

## 5. Hipercalcemia e hipocalcemia

*Dra. Claudia Milena Gómez Giraldo  
Médica Internista. Endocrinóloga. Hospital  
Universitario San Ignacio y Organización Sanitas  
Internacional. Miembro Asociado de la Asociación  
Colombiana de Endocrinología. Bogotá.*

El cuerpo de un adulto contiene aproximadamente 1.000 g de calcio, de los cuales el 99% se encuentra en la fase mineral del hueso y el 1% restante se encuentra en la sangre, en el líquido extracelular y en los tejidos blandos. La concentración del calcio que se encuentra en la sangre es el resultado del equilibrio entre la entrada y salida de calcio de tres órganos: el intestino, el hueso y los riñones. Los dos factores críticos en su regulación son la paratohormona (PTH) y la 1,25-dihidroxitamina D. La concentración de calcio sérico normalmente varía entre 8,5 y 10,5 mg/dL. Alrededor del 45% está en forma de calcio ionizado y otro 45% está unido a proteínas. Aproximadamente el 10% está formando complejos con aniones. Cuando las concentraciones de proteínas fluctúan (especialmente albúmina), los niveles totales de calcio sérico pueden variar, mientras que el calcio ionizado permanece relativamente estable. Así, cuando los niveles de albúmina aumentan, el calcio puede ser corregido restando 0,8 mg/dL del calcio total por cada 1,0 g/dL de albúmina que esté por encima de 4 g/dL. Por el contrario, cuando los niveles de albúmina disminuyen, el calcio sérico total se puede corregir mediante la adición de 0,8 mg/dL por cada 1,0 g/dL de albúmina que esté por debajo de 4 g/dL. Los cambios en el pH sérico también pueden alterar los niveles de calcio, causando modificaciones en el equilibrio del complejo calcio-albúmina. De esta forma, la acidosis disminuye y la alcalosis aumenta la unión de las proteínas con el calcio<sup>(63)</sup>. Las urgencias inducidas por desórdenes del metabolismo del calcio son la hipercalcemia y la hipocalcemia, las cuales se describirán brevemente a continuación.

### Hipercalcemia

Se desarrolla cuando el flujo de calcio desde el hueso y/o intestino excede la capacidad de eliminación renal del mismo. El incremento en la absorción intestinal de calcio puede ocurrir en presencia de vitamina D exógena o endógena. Sin embargo,

las causas más comunes de hipercalcemia, que representan el 90% de los casos, son: resorción ósea excesiva, secundaria a aumento de los niveles de PTH o de péptidos relacionados con PTH (PTHrP), en el hiperparatiroidismo primario y en la hipercalcemia maligna, respectivamente. La disminución de la excreción renal de calcio es el mecanismo implicado en la aparición de hipercalcemia con el uso de diuréticos tiazídicos o cuando existe una reducción de líquidos extracelulares. Raramente, la hipercalcemia puede ser secundaria a anomalía en el punto de ajuste del calcio, por mutaciones en el receptor sensor de calcio<sup>(64)</sup>.

La hipercalcemia asociada a cáncer ocurre en el 10-15% de los pacientes con cáncer avanzado, pero la frecuencia ha ido disminuyendo con el uso temprano de bifosfonatos en pacientes con metástasis óseas. La hipercalcemia maligna se puede presentar con cualquier tipo de cáncer, pero es más frecuentemente en carcinomas de mama y pulmón. La secreción de factores humorales y paracrinos por las células tumorales estimula la actividad y proliferación de osteoclastos con un incremento marcado en la excreción de enlaces cruzados de colágeno. Frecuentemente, la actividad osteoblástica es inhibida, lo que lleva a un desacoplamiento entre la resorción ósea y la formación ósea. La disminución en la actividad de los osteoblastos contribuye al aumento rápido de los niveles de calcio. Algunos estudios han establecido el papel esencial de PTHrP en la mayoría de las hipercalcemias asociadas a cáncer. Los niveles circulantes de PTHrP se encuentran elevados en todos los pacientes con hipercalcemia maligna humoral y hasta en dos tercios de los pacientes con metástasis óseas<sup>(64)</sup>.

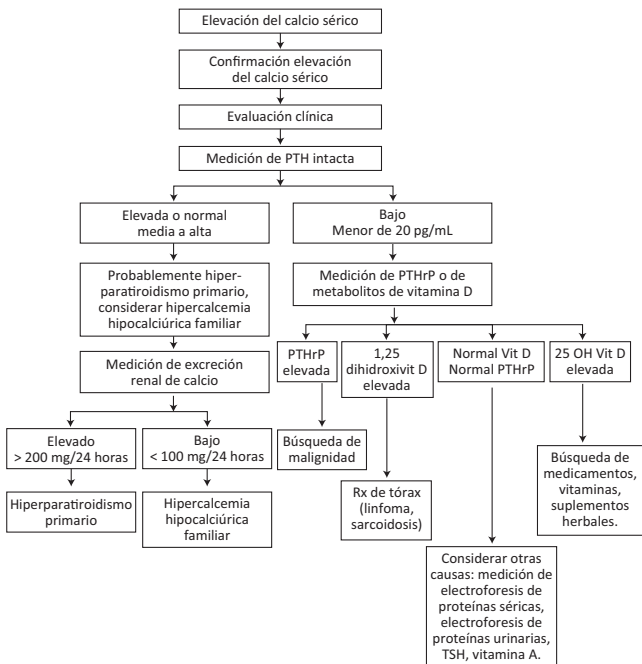
En el hiperparatiroidismo primario es raro que se presente una hipercalcemia severa y usualmente ocurre cuando factores contribuyentes, como inmovilización, llevan a un imbalance entre la resorción y la formación ósea o cuando un estado de deshidratación aguda estimula la reabsorción renal de calcio<sup>(64)</sup>. La intoxicación por vitamina D es una causa rara de hipercalcemia. Datos convincentes indican que el incremento en la resorción ósea es el principal determinante de la aparición de hipercalcemia en este estado de intoxicación. En las enfermedades granulomatosas, la hipercalcemia severa es extremadamente rara<sup>(64)</sup>.

La hipercalcemia se asocia a un espectro de manifestaciones clínicas que van desde pacientes asintomáticos o con síntomas leves, hasta pacientes con estados de obnubilación y coma. Los síntomas de hipercalcemia dependen tanto del grado de hipercalcemia como de la rapidez de la elevación de los niveles de calcio. Los pacientes con hipercalcemia leve (calcio sérico  $<12$  mg/dL) pueden ser asintomáticos y otros reportar síntomas no específicos como estreñimiento, fatiga, ansiedad y depresión. Los pacientes con calcio sérico entre 12 y 14 mg/dL que han tenido un aumento crónico del mismo, por lo general lo toleran bien, mientras que los pacientes con un aumento agudo del calcio, pueden tener síntomas como poliuria, polidipsia, deshidratación, anorexia, náuseas, debilidad muscular, síntomas neuropsiquiátricos y cambios en el sensorio. La pancreatitis y las úlceras pépticas ocurren con menor frecuencia. El aumento de la excreción renal de calcio puede terminar en nefrolitiasis e insuficiencia renal aguda o crónica. En pacientes con hipercalcemia severa (calcio sérico  $>14$  mg/dL) frecuentemente hay progresión de los síntomas descritos, aparecen arritmias cardíacas y estados de letargia, confusión, estupor y coma<sup>(65)</sup>.

El enfoque diagnóstico de hipercalcemia incluye la evaluación clínica y la realización de pruebas de laboratorio con las que se busca hacer una diferenciación entre las causas más comunes de hipercalcemia, principalmente entre hiperparatiroidismo primario e hipercalcemia maligna, las cuales son responsables del 90% de los casos. El 10% restante de los pacientes pueden tener una de muchas otras causas que deben ser evaluadas sistemáticamente como se muestra en el **algoritmo 1**. El calcio sérico debe ser corregido con los niveles de albúmina y una concentración elevada debe ser confirmada con repetición de la muestra. La evaluación clínica incluye la duración de la hipercalcemia, presencia o ausencia de síntomas, historia familiar y uso de medicamentos. La medición de la PTH intacta es importante para diferenciar entre las causas de hipercalcemia que son mediadas por PTH de las que no lo son. Una PTH francamente elevada o por encima del punto medio de normalidad en el contexto de hipercalcemia es probablemente el resultado de hiperparatiroidismo primario. Concentraciones de PTH por debajo de 20 pg/mL en el contexto de hipercalcemia usualmente no son consisten-

tes con hiperparatiroidismo primario e indican la necesidad de evaluar otras causas de hipercalcemia. Esta evaluación debería incluir la medición de PTHrP y de metabolitos de vitamina D<sup>(66)</sup>. Si con estos hallazgos el diagnóstico aún no está claro, debería considerarse la realización de otros test adicionales (**algoritmo 1**).

### ALGORITMO 1. ENFOQUE DIAGNÓSTICO DE HIPERCALCEMIA.



Los pacientes con hipercalcemia asintomáticos o con síntomas leves (con calcio sérico <12 mg/dL) no requieren tratamiento inmediato. Los pacientes con calcio sérico entre 12 y 14 mg/dL que tengan una elevación aguda pueden tener síntomas gastrointestinales y cambios del sensorio, los cuales requieren tratamiento como hipercalcemia severa. Los pacientes con hipercalcemia severa (calcio sérico >14 mg/dL) o con síntomas de hipercalcemia requieren hidratación con solución salina como terapia inicial. Un régimen razonable es la administración de so-

lución salina a una tasa de 200 a 300 mL/hora la que se debe ajustar para mantener una diuresis entre 100 y 150 mL/hora. Actualmente, el uso de diuréticos de asa no se recomienda de rutina, pero se puede considerar cuando se requiere prevenir una sobrecarga hídrica. Para manejo inmediato, a corto plazo, de hipercalcemia, se sugiere calcitonina de salmón sólo en pacientes con calcio sérico  $> 14$  mg/dL que sean sintomáticos. Se recomienda utilizar una dosis inicial de cuatro unidades internacionales/kg, intramuscular o subcutánea cada 12 horas. La dosis se puede titular hasta 6-8 unidades internacionales/kg cada seis horas. Este agente es relativamente débil para reducir los niveles de calcio, disminuyendo la concentración media en 1-2 mg/dL, pero su ventaja radica en la rapidez del inicio de acción, con respuestas que se observan entre cuatro y seis horas después de la primera aplicación. La eficacia se limita a las primeras 48 horas de uso, por desarrollo de taquifilaxia<sup>(68)</sup>.

Para control a largo plazo de la hipercalcemia en pacientes con resorción ósea excesiva, sintomáticos o con calcio sérico  $>14$  mg/dL, se recomienda administrar bifosfonatos, los cuales son más potentes que la calcitonina y la solución salina para manejo de la hipercalcemia, por lo cual son considerados como la terapia de elección. El efecto máximo ocurre de dos a cuatro días después de la aplicación. Entre los agentes disponibles, se prefieren pamidronato 60 a 90 mg para pasar en dos horas endovenoso o ácido zoledrónico 4 mg para pasar en 15 minutos endovenoso. En la actualidad, el ácido zoledrónico es favorecido frente a pamidronato por la mayor potencia de acción y la administración por un periodo de tiempo más corto, pero, por el riesgo de desarrollo de osteonecrosis de mandíbula, algunos grupos favorecen el uso de pamidronato sobre ácido zoledrónico, en particular en pacientes con mieloma múltiple<sup>(68)</sup>. Los glucocorticoides son efectivos en el tratamiento de hipercalcemia secundaria a linfomas, sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, donde puede ocurrir un incremento en la producción de calcitriol, con aumento de la absorción de calcio intestinal. La prednisolona en dosis de 20 a 40 mg/día usualmente reduce las concentraciones de calcio sérico entre dos y cinco días, por disminución de la producción de calcitriol por las células mononucleares. La hemodiálisis se reserva para pacientes con hiper-

calcemia severa, con concentraciones entre 18 y 20 mg/dL, con síntomas neurológicos pero hemodinámicamente estables, en adición a las terapias descritas con anterioridad.

## Hipocalcemia

La hipocalcemia tiene múltiples causas. Las más comunes son el hipoparatiroidismo (o la resistencia a PTH) de diferentes etiologías y el déficit de 1,25-(OH)<sub>2</sub>vitamina D<sub>3</sub> o de su acción. La insuficiencia renal crónica se asocia con hipocalcemia secundaria a alteración del metabolismo de la vitamina D y a absorción baja de calcio a nivel intestinal, retención de fosfato, anormalidades en proteínas séricas, resistencia a PTH y/o a toxicidad por aluminio. La deficiencia severa de magnesio produce una alteración en la secreción de PTH con subsecuente hipoparatiroidismo funcional. La pancreatitis aguda se asocia a hipocalcemia por secuestro de calcio por ácidos grasos libres. La rabdomiólisis aguda causa hipocalcemia por liberación de fosfato intracelular. Las enfermedades agudas severas también se asocian a hipocalcemia multifactorial. El curso de los tratamientos de hipercalcemia también puede desencadenar disminución de los niveles séricos de calcio, principalmente por uso de bifosfonatos<sup>(64)</sup>.

La hipocalcemia se asocia a un espectro de manifestaciones clínicas que van desde asintomáticos o con pocos síntomas cuando es leve, a convulsiones, falla cardíaca refractaria o laringoespasmio cuando es severa. La rapidez del desarrollo de hipocalcemia también determina la aparición de manifestaciones clínicas. Los síntomas de hipocalcemia aguda son secundarios a aumento en la excitabilidad neuromuscular y van desde parestesias o espasmos musculares, hasta cuadros de tetania y convulsiones. Raramente pueden aparecer anormalidades en el electrocardiograma como prolongación del intervalo QT<sup>(64)</sup>. Los pacientes con hipocalcemias crónicas presentan manifestaciones clínicas como formación de cataratas, calcificaciones ectópicas (en los ganglios basales) y, ocasionalmente, parkinsonismo y demencia.

Al estudiar la hipocalcemia lo que se busca es hallar la etiología, apoyados en la historia clínica y en el examen físico. Entre las pruebas de laboratorio que ayudan a diferenciar sus causas, tenemos la medición de hormona paratiroidea intacta, magnesio sérico, creatinina sérica, fosfato sérico, 25-OH vitamina D y fosfa-

tasa alcalina. En la **tabla 12** se resumen las causas más comunes de hipocalcemia con los hallazgos de los estudios realizados.

**TABLA 12. EVALUACIÓN HIPOCALCEMIA.**

	PTH	Calcio sérico corregido	Fósforo sérico	Magnesio sérico	25-OH vit D	1,25-(OH) <sub>2</sub> vit D <sub>3</sub>	Creatinina
Hipoparatiroidismo	Baja	Bajo	Elevado	Normal	Normal	Normal o baja	Normal
Mutaciones activadoras del receptor sensor de calcio	Normal o baja	Bajo	Elevado	Normal	Normal	Normal	Normal
Hipomagnesemia	Normal o baja	Bajo	Normal	Bajo	Normal	Normal	Normal
Resistencia a PTH (pseudohipoparatiroidismo)	Elevada	Bajo	Elevado	Normal	Normal	Normal	Normal
Deficiencia de vit D	Elevada	Normal o bajo	Bajo o normal	Normal	Baja	Normal o alta	Normal
Enfermedad renal crónica	Elevada	Bajo	Elevado	Elevado o normal	Normal o baja	Baja	Elevada

La meta de tratamiento en pacientes con hipocalcemia es controlar los síntomas con el mínimo de complicaciones posibles. La urgencia de los sujetos, dada por las manifestaciones que presentan, determina el tipo de manejo a seguir. En pacien-

tes con síntomas agudos se recomienda dar tratamiento con infusión endovenosa de gluconato de calcio. Inicialmente, se puede dar una dosis bolo de 1 a 2 g de gluconato de calcio (93 mg de calcio elemental por cada gramo de gluconato de calcio) diluidos en 50 mL de dextrosa al 5% para pasar en 10 a 20 minutos, con monitorización clínica y electrocardiográfica del paciente. Esta dosis elevará los niveles de calcio durante dos a tres horas, por lo tanto, en pacientes con hipocalcemia persistente, el bolo debe seguirse de una infusión lenta de gluconato de calcio. Esta última puede prepararse añadiendo diez ampollas de calcio elemental a un litro de dextrosa al 5% en agua, para infundir a una tasa máxima de 3 mg/kg/hora. La mayoría de los pacientes requieren infusiones de 0,5-1,5 mg/kg/hora. La vía preferida para el paso de esta dilución es por catéter venoso central, por el alto riesgo que existe de irritación de los tejidos vecinos si la solución se extravasa. Los niveles de calcio ionizado deben ser medidos frecuentemente para monitorizar la terapia, inicialmente cada hora a dos horas mientras se ajusta la infusión para conseguir niveles de calcio sérico en el límite inferior de normalidad y mientras la condición clínica del paciente se torna estable y luego cada cuatro a seis horas. La terapia oral con calcio y vitamina D debe empezarse lo más pronto posible. La infusión endovenosa debe disminuirse lentamente en un periodo de 24 a 48 horas, mientras la terapia oral se ajusta<sup>(69)</sup>.

En pacientes con hipoparatiroidismo es esencial el manejo con metabolitos o análogos de vitamina D. Por su potencia y rápido inicio de acción, es preferible el uso de calcitriol en dosis de 0,25 a 0,5  $\mu$ g dos veces al día. Los diuréticos tiazídicos se pueden usar para disminuir o prevenir la hipercalciuria causada por la terapia con calcio y vitamina D. La hiperfosfatemia se puede manejar disminuyendo el aporte de fósforo de la dieta a y usando quelantes de fósforo<sup>(69)</sup>.