicios con carga de peso son más eficaces para incrementar la masa ósea que otros tipos de ejercicio.

## ENFERMEDADES DE PRODUCCIÓN DE PTH

### HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

La producción excesiva de PTH a menudo es consecuencia de hiperplasia, adenoma o carcinoma de la glándula paratiroides. Las manifestaciones incluyen incremento de las concentraciones de PTH, aumento de las concentraciones plasmáticas de calcio (*hipercalcemia*), aumento de la excreción de calcio en orina (*hipercalciuria*) con aumento en la frecuencia de la formación de cálculos renales (*urolitiasis*) así como disminución de las concentraciones plasmáticas de fosfato por un gran incremento en su excreción urinaria. El incremento de PTH ocasiona aumento de la resorción ósea e incrementa aún más las concentraciones de calcio extracelular, lo que conduce a aumento en la carga de calcio filtrado en el riñón, que excede la capacidad de transporte de reabsorción, como se revisa en el capítulo 48.

### HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

El hiperparatiroidismo secundario y la hiperplasia de las glándulas paratiroides son complicaciones que ocurren en pacientes con *insuficiencia renal crónica*. En etapas tempranas de la insuficiencia renal, la reducción en las concentraciones plasmáticas de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  y la disminución moderada en el calcio ionizado contribuyen a incrementar la síntesis y secreción de PTH. Conforme progresa la enfermedad renal, se reduce la expresión de receptores paratiroides para vitamina D y calcio, lo que hace a la glándula paratiroides más resistente a los efectos de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  y a la retroalimentación negativa de la liberación de PTH. Así, para cualquier incremento en las concentraciones plasmáticas de calcio, la inhibición de la secreción de PTH es menos eficiente. Como consecuencia, para cualquier concentración plasmática particular de calcio, se incrementa la secreción de PTH, lo que ocasiona una modificación en el punto de ajuste de PTH con base en las concentraciones de calcio, lo que da origen a un hiperparatiroidismo secundario. La hiperfosfatemia independiente de las concentraciones de calcio y de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  incrementan aún más la *hiperplasia de las glándulas paratiroides inducida por uremia* y la síntesis y secreción de PTH, esta última por mecanismos postranscripcionales.

### HIPOPARATIROIDISMO

El *hipoparatiroidismo* es consecuencia de la alteración en la producción de PTH que puede relacionarse con otros trastornos endo-

crinos y con neoplasias, o bien, puede ser consecuencia de la ablación quirúrgica de las glándulas paratiroides. Por su importante función en la regulación aguda de las concentraciones plasmáticas de calcio, la manifestación temprana de la ablación quirúrgica de las glándulas paratiroides es la *tetania hipocalcémica*. El signo clásico se conoce como signo de Chvostek que consiste en espasmo o contracción de los músculos faciales en respuesta a la percusión del nervio facial en un punto anterior al pabellón auricular y por arriba del hueso cigomático.

## SEUDOHIPOPARATIROIDISMO

El *seudohipoparatiroidismo* (resistencia a PTH) es consecuencia de disminución de la respuesta a la PTH por defectos congénitos en la proteína G relacionada con PTHR1.

## CORRELACIÓN CLÍNICA

Una paciente postmenopáusica es enviada por hipercalcemia asintomática y antecedente de episodios repetidos de *urolitiasis* (cálculos renales). Los exámenes de laboratorio revelan incremento de PTH en sangre, de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  y de los marcadores de resorción ósea, la ecografía del cuello reveló una tumoración por debajo del lóbulo derecho de la glándula tiroides. Se realizó intervención quirúrgica; y el estudio histopatológico de la glándula extirpada confirmó el diagnóstico de *adenoma paratiroides*.

Los adenomas paratiroides causan la mayor parte de los casos de hiperparatiroidismo primario (90%). La liberación excesiva de PTH ocasiona incremento de la resorción ósea, incremento de la hidroxilación de  $25(\text{OH})\text{D}$  e incremento de la absorción intestinal de calcio. La urolitiasis es consecuencia del incremento en las concentraciones de calcio en el filtrado glomerular. El incremento de la resorción ósea lleva a incremento en la liberación de proteínas óseas que son marcadores de la resorción ósea, como osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea. Con la medición de las concentraciones plasmáticas de calcio total durante las pruebas de laboratorio habituales, la hipercalcemia, en ausencia de manifestaciones clínicas, es una presentación más frecuente hoy en día en estos adenomas.

## RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La PTH se encuentra bajo retroalimentación negativa por el calcio y la vitamina D.
- Los principales efectos fisiológicos de la PTH son mediados por la PTHR1 expresada en el hueso y en los riñones.
- La PTHR1 se une a PTH y PTHrP, el péptido que causa la elevación fisiopatológica del calcio plasmático en algunos cánceres.
- En el riñón, la PTH incrementa la reabsorción renal de calcio, incrementa la actividad de la hidroxilasa  $1\alpha$  (que media el paso de activación final en la síntesis de vitamina D) y disminuye la reabsorción de fosfato.
- En el hueso, la PTH incrementa la resorción ósea mediada por osteoclastos de manera indirecta a través de la estimulación de la actividad osteoblástica.

- La calcitonina disminuye la resorción ósea y reduce las concentraciones plasmáticas de calcio.
- La síntesis de la forma activa de vitamina D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ; calcitriol) implica la hidroxilación en el hígado (carbono en posición 25) y en el riñón (carbono en posición 1).
- La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  incrementa la resorción ósea, la reabsorción renal de calcio y la absorción intestinal de calcio.
- Las concentraciones plasmáticas de calcio son sometidas a regulación estrecha a través de los efectos en el hueso mediados por la hormona.
- La densidad mineral ósea y la masa ósea se encuentran bajo control hormonal y nutricional.
- El fosfato es regulado principalmente a través de sus efectos sobre la excreción renal.

## PREGUNTAS DE ESTUDIO

1. Un varón de 43 años es hospitalizado en la sala de urgencias por dolor intenso en el flanco izquierdo que se irradia hacia la región inguinal. El dolor es intermitente e inició después de correr un maratón en un día cálido de verano. Se obtuvo una muestra de orina y se detectó sangre en la orina. El paciente recibió hidratación y se realizaron estudios diagnósticos adicionales. Las cifras de laboratorio mostraron un incremento de las concentraciones plasmáticas de calcio de 12 mg/100 ml e incremento de las cifras de PTH plasmática intacta de 130 pg/ml. ¿Cuál de los siguientes datos sería de esperarse en este paciente?
  - A) incremento del fosfato plasmático
  - B) incremento de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina
  - C) incremento de la pérdida intestinal de calcio
  - D) disminución de la excreción de calcio urinario
2. En el paciente antes descrito, el mecanismo subyacente de la anomalía observada es:
  - A) incremento en la liberación de calcitonina.
  - B) disminución en la actividad de la 25-hidroxilasa hepática.
  - C) incremento de la apoptosis de osteoclastos.
  - D) incremento de la resorción ósea.
3. Una mujer de 73 años de edad fue hospitalizada después de un episodio de vómito intenso y debilidad generalizada. Los exámenes iniciales de laboratorio revelaron incremento en las concentraciones plasmáticas de calcio. El médico tratante comentó que la paciente tenía cáncer mamario y que la gammagrafía ósea mostraba metástasis a hueso. ¿Cuál de los siguientes exámenes de laboratorio en sangre serían compatibles con estas manifestaciones clínicas?
  - A) bajas concentraciones de PTH y fosfato, y concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina
  - B) altas concentraciones de PTH y fosfato, y bajas concentraciones de fosfatasa alcalina
  - C) bajas concentraciones de PTH y fosfato, y bajas concentraciones de fosfatasa alcalina
  - D) bajas concentraciones de PTH y fosfato, con fosfatasa alcalina normal
4. ¿Cuál es la causa más probable de hipercalcemia en la paciente descrita en la pregunta 3?
  - A) incremento en la producción de PTH
  - B) incremento de la capacidad de respuesta al receptor 1 de PTH
  - C) incremento en la producción de PTHrP
  - D) incremento en la liberación de calcitonina
5. La hiperventilación por lo general ocasiona calambres musculares (contracciones tetánicas). ¿Cuál es el concepto fisiológico que explica lo que ocurre en esta situación?
  - A) hipercalcemia secundaria a resorción ósea mediada por PTH
  - B) incremento en la disociación de calcio unido a proteínas
  - C) disminución de las concentraciones plasmáticas de calcio ionizado
  - D) incremento en la excreción renal de calcio