

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON HIPERCALCEMIA

Cuando los niveles de calcio ionizado en sangre superan los valores normales se produce una serie de trastornos en el sistema nervioso central, en el músculo liso, en el miocardio, en el riñón y en la homeostasis hidroelectrolítica (Tabla 1) que caracterizan al síndrome hipercalcémico, aunque, cada vez con más frecuencia se identifica hipercalcemia en los análisis rutinarios de sangre en pacientes asintomáticos. Se debe diferenciar la hipercalcemia verdadera, en la que está elevado el calcio ionizado, que es el biológicamente activo, de la falsa hipercalcemia, en la que sólo se eleva el calcio total (Así, la hiperalbuminemia por hemoconcentración aumenta el calcio unido a las proteínas sin afectar el calcio ionizado). Se acepta que una modificación de la albúmina de 1 g/dl induce una variación paralela en el calcio total del orden de 0,8 mg/dl. Por ello, ante una hipercalcemia se debe repetir la determinación de calcio total y albúmina para confirmar el dato y corregir el resultado en función de la albúmina simultánea. Cuando el resultado es dudoso se puede medir directamente el calcio ionizado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia puede deberse a numerosas enfermedades (Tabla 2), pero en la práctica el hiperparatiroidismo primario (HPTP) y el cáncer representan el 90% de todas las causas y por ello son las primeras que deben de considerarse.

La mera historia clínica del paciente muchas veces sirve para identificar la causa de la hipercalcemia (litiasis renal cálcica recidivante en el HPTP, presencia de cáncer ya diagnosticado, historia de hipertiroidismo, clínica sugerente de sarcoidosis, etc.). Bioquímicamente la determinación de la PTH sérica permite diferenciar las hipercalcemias dependientes de un exceso de PTH, de las que no se deben a causa paratiroidea.

Más del 50% de todas las hipercalcemias se deben a hiperparatiroidismo primario. Aparece típicamente en mujeres postmenopáusicas y suele ser discreta, crónica, estable, de comienzo lento y asociada a niveles de fosfato normales-bajos. Si además aparecen las manifestaciones clínicas óseas o renales típicas del HPTP el diagnóstico es prácticamente seguro, pero, en la actualidad, muchos pacientes presentan una hipercalcemia ligera, a veces incluso con fases de normocalcemia, totalmente asintomática o con síntomas

inespecíficos (debilidad muscular, depresión). La presencia de una cifra de PTH sérica elevada o inapropiadamente “normal” para la hipercalcemia (debería estar en el rango bajo de la normalidad o suprimida), establece el diagnóstico de HPTP. Existen matices, sin embargo, a esta aseveración: 1) la hipercalcemia asociada a tiazidas o litio puede presentar unos niveles altos de PTH, de manera que se debe suspender la medicación y repetir posteriormente las determinaciones para confirmar o excluir el HPTP, 2) la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) asocia hipercalcemia y PTH inapropiadamente suprimida y 3) existen algunos rarísimos tumores de origen neuroendocrino que producen PTH auténtica ectópica.

La HHF se hereda con carácter autosómico dominante con muy alta penetrancia y es muy infrecuente. La mayoría de los casos se deben a diversas mutaciones en el gen del sensor del calcio, que disminuyen la capacidad de las células paratiroides para detectar la concentración extracelular real de calcio, de manera que se mantienen unas cifras de calcio superiores a las normales. Los rarísimos homocigotos con ambos genes anormales desarrollan un hiperparatiroidismo neonatal grave, debido a la incapacidad absoluta de sus paratiroides para detectar las cifras de calcio extracelular. La HHF se presenta como una hipercalcemia ligera asintomática desde la infancia y puede disminuir con la edad. La hipocalciuria es un dato característico. El índice aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina generalmente discrimina la mayoría de los pacientes con esta enfermedad (está reducido a cifras inferiores a 0,01 a diferencia de lo que ocurre en el HPTP). La concentración sérica de PTH es inapropiadamente elevada para la hipercalcemia, aunque no necesariamente superior al rango normal. Cuando se diagnostica un caso debe hacerse un estudio familiar para identificar otros posibles miembros afectados.

La hipercalcemia del cáncer clínicamente es muy diferente de la del HPTP. Aparece en pacientes hospitalizados, con deterioro del estado general, en los que se sospecha o ya se ha establecido el diagnóstico del cáncer, suele ser de comienzo reciente y empeora con rapidez si no se trata. Puede aparecer en: 1) Tumores hematológicos. Fundamentalmente en pacientes con mieloma múltiple, asociado a destrucción ósea extensa originada por citocinas resorptivas procedentes del tumor. La respuesta de las paratiroides al exceso de calcio de origen óseo es anular la secreción de PTH, por lo que esta es indetectable. También ocurre en algunos linfomas, 2) Tumores sólidos con metástasis óseas. El tumor más habitual es el carcinoma de mama. Más del

30% de los carcinomas de mama se asocian a hipercalcemia, aunque este fenómeno suele aparecer cuando el tumor está muy diseminado. La PTH sérica lógicamente es indetectable, 3) Hipercalcemia humoral del cáncer. Supone hasta el 70% de las hipercalcemias tumorales en algunos hospitales. Se trata de pacientes cancerosos que además presentan hipercalcemia, niveles elevados de AMPc en orina, hipofosfatemia y aumento de la reabsorción tubular de calcio, datos muy sugestivos de HPTP. Sin embargo los niveles de PTH y calcitriol son bajos, lo que descarta esta enfermedad. Estos enfermos suelen tener un carcinoma escamoso (de bronquio, cabeza-cuello, esófago, etc.), o un carcinoma renal o mamario, y pueden presentar o no metastásis óseas. El factor responsable de esta hipercalcemia es el Péptido relacionado con la PTH (PR-PTH) (ver hipercalcemia tumoral), que puede medirse mediante ensayos comerciales, pero no suele ser una determinación rutinaria. Algunos tumores pueden producir hipercalcemia sin otros síntomas durante meses (carcinomas insulares, colangiocarcinoma), por lo que es necesario excluirlos mediante las pruebas pertinentes. Algunos tumores benignos (carcinoide, feocromocitoma, etc.) o la displasia mamaria masiva pueden provocar hipercalcemia debida a exceso de PR-PTH.

El hipertiroidismo es una causa relativamente frecuente de hipercalcemia ligera. Hasta el 50% de los hipertiroides pueden tener hipercalcemia bioquímica, aunque en menos del 5% es sintomática. Las hormonas tiroideas aumentan la salida de calcio del hueso, por lo que tiende a subir la calcemia y baja la PTH y el calcitriol. El fósforo sérico es normal-alto. El hipertiroidismo puede presentarse con su clínica característica o ser casi asintomático. El diagnóstico se establece midiendo las hormonas tiroideas y la TSH.

La hipercalcemia inducida por fármacos suele identificarse por la historia clínica, aunque algunos enfermos no son conscientes de los medicamentos que toman, por lo que ha de insistirse en este aspecto en la anamnesis. Una excesiva ingestión de vitamina D o de sus derivados puede provocar hipercalcemia. Muchas veces es de causa yatrogénica (tratamiento de hipoparatiroidismo, osteoporosis, etc.). En la intoxicación por vitamina D se aprecia una marcada elevación de los niveles de 25 OHD, mientras que el calcitriol está tan sólo ligeramente elevado (pese al exceso de sustrato la producción de calcitriol está reducida debido a que la hipercalcemia suprime la PTH). Se acompaña de hiperfosfatemia, por lo que si la situación se prolonga puede provocar nefrocalcinosis, insuficiencia renal y calcificaciones ectópicas. Los derivados de la vitamina D que se

usan tópicamente en el tratamiento de la psoriasis (calcipotriol, etc.) también pueden producir hipercalcemia. La intoxicación por vitamina A o su derivado isotretinoína es otra causa rara de hipercalcemia. Las tiazidas, el litio y la teofilina a dosis altas por vía iv son causas fácilmente identificables de hipercalcemia.

Múltiples enfermedades granulomatosas (Tabla 2) pueden producir hipercalcemia, porque en el granuloma se transforma calcidiol en calcitriol sin ningún tipo de control homeostático. Debido a ello la vitamina D a dosis bajas o la exposición a la luz solar puede empeorar la hipercalcemia en estos pacientes. El exceso de calcitriol aumenta la absorción intestinal de calcio, eleva los niveles de calcio ionizado y suprime la producción de PTH. La hipercalcemia con PTH suprimida y calcitriol inapropiadamente elevado sugiere el diagnóstico de enfermedad granulomatosa, cuyo tipo específico debe identificarse mediante las pruebas pertinentes.

En los pacientes con graves trastornos renales puede aparecer hipercalcemia en varias situaciones. En algunos pacientes en diálisis se producen cambios genéticos en las paratiroides, de manera que estas acaban produciendo PTH en gran exceso, independientemente de los mecanismos normales de regulación, lo que origina hipercalcemia (hiperparatiroidismo terciario). Debe diferenciarse de la hipercalcemia por exceso de vitamina D o sus derivados. En algunos pacientes urémicos con trasplante renal normofuncionante se puede observar un hiperparatiroidismo secundario refractario, que se caracteriza por una secreción de PTH no totalmente supresible, debido a la gran hiperplasia paratiroidea que se había producido. Esta situación origina una hipercalcemia postrasplante. En la fase poliúrica de la insuficiencia renal aguda secundaria a rabdomiólisis puede producirse hipercalcemia transitoria de intensidad variable. La PTH y el calcitriol están elevados en respuesta a la hipocalcemia que se había producido en la fase anúrica previa.

La inmovilización prolongada produce un aumento de salida de calcio del hueso, con tendencia a la hipercalcemia, descenso de la PTH y del calcitriol. Se ve en pacientes con síndrome de Guillain-Barré, escayola corporal total etc., especialmente en personas con una remodelación ósea acelerada (niños, enfermedad de Paget, etc.).

La insuficiencia suprarrenal aguda es una causa infrecuente de hipercalcemia, que habitualmente es

ligera y que suele pasar desapercibida en el contexto de este síndrome.

El aumento de la ingestión de calcio normalmente sólo induce pequeños cambios en la calcemia, ya que el descenso de la PTH y del calcitriol impiden que se produzca hipercalcemia. Sin embargo la administración crónica de alcalis absorbibles (por ej bicarbonato) y calcio en dosis altas (muchas veces en forma de leche en pacientes ulcerosos) puede provocar hipercalcemia (síndrome de Burnett). La ingestión de grandes cantidades de carbonato cálcico induce los mismos efectos. Este síndrome se produce porque falla la inhibición de la absorción intestinal de calcio y el aumento de excreción renal de calcio, todo ello debido a la alcalosis.

La hipercalcemia idiopática de la infancia aparece en recién nacidos y se debe posiblemente a exceso de calcitriol. Se puede asociar al S. de Williams (estenosis aórtica o pulmonar supra valvular, personalidad peculiar, y facies de duendecillo).

ENFOQUE GENERAL DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA

El tratamiento de la hipercalcemia aguda consiste en primer lugar en una buena hidratación con suero salino 3-5 l/día que por sí misma produce un descenso del calcio sérico de 1-2 mg/dl, ya que diluye el calcio del espacio extracelular y facilita su excreción renal, aunque tiene el riesgo de provocar insuficiencia cardíaca, especialmente en ancianos. Una vez que el paciente está bien hidratado se puede asociar furosemida (10-20 mg iv cada 6-12 hs), lo que facilitaría más la excreción de calcio y evitaría la sobrecarga de volumen. Exige mantener un adecuado balance hidroelectrolítico para evitar la depleción de volumen y la hipopotasemia. Los bisfosfonatos inhiben la función osteoclástica. El clodronato se administra en dosis única de 1500 mg por vía iv en 4 hs (o 5 mg/kg durante 5 días seguidos). El pamidronato se administra en infusión iv lenta (90 mg en 24 hs), o en dosis fraccionadas repartidas varios días. En un tercio de los pacientes produce fiebre transitoria, mialgias, leucopenia transitoria e hipofosfatemia leve. El zoledronato y el ibandronato se emplean en dosis de 2-8 mg iv. La calcemia baja de forma progresiva a partir del segundo día y tiende a normalizarse a los 6 días, para volver a elevarse posteriormente, dependiendo de la actividad osteoclástica existente. En el cáncer los bisfosfonatos además de corregir la hipercalcemia

pueden prevenir y enlentecer la progresión de las metástasis óseas. La calcitonina inhibe la actividad osteoclástica y aumenta la calciuria. La más eficaz es la de salmón, que se administra por vía subcutánea o intramuscular 4 U/Kg de peso cada 12 hs, aunque se han utilizado dosis 4 veces más altas. Es el fármaco que actúa más rápidamente ya que la calcemia suele bajar a las 6 hs de comenzar el tratamiento. Sin embargo su efecto es variable, poco potente y mucho menos prolongado que el de los bisfosfonatos. Puede asociarse a los bisfosfonatos (baja la calcemia cuando estos todavía no han empezado a hacer efecto). Los corticoides también potencian el efecto de la calcitonina. En la intoxicación por vitamina D, en la sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas y en los cánceres que producen calcitriol se pueden utilizar 200-300 mg de cortisol por vía iv durante 3-5 días, modulando luego la dosis según la respuesta. En las hipercalcemias graves rebeldes al tratamiento se ha usado la hemodiálisis con líquido dialítico bajo en calcio. Además de tratar la hipercalcemia aguda se ha de actuar sobre la enfermedad de base. En el HPTP se ha de extirpar el tejido paratiroideo patológico cuando la situación clínica del paciente lo permita, en el cáncer se utilizarán las medidas correspondientes, en el hipertiroidismo se utilizarán antitiroideos, en la tuberculosis se utilizarán fármacos antituberculosos, etc.

Generales: Anorexia, Debilidad e hipotonía muscular, Deshidratación, Calcificaciones ectópicas (aparecen cuando el producto Calcio x Fósforo en sangre supera determinados límites y origina prurito, necrosis cutánea, queratopatía en banda, calcificaciones vasculares, pulmonares, etc.).

Manifestaciones del SNC: Alteración de la concentración, Irritabilidad, Depresión, Psicosis, Alteración de la conciencia (confusión, letargia, estupor, coma).

Manifestaciones gastrointestinales: Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal (pancreatitis), Estreñimiento

Manifestaciones renales: Polidipsia-Poliuria, con pérdida de la capacidad de concentrar la orina y tendencia a la deshidratación, Cólicos renales por nefrolitiasis, Nefrocalcinosis, Insuficiencia renal

Manifestaciones cardiovasculares: Hipertensión arterial, Acortamiento del intervalo QT, Bradicardia, bloqueo AV de primer grado y otras arritmias, Hipersensibilidad a los digitálicos.

Manifestaciones óseas: No son características de la hipercalcemia per se, sino que se deben a la enfermedad causal de la hipercalcemia (Osteoporosis, Osteólisis, Osteoesclerosis, Dolor óseo)

Causas de hipercalcemia

CAUSAS FRECUENTES:

Hiperparatiroidismo primario

Hipercalcemia del cáncer (ver tipos y mecanismos)

CAUSAS OCASIONALES:

Hipertiroidismo

Medicamentos: vitamina D, vitamina A, teofilina, litio, tiazidas, tratamiento hormonal del cáncer de mama.

Enfermedades granulomatosas (sarcoïdosis, tuberculosis, candidiasis, blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, lepra, granulomas de cuerpo extraño, granuloma eosinófilo, enfermedad de Wegener, granuloma de origen indeterminado)

Hiperparatiroidismo secundario refractario y terciario (post-trasplante renal, insuf. renal crónica, déficit de vitamina D)

Inmovilización en pacientes con enfermedad de Paget o jóvenes.

CAUSAS RARAS:

Insuficiencia suprarrenal, hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar, hiperplasia (o displasia) mamaria masiva bilateral, hipercalcemia idiopática de la infancia (con/sin S. de Williams), síndrome de leche y alcalinos (S. de Burnet) y sus variantes, asociada a nutrición parenteral, fase poliúrica de la insuficiencia renal aguda por rabiomiólisis, displasia metafisaria de Jansen (mutación activadora del receptor de la PTH)