

## ACTUALIZACIONES

# LA CALCITONINA

E. ARDILA

Desde los trabajos histológicos publicados por Nonidez (1) en 1932, se ha postulado la presencia en la glándula tiroidea de una segunda población celular, "las células parafoliculares", a las cuales él había atribuido una hipotética función endocrina independiente de la producción de hormonas iodadas. En 1961 Copp y col. (2) descubrieron un factor hormonal hipocalcemiante y lo llamaron calcitonina (CT). En 1965 Milhaud y col. (3) demostraron que la tiroides del hombre produce CT. Su origen celular fue precisado en los años siguientes. Pearse (4) insistió en las relaciones entre la CT y ciertas células parafoliculares, a las cuales dio el nombre de células C y les atribuyó un origen ultimobranquial.

En 1968 fue identificada la estructura de la CT porcina y en los años siguientes la de la ovina, bovina, humana y de salmón. Todas las CT identificadas poseen 32

aminoácidos (Figura 1). Las grandes diferencias estructurales de especie a especie no alteran su acción biológica.

La CT ha tomado un lugar importante en la patología humana luego que Milhaud (5) Meyer y Abdelbari (6), Tashjian (7) y Cunliffer (8) descubrieron su secreción por el cáncer medular del tiroides. La CT es un marcador de este tumor y de sus metástasis, además de que permite la detección de casos familiares.

Desde 1970, Milhaud y col. (9) demostraron un nivel elevado de CT en otro tumor tiroideo, el cáncer trabecular con

### ESTRUCTURA DE LA CALCITONINA

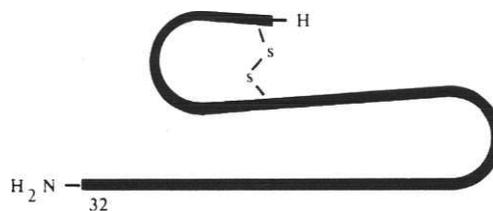


Figura 1.

Dr. Enrique Ardila: Instructor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Sección de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Ardila.

mucopolisacáridos ácidos y en el mismo año señalaron la posibilidad de secreción ectópica a partir de tumores carcinoides bronquiales e intestinales, conocidos por su potencialidad endocrina (10). Otros autores, como Silva en 1973 (11), informaron la producción ectópica de CT por el carcinoma broncogénico de células en avelana.

El sistema de células claras está constituido por células endocrinas dispersas que presentan caracteres estructurales comunes. Pages (12) y Feyrter (13), en 1938, designaron este conjunto de células dispersas con el nombre de "sistema endocrino difuso". De los caracteres señalados por Pearse (4) nació el término bien conocido de serie APUD (amine precursor uptake and decarboxylation). Un origen embriológico común explicaría las similitudes observadas en síndromes en donde varios tipos celulares de la serie APUD están simultáneamente afectados.

La hipótesis de Pearse ha recibido un nuevo impulso. Se sabe que péptidos recientemente descubiertos en el cerebro (14), como la substancia P, la somatostatina y las encefalinas, se encuentran también en el aparato digestivo y especialmente en células del "sistema endocrino difuso".

Le Douarin no pudo confirmar el origen embriológico a partir de la cresta neural de las células claras hipofisarias, pancreáticas y digestivas. Sin embargo, mediante el método de embriones híbridos (codorniz, pollo), se pudo demostrar este origen para las células C del tiroides y para las células simpáticas y parasimpáticas (15).

La especificidad de la dosificación radioinmunológica de la CT depende de los anticuerpos específicos. Esto se confirmó posteriormente (17) y permitió poner en evidencia la heterogeneidad de la CT humana (18) y llegar al concepto de CT inmunorreactiva (iCT), la cual posee la totalidad o parte de los sitios inmunorreactivos

de la CT y a tomar en cuenta las nociones de heterogeneidad y de secuencias inmunorreactivas en la interpretación de toda dosificación o detección inmunológica de la CT, aplicable en general a todas las hormonas polipeptídicas.

Recientemente, Deftos (19) ha puesto en evidencia células con iCT en el lóbulo intermedio y anterior de la hipófisis de la rata. Más tarde, Ardila (20) identificó, mediante inmunofluorescencia indirecta, un péptido con sitios inmunorreactivos comunes con la CT humana en las células hipofisarias del lóbulo anterior de la rata.

La CT ejerce sus acciones especialmente a nivel renal, óseo y digestivo. Su acción final es disminuir la calcemia y la fosfatemia y modificar el calcio intracelular.

Riñón. Al igual que la hormona paratiroidea (PTH) cuando es inyectada, la CT modifica rápidamente la composición de la orina. Esta acción ha conducido a buscar receptores renales específicos y a estudiar sus efectos *in vitro* e *in vivo* sobre el sistema adenilciclase.

Cualquiera que sea su origen (humana, de salmón o porcina), la CT natural o sintética, inyectada en diferentes especies, modifica notoriamente la composición de la orina disminuyendo la reabsorción tubular de fosfato, sodio y calcio. Al contrario de lo que sucede con la PTH, el estudio de los receptores renales a CT se ha facilitado al disponer de un marcador iodado biológicamente activo, CT de salmón marcada con 1-125, que se fija específicamente en las células tubulares renales (21).

La afinidad de la hormona por su receptor es del orden de 0,5 nmol/l la fijación es sensible a la temperatura y a un pH máximo de 7,4 igual que para la PTH. El número de receptores depende de la concentración de CT circulante (22).

La existencia de una adenilciclase tubular sensible a la CT ha sido demostrada por Marx, Woodard y Aurbach (23), quienes localizaron esta enzima en la parte interna de la unión corticomedular. El calcio inhibe la velocidad máxima de la reacción enzimática, pero no la afinidad de la enzima por la hormona. La presencia de magnesio a una concentración de 10 a 20 nmol/l es indispensable para la reacción. La CT de salmón tiene una afinidad más grande por la adenilciclase que la humana o la porcina.

No existe ningún efecto aditivo entre estas tres CT (humana, porcina y de salmón), lo cual probaría que ocupan los mismos receptores. Al contrario, existe una potencialización cuando se estimula la adenilciclase con PTH y CT simultáneamente; esto demostraría que sus receptores no están ligados a la misma adenilciclase y que están situados en células diferentes.

Los efectos renales de la CT son importantes en el hombre cuando se administra por vía endovenosa. Tiene, como la PTH, efectos inmediatos y retardados. Los inmediatos consisten en un aumento de la excreción de sodio y de fosfatos, y de la excreción urinaria de calcio y magnesio. Los efectos retardados son una prolongación en el tiempo de depuración de los fosfatos y disminución de la excreción urinaria de calcio y magnesio. También como la PTH, pero en proporciones menores, determina un aumento en la concentración plasmática y en la excreción urinaria de AMP cíclico. El AMP cíclico plasmático se eleva de 20 nmol/l a aproximadamente el doble durante la infusión de CT. El AMP cíclico urinario se eleva igualmente, pero relativamente menos que el del plasma. En resumen, podríamos decir que la CT activa la adenilciclase tubular renal. En el hombre la producción renal de AMP cíclico después de la administración de CT es inapreciable. Sin embargo, en las tres especies (hombre, conejo y rata), modifica profun-

damente la composición de la orina. La acción celular de la hormona podría realizarse por mecanismos independientes del AMP cíclico. En todo caso, la producción renal de AMP cíclico después de la administración de CT es muy inferior a la observada después de la administración de PTH. Este hecho reflejaría verdaderamente la diferencia en el número de células que posee una adenilciclase sensible a la CT o sensible a la PTH.

**Hueso.** Su efecto sobre el tejido óseo ha sido determinado *in vivo* e *in vitro*. Tiene una potente acción inhibitoria, demostrada en el animal y en el hombre, sobre la reabsorción ósea (24). Esta acción es responsable de la hipocalcemia y de la disminución en la excreción urinaria de hidroxiprolina. Actualmente se admite que la CT no tiene ningún efecto en la formación de hueso, aunque se han publicado muchos resultados contradictorios.

La hipocalcemia se obtiene rápidamente, llegando a su máximo a los 90 minutos, y regresa a lo normal 3 horas después de aplicar una inyección venosa o subcutánea; ésto se acompaña de hipofosfatemia (25).

La importancia de la PTH y de la CT varía según la edad y es posible que en el animal en crecimiento la CT juegue un papel más importante que la PTH (26).

El mecanismo de acción de la CT a nivel celular permanece oscuro. No se trata de una inhibición directa de la PTH y su acción es persistente en el animal paratiroidectomizado. No es dependiente de la vitamina D, no es sensible a la administración previa de actinomicina D y, por lo tanto, no actúa en el control de la síntesis del ARN.

Parece, en términos generales, que la CT lleva a una baja en la concentración del calcio intracelular, que sería el origen de sus acciones sobre hueso y riñón. En estos órganos, aunque existen afirmaciones con-

tradictorias, parece que la CT eleva el nivel de AMP cíclico. La CT actuaría sobre la membrana plasmática de la célula, activando la "bomba" de calcio y favoreciendo la síntesis de un segundo mensajero desconocido, que estimularía el flujo de calcio del citoplasma a las mitocondrias. Los dos fenómenos llevarían a una caída del calcio citosoluble y a los demás efectos de la CT. La formación de AMP cíclico sería secundaria a la baja en calcio, pero no explicaría su elevación en presencia de una baja concentración cálcica (25).

**Sistema Digestivo.** Su efecto ha sido estudiado por Gray y col. (27) en sujetos normales, mediante el sistema de perfusión del triple lumen, utilizando CT sintética de salmón (1U/kg/hora) endovenosa, durante 110 a 120 minutos; encontrándose una secreción aumentada reversible de agua, sodio, potasio y cloro a nivel del yeyuno. La absorción de bicarbonato se reduce, en cambio, no se producen cambios significativos en la absorción del calcio (27). Experiencias similares fueron llevadas a cabo a nivel del íleon, encontrándose que la hormona produce una marcada secreción de agua, sodio, potasio y cloro, tal como lo hace en el yeyuno; en contraste, la absorción del calcio está disminuida en un 25 %.

El bicarbonato y probablemente el cloruro están aumentados debido a intercambios electroquímicos y el incremento del sodio y del potasio podrían explicarse por difusión pasiva. Se ha sugerido que el aumento de bicarbonato podría estar mediado por la absorción del ión hidrógeno más que por la secreción del bicarbonato mismo.

Los resultados tanto en íleon como en yeyuno, podrían explicar la diarrea en pacientes con cáncer medular del tiroides en quienes habría una alteración hidroelectrolítica a nivel intestinal, secundaria a unos niveles altos de CT circulante. La gastrina, la pancreozimina-colecistoquinina y ciertos análogos sintéticos son poderosos

estimulantes de la secreción de CT (28) y a la vez podrían ser importantes componentes en el sistema hormonal "protector" de la hipercalcemia producida por la dieta.

En el estómago se ha demostrado que la CT, en grandes dosis, inhibe la secreción basal y la secreción ácida inducida por la pentagastrina en humanos, pudiendo reducir la gastrina basal elevada en pacientes con úlcera duodenal o síndrome de Zollinger-Ellison (29, 30); en sujetos normales impide el aumento de gastrina postprandial (29).

Becker y col. (31) estudiaron en el gato su efecto sobre el calcio, la pentagastrina y la secreción ácida inducida por la histamina y encontraron que estas sustancias están disminuidas por efectos de la CT, sin modificación de la gastrina, lo cual podría indicarnos que la CT tendría un doble efecto en la secreción ácida: uno a través de la gastrina y otro directo sobre las células parietales.

Estudios en seres humanos (32, 33) han demostrado que la CT (1U/kg/hora) inhibiría la secreción ácida postprandial, sin afectar el nivel de gastrina sérica; a dosis bajas (0,25U/kg/hora) su efecto es mínimo, mientras que a dosis altas (2U/kg/hora) se reduce la secreción ácida postprandial y la gastrina sérica. También se ha encontrado que la CT puede inhibir la contracción de la vesícula biliar y la secreción pancreática exocrina (34).

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— NONIDEZ J. The origin of the "parafollicular" cell, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog. *Am J Anat* 1932; 49: 479.
- 2.— COPP DH. CAMERON EC. Demonstration of a hypocalcemic factor (calcitonin) in commercial parathyroid extract. *Science* 1961; 134:2038.
- 3.— MILHAUD G, MOUKHTAR MS, BOURRICHOW J, PERAULT AM. Evidence et activité de la thyrocalcitonine chez l'homme. *CR Acad Sci Paris Série D* 1965; 261: 4563.

- 4.— PEARSE AGE. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc Roy Soc (biol)* 1968; 170: 71.
- 5.— MILHAUD G, TUBIANA M, PARMANTIER C, COUTRIS C. Epithelioma de la thyroïde sécrétant de la thyrocalcitonine. *CR Acad Sci Paris Série D* 1968; 266: 608.
- 6.— MEYER JS, ABDELBARI W. Granules and thyrocalcitonin like activity in medullary carcinoma of the thyroid gland. *N Engl J Med* 1968; 278: 523.
- 7.— TASHJIAN AH, WOLFE HJ, VOELKEL EF. Human calcitonin. Immunologic assay, cytologic localization and studies on medullary thyroid carcinoma. *Am J Med* 1974; 56: 840.
- 8.— CUNLIFFER WJ, BLACK NM, JOHNSTON IDA et al. A calcitonin secreting thyroid carcinoma. *Lancet* 1968; II: 63.
- 9.— MILHAUD G, CALMETTES C, GILBERT - DREYFUS, MOUKHTAR MS. An unusual trabecular thyroid cancer producing calcitonin. *Experientia* 1970; 26: 1381.
- 10.6 MILHAUD G, CALMETTES C, RAYMOND JP, BIGNON J, MOUKHTAR MS. Carcinome sécrétant de la thyrocalcitonine. *CR Acad Sci Paris Série D* 1970; 270:2195.
- 11.— SILVA OL, BECKER KL, PRIMACK A, DOPPMAN J, SNIDER RH. Ectopic production of calcitonin. *Lancet* 1973; II: 317.
- 12.— PAGES A. Essai sur le système des "cellules claires" de Feyrter. Montpellier: Dénon impr.; 1955: 35.
- 13.— FEYRTER F. The clear cell system: the peripheral endocrine (paracrine) glands. In: *Endocrinology 1971, Proc. of the 3rd. International symposium*. London: Heineman ed. 1972: 134.
- 14.— GUILLEMIN R. The hypothalamus. In: REICHLIN S. et al., eds. *Research publication*, vol. 56. New York: Raven Press; 1978:504.
- 15.— LE DOUARIN N. Les migrations des cellules dans l'embryon. *La Recherche* 1979; 97: 137.
- 16.— MOUKHTAR MS, THARAUD D, JULIENNE A et al. Immunological similarity of human and rat calcitonin confirmed by immunofluorescent methods. *Experientia* 1973; 29: 552.
- 17.— RAULAIS D, HAGAMAN J, OUTJES DA, LUNDBLAD RL, KINGDO MHS. The complete aminoacid sequence of rat calcitonin. *Europ J Biochem* 1976; 64: 607.
- 18.— MOUKHTAR MS, JULIENNE A, TABOULET J et al. Hétérogénéité de la calcitonine immunoréactive dans le plasma de sujets avec cancer médullaire. *Pathologie-biologique* 1975; 23: 809.
- 19.— DEFTOS LJ, BURTON D, BONE H et al. Immunoréactive calcitonin in the intermediate lobe of the pituitary gland. *Life Sciences* 1978; 23: 743.
- 20.— ARDILA E. Essai de mise en évidence de calcitonine immunoréactive au niveau de l'hypophyse de rat par immunofluorescence. Rapport de stage Fac des Sciences Paris 1979.
- 21.— ARDAILLOU R. Récepteurs rénaux de l'hormone parathyroïdienne et de la calcitonine. *Nouv Presse Med* 1978; 7: 4125.
- 22.— SRAER J, ARDAILLOU R, COUETTES S. Increased binding of calcitonin to renal receptors in parathyroidectomized rats. *Endocrinol* 1974; 96: 632.
- 23.6 MARX SJ, WOODARD CJ, AURBACH GD. Calcitonin receptors of kidney and bone. *Science* 1972; 178: 999.
- 24.— MILHAUD G, PERAULT A, MOUKHTAR MS. Etude du mécanisme de l'action hypocalcémiante de la thyrocalcitonine. *CR Acad Sc Paris* 1965: 261: 813.
- 25.— ROYER P. Les hormones de la régulation du calcium. En: BAULIEU EE, ed. *Hormones*. Paris: Hermann eds.; 1978: 505.
- 26.— KALU DN, HADJI-GEORGOPOULOS A, FOSTER GV. Evidence for physiological importance of calcitonin in the regulation of plasma calcium in rats. *J Clin Inv* 1975; 55: 722.
- 27.— GRAY TK, BIEBERDORF FA, FORDTRAN JS. Thyrocalcitonin and the jejunal absorption of calcium, water and electrolytes in normal subjects. *J Clin Inv* 1973; 52: 3084.
- 28.— STARLING JK, HARRIS C, GRANNER DK. Diagnosis of occult familial medullary carcinoma of the thyroid using pentagastrin. *Arch Surg* 1978: 113: 241.
- 29.— SIZEMORE GW, GO VLW, KAPLAN EL et al. Relations of calcitonin and gastrin in the Zollinger-Ellison syndrome and medullary carcinoma of the thyroid. *N Engl J Med* 1973; 288: 641.
- 30.— BECKER HD, REEDER DD, SCURRY MT, THOMPSON JC. Inhibition of gastrin release and gastric secretion by calcitonin in patients with peptic ulcer. *Am J Surg* 1974; 127: 71.
- 31.— BECKER HD, KONTUREK JJ, REEDER DD, THOMPSON JC. Effect of calcium and calcitonin on gastrin and gastric secretion in cats. *Am J Physiol* 1973; 225: 277.
- 32.— BIEBERDORF FA, GRAY TK, WALSH JH, FORDTRAN JS. Inhibition of meal-stimulated gastric acid secretion by CT in man. *Gastroenterol.* 1974; 66: 343.
- 33.— HESCH KD, HUFNER M, HASENHAGER B, CREUTZFEID W. Inhibition of gastric secretion by CT in man. *Hormone Metab Res* 1973; 5:235.
- 34.— HENNESY JF, WELLS Jr SA, ONTJES DA, COOPER CW. A comparison of pentagastrin injection and calcium infusion as provocative agents for the detection of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 487.