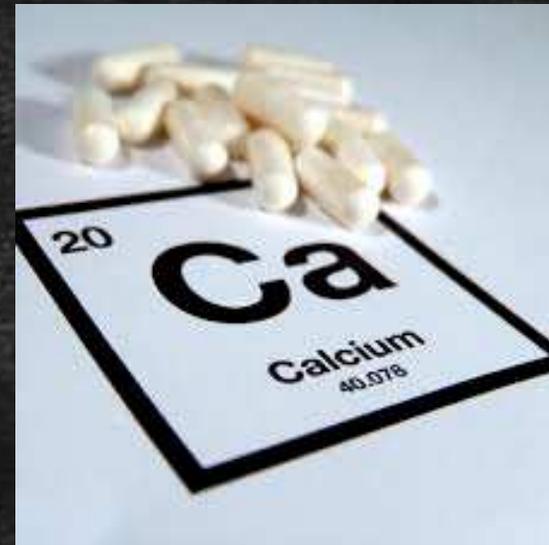


Manejo de los trastornos del calcio



Ginés Parra
M. Interna
H. La Inmaculada

Metabolismo del calcio

- Elemento esencial.
- Cantidad recomendada diaria: 800 – 1000 mg
- La regulación de los niveles de Ca dependen de **tres hormonas** (PTH, vit D y calcitonina) y **tres órganos** (hueso, riñón e intestino).
- Menor importancia: esteroideas, tiroideas, GH.

- **PTH: Acción hipercalcemiante e hipofosfatemiante.**
 - ✓ Hueso: aumenta la resorción al aumentar la actividad osteoclástica
 - ✓ Intestino: efecto indirecto a través del calcitriol aumentando la absorción
 - ✓ Renal: aumenta la reabsorción distal del Ca y disminuye la proximal del P.

- **Calcitonina: Efecto hipocalcemiante e hipofosfatemiante.**
 - ✓ Hueso: inhibe la acción osteoclástica
 - ✓ Intestino: disminuye la absorción de Ca
 - ✓ Riñón: aumenta la excreción urinaria de Ca.

- **Calcitriol: Hormona hipercalcemiante e hiperfosfatemiante.**
 - ✓ Hueso: aumenta la resorción ósea
 - ✓ Intestino: estimula la absorción de Ca
 - ✓ Riñón: aumenta la reabsorción distal de Ca y proximal de P.

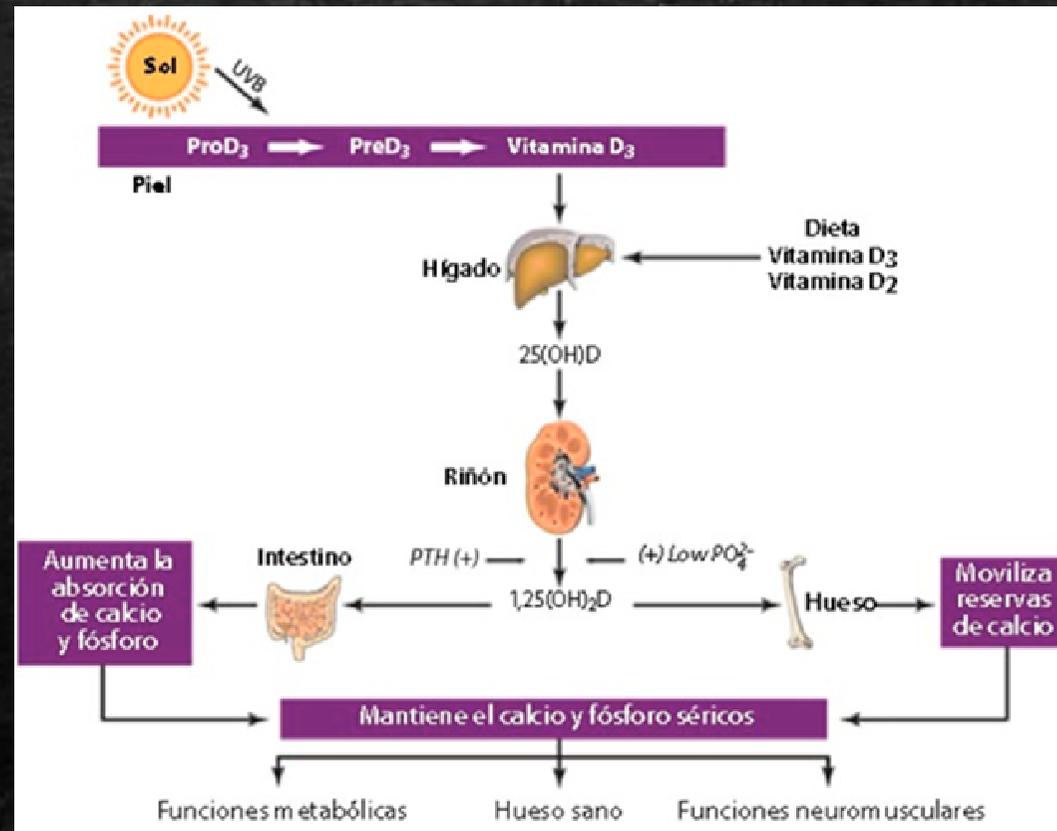


TABLA 1

Fórmulas para el cálculo del calcio corregido

$$\text{Calcio corregido (mg/dl)} = \text{calcio (mg/dl)} - 0,8 \times (\text{albúmina (mg/dl)} + 4)$$

$$\text{Calcio corregido (mg/dl)} = \text{calcio} - (\text{proteínas totales} \times 0,676) + 4,87$$

Determinación de los niveles del Calcio

- Estrecho margen calcemia **8.5 a 10.2 mg/dL**.
- En **mg/dl o mmol/l** (para convertir mg/dl en mmol/l basta dividir por 4).
- Tres fracciones: **iónico** (50%), **unido a proteínas** (40%) y **formando complejos con aniones no proteicos** (10%).
- La determinación más frecuente es el Ca total. El Ca iónico refleja con más precisión los niveles de Ca.
- En ptes en situación crítica, sepsis, trastornos del equilibrio ácido-base, insuficiencia renal y en ptes con síntomas de hipo/hipercalcemia que presenten niveles de calcio total en plasma normales, **obligado Ca iónico**.
- Hipo proteinemia/ pseudohipercalcemias.

Hipercalcemia

- Concentración de calcio sérico total, **> 10,2 mg/dl** (o 2,55 mmol/l).
- La hipercalcemia se produce cuando la entrada de calcio en la circulación general excede a su excreción en orina y su depósito en la matriz ósea. Esta situación puede darse a través de tres mecanismos:
 1. Absorción aumentada de Ca en el intestino.
 2. Aumento en la resorción
 3. Aumento en la reabsorción tubular renal de calcio
- **Más del 90%** de los casos de hipercalcemia: **hipercalcemia maligna e HPP.**

TABLA 1

Causas de hipercalcemia

Hiperparatiroidismo primario

Esporádico

Asociado a neoplasia endocrina múltiple (MEN 1, MEN 2A)

Familiar

Asociado al trasplante renal

Hipercalcemia maligna

Hipercalcemia humoral maligna

Tumores sólidos con osteólisis local (mama, pulmón, riñón)

Neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfoma, leucemia)

Sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas

Endocrinopatías

Tirotoxicosis

Insuficiencia suprarrenal

Feocromocitoma

Acromegalia

VIPoma

Fármacos

Exceso de vitamina D

Exceso de vitamina A

Diuréticos tiazídicos

Litio

Síndrome leche-alcalinos

Estrógenos, andrógenos, tamoxifeno (en cáncer de mama)

Miscelánea

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)

Deshidratación

Inmovilización (niños en crecimiento o adultos con aumento del recambio óseo, por ejemplo, enfermedad de Páget ósea)

Fracaso renal agudo

Hipercalcemia idiopática de la infancia

Hipercalcemia de la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos)

Trastornos de las proteínas séricas

Condrodisplasia metafisaria de Jansen

Hiperparatiroidismo primario

- Causa **más frecuente** de hipercalcemia en el “**paciente ambulatorio**”.

También puede formar parte de **neoplasias endocrinas múltiples** MEN I (junto a tumores hipofisarios y tumores pancreáticos endocrinos) o MEN II a (junto a feocromocitoma y carcinoma medular de tiroides).

HPP normocalcémico

Las técnicas de imagen no son útiles para el diagnóstico pero sí para planificar el tto qx.

El único tto definitivo es la paratiroidectomía.

Hipercalcemia tumoral maligna

PTHrp

- Sus efectos sobre la resorción ósea y a nivel renal son similares a los de la PTH
- En estos casos se habla de **hipercalcemia humoral maligna** (HHM) y representa hasta el **80%** de todos los casos de hipercalcemia maligna.
- Se suele asociar a carcinomas epidermoides (pulmón, cabeza y cuello), mama, hipernefroma, carcinoma de vejiga o carcinoma de ovario.

Metástasis osteolíticas.

- En el **20%** de los casos de hipercalcemia tumoral.
- El de mama, próstata, tiroides y riñón tiene predilección por el hueso.
- Una vez que el tumor se establece en el hueso comienza a producirse mediadores locales que estimulan la acción de los osteoclastos.

Hipersecreción de vitD

En el caso de los linfomas la hipercalcemia puede darse por una hipersecreción de vitD que provoca un aumento de actividad osteoclástica y absorción intestinal de Ca

TABLA 1
Causas de hipercalcemia

Hiperparatiroidismo primario

Esporádico

Asociado a neoplasia endocrina múltiple (MEN 1, MEN 2A)

Familiar

Asociado al trasplante renal

Hipercalcemia maligna

Hipercalcemia humoral maligna

Tumores sólidos con osteólisis local (mama, pulmón, riñón)

Neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfoma, leucemia)

Sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas

Endocrinopatías

Tirotoxicosis

Insuficiencia suprarrenal

Feocromocitoma

Acromegalia

VIPoma

Fármacos

Exceso de vitamina D

Exceso de vitamina A

Diuréticos tiazídicos

Litio

Síndrome leche-alcálicos

Estrógenos, andrógenos, tamoxifeno (en cáncer de mama)

Miscelánea

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)

Deshidratación

Inmovilización (niños en crecimiento o adultos con aumento del recambio óseo, por ejemplo, enfermedad de Paget ósea)

Fracaso renal agudo

Hipercalcemia idiopática de la infancia

Hipercalcemia de la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos)

Trastornos de las proteínas séricas

Condrosplasia metafisaria de Jansen

Hiperparatiroidismo secundario y terciario

•**HP secundarios:** hay una producción excesiva de PTH, pero esta hiperproducción de PTH se debe a un mal funcionamiento de alguno de los órganos que participan en el metabolismo del calcio y del fósforo, como el riñón o el intestino. Causa más frec: insuf renal.

•**HP terciario** ocurre cuando en un insuf renal crónica avanzada, la hiperplasia paratiroidea del hiperparatiroidismo secundario termina produciendo una secreción autónoma de PTH

Tirotoxicosis puede existir una leve hipercalcemia hasta en el 20% de los pacientes, debido a un aumento de la resorción ósea mediada por las hormonas tiroideas, que se normaliza tras la corrección del hipertiroidismo.

Puede existir también hipercalcemia leve en la **inmovilización, la enfermedad de Paget, la hipervitaminosis A.**

Ingesta aumentada de calcio/vit D

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: trastorno AD caracterizado por hipercalcemia moderada, generalmente asintomática, junto con relativa hipocalciuria en relación con la hipercalcemia.

Fármacos

Las **tiacidas** disminuyen la excreción urinaria de calcio, aumentando su reabsorción tubular.

El **carbonato de litio**, se ha asociado infrecuentemente con hipercalcemia (5%).

- Dependen de la **concentración** y de la **velocidad de incremento** de los niveles.
- Hipercalcemias leves (< 11 mg/dl) o moderadas (11-12 mg/dl) pueden tener pocos síntomas o ser asintomáticas, mientras que las hipercalcemias severas (más de 14 mg/dl), prácticamente siempre son sintomáticas.
- La hipercalcemia grave suele ser el resultado de un **círculo vicioso**.
- La **hipercalcemia aguda sintomática (crisis hipercalcémica)**, se caracteriza por anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, deshidratación, debilidad y confusión que pueden llegar al estupor o al coma, y es la forma de presentación más habitual de la hipercalcemia maligna.
- La **hipercalcemia crónica** puede manifestarse como estreñimiento crónico, dispepsia, pancreatitis, nefrolitiasis y/o nefrocalcinosis.
- La forma de presentación más frecuente del HPP es la asintomática, < 12 mg/dl, a veces intermitente.

Manifestaciones
clínicas

TABLA 2

Manifestaciones clínicas de la hipercalcemia

Neurológicas y psiquiátricas

Letargia, somnolencia
 Confusión, desorientación
 Alteración del sueño, pesadillas
 Irritabilidad, depresión, psicosis
 Debilidad muscular, miopatía proximal
 Hipotonía, reflejos osteotendinosos disminuidos
 Estupor y coma

Gastrointestinales

Anorexia, náuseas, vómitos
 Estreñimiento
 Úlcera péptica
 Pancreatitis aguda

Cardiovascular

Arritmias (bradicardia, asistolia)
 Acortamiento del intervalo QT
 Sinergismo con digoxina
 Hipertensión

Renales

Poliuria, polidipsia
 Hipercalciuria
 Nefrocalcinosis
 Disminución del filtrado glomerular
 Acidosis hiperclorémica

Otras

Queratopatía en banda
 Calcificación metastásica

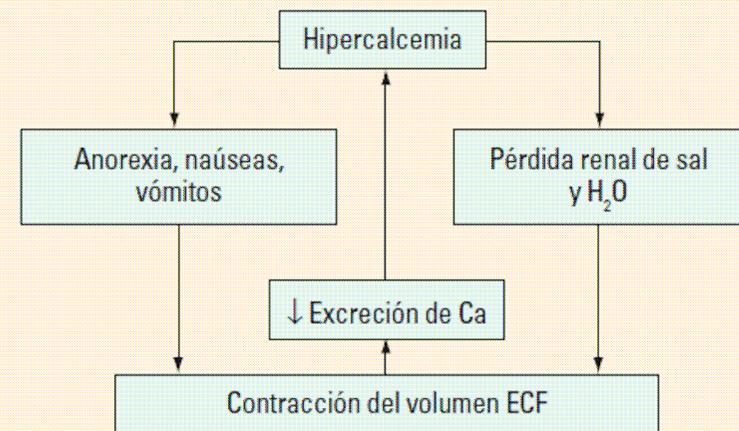
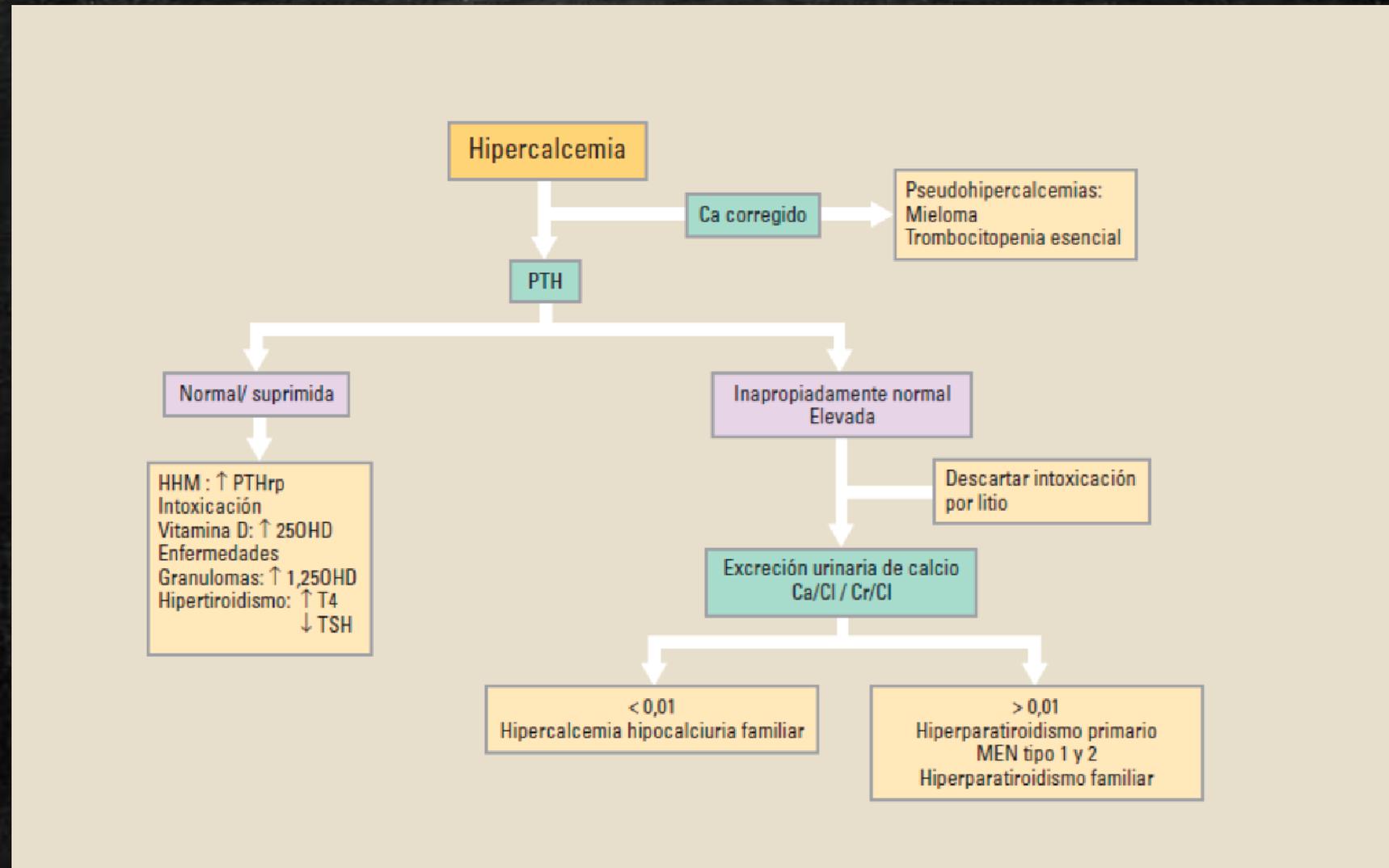


Fig. 3. El círculo vicioso de la hipercalcemia.

Diagnóstico



- **Metabolitos de vitamina D** siempre que la **PTH sea baja**, y sin evidencia clínica de tumor maligno.

Una concentración muy elevada de 25(OH) vit D (> de 150 ng/ml) puede encontrarse en la intoxicación por vit D o calcitriol. Los niveles aumentados de calcitriol (1,25[OH₂] vitD₃) pueden encontrarse en la **sobredosificación** durante el tratamiento con este fármaco.

Si la fuente de calcitriol no está clara, debe investigarse su **producción extrarrenal**, bien por enfermedad maligna (linfomas) o enfermedad granulomatosa (sarcoidosis), debiéndose completar el estudio con Rx o TC.

- **Fósforo sérico.** Un P sérico bajo o normal-bajo en el HPP y en la hipercalcemia humoral maligna, por el *efecto fosfatúrico a nivel renal que comparten la PTH y PTHrp.*

Por el contrario, el P sérico es normal o alto en la intoxicación por vit D, producción extrarrenal de calcitriol, metástasis óseas, tirotoxicosis o inmovilización.

En la HHF, los niveles de P séricos son variables.

- **Excreción urinaria de calcio.** La calciuria suele estar elevada o en rango alto de la normalidad en el HPP y en la hipercalcemia maligna.

Sin embargo, la hipercalcemia en presencia de hipocalciuria relativa (< 100 mg/24 horas) es típica de tres situaciones: el uso de tiacidas, la HHF y el síndrome leche-alcalinos.

- **Cuando todo lo anterior es negativo:** inmunoelectroforesis en sangre y orina para detectar MM, TSH y FT4 y niveles de vit A, dependiendo de los hallazgos de la H^a clínica y la exploración física.

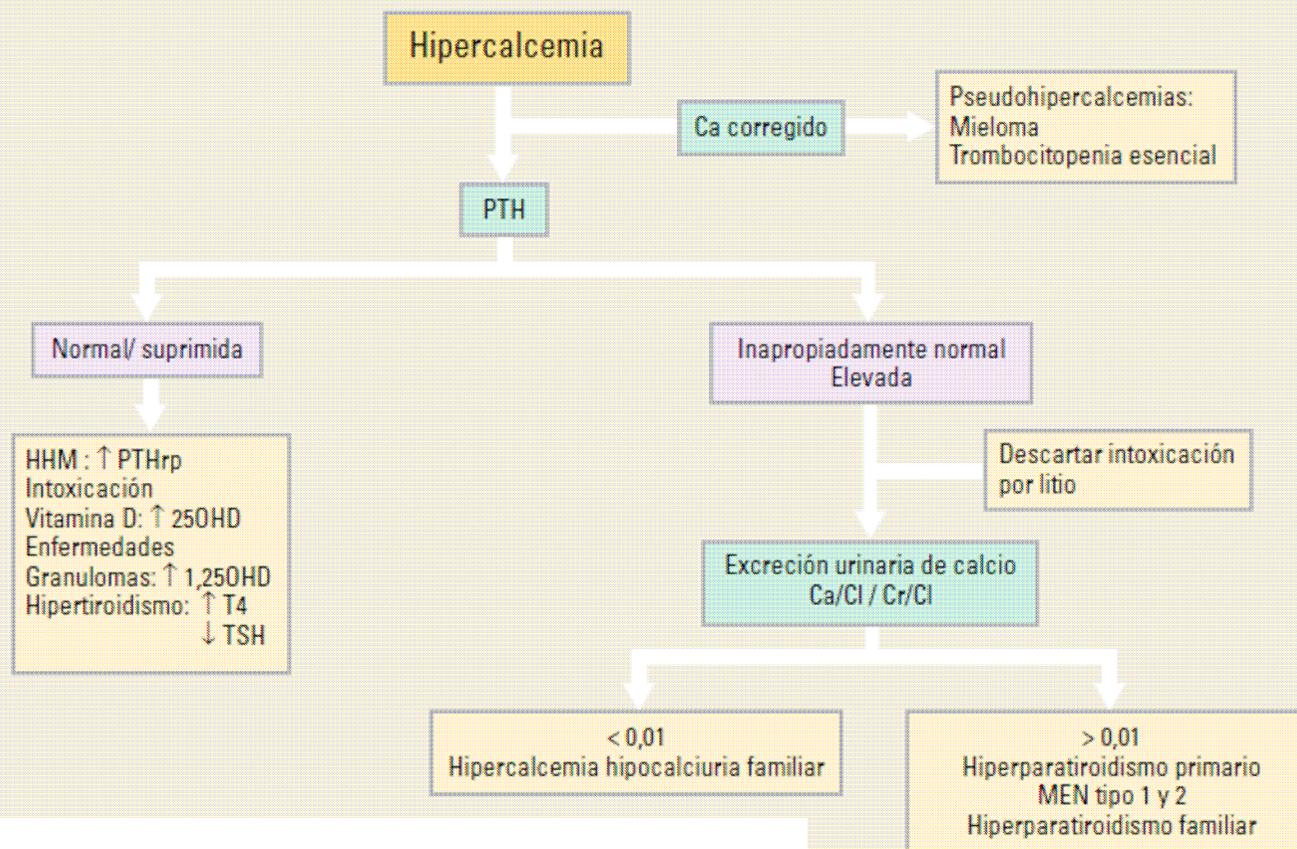


TABLA 3

Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia

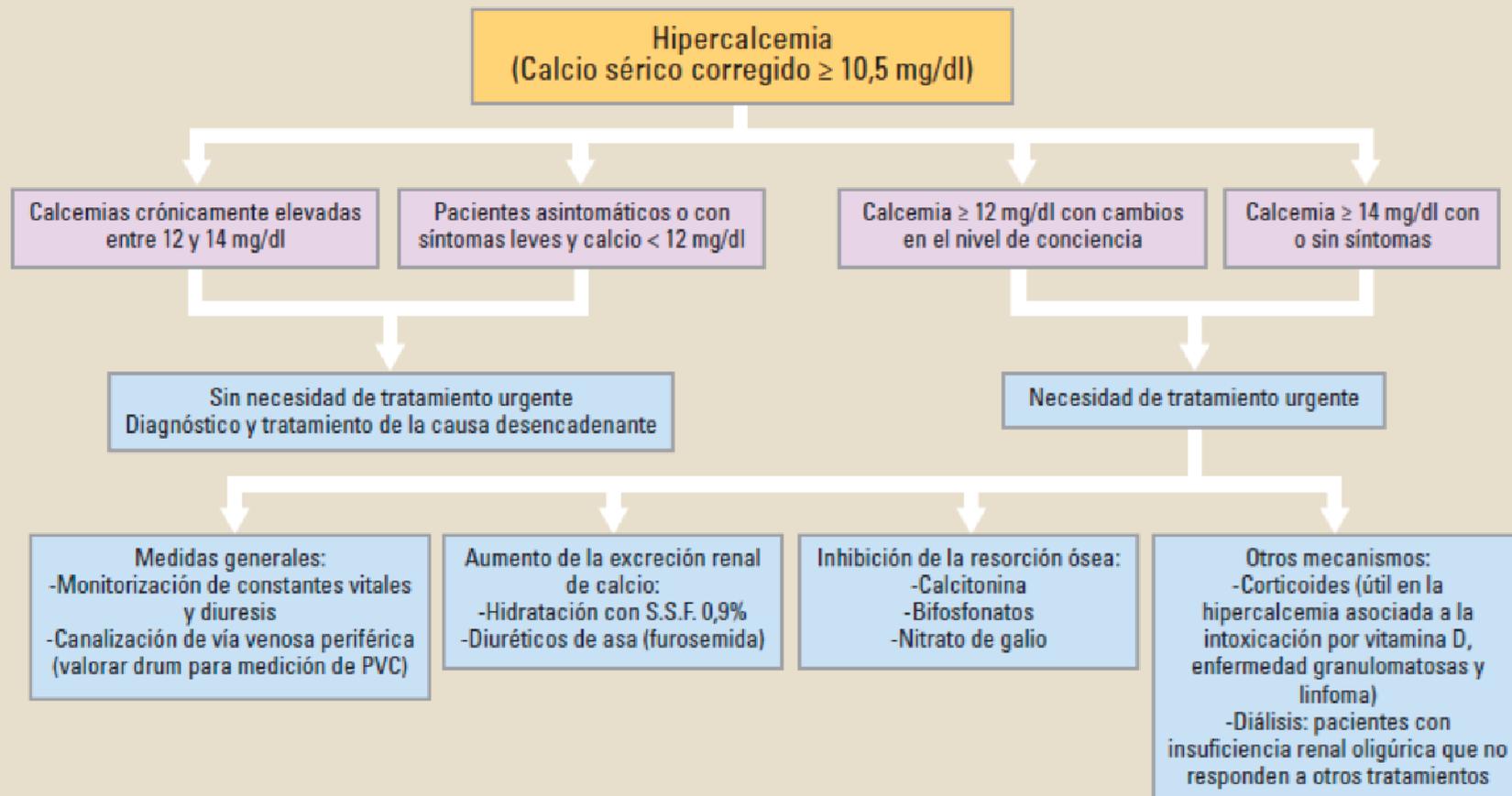
	PTH i	Calcio sérico	Calciuria (mg/24 horas)	CCCr	25 (OH)D
HP primario (HPP)	N ↑, ↑↑	↑	≥ 200	0,01-0,05 (> 0,02)	N, N ↓
Hipercalcemia maligna	↓ (< 20 pg/ml)	↑, ↑↑	↑		
HHF	N, ↑ (15-20%)	↑	↓ (< 100)	< 0,01	N
HPP + deficiencia vitamina D	↑	N, ↑	N ↓, ↓ (< 200)		↓ (< 20 ng/ml)
HPP normocalcémico	↑	N	N		N

HPP: hiperparatiroidismo primario; HHF: hipercalcemia hipocalciúrica familiar; N: normal; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; CCCr (aclaramiento calcio/aclaramiento creatinina): (calcio urinario 24 horas/calcio sérico total)/(creatinina urinaria 24 horas/creatinina plasmática).

Pruebas de imagen

- **No deben realizarse hasta no haber orientado la causa de la hipercalcemia.**
- En el HPP debe realizarse una **densitometría ósea** y puede ser necesario realizar **ecografía o TC renal** para excluir una nefrolitiasis o nefrocalcinosis si hay sospecha.
- Las técnicas de localización (**ecografía paratiroidea o gammagrafía paratiroidea con MIBI-Tc**) en el caso de intervención quirúrgica.
- En la hipercalcemia maligna, el **estudio radiológico** (TC, RM o PET) será el indicado para el tratamiento del tumor de base.

Tratamiento de la hipercalcemia



Tratamiento de la hipercalcemia

- Los pacientes con **hipercalcemia asintomática o con síntomas leves** (Ca < 12 mg/dl).
- No requieren tratamiento urgente, y la actitud terapéutica va destinada a la corrección de la causa responsable de la hipercalcemia.
- **Medidas generales que eviten el agravamiento de la hipercalcemia**, tales como eliminar fármacos como tiazidas o litio, evitar la inmovilización prolongada, la ingesta de calcio superior a 1.000 mg/d y mantener una adecuada hidratación (mínimo 1,5 a 2 litros de agua/d).

Necesidad de tratamiento urgente

Si el paciente presenta síntomas y signos de hipercalcemia aguda, o siempre que la hipercalcemia sea mayor de 14 mg/dl.

Las medidas terapéuticas, en base a dos mecanismos:

- Incremento de la excreción renal del calcio (hidratación y diuréticos de asa)
- Fármacos antiresortivos (bifosfonatos, calcitonina).

Necesidad de tratamiento urgente

Las medidas terapéuticas incluyen:

• **Hidratación con suero salino isotónico (0,9%).**

• **Calcitonina.**

• **Bisfosfonatos.**

Calcitonina

- Reduce la concentración de calcio al aumentar su excreción renal y disminuir la resorción ósea
- Inicia su **acción de forma rápida** (4-6 horas) con disminución en los niveles de calcemia de 1-2 mg/dl. Su eficacia se limita a las **primeras 48 horas** (incluso con dosis repetidas).
- Se administran dosis de 4 UI/kg, im o sc / 12 h, pudiendo llegar a dosis de 6-8 UI/kg.
- Útil en combinación con la hidratación para el tratamiento inicial de la hipercalcemia grave.

Hidratación con suero salino isotónico

- **Terapia inicial** para corregir la depleción de volumen, favorecer el filtrado glomerular y la excreción urinaria de Ca.
- Por sí misma corrige la hipercalcemia sólo en casos leves.
- La velocidad y el volumen de infusión dependen de la gravedad de la hipercalcemia, comorbilidad y edad del paciente. Es conveniente **vigilar la función cardíaca y renal**.
- Ajustándose para obtener una **diuresis de 100-150 ml/hora**. Se suele administrar 3-4 l en 24 h.
- Una vez corregida la depleción de volumen, **furosemida** 20-40 mg iv cada 6-12h.

Bifosfonatos

- Interfiere en la resorción ósea.
- De elección en el manejo de la hipercalcemia secundaria a la excesiva resorción ósea, incluyendo la de causa maligna.
- Tienen su máximo **efecto 2-4 días después de su adm**, tienen un efecto más sostenido.
- **Zoledronato**. Agente de elección en la hiperCa maligna. La adm de 4 mg iv durante al menos 15 min normaliza la calcemia hasta en el 88% de los casos con una duración de hasta 43 días. La eficacia de dosis de 4 u 8 mg es similar, recomendándose la de 4 por su menor toxicidad renal.
- **Pamidronato** es efectivo (en el 73%) en la hiperca 2º a malignidad, HPP agudo, inmovilización, intox por vit D y sarcoidosis. Su administración no debe repetirse en periodos inferiores a 7 días.

- **Diuréticos de asa**

Tras la hidratación con suero salino, los diuréticos de asa en dosis bajas (furosemida 10-20 mg) inhiben la reabsorción tubular renal de calcio contribuyen a controlar el exceso de volumen y

- **Glucocorticoides**

Está indicado en pacientes con hipercalcemia 2ª a intoxicación por vit D o sobreproducción de calcitriol. Se recomiendan dosis de prednisona de 20-40 mg/día,

- **Hemodiálisis**

- Está considerado como tratamiento de última elección, principalmente indicado en pacientes con hipercalcemia muy severa, insuficiencia renal y cardíaca, en quienes la hidratación intravenosa no es segura
- Fracaso de las terapias anteriores.

- **Nitrato de galio**

Se administra en dosis de 200 mg/m² al día durante 5 días, logrando la normocalcemia en 10 días en el 70% de los casos, con una duración del efecto hasta de 2 semanas. Sus inconvenientes son el riesgo de nefrotoxicidad, y la necesidad de infusión continua durante 5 días.

- **Calcimiméticos (Cinacalcet)**

Aprobado para el tratamiento de HPP en pacientes en los que la paratiroidectomía está contraindicada o no es adecuada clínicamente e HPS a insuf renal.

- **Mitramicina (plicamicina)**

Se reserva para la hipercalcemia tumoral que no responde a bifosfonatos

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

Esta forma de hipercalcemia es leve y no asocia síntomas, por lo que no debe tratarse.

Hipercalcemia por vitamina D

La hipercalcemia por sobredosificación de calcitriol implica suspender el calcitriol, aumentar la ingesta de agua y, en determinados casos, fluidoterapia iV.

La hipercalcemia provocada por calcitriol puede durar más tiempo, siendo necesario tratar con glucocorticoides y pamidronato.

Asociada a linfomas, sarcoidosis y otras granulomatosis. El tratamiento incluye restringir el calcio de la dieta, corticosteroides y tratamiento de la enfermedad de base.

Hipercalcemia tumoral

Se suelen normalizar los niveles de Ca en 7-10 días tras iniciado el tratamiento con bifosfonatos y el tto suele ser en dosis únicas, no obstante se puede considerar la adm de una dosis cada 3-4 semanas para evitar recidivas.

Debe considerarse siempre el tto específico del tumor primario, que puede mejorar el trastorno metabólico al disminuir la carga tumoral.

