



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**Hormona Paratiroidea: Bioquímica, Fisiología y uso
farmacológico.**

Autor: María Dolores Castillejo Muñoz

Fecha: Junio 2020

Tutor: Cesáreo Roncero Romero

1. INTRODUCCIÓN.

La *hormona paratiroidea* fue aislada y descubierta por James B. Collip en 1915, quien además demostró su función en la regulación del metabolismo del calcio. (1) Posteriormente se descubrió su actividad con respecto al fósforo. Segregada por la glándula paratiroides responde ante niveles bajos de calcio, haciendo que suba su concentración en sangre. Actúa a nivel renal, intestinal y óseo a través de su receptor específico PTRH1, sobre el cual también actúa la *proteína relacionada con la PTH o PTHr*. Las mutaciones en este receptor conllevan enfermedades genéticas asociadas a su función como factor de crecimiento por lo que no tienen tratamiento. La PTH puede circular en cuatro formas distintas y guarda gran relación con otra hormona: la calcitonina, cuyo gen se expresa también en el sistema neuronal. El uso farmacológico de esta hormona es exclusivo de la osteoporosis, dotándola de una gran importancia debido a la aparición de esta enfermedad en edades avanzadas y de la mayor esperanza de vida que existe actualmente.

2. OBJETIVOS.

Con este trabajo se quiere llevar a cabo una definición detallada de la hormona paratiroidea, desde su estructura molecular, pasando por sus funciones más destacadas y su mecanismo de acción en cada una, hasta proteínas relacionadas con ella y su uso farmacológico. Se quiere confirmar la importancia de esta hormona en relación a su función de regulación del metabolismo mineral y también de las cuestiones más importantes relacionada con ella como su estructura, biosíntesis, mecanismo de acción, vías de señalización, receptores, acciones y su uso farmacológico.

3. METODOLOGÍA.

Para la realización del trabajo se han extraído datos de fuentes de información encontradas en PubMed y Google Scholar, de donde se han utilizado artículos en inglés y en castellano. De estos artículos la mayoría pertenecen a suplementos de revistas científicas obtenidas de SciELO, estudios llevados a cabo en Universidades y Hospitales y de trabajos llevados a cabo por profesores. También se han consultado libros de texto y páginas web.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La **hormona paratiroidea**, también denominada **paratohormona** o **PTH**, es una hormona peptídica secretada por la glándula paratiroides que interviene en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo. Su acción más determinante es que induce a un aumento de la concentración de calcio en sangre dando lugar a hipercalcemia.

Su cadena polipeptídica única está formada por 84 aminoácidos y circula en cuatro formas moleculares. (2)

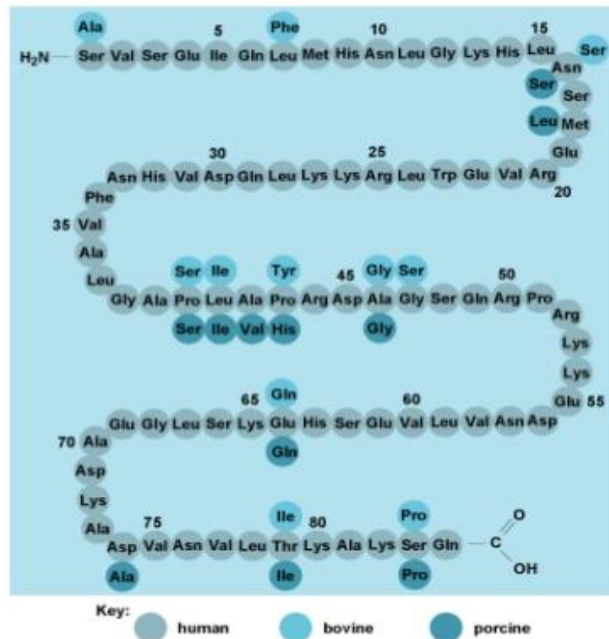


Figura 1. Diferentes estructuras de la parathormona completa en humanos, bovinos y cerdos. (3)

Biosíntesis.

Se va a formar en las células paratiroides como una precursora de gran tamaño, **pre-pro-PTH** (115 aminoácidos). El **gen** de esta hormona está en las regiones 15.3 y 15.1 del brazo p del cromosoma 11 y consiste en tres exones que son los que codifican la proteína de 115 aminoácidos. En el ARNm el exón 1 no se traduce, el exón 2 codifica un péptido señal de 25 aminoácidos y parte de la prohormona y el exón 3 codifica el resto de la prohormona (6 aminoácidos) y toda la actividad biológica.

Es destacable el hecho de que un mRNA puede ser leído por numerosos ribosomas lo que aumentará el rendimiento de producción. Así se construyen numerosas cadenas peptídicas a partir de un solo mRNA.

Previo a la secreción de la hormona van a eliminarse dos secuencias de aminoácidos de la pre-pro-PTH: primero se eliminan 25 aminoácidos que da lugar a la **pro-PTH** y después se forma la **PTH activa** con la eliminación de 6 más. Esta proteína resultante podrá degradarse, almacenarse o liberarse al torrente sanguíneo. (4)

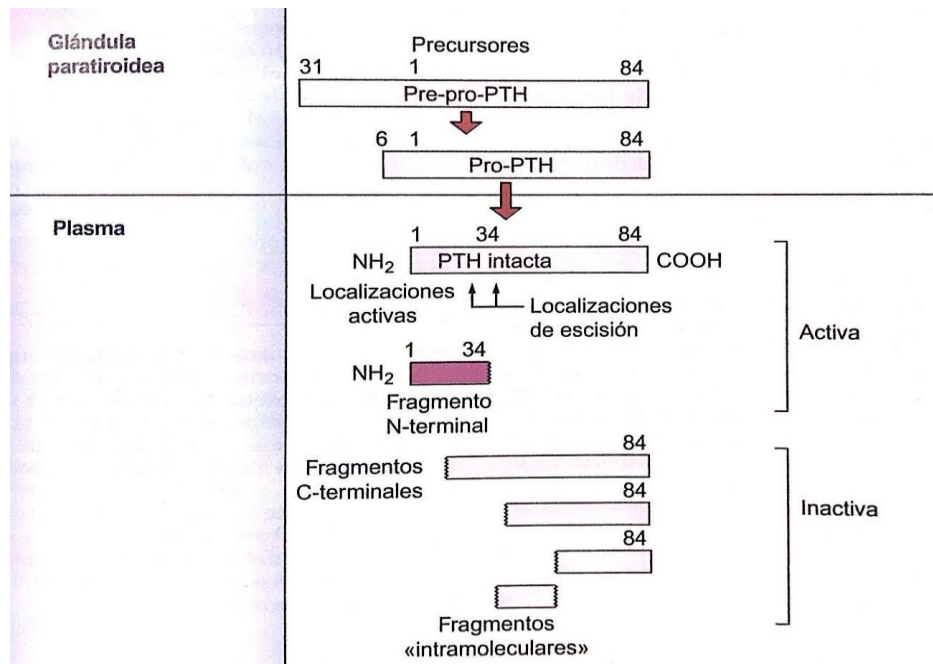


Figura 2. Hormona paratiroidea: productos precursores y de escisión. (4)

Las respuestas de las células paratiroideas frente a un incremento de la demanda de PTH son variadas con el paso del tiempo: para una respuesta rápida ante una hipocalcemia se segrega la hormona preformada en cuestión de minutos. Cuando ya han pasado horas tras la hipocalcemia se induce la expresión de RNAm de la PTH y, tras una necesidad prolongada que se genera en días, se desarrolla una replicación celular para que aumente la masa de la glándula. (6)

Regulación de la secreción de PTH

La **expresión del gen** de la hormona paratiroidea está regulada por diversos factores, siendo los más importantes el **calcitriol**, el **calcio** y el **fósforo**.

- Regulación de la secreción de PTH por el calcitriol:

El **calcitriol** es una hormona que deriva de la vitamina D por hidroxilaciones sucesivas en el hígado (25-hidroxilación) y los riñones (1-alfa-hidroxilación). Inhibe de forma directa la síntesis de PTH actuando sobre su receptor específico, **VDR**, que se encuentra en la glándula paratiroides. Se produce la translocación al núcleo de la célula del complejo y acaban formando un heterodímero con el receptor X-Retinóico (RXR). Finalmente el complejo calcitriol-VDR-RXR se une a Elementos de Respuesta a Vitamina D (VDRE) que están presentes en la región promotora del gen de la PTH, por lo que se acaba bloqueando su transcripción. Así, el calcitriol tiene un efecto directo sobre las paratiroides

independientemente de los niveles de calcio circulantes. También inhibe indirectamente esta secreción aumentando la absorción de calcio en el intestino y estimulando la resorción de los depósitos óseos de calcio.

El calcitriol regula la expresión de su propio receptor, estimulando su síntesis y aumentando su vida media. (5)

- Regulación de la secreción de PTH por el calcio:

Mantener el calcio en unos niveles equilibrados es muy importante ya que participa en funciones de gran relevancia como formar las sales que constituyen el componente principal de los huesos y dientes (en combinación con el fósforo) y también está implicado en la transmisión neuromuscular del impulso nervioso. En el adulto, el Ca corporal total asciende a 1- 1,2 kg. Los niveles fisiológicos de calcio son 2,5 mM (1,3 mM si se considera el calcio libre no unido a proteínas) y dentro de esos niveles es donde se debe mantener. Más del 90% está fijo en los huesos y el Ca restante se haya en el líquido extracelular. (6)

El **calcio iónico extracelular** es el principal regulador de la glándula paratiroides. Cuando los niveles de calcio son bajos se estimula la secreción de PTH mientras que si está en alta concentración se inhibe la liberación de la hormona y también es favorecida su degradación dentro de las células paratiroides.

Los efectos del calcio sobre la PTH están mediados por un receptor específico acoplado a proteínas G que se sitúa en la membrana de las células de la glándula, el **CaSR**. Cuando aumenta el calcio extracelular este receptor se activa y, consecuentemente, se activa la **fosfolipasa C** con la consiguiente producción de **inositol trifosfato (IP3)** y **DAG** y también da lugar a la liberación de Ca^{2+} desde orgánulos celulares de las células paratiroides. Por otro lado se inhibe la adenilciclase y por lo que disminuye la concentración de AMP cíclico y esto, junto con la activación de la proteína quinasa C, actúa como un regulador final de la secreción de PTH (11). A diferencia del receptor de calcitriol, la expresión de CaSR no va a depender de los niveles de calcio extracelular, por lo que el calcio no tiene un efecto regulador sobre su propio receptor. (5)

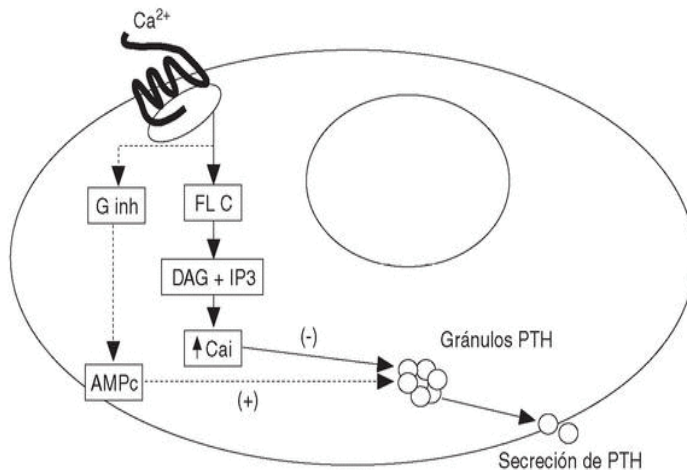


Figura 3. Liberación de PTH por activación de receptor sensible al calcio. (15)

- Regulación de la secreción de PTH por el fósforo:

El **fósforo (P)** está presente en el organismo asociado a calcio en los huesos (85% del fosforo total). También se encuentra unido a hidratos de carbono, lípidos y proteínas. Tiene un papel fundamental en procesos metabólicos orgánicos como la regulación del número de enzimas.

(6)

Por un lado incrementa directamente la secreción de PTH y por otro modula su secreción de forma indirecta modificando la expresión de los receptores de calcio y calcitriol. Por ejemplo, se ha comprobado que una dieta alta en fósforo es capaz de reducir la expresión de CaSR, mientras que con respecto a VDR en el intestino aumentará su expresión y en el riñón la va a disminuir.

Se pueden utilizar captadores de fósforo en enfermedades donde se de hiperfosfatemia, como en ERC (Enfermedad Renal Crónica), para normalizar los niveles de expresión de CaSR y VDR alterados por las altas concentraciones de fósforo.

En definitiva, el fósforo puede afectar la síntesis y secreción de PTH de manera independiente a cambios en los niveles de calcio o calcitriol.

- Otros:

El **aluminio** es un factor capaz de reducir la expresión génica de CaR, desconociendo si tiene algún efecto sobre VDR. De esta forma regula la función paratiroidea inhibiendo la secreción de PTH. (5)

Los **calcimiméticos** aumentan la sensibilidad del receptor de calcio por su ligando a la vez que aumentaría la expresión de VDR, dando lugar a una reducción de la síntesis de PTH. (5)

Por último, el **catión magnesio (Mg²⁺)**. La presencia de este elemento a bajas concentraciones en sangre consigue disminuir la liberación de PTH interviniendo en la salida de esta hormona desde sus gránulos al exterior de la célula. Aunque a altas concentraciones en sangre, debido a la no especificidad del sensor del receptor de Ca²⁺ que hace que el magnesio tenga acción sobre el mismo, va a producir un efecto liberatorio de la hormona. (10)

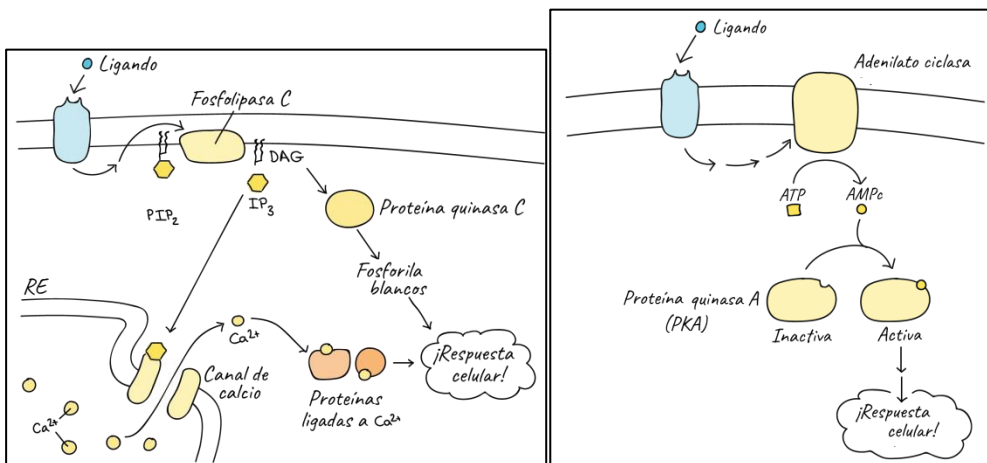
Péptidos paratiroideos circulantes

Existen diversos péptidos paratiroideos circulantes con diferente función y que actúan a través de diferentes receptores:

- La PTH intacta o completa (PTH 1-84): es el péptido de 84 aminoácidos obtenido por las proteólisis consecutivas de la pre-pro-PTH y pro-PTH. Su vida media es corta, de 5 a 8 minutos, y aunque su concentración en plasma sea la menor va a tener el mayor grado de actividad.

Es la responsable de las funciones sobre hueso y riñón y sobre la 1 α -hidroxilasa, induciendo la síntesis de calcitriol. Todas estas acciones van en el mismo sentido y tienen un objetivo común: elevar el calcio plasmático.

Para la activación de este péptido es necesaria la secuencia amino-terminal, constituida por los 34 primeros aminoácidos. Activan la vía de la Proteína quinasa A y C en los tejidos diana. (2)



Figuras 4 y 5. Activación de las vías Proteína quinasa A y C por unión del ligando (PTH) con su receptor.

- Los fragmentos carboxi-terminales son todos los que conservan completa la porción **C-terminal** y les faltan aminoácidos en la porción N-terminal. Su vida media va de 1 a 2 horas. Se diferencian dos grupos:
 1. Fragmentos PTH no 1-84 o N-truncados: Son los más largos y han perdido una serie de aminoácidos en cualquier lugar del segmento comprendido entre los aminoácidos 1-34.
 2. Fragmentos C terminales: son aquellos a los que les falta un segmento que va más allá del aminoácido 34 y empiezan su extremo amino terminal en la posición 34, 37, 41 y 43. Estos se eliminan por vía renal y se acumulan cuando existe disminución del filtrado glomerular. Por esto, en la insuficiencia renal se acumulan estos fragmentos llegando a encontrarse en una proporción de 95%.
(2)

- Fragmento amino PTH. Este tiene una secuencia de aminoácidos similar a la molécula intacta (1-84) pero presenta una fosforilación en el aminoácido 17. Se desconoce su función pero se sabe que se encuentra en mayor proporción en pacientes con carcinoma paratiroideo y en pacientes con hiperparatiroidismo primario y secundario severo. (6)

Función antagonista de los diferentes péptidos paratiroides:

Esta función antagonista es protagonizada por la molécula intacta y el fragmento 7-84 el cual tiene una **acción hipocalcémica**. Entre sus acciones está disminuir la reabsorción ósea, el turnover óseo (velocidad con la que se lleva a cabo el proceso de remodelación ósea) y no estimula la adenil ciclasa (CIP). (2)

Regulación de la secreción y metabolismo de los péptidos paratiroides:

Cuando los niveles de calcio en sangre son bajos será mayor la liberación de la PTH intacta mientras que en estado de hipercalcemia la cantidad de fragmentos de C-PTH en sangre será mayor.

Los fragmentos actuarán a nivel óseo o serán eliminados de forma hepática o renal. En las células de Kupffer la PTH intacta es degradada en fragmentos C-terminales que volverán de nuevo a la circulación. (2)

Receptores de la PTH

La hormona PTH va a ejercer sus distintas acciones a través de dos tipos de receptores: **PTH1R** y **PTH2R**.

El **receptor PTH1R**, también conocido como receptor **PTH/PTHrP**, pertenece al grupo de receptores tipo 2 de la familia de las proteínas G, los cuales se acoplan a las proteínas Gs y

Gq. Fue el cual fue identificado y clonado por el equipo de H. Juppner en Boston en el año 1990. Se localiza en las células del túbulo contorneado del riñón, los osteoclastos y en el tejido fetal. La PTH utilizará este receptor para llevar a cabo sus funciones principales: la estimulación de la resorción ósea, la reabsorción tubular de calcio, la eliminación renal de fósforo y la síntesis de calcitriol. El péptido PTHrP también se une específicamente a este. De este péptido hablaremos más adelante.

El **receptor PTH2R** se expresa en tejidos cerebral, pancreático, células parafoliculares de la tiroides y células del endotelio vascular y cardíacas. El ligando endógeno de este receptor es el “**péptido infundibular tubular**” (**TIP-39**) un péptido hipotalámico de 39 aminoácidos. Se dice que es un inhibidor natural de PTH ya que también se une a PTH1R sin activarlo.

Hay evidencias a favor de la existencia de otros receptores de la PTH, un tipo 3 (PTH3R) específico de la PTHrP en los queratinocitos, en el riñón y en la placenta, y un tipo 4 (PTH4R) específico para los fragmentos C terminales de la PTH. (7)

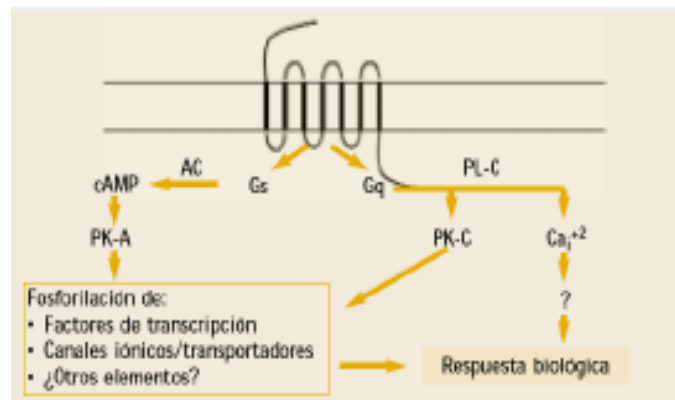


Figura 6. Cascada de señalización en respuesta a la activación del receptor PTH1R. (6)

Enfermedades relacionadas con los receptores de la PTH

Mutaciones en el PTH-R1 son el origen de determinadas **enfermedades genéticas**. Las mutaciones activadoras son las causantes del desarrollo de la **condrodisplasia metafisaria de tipo Jansen** y las inactivadoras de la **enfermedad de Blomstrand** y de ciertas **encondromatosis**.

La **enfermedad de Jansen** se produce por una activación constante del receptor PTH-R1 debida a mutaciones en regiones trans-membranales. Por esta constante activación va a haber un retardo en la maduración de los condrocitos pre-hipertróficos que forman el hueso y una falta de apoptosis, quedando células inmaduras en el hueso. Esta patología se caracteriza por un enanismo con deformaciones esqueléticas y osteoporosis. Los enfermos presentan signos

de hiperparatiroidismo con hipercalcemia, hipofosforemia, hipercalciuria y **una concentración de PTH casi indetectable** en el suero. También se da cuando se sobre expresa el péptido PTHrP en los condrocitos, gracias al promotor del gen del colágeno de tipo II, y cuando se introduce el PTH-R1 mutado de la enfermedad de Jansen.

Por el contrario, en la **enfermedad de Blomstrand** y en la **endocromatosis**, las mutaciones inactivan completamente el PTH-R1. Esto va a producir una aceleración de la maduración de los condrocitos pre-hipertróficos y también de la osificación endocondral lo que va a derivar en que aumente en gran manera la densidad ósea. El proceso de apoptosis también se da prematuramente. Los fetos mueren en el útero, osificados. (7)

Funciones de la PTH:

La hormona paratiroidea es la principal reguladora de la fisiología del calcio. Actúa directamente sobre el hueso y el riñón e indirectamente sobre el intestino.

- Sobre el hueso:

Estimulación de la resorción ósea

La resorción ósea es un proceso fisiológico que se basa en la destrucción del hueso por acción de los osteoclastos. Las dos funciones principales de este proceso son la reparación del tejido dañado y la regulación del metabolismo de varios minerales, en especial del metabolismo del calcio; la resorción ósea permite tener los niveles adecuados de calcio en sangre.

La PTH va a activar este proceso de destrucción del hueso activando y aumentando el número de osteoclastos. Esta estimulación se da de forma indirecta y es por medio de citoquinas segregadas por osteoblastos (células encargadas de la formación del hueso) que, a diferencia de los osteoclastos, cuentan con receptores de la PTH. Estas citoquinas segregadas estimularán los osteoclastos. **Todo esto con el fin de aumentar los niveles de Ca y P sanguíneo. (6)**

Para comprender esto mejor debemos saber cómo se produce la activación del osteoclasto. Es primordial un receptor de superficie denominado **RANK** presente en los osteoclastos, sobre el cual actúa una molécula conocida como **ligando del receptor activador del factor nuclear-kappa (RANKL)**, presente en la membrana de las células de estirpe osteoblástica (precursores de osteoblastos). Para la interacción RANK-RANKL es fundamental un contacto directo entre células. También es necesario, junto al RANKL, el **factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF)**, para la que el osteoclasto tiene

también un receptor específico. La estimulación de los osteoclastos por RANKL da lugar a la activación de diversas vías de señalización intracelular.

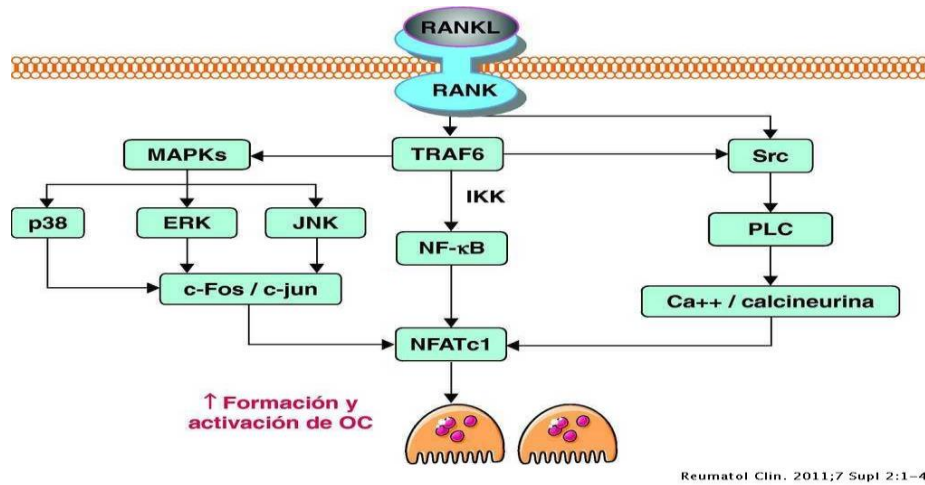


Figura 7. Vías de señalización intracelular que intervienen en la activación del osteoclasto.

También hay que mencionar que el osteoclasto puede autorregular su activación mediante la producción de una sustancia llamada **osteoprotegerina (OPG)** que presenta afinidad por el ligando soluble RANKL de manera que se une a él impidiendo que actúe sobre su receptor evitando la estimulación del osteoclasto. En definitiva, la actividad del osteoclasto y el proceso de resorción variarán en función del equilibrio entre RANKL y OPG. Numerosos factores que actúan modificando la acción del osteoclasto (como la PTH), lo hacen también de forma indirecta a través del osteoblasto modificando esa relación RANKL/OPG. Una administración de forma mantenida de PTH va a producir un efecto estimulador de la destrucción ósea a través de los osteoblastos y una producción de los mismos de RANKL.

Por otro lado se ha estudiado que una administración intermitente de la hormona producirá una **estimulación de la formación ósea**, lo que da lugar a la posibilidad de llevar a cabo un uso terapéutico de la hormona.

Para comprender este efecto anabolizante de la PTH, explicaremos los efectos osteoformadores de los osteoblastos. La principal vía de señalización implicada en ella (aunque no la única) es el **sistema Wnt-β-catenina**. Las proteínas Wnt podrán actuar sobre los osteoblastos a través de un receptor superficial denominado Frizzled para el que existe un correceptor (**LRP5**). Cuando dichas proteínas se unen al complejo **Frizzled-LRP5**, se evita que actúe un conjunto de proteínas citoplasmáticas cuya función es

fosforilar a la β catenina, para que se degrade en el proteosoma. Al evitar este efecto fosforilador, la β catenina se acumula en el citoplasma y pasa al núcleo. En él provoca una subida de los factores de transcripción “factor de las células T/factor estimulador de los linfocitos” (TCF/LEF), que estimulan los genes de la formación ósea.

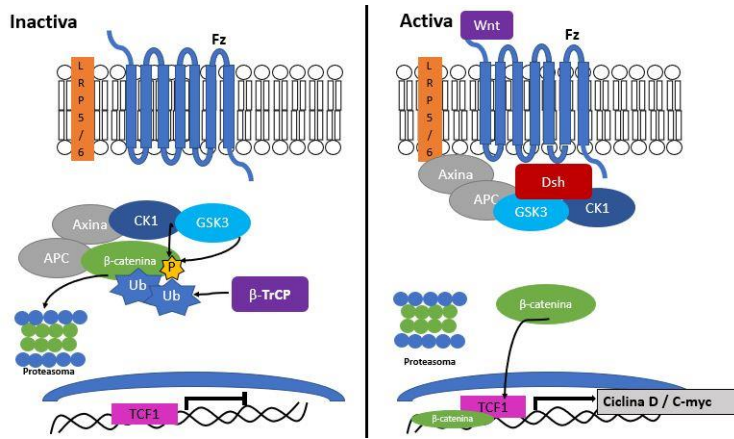


Figura 8. Vías de activación e inactivación del sistema Wnt- β -catenina.

La vía Wnt- β -catenina es un puente entre las funciones osteoformadoras y antiostoclastogénica de los osteoblastos, ya que la β -catenina está implicada en la regulación del equilibrio RANKL/OPG, dirigiéndolo a favor de OPG. Lo que ocurre es que el efecto anabolizante de la PTH se da cuando existe una carga mecánica. La hormona sensibiliza al hueso ante estas señales e inhibe la esclerostina (sustancia antagonista del correceptor LRP5 que está implicada en la finalización de la actividad de la unidad de remodelación) ejerciendo por ello un efecto sinérgico con la β -catenina en la respuesta al estímulo mecánico. (8)

- **Sobre el riñón:**

- **Estimulación de la reabsorción tubular de Ca:**

Estimula la reabsorción de Ca en el túbulo distal (5-10%), en la porción gruesa del asa ascendente de Henle (20%) y no influye sobre la que tiene lugar en el túbulo proximal (70%) y el resto de la nefrona. La PTH también potencia la reabsorción de Magnesio en el túbulo distal.

- **Inhibición del transporte de fosfato:**

La reabsorción de P ocurre en los túbulos proximales. Esta inhibición se va a producir por la activación del sistema adenilciclase por la unión de la hormona a un receptor de la célula tubular. De esta forma aumenta la concentración de AMPc. Este, al unirse a la subunidad reguladora de la proteincinasa la disocia de la subunidad catalítica. La

fosforilación de proteínas de la membrana celular por la subunidad catalítica activada inhibe el transporte de sodio y fosfato hacia el interior.

Otros efectos renales:

Estimulación de la síntesis de 1,25(OH)₂D (vitamina D) en el túbulo proximal por la estimulación de la 25(OH)D1- α -hidroxilasa y disminuyendo la actividad de la 24-hidroxilasa renal. (6)

• Sobre el intestino:

Estimula indirectamente la absorción intestinal de Ca y P, al promover la biosíntesis de la 1,25(OH)₂D₃, que es la vitamina D₃, también llamada calcitriol. Esta vitamina induce en el enterocito la expresión del transportador TRPV, que se encarga del transporte de Ca²⁺ a nivel de la membrana luminal. Una vez dentro, una proteína denominada calbindina lo llevará hasta la membrana basolateral desde donde será expulsado de la célula por dos posibles mecanismos:

- **NCX1**(intercambiador de sodio-calcio): introduce tres moléculas de sodio y expulsa un ión de calcio al medio extracelular.
- **PMCA1b**: bomba de calcio que hace uso de ATP para extraer calcio en la membrana basolateral.

Todas estas proteínas son inducidas por la presencia de la vitamina D₃.

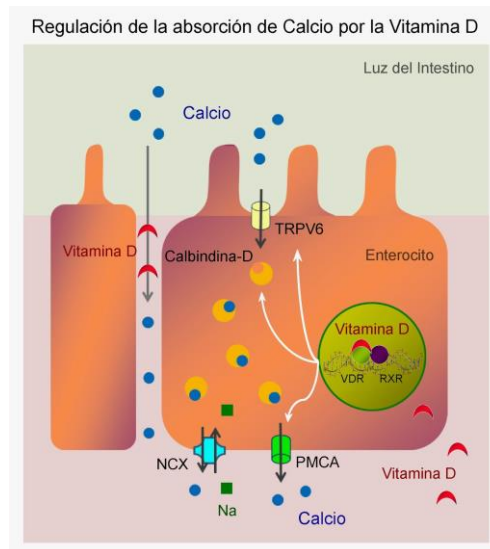


Figura 9. Regulación de la absorción de Calcio por la Vitamina D.

Proteína relacionada con la PTH (PTHr)

El gen que codifica la síntesis de tres péptidos de 139,141 y 173 aminoácidos (denominados en conjunto **PTHrP**) se localiza en el brazo corto del cromosoma 12, en una posición homóloga del gen de la PTH en el cromosoma 11. (10)

La PTHr es un miembro proteico de la familia de la hormona paratiroidea secretada por las células madre mesenquimales. La proteína fue aislada por primera vez en 1987 por el equipo de TJ Martin en la Universidad de Melbourne. En ocasiones es secretada por las células cancerosas (cáncer de mama y ciertos tipos de cáncer de pulmón).

Contiene 141 residuos aminoácidos, y los 13 primeros presentan un 70% de homología con la correspondiente secuencia de la hormona PTH. Aunque la PTHrP y la PTH son expresadas por genes diferentes, los fragmentos N-terminales de ambas interactúan con el receptor común PTH/PTHrP en el hueso y riñón lo que hace que tengan funciones similares en ellos.

La estructura de esta proteína es variable pudiendo tener entre 139 y 173 aminoácidos en su cadena polipeptídica. Dentro de esta se reconocen tres porciones: región aminoterminal (aminoácidos de 1 a 36), la porción intermedia (38 a 94) y la zona carboxiterminal (107 a 139 o más). **(16)**

Con respecto al hueso, la PTHrP participa en la regulación del metabolismo óseo en adultos y en el desarrollo del hueso endocondral. Además se sintetiza por los osteoblastos y condrocitos.

Por un lado, la parte amino-terminal estimula la formación ósea en el hueso, pero los mecanismos por los que actúa son desconocidos.

Por otro lado, el dominio C-terminal, que confiere la diferencia a las tres isoformas de la proteína, comprende los aminoácidos 107- 139, 107-141 ó 107-173, en función de la isoforma. Los fragmentos 107-112 y 107-139, inhiben potentemente la actividad de los osteoclastos. Además, ambos péptidos C-terminales de la PTHrP tienen repercusión en la diferenciación y supervivencia de los osteoblastos por la activación de la proteína quinasa C (PKC). **(9)**

La calcitonina.

Si hablamos de la hormona paratiroidea debemos mencionar otra hormona con la que tiene gran relación, **la calcitonina**. Es una hormona secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroidea, en el cual representan alrededor de una milésima de la masa tiroidea total. También es producida por células neuroendocrinas. **(10)**

Cuando los niveles de calcio son altos se va a estimular la liberación de calcitonina ya que las células parafoliculares encargadas de su producción tienen el sensor-receptor de Ca^{2+} en su plasmolema.

La calcitonina va a disminuir la absorción intestinal de calcio y a aumentar su excreción, va a inhibir la resorción ósea actuando directamente sobre los osteoclastos que tienen receptores específicos para esta, haciendo que disminuya su número y actividad y va a dar lugar a efectos antiapoptóticos en osteoblastos (9). Esta hormona va a retractar y separar a los osteoclastos de la superficie ósea y también va a inhibir su producción de HCl y enzimas proteolíticas, que es la forma en la que los osteoclastos reabsorben el tejido óseo. Tal acción es transitoria ya que dichas células, tanto in vivo como in vitro, parecen volverse insensibles a la calcitonina tras varios días. (10)

La calcitonina tendrá dos acciones que la harán de utilidad para la terapia farmacológica: primero se podría utilizar en el tratamiento de la osteoporosis por la inhibición de la resorción ósea que lleva a cabo a través de su acción directa sobre los osteoclastos; y segundo es destacable también su efecto analgésico por dar lugar a un aumento de las β -endorfinas. En relación con su uso en osteoporosis cabe destacar que solo reduce el riesgo de fracturas vertebrales por lo que se usa en fracturas vertebrales agudas. El uso prolongado de calcitonina da lugar a un fenómeno de escape por el desarrollo de anticuerpos o *down-regulation* de sus receptores. (13)

Acciones fisiológicas de otros péptidos de la familia de la calcitonina.

El **CGRP** es un neuropéptido de 37 aminoácidos cuya secuencia guarda una homología con la calcitonina. Es producido tanto en el sistema nervioso central como en el periférico y produce una vasodilatación superior a la producida por la histamina.

A su vez, la **adrenomedulina**, posee efectos dilatadores a nivel de los bronquios y de los vasos.

Finalmente, la **amilina** llevará a una inhibición de la resorción ósea como hace la calcitonina, y en el músculo esquelético reduce la incorporación de glucosa a la molécula de glucógeno estimulada por la insulina. (10).

Uso farmacológico:

El uso de análogos de la PTH se ha llevado a cabo principalmente en el tratamiento de la **osteoporosis**. En España padecen osteoporosis tres millones de personas, de las cuales 2,5 millones son mujeres. Sólo un 18% de los pacientes están diagnosticados y debido al aumento del envejecimiento de la población y que la edad es un factor de riesgo se prevé un acrecentamiento del número de casos. Se desarrolla sobre todo en mujeres con menopausia,

pero a partir de los 70 años la tendencia a sufrir osteoporosis entre hombres y mujeres se equilibra. (12)

Lo que caracteriza a esta patología es un decrecimiento de la masa ósea y un daño de la microarquitectura del hueso, que conlleva a precariedad en la estructura ósea del esqueleto y a una mayor tendencia a fracturas. Todo ocurre por una alteración en el fenómeno de renovación ósea. Este trastorno se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones: el establecimiento de un *balance negativo* y a un *aumento del número de unidades de remodelación*, que da lugar a lo que se designa como ‘*aumento del recambio óseo*’.

El *balance negativo* es un estado en el que el hueso formado por los osteoblastos empieza a ser menor que el destruido por los osteoclastos. Se empieza a desarrollar a partir de los 40 años, por lo que a partir de esa edad se comienza a perder masa ósea, por mínima que sea. Pero la enfermedad solo brotará si la masa ósea inicial era escasa y si la cantidad de balance negativo es alta. Hay una correlación de esta situación con el descenso del número de osteoblastos y de su actividad, que se debe a la caída de la concentración de los factores estimuladores de estas células, lo cual se ha atribuido en algunos casos (como en el de las proteínas Wnt) al aumento de radicales ROS que se da en el envejecimiento. También se ha atribuido este balance negativo a un aumento de la actividad osteoclástica, traducido en un aumento de la resorción ósea que puede llegar a una perforación del hueso. Por otro lado esto puede ir acompañado del ‘*aumento de recambio óseo*’, que se caracteriza por la aparición de un mayor número de unidades de remodelación ósea.

El aumento de unidades de remodelación cuando éstas se encuentran en balance negativo supone un aumento del número de puntos en el esqueleto en que se pierde masa ósea, y por tanto una aceleración de dicha pérdida. Las formas de osteoporosis en las que este factor forma el papel principal en la pérdida de masa ósea se denominan ‘*osteoporosis de recambio alto*’. (8)

En el **tratamiento farmacológico** de esta enfermedad nos encontraremos a la hormona paratiroidea en dos formas: la fracción 1-34 o *teriparatida* y la molécula intacta PTH 1-84.

Los inicios del tratamiento con PTH se remontan a la década de los 70, cuando se realizó un estudio en el que se administraron a 4 pacientes diferentes dosis de la hormona. En todos los casos el balance de calcio se volvió positivo pero no se pudo comprobar si existía un aumento de la masa ósea. Más tarde en otro estudio se confirmaría el aumento de esta a través de tomografía axial computadorizada. (11)

PTH 1-34 (Teriparatida)

Es un fármaco formado por la porción de aminoácidos de 1 a 34 de la PTH (porción activa). Va a aumentar la resistencia de la microestructura ósea y su densidad a través del receptor PTH1R de los osteoblastos, estimulándolos, y de forma indirecta activando las vías de señalización celular (RANKL). También ayuda en la osteointegración de los implantes de titanio.

Está indicada en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento de riesgo de fractura. En mujeres se ha visto la reducción en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera. También se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides, en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura. Es eficaz como osteoformador tras tratamiento quirúrgico en las fracturas periprotésicas y en fracturas con retardo en la consolidación y también produce un notable descenso del dolor en la osteoporosis. **(13)**

La dosis de fármaco recomendada son 20 µg por vía subcutánea. Se considera adecuado un tratamiento de 24 meses, aunque inicialmente se hacía de 18. Este fármaco es una alternativa a agentes antiresortivos en combinación con calcio y vitamina D³. **(12)**

Presenta una biodisponibilidad alta del 95% y su vida media es de 1 hora tras su administración. Se cree que el metabolismo se lleva a cabo principalmente en hígado y riñón y se elimina mediante aclaramiento hepático siendo más rápido en hombres que en mujeres. No necesita un ajuste según la edad. **(14)**

Es recomendable continuar con un agente antiresortivo, como el bifosfonato, cuando se suspende el tratamiento con teriparatida para mantener o aumentar la densidad ósea ganada.

Seguridad.

Los efectos adversos de este fármaco son suaves: mareos (9%), náuseas (8%), cefalea (8%), calambres (3%), hipercalcemia (11%) (En algunos casos con hipercalciuria) e hiperuricemia (3%). **(13)**. Como es aconsejable una administración de teriparatida con calcio y vitamina D, si se da hipercalcemia se debe reducir el aporte de calcio (500 mg/día como máximo) o quitar la vitamina D hasta llegar a un equilibrio de los niveles.

Si no se soluciona la hipercalcemia se suprime el tratamiento. Se debe tener en cuenta la relación que hay entre la toxicidad digitalica y los casos de hipercalcemia, llegando a ser muy peligrosa la administración de digoxina si existe hipercalcemia. **(14)**

Contraindicaciones.

Se encuentra contraindicada en pacientes con riesgo aumentado de **osteosarcoma**, **enfermedad de Paget**, antecedente de **radioterapia ósea**, adolescentes con **epífisis no**

cerrada, presencia de **metástasis óseas**, **hiperparatiroidismo**, **hipercalcemia**, aumento de la **fosfatasa alcalina ósea** y en pacientes que hayan sufrido algún **cáncer** en los últimos 5 años. La existencia de receptores de PTH y receptores del péptido relacionado con la PTH en tumores sólidos como los de mama y en muchos tejidos extra óseos podría hacer que la PTH indujera la aparición de cánceres no óseos. El uso de este fármaco también debería evitarse en pacientes con **antecedente de litiasis renal y/o gota. (13)**

Eficacia.

Osteoporosis posmenopáusica

En 2003 se autorizó la teriparatida para tratar este tipo de osteoporosis con riesgo de fractura. Se presentó como ensayo clínico el FPT (Fracture Prevention Trial) en el que se incluyó un total de 1.637 mujeres posmenopáusicas con las siguientes cualidades: edad media 69 años, al menos una fractura vertebral moderada o dos fracturas leves y una densidad mineral ósea (DMO) vertebral con un T score $\leq -2,6$. Tras 24 meses de tratamiento se concluyó un aumento de DMO en columna vertebral y cadera y reducción de nuevas fracturas frente al placebo. Cuando se finaliza el tratamiento disminuye la DMO pero hay menor repercusión de las fracturas.

Osteoporosis en varones e inducida por glucocorticoides

En 2009 se aceptó para estas dos situaciones. En el primer caso tras 12 meses de tratamiento solo fue significativo un aumento de DMO en la columna lumbar. Para la osteoporosis producida por glucocorticoides se diseñó un EC doble ciego de 18 meses con una exposición previa a glucocorticoides (≥ 5 mg de prednisona durante 3 meses) y alto riesgo de fractura. Se incluyeron en el ensayo mujeres posmenopáusicas (la mayoría), mujeres premenopáusicas y hombres (la minoría). Se confirmó un aumento de DMO en columna vertebral, en cuello femoral y en cadera en pacientes tratados con teriparatida frente a los tratados con alendronato. Con análisis radiológico se pudieron observar más fracturas vertebrales para el alendronato y más no vertebrales para la teriparatida.

Eficacia de teriparatida con fármacos antirresortivos.

Se hizo un estudio para ver si existía sinergia entre la teriparatida y los fármacos antirresortivos comparando el efecto de alendronato, teriparatida y una combinación entre ambos. Se observó que la administración de ambos no tenía efectos aditivos sino que se podía llegar a inhibir el efecto osteoformador de la teriparatida.

Eficacia de la terapia secuencial después de la administración de teriparatida.

Tras un estudio se mostró que el uso de bifosfonatos durante 12 meses después de la interrupción del tratamiento con teriparatida hizo que se preservaran mejor los niveles de DMO frente a un grupo de mujeres que no continuó con este tratamiento. (14)

4. CONCLUSIONES.

La hormona paratiroidea es esencial en la regulación del metabolismo mineral del calcio y del fósforo, teniendo así repercusiones en el metabolismo óseo que serán claves para su uso como fármaco. Tiene un receptor específico por el que activará vías de señalización en tejido óseo, renal e intestinal y estará controlado por varios factores, desde otras hormonas como la calcitonina hasta elementos como el aluminio. Tras varios estudios clínicos se ha reconocido a la *teripartida* como fármaco de elección para el tratamiento de la osteoporosis, ya que está reconocida su eficacia en diferentes situaciones como osteoporosis en mujeres menopáusicas, en varones y en tratamientos con glucocorticoides. A pesar de que produzca un notable incremento de la masa ósea en tejidos vertebrales y no vertebrales no se han determinado mejorías en el tejido óseo de la cadera, siendo el objetivo de mayor preocupación y siendo el que más problemas da en todas las personas de avanzada edad.

A pesar de esto y de que el uso de este fármaco no se puede extender a más de dos años por la posible aparición de osteosarcoma como ha ocurrido en ensayos con ratas, se ha determinado la posibilidad de continuidad del tratamiento con fármacos antirresortivos, los cuales ayudarán a mantener la densidad ósea lograda por la teriparatida y sus demás efectos beneficiosos que tiene sobre el organismo.

5. BIBLIOGRAFÍA:

1. *Encolombia*. (s.f.). Recuperado el 3 de Abril de 2020, de <https://encolombia.com/medicina/materialdeconsulta/tensiometro-virtual/el-siglo-xx/#:~:text=J.B.,del%20desarrollo%20de%20la%20insulina%2D>.
2. Fernández, E., & de Nefrología, S. Péptidos paratiroideos. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Elvira_Fernandez5/publication/237709171_ptidos_paratiroideos_p
3. Fonseca, M. R. (22 de Septiembre de 2013). *SlideShare*. Obtenido de <https://es.slideshare.net/mrfonseca/pth-26433611>
4. J. Marshall, W., K. Bangert, S., & Lapsley, M. (2013). Bioquímica clínica: *glándula paratiroidea*, 211. (ed. 7). España. Elsevier España.
5. Carrillo-López, N., Fernández-Martín, J. L., & Cannata-Andía, J. B. (2009). Papel de calcio, calcitriol y sus receptores en la regulación de la paratiroides. *Nefrología*, 29(2), 103-108. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-papel-calcio-calcitriol-sus-receptores-articulo-X0211699509004853>

6. Brandan, N., Llanos, I., & Rodríguez, A. (2012). Regulación hormonal del balance fosfocálcico. Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina. Disponible en: <https://www.uaz.edu.mx/histo/Biologia/FaiUnneAr/Pdf/fosfocalcico.pdf>
7. Ureña, P. (2003). El receptor PTH/PTHrP. Implicaciones biológicas. *Nefrología*, 23, 12-17. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-el-receptor-ptth-pthrp-implicaciones-biologicas-articulo-X0211699503028978>
8. González Macías, J., & Olmos Martínez, J. M. (2010). Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. *Rev Osteoporos Metab Miner*, 2(Supl 2), S5-S17. Disponible en: <https://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/92010020200050017.pdf>
9. De Castro Díaz, L. A. F. (2009). *Acciones osteogénicas de la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) sobre la regeneración ósea comprometida por glucocorticoides y en la osteoporosis experimental por depleción estrogénica en ratón* (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Madrid). Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/4187>
10. Tresguerres, J. A. (1999). Introducción al sistema endocrino: concepto de hormona. *HUMANA*, 794.
11. Sosa Henríquez, M., & Díez Pérez, A. (2007, February). La hormona paratiroidea en el tratamiento de la osteoporosis. In *Anales de medicina interna* (Vol. 24, No. 2, pp. 87-97). Arán Ediciones, SL. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0212-71992007000200010
12. Osca Guadalajara, M., Guadalajara Olmeda, N., & Escartín Martínez, R. (2015). Impacto del tratamiento con teriparatida en la calidad de vida de las personas con osteoporosis. *Revista Española de Salud Pública*, 89(2), 215-225. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1135-57272015000200009&script=sci_arttext&tlng=pt
13. Casas, V. P., & Díaz, C. A. (2013). Tratamiento de la osteoporosis. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*, 98, 33. Disponible en: <http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2014/n2/Saegre%20N%C2%BA%202%20-%202014.pdf#page=33>
14. Marco Tejón, E., Recuero Galve, L., Sanchez Gundin, J. (2016). Teriparatida. *Hoja de Evaluación de medicamentos de Castilla la Mancha, Sescam, Vol. XVII n° 7*. Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/hem_7_2016.pdf
15. Gimeno, E. J., Guerra, G. M. D., Mira, S. A., & Carranza, F. H. (2002). Receptor sensible a calcio y parathormona. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Oseas*, 11(2), 64-66. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-pdf-13028843>
16. de Cañete, J. M. S. F. (2001). Una nueva increta: la proteína relacionada con la PTH. *Seminario médico*, 53(1), 13-18. Disponible en: [file:///C:/Users/Joaquin/Downloads/Dialnet-UnaNuevaIncreta-1202223%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Joaquin/Downloads/Dialnet-UnaNuevaIncreta-1202223%20(1).pdf)