

II Jornadas de Actualización en Endocrinología y Nutrición

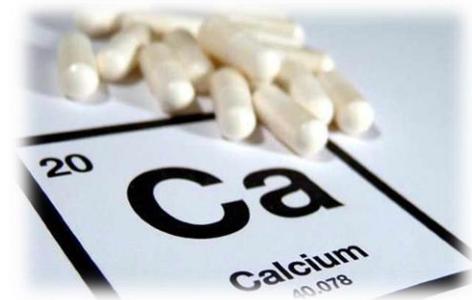


Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

Hospital Universitario Reina Sofía

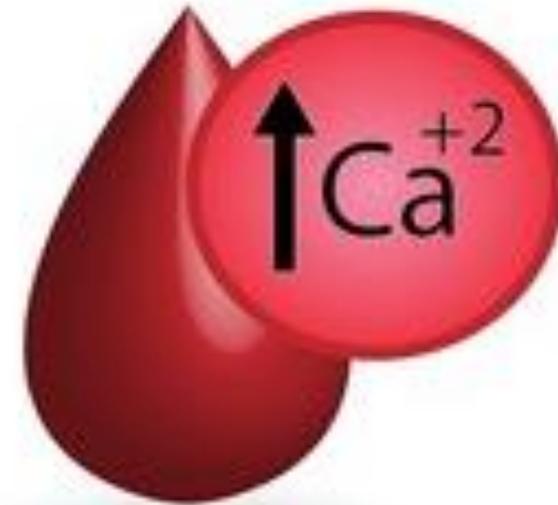
Hipercalcemia en atención primaria, ¿Qué hacer?

María Rosa Alhambra Expósito
FEA. Endocrinología y Nutrición



Agenda

- Introducción
- Clínica
- Causas y diagnóstico diferencial
- Tratamiento
- Conclusiones

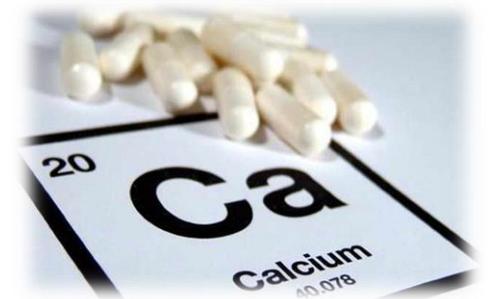


Introducción

- Calcio sérico total: 8.5 – 10.5 mg/dl
 - Ionizado: 50%
 - Unido a proteínas (albúmina): 40%
 - Unida a aniones orgánicos e inorgánicos: 10%



FORMA BIOLÓGICAMENTE ACTIVA



Introducción

- Calcio sérico total: 8.5 – 10.5 mg/dl
 - Ionizado: 50%
 - Unido a proteínas (albúmina): 40%
 - Unida a aniones orgánicos e inorgánicos: 10%



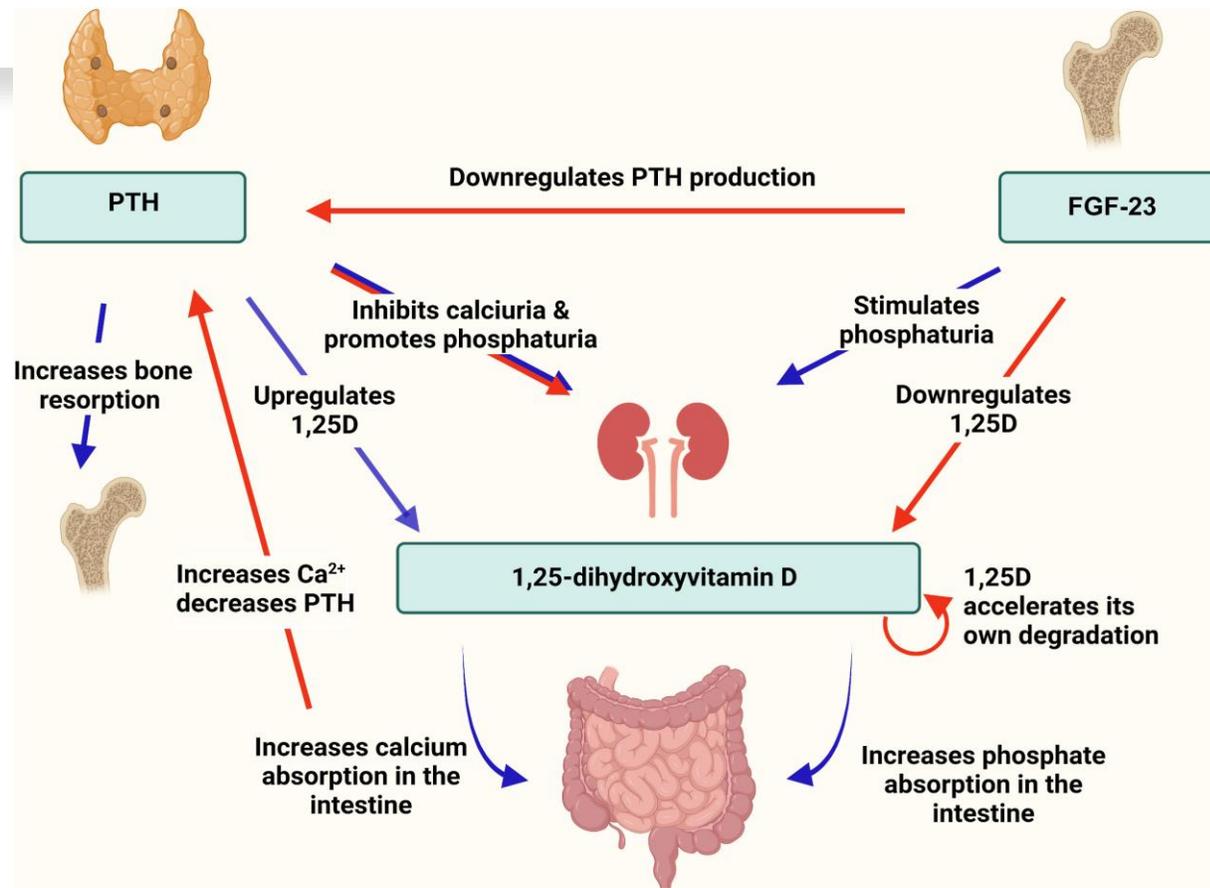
FORMA BIOLÓGICAMENTE ACTIVA

- Calcio iónico: 1.15 - 1.35 mmol/l
- Estable: PTH y calcitriol
- Modificable por otras hormonas y citocinas.

Hipercalcemia

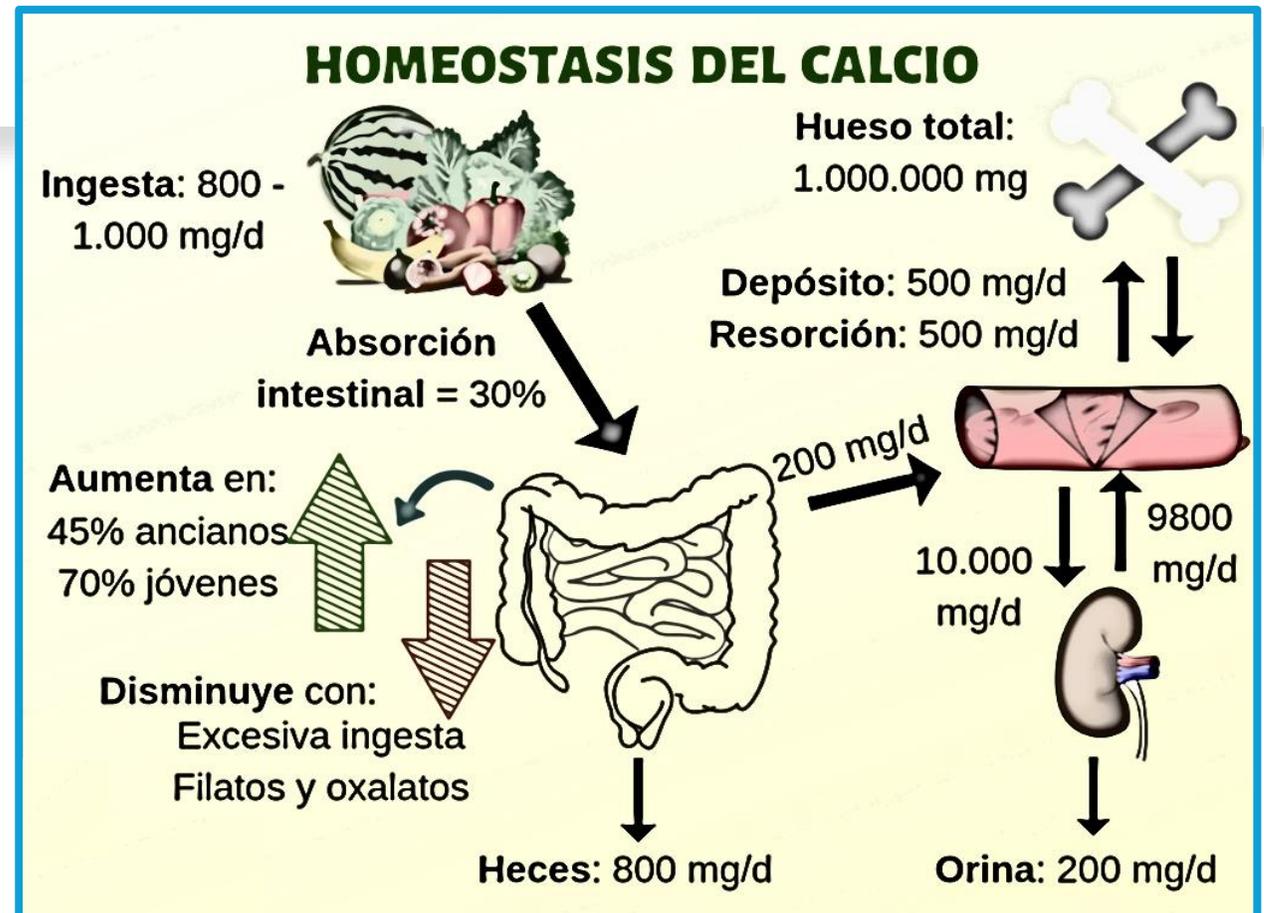
- Hipercalcemia moderada: calcio corregido por albúmina de 11,4-14 mg/dl
- Hipercalcemia severa: calcio corregido por albúmina > 14 mg/dl

Fisiología del calcio

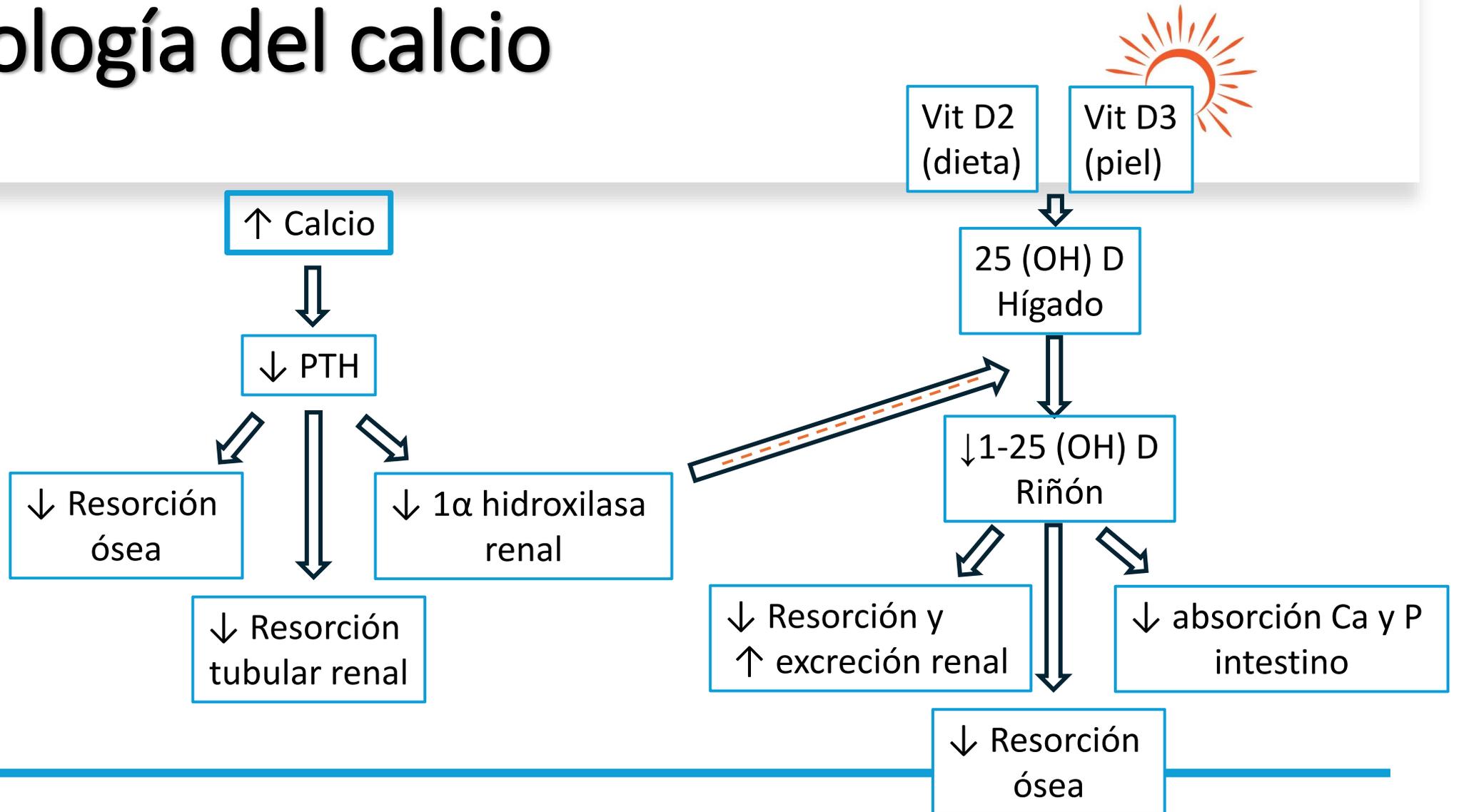


Fisiología del calcio

- Requerimientos diarios: 800 – 1000 mg.
- Absorción intestinal, regulado por 1-25-OH₂- vitamina D y otras hormonas.
- Calcio en organismo 1Kg: (99% hueso y 1% tejidos blandos)



Fisiología del calcio



Fisiología del calcio

Table 1 Effects of Parathyroid Hormone, Fibroblast Growth Factor-23 and 1,25(OH)₂D on Calcium and Phosphate Homeostasis

	PTH	FGF-23	1,25(OH)₂D
Main stimulus	Hypocalcemia	1,25(OH) ₂ D, dietary phosphate	PTH
Main inhibitor	Hypercalcemia	Unknown	FGF-23
Primarily regulates	Ionized calcium	Unknown	Intestinal mineral absorption
Main effects	<ul style="list-style-type: none"> •Stimulates bone resorption •Inhibits calciuria •Stimulates phosphaturia •Increases 1,25(OH)₂D levels ◦Stimulates CYP27B1 ◦Inhibits CYP24A1 	<ul style="list-style-type: none"> •Stimulates phosphaturia •Lowers serum phosphate •Inhibits PTH •Decreases 1,25(OH)₂D levels ◦Inhibits CYP27B1 ◦Stimulates CYP24A1 	<ul style="list-style-type: none"> •Increases intestinal calcium, phosphate absorption •Suppresses PTH ◦Indirectly via calcium ◦Direct feedback inhibition •Stimulates FGF-23 •Decreases 1,25(OH)₂D levels ◦Stimulates CYP24A1

Abbreviations: FGF-23, fibroblast growth factor 23; 1,25(OH)₂D, 1,25-dihydroxyvitamin D; PTH, parathyroid hormone.

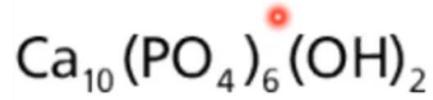
Funciones del calcio



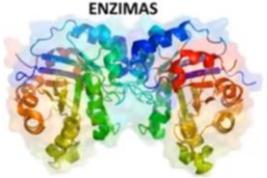
Secreción hormonal



Contracción muscular



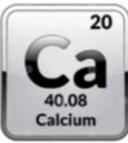
Componente estructural



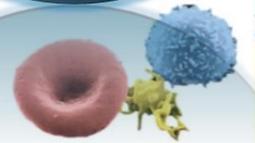
Activación e inactivación de enzimas



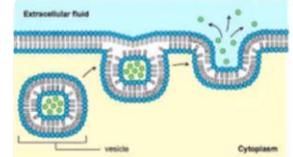
Conducción nerviosa



Segundo mensajero intracelular



Coagulación y agregación plaquetaria



Exocitosis

Introducción

- Falsas hipercalcemias → elevación del calcio total.
 - Elevación de albúmina sérica.
- Verdaderas hipercalcemias → elevación del calcio ionizado.
 - Modificación de la albúmina de 1g/dl → calcio total 0.8mg/dl
 - Calcio total debe corregirse en función de las variaciones de la albúmina.

$$\text{Calcio corregido} = \text{calcio total} - (\text{Albúmina} - 4) \times 0.8$$

The screenshot shows the SEEN website interface. At the top, there is a search bar with the number 1675 and a search icon. To the right of the search bar are links for 'Acceso socios' and 'Hacer socio'. Below the search bar is a navigation menu with the following items: INICIO, SEEN, FSEEN, ENDOCRINOLOGÍA, NUTRICIÓN, FORMACIÓN, ACTUALIDAD, SALA DE PRENSA, ENDOCRINOLOGÍA JOVEN, PACIENTES, and CONTACTO. The main heading is 'Herramientas Clínicas Seen'. On the left, there is a sidebar menu with 'Herramientas', 'Calendario', 'Biblioteca', and 'Blog'. The main content area is titled 'Herramientas / Calcio corregido por albúmina'. It features two input fields: 'Calcio plasmático (mg/dl)' and 'Albúmina (g/dl)'. Below these fields is a 'Resultado' section with a 'mg/dl' label. At the bottom of the form are two buttons: 'LIMPIAR' and 'CALCULAR'.

Epidemiología

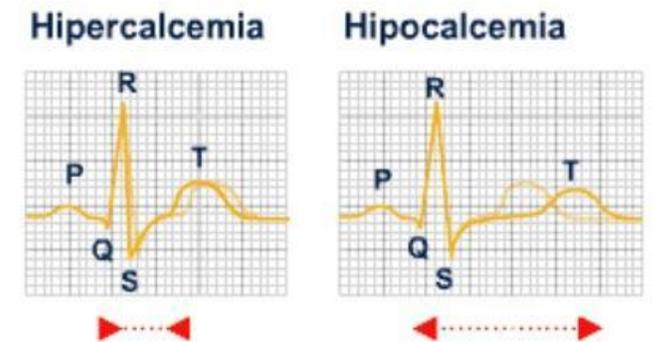
Muy frecuente

- 0,05 - 0,6% población general.
- 0,6 - 3,6% hospitalizados.



Clínica

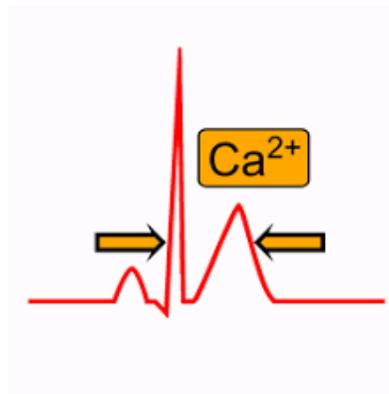
- Dependen de:
 - Cifras de calcio.
 - Edad del paciente.
 - Velocidad de instauración.
 - Existencia o no de factores moduladores.



Asintomático

Crisis hipercalcémica aguda

Clínica



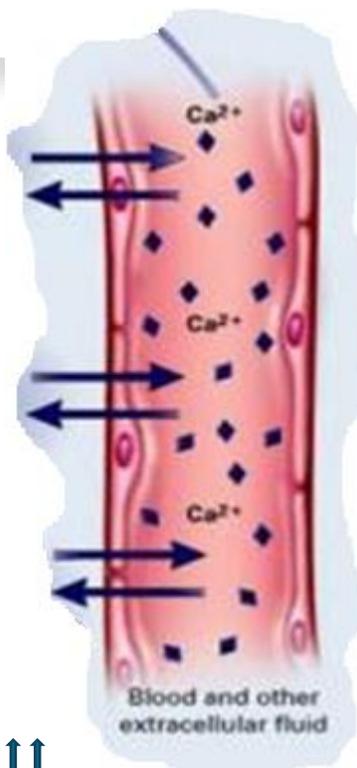
MANIFESTACIONES	CLÍNICA
GENERALES	Anorexia, debilidad e hipotonía muscular, deshidratación, calcificaciones ectópicas.
SNC	Alteraciones de la concentración, irritabilidad, depresión, psicosis, alteración de la conciencia.
GASTROINTESTINALES	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento.
RENALES	Diabetes insípida neurogénica, cólicos renales por nefrolitiasis, nefrocalcinosis, acidosis tubular renal tipo 1, IRA y crónica.
CARDIOVASCULARES	HTA, acortamiento del intervalo QT, bradicardia, bloqueo AV, elevación del segmento ST. Calcificaciones de las válvulas cardíacas, coronarias y miocardio.
ÓSEAS	Dolor y manifestaciones óseas características de la enfermedad causal.

Clínica

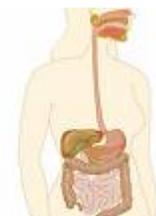


POLIURIA Y POLIDIPSIA
COMPENSADORA

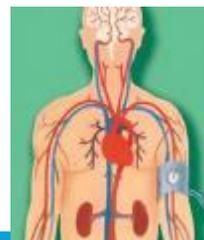
TRASTORNOS
ELECTROLÍTICOS



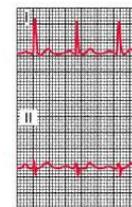
HIPERCALCIURIA



HIPERCALCEMIA



Hipercalcemia



QT 0.26 s
QT_c 0.36

Etiología

CAUSAS FRECUENTES:

Hiperparatiroidismo primario

Hipercalcemia del cáncer

CAUSAS OCASIONALES:

Hipertiroidismo

Medicamentos: vitamina D, vitamina A, PTH, teofilina, litio, tiazidas, ...

Hiperparatiroidismo secundario refractario y terciario

Inmovilización en pacientes con enfermedad de Paget o en jóvenes.

Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, TBC, candidiasis, blastomicosis, histoplasmosis, lepra,, Wegener).

CAUSAS RARAS:

Feocromocitoma, insuficiencia suprarrenal aguda, HHF, deficiencia congénita de lactasa, sd. de leche y alcalinos y sus variantes, asociada a nutrición parenteral, fase poliúrica de la IRA por rabdomiólisis, condrodisplasia metafisaria de Jansen.



Hiperparatiroidismo primario

- **Causa** más frecuente de hipercalcemia.
 - Indidencia: 233/100,000 habitantes en mujeres y 88/100,000 en hombres.
 - Asintomático.
 - 10% de los HPP tienen una mutación genética
-

Hiperparatiroidismo primario



- **DIAGNÓSTICO**

- Hipercalcemia en presencia de PTH elevada o anormalmente normal al menos en dos ocasiones separadas al menos por 2 semanas.
 - Diagnóstico diferencial:
 - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: Individuos jóvenes con aclaramiento de calcio /creatinina < 0,01 y/o historia familiar de hipercalcemia. (20% HPP)
 - Uso de tiazidas.
 - Secreción ectópica de PTH.
 - Los suplementos de biotina falsean su determinación (↓↓↓) (suspender 48 horas antes).
 - HP Secundario: ERC, déficit de vitamina D, uso de bifosfonatos o denosumab o malabsorción de calcio
-

Hiperparatiroidismo primario

Todos los pacientes sintomáticos.

Asintomáticos:

- Calcio > 1 mg/dl LSN.
- Alteración esquelética:
 - Fractura vertebral.
 - Densidad mineral ósea con un T-score \leq 2,5 en cualquier lugar
- Alteración renal:
 - Filtrado glomerular o aclaramiento de creatinina < 60 ml/min.
 - Nefrocalcinosis o nefrolitiasis en cualquier prueba de imagen.
 - Hipercalciuria: > de 250 mg/día en mujeres o > 300 mg/día en hombres.
- Edad menor de 50 años.

Hiperparatiroidismo primario





Hipercalcemia del cáncer

- **Segunda causa** más frecuente de hipercalcemia (20-30%).
 - Causa más frecuente en paciente en el paciente hospitalizado.
 - Los mecanismos patogénicos descritos son:
 - Secreción tumoral de la proteína relacionada con hormona paratiroidea (PTHrP).
 - Metástasis osteolíticas con liberación local de citoquinas.
 - Producción tumoral de 1,25-dihidroxi-vitamina D (calcitriol).
 - Secreción ectópica de PTH.
-

Hipercalcemia del cáncer

- **Segunda causa** más frecuente de hipercalcemia (20-30%).
 - Causa más frecuente en paciente en el paciente hospitalizado.
 - Los mecanismos patogénicos descritos son:
 - Secreción tumoral de la proteína relacionada con hormona paratiroidea (PTHrP) → **causa + frecuente.**
 - Metástasis osteolíticas con liberación local de citoquinas.
 - Producción tumoral de 1,25-dihidroxi-vitamina D (calcitriol).
 - Secreción ectópica de PTH.
-

Hipercalcemia del cáncer

Neoplasias productoras de hipercalcemia

Aumento PTHrP (humoral)

- Carcinoma de células escamosas
 - Mama
 - Renal
 - Vejiga
 - Ovario
 - Linfomas
 - Leucemias
-

Metástasis óseas

- Mama
 - Mieloma múltiple
 - Linfomas
 - Leucemias
-

Aumento calcitriol (1,25-dihidroxi-vitamina D)

- Linfomas
 - Disgerminoma de ovario
-

Aumento de PTHi (secreción ectópica)

- Ovario
 - Pulmón
 - Páncreas
 - Tiroides
 - Neuroectodérmico
 - Rabdomyosarcoma
-

PTH: hormona paratiroidea.

Hipercalcemia por vitamina D



- Cursa: PTH ↓ 25-hidroxi-vitamina D ↑ 1,25-dihidroxitamina D N o ↓ e hiperfosfaturia.
- Mecanismo de acción:
 - ↑ en la absorción intestinal de calcio y de la resorción ósea.
 - ↑ calcidiol por:
 - Elevada ingesta de vitamina D natural (convertida a calcidiol a nivel hepático)
 - Tratamiento con calcidiol.
 - Uso tópico de calcipotriol (análogo de la vitamina D utilizado en el tratamiento de algunos trastornos dermatológicos como la psoriasis).
- Debido a sus múltiples mecanismos regulatorios, se precisan dosis muy altas, de hasta 100.000 unidades diarias, de vitamina D para producir un efecto hipercalcemiante.

Hipercalcemia por vitamina D



- Tratamiento:



- Calcitriol: Se corrige en 24 – 48 horas por su vida media corta + adecuada hidratación.



- Calcidiol (25 – hidroxí- vitamina D) puede ser más grave y prolongada en el tiempo debido a su almacenamiento en el tejido graso, músculo e hígado, y la consiguiente liberación lenta y sostenida. Precisa tratamiento con corticoterapia (prednisona 40-60 mg/día) o bifosfonatos que contrarresten la acción en el hueso e intestino.

Enfermedades granulomatosas

- Cursa: 1,25 dihidroxi-vitamina D ↑, ECA ↑ o N, PTH ↓, calcio en orina ↑, fósforo en sangre ↑ o N.
- Causa más frecuente: sarcoidosis y tuberculosis.
- Tratamiento: Disminuir la síntesis de calcitriol y la absorción intestinal de calcio:
 - Ingesta cálcica inferior a 400 mg/día
 - Eliminar los suplementos de vitamina D
 - Evitar la exposición solar.
 - Tratamiento esteroideo con 10-30 mg de prednisona al día
 - Dieta baja en oxalatos reduce el riesgo de nefrolitiasis.





Hipercalcemias asociadas a fármacos

- TIAZIDAS: Cursa: PTH \uparrow o N, calcio en orina \downarrow .
 - LITIO:
 - Cursa: PTH \uparrow o N, calcio en orina \uparrow .
 - Hipercalcemia moderada debido a una alteración en el receptor sensor del calcio (CaSR), precisan niveles superiores de calcio para inhibir la PTH.
 - Desaparece al suspender el litio.
 - VITAMINA A O ALUMINIO
-

Otras enfermedades endocrinas



- **Enfermedad de Paget:** Fósforo en sangre N, PTH N, calcio en orina \uparrow o N.
- **Hipertiroidismo** (aumento de resorción ósea): PTH \downarrow , 1,25-dihidroxi-vitamina D \downarrow y calcio en orina \uparrow .
- **Feocromocitoma:** PTH \uparrow , calcio y fósforo en orina \uparrow .
- **Insuficiencia suprarrenal** (aumento de resorción ósea): PTH \downarrow , 1,25-dihidroxi-vitamina D \downarrow , calcio en orina \uparrow , contracción del volumen.
- **Acromegalia** (elevación de la 1,25-hidroxi-vitamina D).

Otras enfermedades endocrinas



- **Enfermedad de Paget:** Fósforo en sangre N, PTH N, calcio en orina \uparrow o N.
- **Hipertiroidismo** (aumento de resorción ósea): PTH \downarrow , 1,25-dihidroxi-vitamina D \downarrow y calcio en orina \uparrow .
- **Feocromocitoma:** PTH \uparrow , calcio y fósforo en orina \uparrow .
- **Insuficiencia suprarrenal** (aumento de resorción ósea): PTH \downarrow , 1,25-dihidroxi-vitamina D \downarrow , calcio en orina \uparrow , contracción del volumen.
- **Acromegalia** (elevación de la 1,25-hidroxi-vitamina D).

Otras enfermedades endocrinas



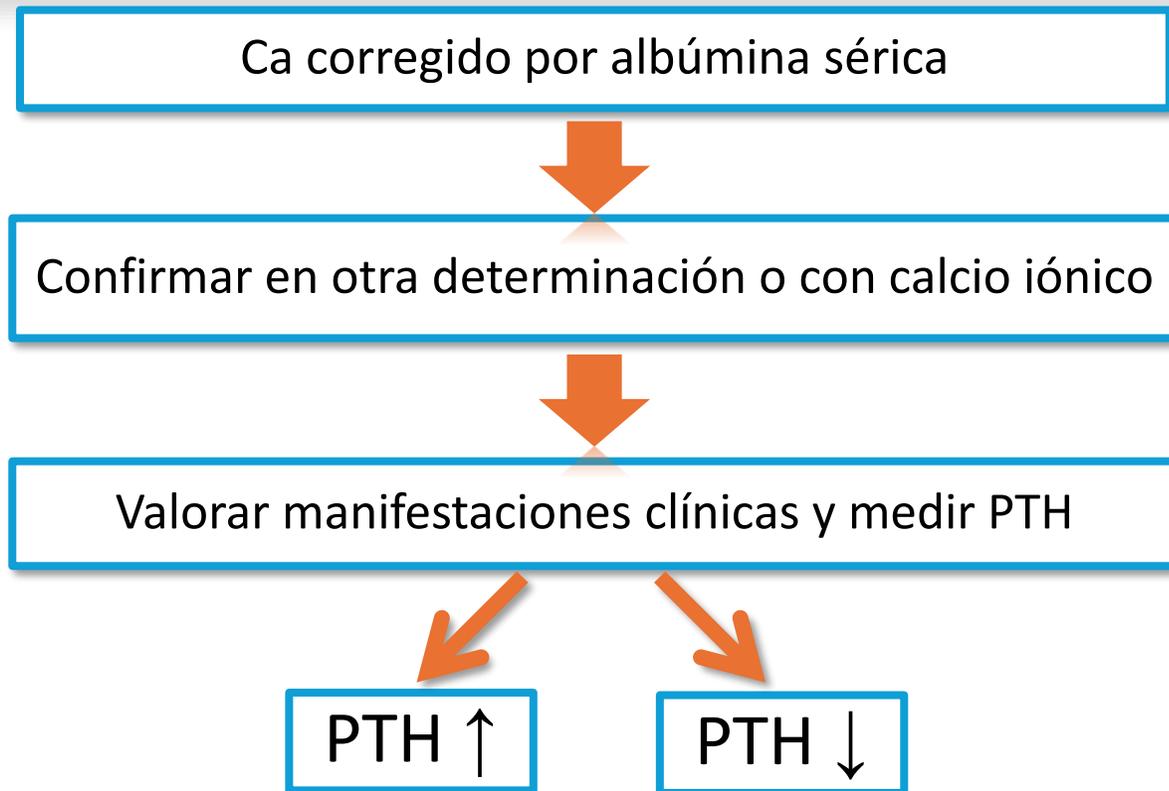
- **Síndrome de leche-alcálico** (↑ de ingesta de carbonato de calcio): Alcalosis metabólica, insuficiencia renal, PTH ↓, 1,25-dihidroxi-vitamina D ↓, calcio en orina ↓.
- **Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda**: 1,25-dihidroxi-vitamina D ↑, PTH ↑, CPK ↑.
- **Déficit congénito de lactasa**. Cursa con nefrocalcinosis.
- **Inmovilización**: calcio en orina ↑, calcio en sangre ↑ o normal, PTH ↓ y 1,25-dihidroxi-vitamina D ↓

Otras enfermedades endocrinas



- **Síndrome de leche-alcálico** (\uparrow de ingesta de carbonato de calcio): Alcalosis metabólica, insuficiencia renal, PTH \downarrow , 1,25-dihidroxi-vitamina D \downarrow , calcio en orina \downarrow .
- **Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda**: 1,25-dihidroxi-vitamina D \uparrow , PTH \uparrow , CPK \uparrow .
- **Déficit congénito de lactasa**. Cursa con nefrocalcinosis.
- **Inmovilización**: calcio en orina \uparrow , calcio en sangre \uparrow o normal, PTH \downarrow y 1,25-dihidroxi-vitamina D \downarrow

Diagnóstico diferencial



PTH

PTH ↑

PTH ↓

Medir calciuria

↑

HPTP

Descartar fármacos

↓

HHF

Descartar enfermedad renal

CÁNCER

Hipertiroidismo

Enf. granulomatosa

Descartar causas raras

Fármacos

Diagnóstico diferencial

Hipercalcemia con PTH elevada o no suprimida

> 50% Hiperparatiroidismo primario.
Mujeres postmenopáusicas
Crónica, estable, de comienzo lento y con fósforo normal- bajo.
Cáncer.
Hipercalcemia asociada a tiazidas o litio.
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
Tumores neuroendocrinos: PTH ectópico.
Trastorno renal grave.

Hipercalcemia con PTH baja

HIPERCALCEMIA DEL CÁNCER.
Hipertiroidismo.
Inducida por fármacos.
Enfermedades granulomatosas.
Inmovilización prolongada.
Insuficiencia suprarrenal aguda.
Hipercalcemia idiopática de la infancia.

Tratamiento

Hipercalcemia con PTH elevada o no suprimida

> 50% Hiperparatiroidismo primario.
Mujeres postmenopáusicas
Crónica, estable, de comienzo lento y con fósforo normal- bajo.
Cáncer.
Hipercalcemia asociada a tiazidas o litio.
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
Tumores neuroendocrinos: PTH ectópico.
Trastorno renal grave.

Hipercalcemia con PTH baja

HIPERCALCEMIA DEL CÁNCER.
Hipertiroidismo.
Inducida por fármacos.
Enfermedades granulomatosas.
Inmovilización prolongada.
Insuficiencia suprarrenal aguda.
Hipercalcemia idiopática de la infancia.

Tratamiento



- **OBJETIVO:**
 - Reducción de la concentración sérica de calcio
 - Tratamiento o corrección de la causa subyacente.
 - Según la etiología y la gravedad de la hipercalcemia:
 - inhibición de la resorción ósea
 - Aumento de la excreción urinaria
 - Disminución de la absorción de calcio a nivel intestinal.
-



Tratamiento

- Pacientes asintomáticos u oligosintomáticos + calcio < 12 mg/dl →
 - No suelen precisar tratamiento inmediato.
 - Evitar los factores que puedan incrementar la calcemia.
 - Adecuada hidratación que disminuya el riesgo de nefrolitiasis.
-

Tratamiento

HIPERCALCEMIA AGUDA



SUERO SALINO 3- 5 L/día



+/- furosemina

ÁCIDO ZOLENDRÓNICO 2 - 8 mg
perfusión iv 15 minutos
Ibandronato, clodronato pamidronato
(+calcitonina si respuesta rápida)

- ✓ Inhibe actividad osteoclástica.
- ✓ Aumenta calciuria.
- ✓ Potenciada por corticoides.

- ✓ Descenso del calcio sérico 1-2 mg/dl.
- ✓ Diluye el calcio del espacio extracelular.
- ✓ Facilita su excreción renal.
- ☒ Insuficiencia cardiaca

- ✓ Ajustar en insuficiencia renal moderada.
- ✓ Enlentecen progresión de las mt óseas.
- ✓ Uso repetido: necrosis mandibular

Tratamiento



- Hiperparatiroidismo primario → Cinacalcet
- Hipercalcemia relacionada con la enfermedad granulomatosa, el linfoma, o por niveles elevados de calcidiol (25-hidroxi-vitamina D) → Glucocorticoides (20-40 mg/día) producen un efecto inhibitorio de la absorción intestinal de calcio, que está aumentada en estos pacientes por exceso de calcitriol
- En el caso de la ingesta excesiva de calcitriol (1,25-dihidroxi-vitamina D), debido a su corta vida media de 24-48 horas, la interrupción de la administración y una adecuada hidratación serán suficientes para revertir el efecto.
- Es de interés destacar que los pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar no precisan tratamiento porque se trata de sus niveles séricos “fisiológicos propios” necesarios para regular la parathormona, y suelen cursar sin ningún o muy escasos síntomas.
- Hipercalcemia del cáncer o lesiones líticas: Bifosfonatos o denosumab.



Conclusiones

- Concentración sérica de Ca total por encima del límite superior de la normalidad ($>10,5$ mg/dl ó $2,6$ mmol/l) y en el caso del Ca iónico $>5,6$ mg/dl ó $1,30$ mmol/l.
 - La causa más frecuente de hipercalcemia en la población general es el hiperparatiroidismo primario (54%) y en enfermos hospitalizados los tumores (50%).
-

Conclusiones

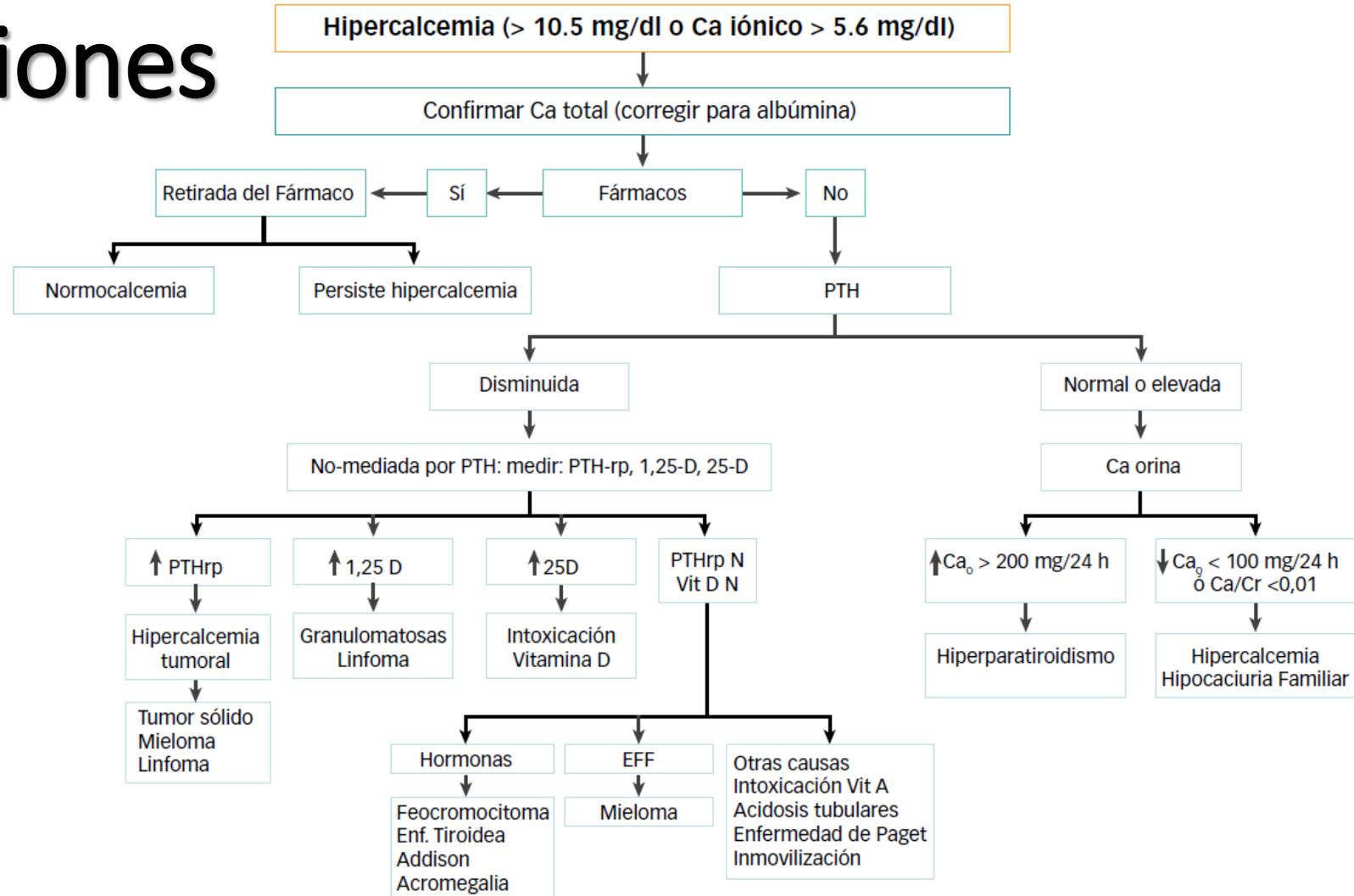


Figura 19.1. Diagnóstico etiológico de la hipercalcemia



Conclusiones

- La mayoría asintomáticos, no precisan tratamiento.
 - Tratamiento en función de la causa:
 - Hiperparatiroidismo primario: Cinacalcet hasta cirugía.
 - Hipercalcemia tumoral: bifosfonatos o denosumab.
 - Hipercalcemia relacionada con la enfermedad granulomatosa, el linfoma, o por niveles elevados de calcidiol (25-hidroxi-vitamina D) → Glucocorticoides
 - Intoxicación por calcidiol – calcitriol: Suspender fármaco
-

