

Farmacología del calcio y del fósforo, y de su regulación

J. González Macías y J. Flórez

I. CALCIO

1. El calcio en el organismo

El calcio y el fósforo comparten el privilegio de ser, por una parte, constituyentes esenciales del esqueleto y, por la otra, elementos que protagonizan funciones esenciales de la vida de todas las células del organismo. Como constituyentes del esqueleto, forman un compartimiento de gran extensión y peso: el 98 % de 1-1,5 kg del calcio total del organismo y el 85 % de 1 kg de fósforo se encuentran en el hueso en forma de cristales parecidos a la hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Si se consideran la cantidad total existente en el hueso y la función estructural que el propio hueso cumple en el organismo, se comprende la importancia que debe tener para él asegurar su suministro y evitar su desgaste, pero como estructura viva que es, el hueso está en constante recambio de sus componentes.

Junto a esta masa de elevada magnitud y de constante recambio, y que como tal exige permanente inversión, se encuentra la otra fracción de calcio y fósforo que participa en delicadas funciones de la vida celular; es decir, se trata de una fracción pequeña si se la compara con la ósea, pero que, sin embargo, adquiere máxima importancia por las funciones vitales que controla. En efecto, el calcio iónico (Ca^{2+}), como se ha mencionado en muchos capítulos de esta obra, regula la transmisión nerviosa, tanto en lo que es liberación de transmisores como en las variaciones del potencial, interviene en la contracción de las fibras musculares lisas o estriadas, regula el movimiento de organelas intracelulares, participa en fenómenos de liberación de mediadores, en la coagulación y, como segundo mensajero, en la activación de múltiples reacciones enzimáticas (v. cap. 3, II, 2.2.). Igualmente el fósforo, mediante su incorporación como fosfatos, participa en elementos de trascendental importancia: ácidos nucleicos, proteínas estructurales y enzimáticas, nucleótidos cíclicos y elementos que almacenan energía.

2. Mecanismos de regulación homeostática

Este planteamiento exige un delicado y, al mismo tiempo, riguroso mecanismo de regulación que asegure,

por una parte, el aporte cuantitativo suficiente para alimentar una estructura tan extensa como es la ósea y, por la otra, la homeostasia que garantice la estabilidad de las concentraciones de ambos iones en el líquido extracelular, así como su perfecto intercambio con la fracción intracelular a través de los canales y de las bombas iónicas correspondientes.

Para ello, el mecanismo de regulación dispone de tres hormonas fundamentales y de otras que intervienen de forma más secundaria. Las fundamentales son la **hormona paratiroidea** o parathormona (PTH), los metabolitos activos de la **vitamina D₃**, principalmente, aunque no exclusivamente, el $1\alpha,25$ -dihidroxicolecalciferol [$1,25(OH)_2D_3$] o calcitriol y la **calcitonina**. Las hormonas secundarias son los glucocorticoides, la tiroxina, los estrógenos y los andrógenos, y la hormona del crecimiento.

El nivel de calcio regula directamente la velocidad de secreción de PTH y calcitonina e, indirectamente, la biosíntesis de $1,25(OH)_2D_3$ (fig. 57-1). A su vez, la PTH y el $1,25(OH)_2D_3$ tienden a aumentar la calcemia y la calcitonina a disminuirla. La PTH actúa estimulando los osteoclastos y la calcitonina, inhibiéndolos. La actuación de esta última es directa, ya que los osteoclastos poseen receptores para ella; la de la PTH se considera indirecta, ya que no parece que los osteoclastos presenten receptores para ella, y es probable que, paradójicamente, tenga lugar a través de los osteoblastos, que sí los poseen. Existe además la idea de que el tejido óseo está separado del medio interno por una capa de células de estirpe osteoblástica, creyéndose que la actuación de la PTH sobre dichas células facilitarían el bombeo de calcio hacia el medio interno. De hecho, actúa así en el túbulo renal distal, facilitando la reabsorción de calcio. El $1,25(OH)_2D_3$ favorece la absorción intestinal de calcio. El calcio en el plasma está mantenido a una concentración constante de 5 mEq/l (2,5 mM o 10 mg/100 ml). La PTH además facilita la eliminación renal de fosfato, disminuyendo su concentración en plasma. Ello tiene gran importancia funcional, ya que por sus otras acciones favorece la llegada de fosfato a la sangre [la destrucción de hueso por los osteoclastos representa no sólo la liberación de calcio, sino también la de fosfato, y el $1,25(OH)_2D_3$ no sólo aumenta la absorción intestinal de calcio, sino también la de fosfato]. De no existir un efecto fosfatúrico concomitante,

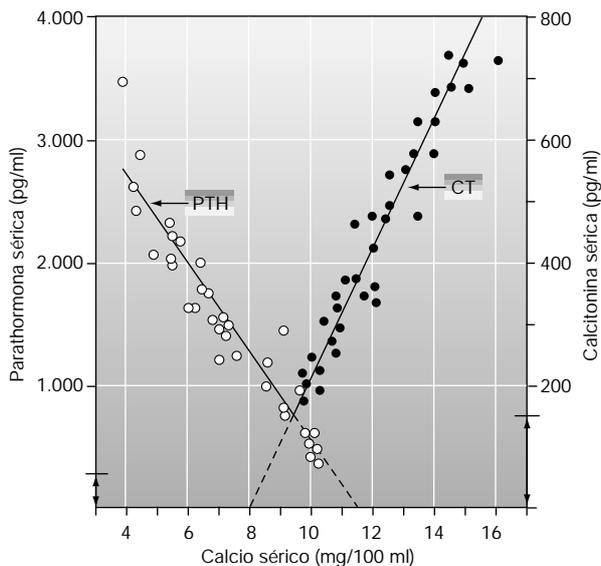


Fig. 57-1. Influencia del calcio plasmático total sobre la secreción de parathormona (PTH) y calcitonina (CT).

el exceso de fosfato plasmático precipitaría el calcio en los tejidos, quedando bloqueado el efecto hipercalcemiante. La reducción del fosfato plasmático permite la existencia de más calcio en sangre e inhibe el depósito de la sal en el hueso.

3. Cinética del calcio y del fósforo

El calcio y el fósforo penetran en el organismo a partir de la dieta, por el tubo digestivo; se absorbe alrededor del 30 % del calcio y el 70-90 % del fósforo presentes en la dieta. El calcio lo hace en el duodeno y el yeyuno, mediante un sistema especial de transporte que requiere la acción facilitadora de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (v. III, 2.1), y el fósforo en el yeyuno, también por transporte especial dependiente del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. La absorción del calcio puede ser interferida por diversas sustancias que forman complejos insolubles (oxalatos, fitatos, fosfatos y ácidos grasos —con los que forma jabones—). Los glucocorticoides al parecer la inhiben, aunque el mecanismo no está aclarado. La absorción del fósforo es bloqueada por sustancias que forman sales: el aluminio y el propio calcio. Procesos patológicos digestivos (resecciones quirúrgicas y cuadros de malabsorción) interfieren también, con mayor o menor intensidad, en la absorción de estos iones.

La eliminación es por el riñón y, en condiciones normales, equilibra la absorción. Se realiza por filtración, pero el 95 % del calcio filtrado y el 85 % del fósforo son reabsorbidos en el túbulo. Dos tercios del calcio filtrado lo hacen en el túbulo contorneado proximal, el 20-25 % en el asa de Henle y el 10 % en el túbulo distal. También el fósforo es reabsorbido principalmente en el túbulo proximal y, en menor grado, en el asa de Henle, el túbulo distal y el tubo colector. Como ya se ha dicho, la excreción

renal de calcio y fósforo está regulada fundamentalmente por la PTH. De manera más discutible, puede estarlo por el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

La insuficiencia renal altera profundamente el proceso de eliminación, con importantes repercusiones sobre el metabolismo óseo. Los diuréticos modifican la eliminación de calcio; las tiazidas favorecen la reabsorción de calcio, mientras que los diuréticos del asa estimulan su eliminación (v. cap. 47).

4. Preparados farmacéuticos de calcio y modo de utilización

Suele insistirse en que la forma más aconsejable de aportar calcio al organismo es a través de la dieta. Algunos autores arguyen que el calcio se absorbe con más facilidad cuando están simultáneamente presentes en el organismo determinados componentes de los alimentos (lactosa, glucosa, galactosa, etc.), mientras que otros consideran que, aunque la absorción es similar, su administración con la dieta permite que la ingesta de calcio se acompañe de la de otros nutrientes. Cuando el calcio no se administra en forma de alimento sino de suplemento farmacológico, se recurre a diversas sales.

a) Por vía oral: **ascorbato, carbonato, cloruro, fosfato, lactato, piroglutamato, glubionato, gluconato, glucoheptonato y lactogluconato.** Preparados más complejos, como hueso de animales o conchas de ostra pulverizados, no son aconsejables para evitar la existencia de contaminantes tóxicos.

b) Por vía IV: **cloruro, glubionato y piroglutamato.**

Dentro de las distintas sales es discutible la preferencia por una u otra en virtud de diversos aspectos. Uno de ellos es la facilidad de absorción de la sal. La de citrato es superior a la de otras sales (tabla 57-1). Otro aspecto se refiere a la cantidad de sal que está constituida por calcio: el carbonato es la más rica (tabla 57-1). En cuanto al pH gástrico, es necesario que sea ácido para que el carbonato cálcico se absorba adecuadamente (hecho teóricamente importante por la tendencia a la hipoclorhidria de los ancianos). Disminuye el riesgo de litiasis renal cálcica, potencialmente aumentado al administrar calcio, si se emplean sales de citrato ya que su presencia en orina disminuye el desarrollo de cálculos, pero en la práctica todos estos factores al parecer carecen de interés ya que las diferencias son escasas y, en cierto modo, tienden a neutralizarse. Por ejemplo, el citrato se absorbe mejor que el carbonato, pero las sales de carbonato contienen más calcio; además, en general las sales con mayor contenido son más caras, por lo que no hay ventajas eco-

Tabla 57-1. Contenido de calcio en diversas sales y preparados

	Absorción fraccional	Contenido de calcio (mg/g)
Carbonato	27	400
Fosfato tricálcico	25	390
Citrato, malato	35	210
Gluconato	28	90
Lactato	—	180
Leche	29	—

nómicas convincentes. La dificultad en la absorción de carbonato cálcico en los casos de disminución de acidez gástrica queda compensada si el calcio —como se recomienda— se ingiere con la comida. El efecto beneficioso del citrato sobre la litogénesis tendría únicamente sentido en los individuos propensos a la litiasis, que en cualquier caso es preferible que no reciban calcio, si bien no está claro el papel litogénico de la ingesta de calcio.

Se debe tener en cuenta la formulación de la sal de calcio ya que algunos preparados —habitualmente de elaboración más barata— se disuelven con enorme dificultad. Debe, por lo tanto, cuidarse que se trate de preparados claramente solubles como son, por ejemplo, los masticables y los efervescentes.

La cantidad de calcio que se absorbe tras la administración de una determinada sal depende de la cantidad ingerida. Con cantidades pequeñas, la absorción es buena, pero en cantidad próxima a los 500 mg se saturan los mecanismos de transporte activo y la absorción disminuye notablemente, de ahí que los suplementos de calcio deban administrarse en dosis no superiores a los 500 mg, que es la cantidad que aportan por unidad la mayoría de los preparados comerciales. De administrar una vez al día, es preferible que sea por la noche, pues se ha propuesto, aunque no se ha demostrado, que la disminución del pico nocturno que presenta la PTH permite una mejor conservación del hueso. Dado que, además, debe ingerirse con alimentos, es recomendable la administración con la cena; y si se administran dos dosis diarias, la otra habrá de darse con la comida.

En las dosis recomendadas, el calcio oral tiene pocos efectos secundarios: puede producir estreñimiento o flatulencia. En las personas con hipercalciuria (al menos en la forma hiperabsortiva) en teoría puede favorecer la formación de cálculos. El carbonato cálcico, como potente alcalino que es, puede determinar fenómenos de hiperacidez gástrica de rebote cuando se administra en ayunas, lo que no es aconsejable en cualquier caso.

Por vía IV se utilizan el glubionato, el piroglutamato y el cloruro. Su utilización es indispensable en las urgencias hipocalcémicas, pero deben administrarse lentamente y bajo control ECG porque pueden producir arritmias cardíacas; deberá evitarse que el intervalo QT se acorte excesivamente.

5. Aplicaciones terapéuticas

a) *Hipocalcemia*. Sus principales causas son el hipoparatiroidismo y la osteomalacia por falta de vitamina D, con frecuencia debida a malabsorción intestinal. La insuficiencia renal es una causa especial de hipocalcemia, vinculada a la síntesis defectuosa del metabolismo activo de la vitamina D.

La hipocalcemia grave requiere la infusión lenta de calcio IV: 180 mg de calcio disueltos en 100 ml de suero glucosado infundidos en 10 min; si es preciso, se mantiene una infusión a razón de 45 mg de calcio/hora. En las hipocalcemias menos graves se recurre a las formas orales

(500-1.000 mg/6-8 horas) junto con vitamina D o alguno de sus metabolitos para facilitar su absorción.

b) *Osteoporosis*. Es una enfermedad caracterizada por pérdida de hueso hasta un punto en que se hace difícil el mantenimiento de la integridad del esqueleto. La utilidad del calcio en su tratamiento ha sido muy debatida. Actualmente se piensa que es útil si bien su importancia es menor que la de otros fármacos a los que, por lo tanto, no puede sustituir; no obstante, como su déficit estimularía la secreción de PTH y ello perjudicaría al esqueleto, debe asegurarse, en todo enfermo osteoporótico, un buen aporte de calcio. Debido a esta acción anti-PTH es incluido entre los denominados *fármacos antirresortivos*, junto a los estrógenos, difosfonatos y calcitonina.

La acción de los fármacos antirresortivos se basa en el mecanismo de remodelación ósea. El esqueleto se renueva continuamente bajo la actividad equilibrada de grupos de osteoclastos y osteoblastos que conforman las *unidades de remodelación*, las cuales, en lugares bien definidos y de dimensiones microscópicas, primero destruyen (osteoclastos) y después forman (osteoblastos) pequeñas porciones de hueso. Cuando el número de unidades aumenta, el hueso se renueva más deprisa (estado de «alto recambio»). A partir de la edad media de la vida, en cada unidad se establece un pequeño equilibrio negativo, responsable de la pérdida de masa ósea que tiene lugar con la edad. Si en esta situación de equilibrio negativo aumenta el número de unidades, las pérdidas se aceleran. Este hecho constituye la base de la osteoporosis; por ello, su tratamiento consiste en disminuir el número de unidades activas, es decir, el recambio. Puesto que lo que pone en marcha las unidades de remodelación es la activación de los osteoclastos y, por lo tanto, la resorción, el tratamiento de la osteoporosis consiste en administrar fármacos que inhiban los osteoclastos: son antirresortivos. Ello conlleva una disminución del número de unidades de remodelación que deben verse como unidades de pérdida ósea.

La acción antirresortiva del calcio no es directa sino mediante la inhibición de la secreción de PTH. Su efecto es modesto, el cual, por razones poco claras, se aprecia más en el hueso cortical que en el trabecular. En todas las formas de osteoporosis es útil asegurar un aporte de 1.500 mg/día de calcio, a poder ser 1.000 mg con la dieta y 500 mg como suplemento medicamentoso con la cena; y si con la dieta no se aseguran más de 500 mg, se administrará un segundo suplemento con la comida.

De todos modos, el calcio solo resulta insuficiente. Si el paciente (en general, mujer) presenta aplastamientos vertebrales, que se deben a fracaso del hueso trabecular y se tienden a calificar como osteoporosis de tipo I, deben administrarse estrógenos o, en su defecto (paciente varón, rechazo del producto o tratamientos estrogénicos previos prolongados que hacen temer el desarrollo de cáncer mamario), se administrarán difosfonatos o calcitonina. Si presenta fractura de cadera, donde interviene principalmente la disminución de hueso cortical y se tiende a calificar como osteoporosis de tipo II, probablemente baste añadir vitamina D. En el tratamiento de la osteoporosis de tipo I cabe considerar también el calcitriol y el flúor, aunque están en fase investigación al igual que los fármacos «moduladores de los receptores de estrógenos».

c) *Osteodistrofia renal*. Véase III, 5, b.

II. PARATHORMONA

1. Origen y características químicas

La PTH es un polipéptido de 84 aminoácidos y peso molecular de 9.500. Proviene de un precursor producido por el gen específico de la célula paratiroidea, denominada hormona preproparatiroidea de 113 aminoácidos, que posteriormente, en la cisterna del retículo endoplásmico, pierde 23 aminoácidos y se convierte en la prohormona de 90 aminoácidos. Finalmente, en el aparato de Golgi pierde 6 más de la terminación ácida. Toda la información estructural necesaria para la actividad biológica se encuentra en los primeros 34 aminoácidos del extremo amino.

El estímulo específico de su secreción es la reducción de calcio iónico del plasma (fig. 57-1). La PTH actúa para restaurar de nuevo y elevar el nivel de calcio plasmático. Reguladores indirectos de la secreción son también el fosfato del plasma y el pH, al alterar el grado en que el calcio forma complejos (fosfatos) o se une a la albúmina (pH). Los agonistas β -adrenérgicos, la dopamina (receptores D_1), las prostaglandinas y la histamina estimulan también la liberación de PTH tras la activación del AMPc en la célula paratiroidea, pero este efecto no suele tener importancia clínica.

En la sangre coexiste la PTH entera y diversos fragmentos de PTH, muchos de ellos inactivos biológicamente por pertenecer a la terminación carboxi, que derivan del propio metabolismo o que han sido liberados de la glándula.

2. Acciones fisiológicas y mecanismo de acción

La función principal de la PTH es defender al organismo de la hipocalcemia; para ello libera calcio del hueso, conserva calcio en el riñón, aumenta la absorción de calcio en el intestino, vía $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, y reduce los fosfatos del plasma.

En el hueso incrementa la liberación neta de calcio y fosfato al líquido extracelular. Ya se ha señalado que este efecto es desarrollado por medio de los osteoclastos, cuyo estímulo se llevaría a cabo indirectamente a través de los osteoblastos, y tal vez también mediante la intervención de una hipotética membrana de células de estirpe osteoblástica que separaría el medio óseo del medio interno.

En la célula tubular renal, la PTH aumenta la reabsorción de calcio y magnesio en el túbulo distal y facilita la eliminación de fosfato y bicarbonato por inhibir su reabsorción en el túbulo proximal. La fosfaturia asegura que la mayor liberación de fosfato desde el hueso hasta el plasma no produzca hiperfosfatemia y reduzca, por lo tanto, el calcio iónico. En el riñón, además, la PTH activa directamente (e indirectamente por la acción hipofosfatémica) la $25\text{-OH},1\alpha\text{-hidroxilasa}$ que convierte el principal metabolito circulante de la vitamina D_3 ,

el 25-OH-D_3 , en su principal metabolito activo: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Éste actúa en el intestino para facilitar la absorción de calcio y en el hueso para permitir la resorción.

La acción celular de la PTH se realiza a través de sitios de fijación o receptores específicos de membrana asociados a proteínas G, las cuales activan la adenililciclase e inician una cascada de fosforilaciones intracelulares no bien identificadas todavía. Es probable que estas reacciones se hallen íntimamente relacionadas con movimientos de calcio mediante la activación de canales y/o bombas de membrana y de cesión de calcio a lo largo de compartimientos celulares.

Recientemente se ha descrito la PTHrp (*PTH related protein*) que, actuando sobre los receptores de la PTH, provoca también hipercalcemia. Su papel fisiológico no es bien conocido, pero se sabe que es responsable de la mayor parte de las hipercalcemias malignas no metastásicas.

3. Valor terapéutico

En la práctica, no tiene aplicación alguna, ya que su síntesis y valoración son complejas y sus acciones en el hipoparatiroidismo son substituidas satisfactoriamente con la administración de metabolitos de la vitamina D y el calcio. Pese a que la PTH es osteorresortiva, su administración intermitente a pequeñas dosis favorece, por mecanismos aún mal conocidos, la formación de hueso. De hecho, en la actualidad se están ensayando el fragmento 1-34 de la PTH y análogos en el tratamiento de la osteoporosis.

III. VITAMINA D

1. Características químicas y formas activas

Se trata de sustancias denominadas secosteroides, es decir, esteroides que poseen un anillo abierto. Halladas inicialmente como factores exógenos (vitaminas D_2) necesarios para el desarrollo, en la actualidad se los consideran elementos endógenos que cumplen un auténtico papel hormonal (vitamina D_3) a través de sus metabolitos activos (fig. 57-2).

1.1. Ergocalciferol (vitamina D_2)

Se encuentra en las plantas, donde se produce por irradiación a partir del ergosterol. Es absorbida a partir de los alimentos naturales (o enriquecidos artificialmente) en el yeyuno y la primera porción del íleon y se transforma posteriormente en los metabolitos activos $25\text{-hidroxivitamina D}_2$ y $1,25\text{-dihidroxivitamina D}_2$. En la especie humana, su actividad biológica es idéntica a la de

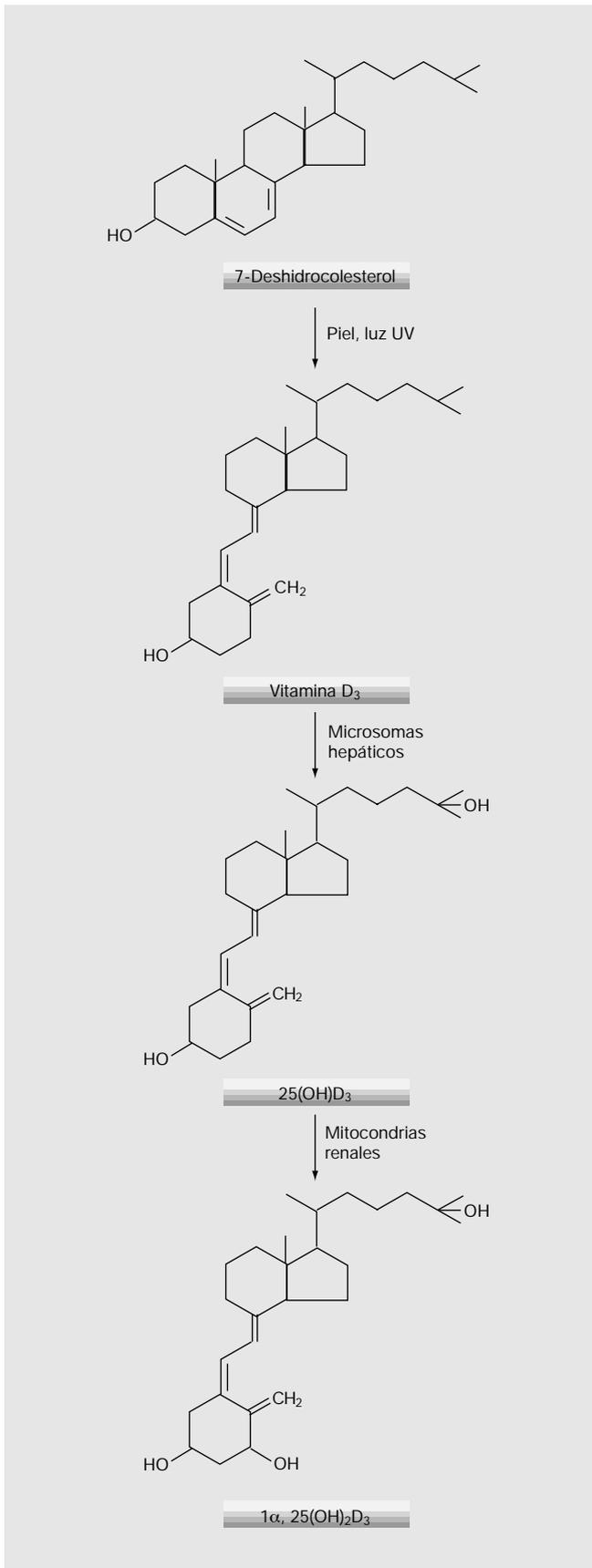


Fig. 57-2. Metabolismo principal de la vitamina D₃.

la vitamina D₃; 1 mg de vitamina D₂ equivale a 40.000 UI de actividad.

1.2. Colecalciferol (vitamina D₃), 25-hidroxicolecalciferol (calcifediol o calcidiol) y 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol)

Es la forma animal de la vitamina D. Se sintetiza normalmente en la piel merced a la irradiación ultravioleta que actúa sobre el precursor 7-deshidrocolesterol (fig. 57-2). El colecalciferol no es biológicamente activo sino que requiere la hidroxilación en posición 25, que ocurre en el microsoma hepático y en las mitocondrias, para convertirse en 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D₃]; esta hidroxilación microsómica no utiliza el citocromo P-450. El 25(OH)D₃ sufre una segunda hidroxilación en posición 1α que tiene lugar en las mitocondrias de las células del túbulo renal, para convertirse en 1,25-dihidroxicolecalciferol [1,25(OH)₂D₃]. Esta segunda hidroxilación es estimulada por la PTH; la hipocalcemia favorece también la síntesis, directamente o mediante liberación de PTH, mientras que la hipercalcemia estimula la formación del metabolito 24,25(OH)₂D₃, menos activo. La hipofosfemia también estimula la síntesis de calcitriol. El propio metabolito regula negativamente su síntesis.

El 25(OH)D₃ es el principal metabolito circulante de la vitamina D₃ y el que mejor expresa el estado de los depósitos de vitamina en un individuo. Estos depósitos dependen fundamentalmente de la exposición a los rayos solares y, en menor grado, de la dieta. Los métodos habituales de medida en plasma suelen medir simultáneamente los niveles de 25(OH)D₃ y de 25(OH)D₂ derivado de la alimentación; su concentración plasmática es de unos 30 ng/ml y se consideran anormales los valores inferiores a 10 ng/ml.

El 1,25(OH)₂D₃ se considera actualmente como la hormona natural de la vitamina D. Es el producto que muestra mayor actividad biológica: unas 1.000 veces más potente que el 25(OH)D₃, no requiere la presencia de hígado o riñón para mostrar su actividad y actúa con mayor rapidez que cualquier otro derivado. Habrá deficiencia de 1,25(OH)₂D₃ en enfermos anéfricos o con insuficiencia renal grave y en pacientes con hipoparatiroidismo, ya que la PTH es el principal factor estimulante de su síntesis en la célula tubular renal (v. II, 2). La concentración plasmática es de unos 30 pg/ml.

1.3. 1α-Hidroxicolecalciferol (alfacalcidiol)

Es un metabolito sintético de la vitamina D. Requiere ser hidroxilado en posición 25 en el hígado, pero no es necesaria la intervención de la PTH ni del riñón, por lo que puede ser utilizado en enfermos con hipoparatiroidismo o con enfermedad renal grave. Su actividad biológica es algo inferior a la del 1,25(OH)₂D₃, por lo que suele administrarse a dosis mayores.

2. Acciones fisiológicas y mecanismo de acción

Se acepta que el papel fisiológico fundamental de la vitamina D es el de contribuir al mantenimiento de la homeostasia de la concentración plasmática de calcio y favorecer la mineralización ósea. Esto último lo hace a través del efecto anterior y tal vez también por actuación directa sobre los osteoblastos.

La vitamina D actúa a tres niveles.

2.1. En el intestino

El $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ facilita la absorción de calcio y fosfatos en el intestino por aumentar el transporte transcelular a través de las células de la mucosa. Ésta es la acción que se considera más importante para conseguir su objetivo y la que ha sido mejor estudiada a nivel molecular. El transporte transcelular implica: *a)* la entrada de calcio por el borde en cepillo o membrana luminal de la célula; éste es un proceso de transporte facilitado, ya que es saturable y a favor de un gradiente de concentración y *b)* la salida de calcio por la membrana basolateral contra un gradiente electroquímico, merced a la acción de una ATPasa- Ca^+ -dependiente y del sistema intercambiador $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$.

Existen dos hipótesis para explicar la acción de la hormona:

a) El $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se fija a receptores específicos citosólicos y, al igual que otras moléculas esteroideas, penetra en el núcleo (v. cap. 3, VI), donde favorece la formación de ARNm para sintetizar proteínas fijadoras de Ca^{2+} . Estas proteínas actúan sobre la membrana luminal para facilitar la difusión transmembrana y sobre el citoplasma para facilitar el paso de calcio hasta los sistemas de transporte de la membrana basolateral.

b) La hormona facilita la entrada de Ca^{2+} antes que provoque la síntesis de proteínas fijadoras de dicho ion. En la membrana luminal, la hormona modifica su estructura lipídica y la velocidad de recambio de sus componentes, aumentando su fluidez y favoreciendo la velocidad de transporte para el calcio.

2.2. En el hueso

Las acciones de la vitamina D en el hueso son complejas y en parte contrapuestas, porque si bien en ausencia de vitamina D aparecen raquitismo y osteomalacia por desmineralización y formación de osteoide, la presencia excesiva provoca resorción del hueso con hipercalcemia y toxicidad tisular por exceso de calcio.

Existe, pues, una acción consistente en facilitar la mineralización del hueso, la cual puede ser simple consecuencia del aumento del producto $\text{P} \times \text{Ca}$ o de un efecto directo de la vitamina sobre el hueso. Asimismo, la vitamina D favorece la resorción ósea, aunque no queda muy clara la relación entre este efecto y el anterior, ni tam-

poco si tal efecto resortivo se da siempre o depende de las circunstancias. Por lo que se refiere a los efectos celulares, el calcitriol estimula tanto la actividad osteoblástica como la formación de los osteoclastos, aunque no actúa sobre los osteoclastos maduros.

2.3. En el riñón

Aunque hay datos contradictorios, se tiende a aceptar que la vitamina D facilita la reabsorción de calcio y fosfatos, al favorecer su reabsorción activa en el túbulo proximal. En cuanto a los fosfatos, esta acción es inversa a la de la PTH.

2.4. Interacción entre vitamina D y parathormona

De lo expuesto en la descripción de las acciones de la PTH y de la vitamina D se desprende que el efecto neto de la PTH es aumentar el calcio y reducir el fosfato séricos, mientras que el de la vitamina D es elevar el calcio y los fosfatos. Al igual que ocurre en otros sistemas metabólicos, se aprecian mecanismos de autorregulación mediante los cuales se mantiene la homeostasia del calcio y de los fosfatos. El calcio es el principal regulador de la secreción de PTH; si aquél aumenta, la secreción de PTH disminuye, y viceversa. También el fosfato regula la secreción de PTH, pero lo hace indirectamente, porque el aumento de fosfato, al formar complejos con el calcio, reduce la concentración de calcio ionizado y aumenta la secreción de PTH, la cual reducirá la concentración de fosfato. Así pues, este sistema de regulación sirve al efecto neto de la PTH, que es elevar el calcio sérico y reducir el de fosfato. Del mismo modo, a niveles altos, tanto el calcio como el fosfato reducen la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el riñón y aumentan la de $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eleva el calcio y el fosfato séricos, pero el $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es mucho menos activo, lo que tiende a reducir y controlar el nivel sérico de estos iones.

En otro orden de interacción, se aprecia un reforzamiento mutuo entre la acción de la PTH y la de la vitamina D sobre el hueso. Además, mientras que la PTH favorece la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el riñón, este último actúa directamente sobre las células paratiroides e inhibe en ellas la producción de PTH.

3. Características farmacocinéticas

La vitamina D y sus metabolitos se absorben en el intestino delgado; los preparados hidroxilados lo hacen en tramos más altos y con mayor rapidez que el colecalciferol. La absorción requiere la presencia de sales biliares, estando reducida en casos de cirrosis biliar, tras resecciones de intestino o en casos de enfermedad celíaca. La fijación de sales biliares con colestiramina reduce también la absorción de la vitamina D; en todos estos casos puede aparecer osteomalacia. La absorción también disminuye con la edad. Es discutida la existencia de circu-

lación enterohepática para la vitamina D y sus metabolitos.

En el plasma está fijada en su mayor parte a una globulina α denominada proteína fijadora de vitamina D, que tiene mayor afinidad por el derivado $25(\text{OH})\text{D}_3$ que por el colecalciferol o el derivado $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. La semivida de la $25(\text{OH})\text{D}_3$ es de 2-3 semanas y de 6 semanas en anéfricos, observándose el efecto máximo hacia los 15 días; la semivida del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es de 5-8 horas y su efecto máximo se observa a los 3 días. El exceso de vitamina D administrada se almacena en el tejido graso. El metabolismo produce un gran número de metabolitos inactivos.

4. Reacciones adversas

La administración excesiva de vitamina D produce un cuadro tóxico de hipervitaminosis que suele verse más a menudo en niños tratados con dosis elevadas, pero también se aprecia en adultos. La dosis causante varía según la sensibilidad particular de cada individuo; suele establecerse alrededor de las 50.000 UI/día o más. Es más fácil si el individuo está tomando tiazidas simultáneamente. Los primeros síntomas guardan relación con la hipercalcemia que origina: debilidad, cansancio, fatiga, náuseas y vómitos; por afectación renal, pérdida de la capacidad de concentrar la orina, con poliuria, polidipsia y nocturia. Es posible el depósito de calcio en tejidos blandos: riñón (nefrocalcinosis), vasos sanguíneos, corazón y pulmón. Su tratamiento requiere la suspensión inmediata de vitamina D, dieta baja en calcio, glucocorticoides e infusión abundante de líquidos. Se discute la utilidad de la administración de furosemida.

También la aplicación excesiva de calcitriol y Ca^{2+} en enfermos con osteodistrofia (v. 5.b) puede originar hipercalcemia, elevación del complejo iónico calciofósforo y precipitación de cristales en tejidos blandos (córnea, conjuntiva, etc.). Por ello es imprescindible que el índice $\text{Ca} \times \text{P}$ nunca pase de 70.

5. Aplicaciones terapéuticas

a) *Hipoparatiroidismo*. Se trata de un proceso que cursa con hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles séricos bajos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. El objetivo de su tratamiento es mantener calcemias de 8,5-9,5 mg/100 ml y evitar tanto la hipocalcemia como la hipercalcemia. Puede utilizarse vitamina D, ajustando la dosis, que es muy variable por ser impredecible la actividad de la enzima 1α -hidroxilasa renal en ausencia de PTH. Puede empezarse con 20.000 U/día, siendo a veces necesarias dosis 10 veces mayores. Si se prefiere el calcidiol, cabe comenzar con 20 μg , pudiendo requerirse hasta 200 μg . Probablemente hoy sea de elección el calcitriol, empezando con 0,25-0,50 μg y aumentando hasta que sea necesario (en casos excepcionales llegan a requerirse 5 μg). En todo caso, debe administrarse simultáneamente calcio (1-2 g/día).

Cuando el hipoparatiroidismo se establece en forma aguda tras una paratiroidectomía, debe administrarse calcio intravenoso y comenzarse en cuanto sea posible con calcio y vitamina D (o sus metabolitos) orales. De éstos debe preferirse el calcitriol por su rapidez de acción.

b) *Osteodistrofia renal*. Este término se refiere al conjunto de alteraciones óseas que aparecen en la insuficiencia renal crónica. Fundamentalmente son de dos tipos: las debidas a exceso de PTH (hiperparatiroidismo secundario) y las debidas a exceso de aluminio. Las primeras constituyen la «osteopatía de alto recambio», con aumento del número de unidades de remodelación, y las segundas la «osteopatía de bajo recambio», en que en general existe un exceso de osteoide. La osteopatía de alto recambio básicamente equivale a la «osteítis fibrosa quística», que también puede verse en el hiperparatiroidismo primario. El exceso de PTH en la insuficiencia renal se debe a varios actores: retención de fosfatos que disminuye la calcemia y falta de síntesis del calcitriol en el riñón lo que, además de contribuir a la hipocalcemia, representa una liberación del freno que dicho metabolito ejerce directamente sobre las células paratiroides. El exceso de aluminio se debe principalmente al agua de diálisis aunque pueden contribuir otros factores, como el componente aluminico de las sales que se utilizan como quelantes del fosfato.

La principal aplicación de la vitamina D y, más concretamente, de sus metabolitos en la osteodistrofia renal es el tratamiento —o, en su caso, prevención— de la osteopatía de alto recambio, mediante la inhibición de la secreción de PTH. Dicha inhibición se desarrolla en parte por corrección de la hipocalcemia y en parte por actuación directa sobre la glándula, hecho que ocurre sobre todo cuando se administra calcitriol IV. Por vía oral se administran tanto el calcitriol como el alfalcidol o incluso el calcidiol, si bien el más usado es el primero a la dosis de 0,25-1,5 μg /día. Se pueden usar dosis más altas a días alternos o incluso dos veces a la semana. La vía IV queda restringida a pacientes en diálisis.

La utilización de los derivados de la vitamina D comporta el riesgo de hipercalcemia que debe vigilarse cuidadosamente y el de calcificación de partes blandas, aun con calcemias normales, por elevación del producto fosfofocálcico. Por ello, sólo se debe administrar cuando se tiene controlado el nivel de fosfato sérico mediante la restricción dietética y la administración de quelantes de fosfato (sales de aluminio). El control del hiperparatiroidismo requiere asegurar un aporte de calcio adecuado.

Los metabolitos de la vitamina D también están indicados en los casos en que se detecte osteomalacia y ésta no guarde relación con la intoxicación aluminica.

c) *Osteomalacia*. La osteomalacia es un trastorno caracterizado por un defecto de la mineralización ósea. Cuando la enfermedad se produce en la infancia, se denomina *raquitismo*. Los mecanismos más frecuentemente implicados son un déficit de vitamina D o sus metabolitos, o una depleción de fosfatos. La falta de vitamina D

se califica como carencial cuando es debida a disminución de la exposición a la luz solar o a falta de aporte dietético. En realidad, esta segunda circunstancia por sí sola no suele causar enfermedad y en general aparece asociada a la primera. Más frecuente es la falta de vitamina D de origen malabsortivo. Por qué la malabsorción puede dar lugar a falta de vitamina D, cuando la fuente principal —y en general suficiente— de la misma es la piel, es algo que continúa sin esclarecerse. La osteomalacia por déficit de metabolitos de la vitamina D tiene su principal ejemplo en la insuficiencia renal, a cuya disminución en la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se ha hecho ya referencia (v. b). También existe una falta de producción de calcitriol en la «osteomalacia dependiente de la vitamina D de tipo I», una enfermedad muy poco frecuente. Es también infrecuente la «osteomalacia dependiente de la vitamina D de tipo II», caracterizada por alteraciones en el receptor del calcitriol y resistencia a éste.

Se discute si los tratamientos anticomiciales pueden provocar una falta de vitamina D o no, atribuida en este caso a que los antiepilépticos con efecto inductor enzimático favorecerían el catabolismo de la $25(\text{OH})\text{D}_3$.

El tratamiento de una osteomalacia por falta de vitamina D o de sus metabolitos consiste lógicamente en la administración de éstos. En las formas carenciales —malabsortivas incluidas— algunos autores propugnan utilizar vitamina D —aunque deba hacerse a grandes dosis—, en parte por razones económicas (es mucho más barata) y en parte por razones biológicas. Consideran que es el preparado más fisiológico, entre otras cosas porque permite que continúen funcionando los sistemas metabólicos de regulación, lo que hace más difícil la intoxicación. En el otro extremo, otros autores prefieren utilizar siempre los metabolitos. Basan su preferencia en que son de actuación más rápida, en que en caso de producir intoxicación, ésta es más controlable y en que por ser más polares que la vitamina D, son menos dependientes de los mecanismos de absorción de los lípidos.

Cualquiera que sea la pauta que se prefiera, otras dos ideas generales de interés son las siguientes: es muy difícil definir *a priori* la dosis necesaria en un enfermo concreto, debiendo ajustarse de acuerdo con los resultados obtenidos [modificación de la calcemia, de la concentración sérica de fosfatasa alcalina y, en su caso, de la concentración sérica de $25(\text{OH})\text{D}$]; se debe estar atento al riesgo de desarrollo de intoxicación (hipercalcemia).

La *osteomalacia carencial* probablemente deba tratarse simplemente con dosis fisiológicas de vitamina D (unas 1.000 U/día o bien 10.000 U por semana o cada 15 días), tras un mes con dosis superiores, para rellenar los depósitos (10.000 U/día). Si se prefieren los metabolitos, puede utilizarse calcidiol, a la dosis de $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ y día, o calcitriol, a razón de $0,5 \mu\text{g}/\text{día}$. La *osteomalacia malabsortiva* puede tratarse con vitamina D por vía oral, empezando con 20.000 U/día (pueden ser necesarias dosis mucho mayores: 200.000 U/día), o por vía parenteral (50.000-100.000 U/mes IM). También puede utilizarse

calcidiol ($3-5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) o calcitriol ($0,5-2 \mu\text{g}/\text{día}$). La *osteomalacia por síntesis defectuosa* de calcitriol probablemente deba tratarse con dosis fisiológicas de éste ($0,5-1 \mu\text{g}/\text{día}$), aunque hay quien encuentra justificado administrar calcidiol ($1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$). Seguramente no tiene sentido mantener el empleo de vitamina D, de la que habrían de darse 100.000-200.000 U/día. En la resistencia periférica al calcitriol pueden llegar a requerirse hasta $60 \mu\text{g}/\text{día}$. La osteomalacia por anticonvulsivantes puede tratarse con la misma pauta que las carenciales. Mucho menos frecuente que la osteomalacia por falta de vitamina D es la debida a depleción de fosfatos, en general por una tubulopatía renal fosfática. En tal situación suele coexistir una síntesis inadecuada de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, siendo aconsejable por lo tanto la administración de $1-2 \mu\text{g}/\text{día}$ de calcitriol y $1-4 \text{g}/\text{día}$ de fosfato elemento, repartido éste en 4-5 tomas.

d) *Osteoporosis*. La utilización de la vitamina D debe ser considerada desde dos puntos de vista. El primero contempla la vitamina D como factor cuya carencia o reducción puede favorecer el desarrollo de la osteoporosis ya que queda dificultada la absorción de calcio y ello estimula la secreción de PTH, con el consiguiente aumento en el número de unidades de remodelación y tendencia hacia la osteoporosis, como ya se ha comentado. En tal caso, la administración de vitamina D restituye una carencia. El segundo atiende a la opinión de que el calcitriol (y no la vitamina D ni el calcidiol) actúa farmacológicamente y mejora la osteoporosis. La dosis de vitamina D es de 800 U/día, o bien dosis mayores administradas semanal o bisemanalmente. También se puede administrar calcidiol.

Como ya se señaló anteriormente (I, 5, b), en la osteoporosis con fractura de cadera es pauta adecuada la administración de calcio ($1.500 \text{mg}/\text{día}$) y vitamina D ($800 \text{U}/\text{día}$). En la osteoporosis con fractura vertebral debe asociarse, además, un fármaco antirresortivo (estrógenos, difosfonatos o calcitonina). En este tipo de osteoporosis, algunos autores recomiendan la utilización de calcitriol en lugar de vitamina D, quizá porque eluda el control metabólico de la 1α -hidroxilasa renal, permitiendo alcanzar concentraciones de metabolito activo más altas, pero su eficacia no está todavía establecida con certeza.

IV. CALCITONINA

1. Origen y características químicas

Es un polipéptido de 32 aminoácidos sintetizado en las células C del tiroides. Posee un puente disulfuro de cisteína en 1-7 que es esencial para su actividad. Su secreción depende de la concentración de Ca^{2+} en plasma: el aumento de calcio provoca la síntesis y liberación de calcitonina, mientras que la hipocalcemia las reduce (fig. 57-1).

La calcitonina no es el único producto codificado por su gen. En el SNC, el producto principal es el denominado péptido genéticamente relacionado con la calcitonina (CGRP: *calcitonin gene-related peptide*), de significado aún incierto (v. cap. 24).

Se conoce la estructura de la molécula de calcitonina de siete especies animales distintas. Las diferencias pueden ser grandes (hasta 16 aminoácidos entre la humana y la bovina), pero 6 de los 7 residuos aminoterminales son constantes. Las formas más potentes son la de pez (salmón y anguila) y la de pollo; la de pez es 20 veces más potente que la humana.

Para uso terapéutico existen tres formas de calcitonina: la humana, la de salmón y una modificación de la de anguila denominada **elcatonina**.

2. Acciones fisiológicas

La acción fundamental se realiza en el hueso, donde inhibe el fenómeno de resorción. Como consecuencia, reduce los niveles circulantes de calcio. La inhibición de la resorción ósea se debe a la acción inhibitoria sobre los osteoclastos. El efecto hipocalcemiante agudo es poco apreciable en el adulto normal, en el que la resorción es lenta, pero se observa bien en el niño, en el que hay una gran velocidad de recambio óseo, así como en la enfermedad de Paget. En realidad se desconoce su auténtica trascendencia fisiológica.

Su acción es inversa a la de la PTH; ambas se ejercen en el hueso y ambas provocan estimulación de AMPc, pero es posible que se trate de compartimientos de AMPc diferentes. Por supuesto, las dos actúan sobre receptores distintos. La calcitonina previene y reduce la resorción ósea estimulada por la PTH, tanto *in vivo* como *in vitro*.

Posee propiedades analgésicas cuando se administra en la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo y en algunos estudios se ha observado que puede facilitar la liberación de β -endorfina.

3. Características farmacocinéticas

Varían de unas formas a otras, por lo que se tomará la de salmón como referencia. Se administra por vía parenteral ya que se inutiliza en el estómago. La biodisponibilidad por vía IM y SC es del 70 %. Por vía SC, la concentración máxima se alcanza a los 30 min y desaparecen de la circulación en unas 12 horas. Se metaboliza principalmente en el riñón; la semivida es de unos 30 min por vía IV y de 60-90 min por vía IM.

Tanto la calcitonina de salmón como la elcatonina se absorben también por vía nasal; suele recomendarse una dosis mayor por esta vía, por razones de biodisponibilidad.

4. Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas tienen lugar cuando el fármaco se administra por vía inyectable y con-

sisten en molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) que aparecen en el 10 % de los casos, trastornos vasculares (enrojecimiento de cara y manos) y dolor local en el sitio de inyección. Las molestias digestivas pueden ser prevenidas con benzamidas y el enrojecimiento con indometazina.

5. Aplicaciones terapéuticas

a) *Enfermedad de Paget*. Hoy día, prácticamente no tiene sentido en la enfermedad de Paget la utilización de calcitonina, sustituida con ventaja por los difosfonatos.

b) *Hipercalcemias*. Las causas de hipercalcemia son muy variadas, pero las más frecuentes, con mucho, son la hiperparatiroides y la neoplásica. El tratamiento estándar consiste en la rehidratación con suero salino, 500-1.000 ml/h, y la administración del diurético furosemida, que inhibe la reabsorción de calcio en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle (v. cap. 47). Si ello no es suficiente, debe recurrirse a difosfonatos o a la mitromicina. En los casos en que es urgente disminuir la calcemia, 400 U de calcitonina pueden hacerla descender en 1-2 mg/dl en pocas horas. La dosis puede repetirse cada 4-6 horas durante unos días. Al cabo de 4 días pierde su efecto antihipercalcemiante.

c) *Osteoporosis*. Aunque la calcitonina tradicionalmente se utilizaba en forma inyectable, hoy se prefiere la vía intranasal. Por esta vía, la dosis recomendada por la FDA es de 200 U/día de calcitonina de salmón.

d) *Dolor asociado a metástasis óseas*. La calcitonina puede tener acción analgésica por sí misma, pero su máxima eficacia se alcanza en dolores asociados a procesos metastásicos óseos; la dosis es de 100-200 U/día.

V. OTROS COMPUESTOS

1. Difosfonatos

1.1. Características químicas

Los difosfonatos (bisfosfonatos en la literatura anglosajona) son compuestos análogos a la molécula de pirofosfato, en la que la estructura P-O-P ha sido sustituida por la P-C-P; este doble grupo fosfónico confiere particular resistencia a la hidrólisis, que en el caso del pirofosfato es muy rápida. Las dos valencias libres del átomo de C se unen a radicales, R_1 y R_2 . El R_1 , junto con los átomos de P, forman un «tridente» mediante el cual el difosfonato se une a los cristales de hidroxiapatita con gran afinidad y, por lo tanto, al hueso; esta unión es particularmente firme cuando R_1 es un radical -OH. El radical R_2 determina la potencia antirresortiva del fármaco, que crece con la longitud de la cadena hidrocarbonada hasta un máximo de 3-4 C, y aumenta con la existencia de un grupo amino.

En la actualidad existen varios difosfonatos: **etidronato, clodronato, pamidronato, alendronato, tiludronato y risedronato**.

1.2. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Por su gran afinidad por el fosfato cálcico en fase sólida se unen a la hidroxiapatita y se acumulan en el hueso. Al igual que el pirofosfato, pueden inhibir tanto la formación y la agregación como la disolución de los cristales de fosfato cálcico; pero a la propiedad de inhibir la disolución de cristales de hidroxiapatita, se suma la de inhibir la resorción ósea. Esta actividad antirresortiva ha sido demostrada tanto *in vivo* como *in vitro*. Además de inhibir la disolución de los cristales de hidroxiapatita, inhibe la activación o reclutamiento de osteoclastos provocado por la PTH, la PTHrP, el calcitriol, las prostaglandinas y las citocinas (IL-1 y TNF).

La acción antirresortiva varía con independencia de su capacidad para inhibir la mineralización. Así, el alargamiento de R_2 incrementa fuertemente la potencia antirresortiva sin modificar la potencia inhibidora de la mineralización; por ello, los nuevos productos, como el alendronato y el tiludronato, son de 100 a 1.000 veces más potentes antirresortivos que el etidronato, pudiéndose administrar con fines antirresortivos a dosis que no inhiben la mineralización del hueso.

La acción antirresortiva se aprecia en diversas situaciones clínicas: osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia por resorción ósea (especialmente, la de enfermedades malignas) y probablemente también en la resorción provocada por metástasis óseas. Alguno de los productos, como el alendronato, no sólo impide la pérdida de masa ósea sino que parece que puede aumentarla.

1.3. Características farmacocinéticas

Se absorben por vía oral con dificultad, siendo su biodisponibilidad del 1 a 10 %. Su avidez por el hueso hace que el 20-50 % aproximadamente se fije a él, siendo su semivida circulante de unos 15 a 60 min. Resisten la hidrólisis, por lo que se eliminan sin modificar por vía renal, con un aclaramiento próximo al de la inulina. Al fijarse tan intensamente al hueso, su acción biológica persiste mucho más tiempo que su presencia en plasma; de hecho, aunque la resorción fisiológica libera el difosfonato en la solución circundante, es captado de nuevo por las células y es fijado a la hidroxiapatita. Su acción persiste largo tiempo una vez suspendida la medicación.

1.4. Reacciones adversas

En general se toleran bien. Pueden provocar algunas reacciones digestivas, en forma de náuseas y diarrea. El etidronato puede ejercer su acción desmineralizante y

provocar un estado osteomaláxico. Preocupan en general las reacciones a largo plazo, dada la pertinaz fijación al hueso. Por su escasa biodisponibilidad se recomienda administrarlos en ayunas, con abundante agua para evitar la esofagitis. Con el pamidronato se ha descrito una fugaz aparición de fiebre y leucopenia.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

En el tratamiento de la osteoporosis, el difosfonato de elección actualmente es el alendronato que, al igual que los estrógenos, parece que no disminuye tanto la incidencia de fracturas vertebrales como las de cadera; la dosis es de 10 mg/día por vía oral; se recomienda tomarlo en bipedestación y con abundante agua, para evitar lesiones de esofagitis. Con el etidronato no se ha estudiado la repercusión sobre la fractura de cadera; se administra por vía oral a la dosis de 400 mg durante 2 semanas cada 3 meses. El pamidronato se da a la dosis de 150 mg/día.

En la enfermedad de Paget se administran etidronato o clodronato en ciclos de 3-6 meses a la dosis de 400 u 800 mg/día, respectivamente, por ser los que existen en España, pero parecen más eficaces el pamidronato a la dosis de 30-90 mg IV en 4 horas, cada 3-12 meses y el alendronato, 40 mg/día durante 6 meses por vía oral, o 5-10 mg IV durante 4 horas, cada 3-12 meses. Los ciclos se repiten cuando la actividad de la enfermedad (valorada por la cifra sérica de fosfatasa alcalina) vuelve a estar aumentada.

En la hipercalcemia de las enfermedades malignas está indicado el clodronato IV, 5 mg/kg/día administrados en 5 horas, durante 5 días. La calcemia comienza a disminuir hacia el tercer día y alcanza su valor mínimo hacia el séptimo; por vía oral para hipercalcemias menos intensas, la dosis es 2.400 mg/día.

Por su capacidad de inhibir la mineralización, se ha utilizado el etidronato para evitar la mineralización y la osificación ectópicas, pero su eficacia no está plenamente comprobada.

2. Mitramicina (plicamicina)

Es un antibiótico aislado del *Streptomyces plicatus*, de elevado peso molecular, que contiene un grupo policíclico cromofórico al cual se adhieren dos cadenas de azúcares (fig. 57-3). Se comporta como agente citotóxico y antitumoral, merced a su asociación al ADN, pero con independencia de esta acción, altera o interfiere en la acción de los osteoclastos, por lo cual inhibe la resorción ósea y reduce la calcemia. Debido a esta última acción, se utiliza en la *hipercalcemia* a dosis 10 veces menores que las necesarias para alcanzar efecto antitumoral. Reduce los niveles de calcio en suero y orina, y la eliminación urinaria de hidroxiprolina. El descenso de la calcemia empieza a las 24-48 horas de la administración de 25 µg/día, que suele hacerse en infusión IV para evitar molestias digestivas; el efecto dura de forma variable, entre 5 y

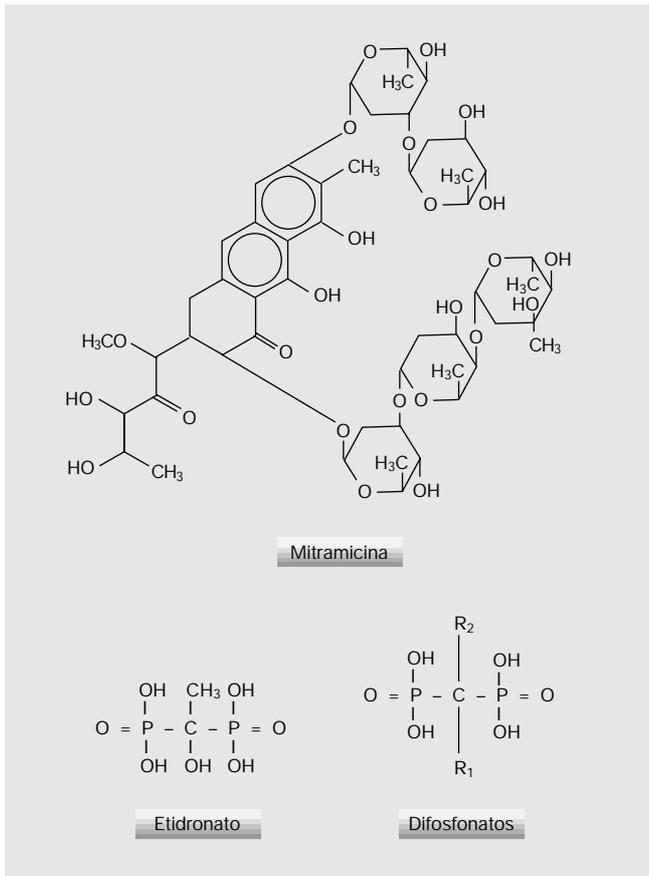


Fig. 57-3. Estructura de la mitramicina y los difosfonatos.

15 días. En ocasiones se ha utilizado en la enfermedad de Paget.

Sus efectos tóxicos son frecuentes y serios: náuseas y vómitos, trombocitopenia, leucopenia, hipocalcemia, trastornos hemorrágicos y toxicidad hepática y renal.

3. Fluoruros

El fluoruro sódico se deposita preferentemente en el hueso y el esmalte. En el hueso tiene la capacidad de estimular su formación si hay una concentración adecuada de calcio, fosfato y vitamina D; por ello se ha propuesto su utilización para el tratamiento de la osteoporosis aunque se tienen dudas respecto a su eficacia, pues si bien aumenta la masa ósea, este aumento no se acompaña de clara mejoría en las condiciones mecánicas del hueso. En el esmalte se fija a la capa más externa, la endurece y la hace más resistente a la desmineralización; la sedimentación del fluoruro al parecer consiste en un intercambio iónico con iones hidroxilo o citrato.

Los fluoruros se pueden absorber tanto por vía digestiva como pulmonar.

Profilácticamente es útil para evitar la *caries dental*; para ello se utiliza la fluoración del agua potable de forma que no se supere la concentración de 1-1,5 ppm. Esta fluo-

ración puede ser comunitaria o doméstica. A nivel individual puede aplicarse en forma de colutorios o de geles. El colutorio contiene fluoruro sódico al 0,05 % (uso diario) o al 0,2 % (uso semanal) y debe ser retenido en la boca durante 1 min. El gel contiene fluorfosfato acidulado y se aplica a los dientes durante varios minutos, una vez por semana.

Si se exceptúa su acción en hueso y esmalte, el resto de sus acciones son perjudiciales ya que inhibe enzimas, deprime los procesos respiratorios tisulares e interfiere en la coagulación. Estas acciones aparecen con *dosis tóxicas*. Las reacciones adversas son frecuentes (30-50 % de pacientes), presentándose como molestias reumáticas (sinovitis de las grandes articulaciones en las extremidades inferiores) y gastrointestinales (dolor epigástrico, náuseas, vómitos y hemorragia). La intoxicación aguda produce un cuadro tóxico gastrointestinal y nervioso, con hipocalcemia e hipoglucemia, cuyo tratamiento es sintomático y de apoyo general. La intoxicación crónica provoca la *fluorosis*, que se caracteriza por la instauración de una osteosclerosis. Aparecen exostosis, calcificación de ligamentos, tendones e inserciones musculares. Se origina también la fluorosis dental.

4. Nitrato de galio

El nitrato de galio, estudiado inicialmente como agente terapéutico en el cáncer, se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la hipercalcemia. Esto se debe a su capacidad de inhibir la actividad osteoclástica, tanto *in vitro* como *in vivo*: inhibe la respuesta a la PTH y a las linfocinas. Muestra especial afinidad por las áreas óseas con mayor actividad metabólica, donde se incorpora a la hidroxiapatita y la hace más resistente a la disolución y la resorción.

Se requiere un nivel estacionario, por encima de 1 mg/l, que se consigue con dosis de 100-200 mg/m²/día en infusión IV. La infusión se mantiene durante 5-7 días para producir normocalcemia en pacientes cancerosos con hipercalcemia.

Puede producir náuseas y vómitos, hipocalcemia e hipofosfatemia y, especialmente, nefrotoxicidad que es el factor más limitante de su empleo. Puede también reducir la hemoglobina, el hematócrito y la capacidad total de fijación de hierro, con aumento de los niveles séricos de hierro.

BIBLIOGRAFÍA

- American Society for Bone and Mineral Research. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 3.ª edición. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1996.
- Azria M. *The calcitonins: physiology and pharmacology*. Basilea: Karger, 1989.
- Cinime. Fluoruros en dentífricos, colutorios, geles y comprimidos (trad. de *Drug and Therap Bull*). *Inf Ter Segur Soc* 1981; 5: 219-221.
- Compston JE. The therapeutic use of bisphosphonates. *BMJ* 1994; 309: 711-715.
- Evans RA. Hypercalcemia: What does it signify? *Drugs* 1986; 31: 64-74.

- Francis RM. Oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: a review. *Current Therap Res* 1995; 56: 831-851.
- Geddes AD, De Souza SM, Ebetino FH, Ibbotson KJ. Bisphosphonates: structure-activity relationships and therapeutic implications. *Bone Miner Res* 1994; 8: 265-306.
- Hamdy RC. Clinical features and pharmacological treatment of Paget disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 421-450.
- Hosking DJ. Advances in the management of Paget's disease of bone. *Drugs* 1990; 40: 829-840.
- Hosking DJ. Paget's disease of bone: an update on management. *Drugs* 1986; 30: 156-173.
- Kanis JA. *Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone*. Londres: Martin Dunitz, 1991.
- Lindsay R. Fluoride and bone-Quantity versus quality. *N Engl J Med* 1990; 322: 845-846.
- Lin JH. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18: 75-85.
- Mundy GR, Martin TJ. *Physiology and pharmacology of bone*. Berlín: Springer, 1993.
- Mundy GR. *Bone remodeling and its disorders*. Londres: Martin Dunitz, 1995.
- Ott SM. Calcium and vitamin D in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. En: Marcus R, ed. *Osteoporosis*. Oxford: Blackwell Sci. Pub., 1994.
- Parfitt AM. Use of calciferol and its metabolites and analogues in osteoporosis: current status. *Drugs* 1988; 36: 513-520.
- Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676-1686.
- Riggs BL, Melton LJ. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*, 2.^a edición. Filadelfia: Lippincott Raven, 1995.
- Rosen CJ, Kessenich CR. Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs* 1996; 51: 537-551.
- Spector TD, Huskisson EC. A rational approach to the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 1989; 37: 205-211.
- Todd PA, Fitton A. Gallium nitrate: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in cancer-related hypercalcemia. *Drugs* 1991; 42: 261-273.