

Hipercalcemia

Cinza Sanjurjo, S.¹; Nieto Pol, E.²

¹Médico Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. ²Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Concepción Arenal. Santiago de Compostela

CAD. ATEN. PRIMARIA 2005; 12: 95-99

¿DE QUÉ HABLAMOS?

Se define hipercalcemia como la existencia de unas cifras elevadas de calcio en sangre, superiores a los valores de referencia que nos ofrece el laboratorio, habitualmente 10,5 mg/dl.

El hiperparatiroidismo primario y las neoplasias malignas causan el 90% de las hipercalcemias; esto nos obliga a tener en cuenta todas las hipercalcemias, incluso las asintomáticas, y realizar un diagnóstico diferencial para conocer la causa que las provoca.

¿CUÁLES SON SUS CAUSAS?

Existen varias clasificaciones que tratan de agrupar las causas de hipercalcemia. Las más usadas son: la fisiopatológica y la de frecuencias.

Clasificación según el mecanismo fisiopatológico:

- Aumento de la resorción ósea
 - Hiperparatiroidismo primario y secundario
 - Tumores malignos
 - Hipertiroidismo
 - Inmovilización
 - Otros (hipervitaminosis A, ácido retinoico)
- Aumento de la absorción intestinal de calcio
 - Ingesta de calcio elevada + excreción disminuida
 - Insuficiencia renal crónica
 - Síndrome de leche alcalinos
 - Hipervitaminosis D
 - Uso de derivados de la vitamina D
 - Granulomatosis (Sarcoidosis y otras)
- Miscelánea
 - Fármacos: litio, teofilina
 - Insuficiencia renal aguda por rhabdmiolisis
 - Insuficiencia adrenal
 - Feocromocitoma
 - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar e hiperparatiroidismo grave neonatal

Clasificación según la frecuencia:

- Causas comunes
 - Hiperparatiroidismo (incluido hiperparatiroidismo ectópico)

- Neoplasia maligna primaria (pulmón, riñón, ovario, cabeza y cuello y esófago)
- Insuficiencia renal.
- Enfermedad maligna que daña hueso (mieloma, linfoma y metástasis)
- Diuréticos tiazídicos.
- Causas poco comunes
 - Inmovilización
 - Litio
 - Vitamina D a dosis tóxicas
 - Hipertiroidismo
 - Síndrome de leche alcalinos
 - Síndrome de neoplasia endocrina múltiple
 - Enfermedades granulomatosas.
 - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Hiperparatiroidismo primario. Puede deberse a:

- Adenoma único.
- Hipertrofia de las cuatro glándulas.
- Carcinoma paratiroides.
- Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN) tipo 1 y 2.
- Hiperparatiroidismo familiar.
- Personas que recibieron radioterapia en cabeza o cuello en la infancia por patología benigna.

Análiticamente se caracteriza por presentar PTH elevada, con hipercalcemia e hipofosfatemia. Clínicamente a menudo es asintomática o con clínica muy leve, que pasa desapercibida.

Es fácil que pacientes con ligera hipercalcemia, o bien con cifras en el límite alto de la normalidad, presenten hiperparatiroidismo y sean diagnosticados de osteoporosis (enfermedad que puede asociarse al hiperparatiroidismo), por lo que son incorrectamente tratados. Es importante recordar que se debe descartar hiperparatiroidismo en pacientes osteoporóticos que tienen cifras elevadas (o en el límite alto de la normalidad) de calcemia.

Existen estudios que demuestran que los adenomas de paratiroides, a pesar de ser tratados quirúrgicamente, pueden asociarse a enfermedades malignas. La cirugía, en estos casos, es el tratamiento de elección ya que en los pacientes con hiperparatiroidismo primario se reduce la incidencia

de úlceras gástricas y fracturas óseas al ser tratados quirúrgicamente..

Hiperparatiroidismo secundario. Puede deberse a: insuficiencia renal, síndromes de malabsorción intestinal y raquitismos. El constante descenso de la calcemia provoca un estímulo continuo a las paratiroides por lo que hay una producción continua de PTH, que al final provoca una hipercalcemia.

Hiperparatiroidismo terciario. Cuando el estímulo que provoca el hiperparatiroidismo secundario se prolonga, induce al tejido glandular de las paratiroides a actuar de forma autónoma, de modo que aunque desaparezca el estímulo inicial, la PTH se produce sin control, manteniendo una hipercalcemia; estamos ante un hiperparatiroidismo terciario.

En transplantados de riñón que mantienen la hipercalcemia, se ha desarrollado hiperparatiroidismo terciario. En estos casos está indicado el tratamiento quirúrgico.

Enfermedades malignas. La hipercalcemia aparece en un 10-20% asociada a tumores malignos. Los tumores que los presentan con más frecuencia son: pulmón, cabeza y cuello, esófago, riñón, vejiga y ovarios, además de Linfomas Hodgkin y algunos no Hodgkin y Mieloma Múltiple.

Los mecanismos por los que se produce la hipercalcemia son:

- Producción de Proteína Relacionada con hormona paratiroidea (PrPTH) por las células tumorales.
- Producción de Calcitriol por las células tumorales.
- Metástasis osteolíticas con liberación local de citocinas

La presentación clínica suele ser similar a un hiperparatiroidismo, pero analíticamente la PTH es casi indetectable y está elevada la PrPTH. La aparición de hipercalcemia, en la mayoría de estos tumores, indica una supervivencia menor de 6 meses y es un factor pronóstico importante.

Diuréticos Tiazídicos. Los diuréticos tiazídicos producen un aumento de la reabsorción de calcio a nivel del túbulo renal, y como consecuencia un efecto hipocalciúrico. En sujetos normales, apenas se producirán cambios en la calcemia, ya que intervienen los mecanismos homeostáticos; pero en sujetos con un incremento de base de la resorción ósea o de la absorción intestinal de calcio, puede provocar hipercalcemia, en general leve.

Inmovilización. La alteración que se produce con más frecuencia en un paciente inmovilizado es la hipercalcemia. En ocasiones puede producirse hipercalcemia, como en adolescentes que sufren paraplejía (su recambio óseo está incrementado) o sujetos que sufren una enfermedad que condiciona un incremento de la resorción ósea (Enfermedad de Paget e hipertiroidismo).

Litio. La administración de Litio puede producir (10% de casos) una elevación de las cifras de calcemia, que se asocia a aumento de PTH. La existencia de enfermedad tiroidea familiar y el hipotiroidismo se asocian a mayor riesgo de hipercalcemia.

Intoxicación por vitamina D. La ingesta de vitamina D debe superar 50-100 veces las necesidades normales para producir aumento de la calcemia. La vitamina D se deposita en el tejido adiposo, hepático y muscular, lo cual condiciona una liberación retardada y provoca una hipercalcemia e hipercalcemia difíciles de controlar.

Hipertiroidismo. Hasta el 20% de los pacientes hipertiroideos presentan cifras elevadas de calcemia, sin llegar a ser llamativas ni producir síntomas en la mayoría de los casos. Esta elevación se debe fundamentalmente al aumento de la resorción ósea que produce el hipertiroidismo.

Cuando las cifras de calcemia son llamativamente elevadas, o la calcemia no se normaliza al controlar el hipertiroidismo, debemos descartar otras causas, especialmente hiperparatiroidismo primario.

Síndrome de leche y alcalinos. Se produce cuando se ingieren importantes cantidades de calcio y antiácidos absorbibles (como leche y carbonato cálcico).

Su patogenia parece condicionada por una predisposición individual que, junto a una fracción alta de absorción de calcio (el intestino absorbe un porcentaje elevado de calcio), condiciona la hipercalcemia y alcalosis metabólica, que agrava aún más la hipercalcemia.

Enfermedades granulomatosas. La más importante es la sarcoidosis, aunque también puede aparecer en la tuberculosis y en las infecciones por hongos. Se debe a producción excesiva de calcitriol por las células del granuloma, especialmente los macrófagos. Los niveles de la vitamina-D3 son elevados a pesar de la hipercalcemia y de los bajos niveles de PTH, ya que la producción de esta vitamina que hacen los macrófagos no está bajo ninguna regulación, simplemente depende de la existencia de Vitamina-D2 en sangre.

El uso de glucocorticoides mejora los niveles de calcemia, al igual que sucede en el Mieloma Múltiple y otras enfermedades malignas de la sangre. En cambio no son útiles en el hiperparatiroidismo primario ni en los tumores sólidos que producen hipercalcemia.

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR:

Es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, en la que existe una alteración de los receptores del calcio a

nivel de paratiroides y túbulo renal, que identifican los niveles de calcemia normales o elevados como si estuvieran bajos. Se produce hiperparatiroidismo y aumento de la absorción renal de calcio, con la consiguiente hipercalcemia, que debido a la falta de la retroalimentación negativa, no inhibe la secreción de PTH ni la absorción renal de calcio.

¿CÓMO SE PRESENTA?

Los síntomas que provoca la hipercalcemia están en relación con sus niveles en sangre. Valores comprendidos entre 10,5 y 12 gr/dl no suelen provocar síntomas; a partir de estos valores la sintomatología es progresiva, afectando con más intensidad y gravedad a todos los sistemas del organismo. No está establecido un orden de aparición de la sintomatología, ni su correspondencia con los valores de calcemia.

Síntomas de la hipercalcemia

- Sistema nervioso central
 - Desórdenes mentales
 - Dificultades cognitivas
 - Ansiedad
 - Depresión
 - Confusión, estupor y coma
 - Calcificación corneal
 - Suicidios (descritos aisladamente)
- Sistema neuro-muscular
 - Fatiga o cansancio muscular
 - Mialgias
 - Descenso de la función de músculos respiratorios
 - Laxitud articular
- Sistema renal
 - Nefrolitiasis
 - Diabetes insípida nefrogénica (poliuria y polidipsia)
 - Deshidratación
 - Nefrocalcinosis
- Sistema gastrointestinal
 - Náuseas y vómitos
 - Anorexia
 - Estreñimiento
 - Dolor abdominal
 - Pancreatitis
 - Úlcera péptica
- Sistema esquelético
 - Dolor óseo
 - Artritis
 - Osteoporosis

- Osteítis fibrosa quística
- Resorción subperióstica
- Quistes óseos
- Embarazo
 - Hipoparatiroidismo neonatal
 - Tetania neonatal
 - Bajo peso al nacer
 - Retraso crecimiento intrauterino
 - Hiperemesis gravídica
 - Alta morbilidad neonatal y materna
 - Partos pretérmino
- Sistema cardiovascular
 - Hipertensión arterial
 - Calcificación vascular
 - Calcificación miocárdica
 - Hipertrofia miocárdica
 - Acortamiento intervalo QT
 - Arritmias cardíacas
- Otros
 - Queratitis
 - Conjuntivitis
 - Anemia normocítica normocrómica
 - Gota o pseudogota

¿CÓMO DIAGNOSTICARLA?

La hipercalcemia suele ser un hallazgo casual. Se debe corregir la cifra de calcio en función de la albúmina y de las proteínas, para lo que se utiliza la siguiente fórmula (hay laboratorios que ya hacen el cálculo directamente):

$$\text{Calcio corregido} = 4,0 \text{ g/dl} - [\text{albúmina plasmática}] \times 0,8 + [\text{calcio sérico}]$$

Una vez que se confirmados (dos análisis de sangre) los valores de calcemia corregidos, podremos decir que el paciente presenta Hipercalcemia e iniciar una serie de pruebas diagnósticas.

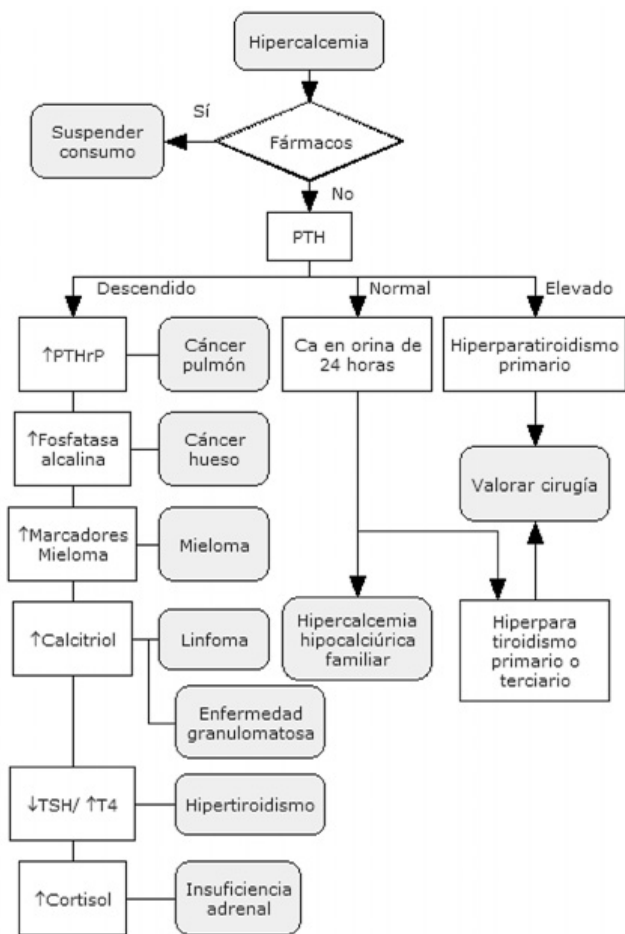
Se realizará una determinación de PTH-intacta como prueba inicial y si se sospechan enfermedades malignas, enfermedades endocrinas o hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) se realizarán determinaciones específicas como: PTHrP (cáncer de pulmón), fosfatasa alcalina (cáncer de hueso), marcadores de mieloma múltiple, calcitriol (linfoma, enfermedades granulomatosas), TSH y T4 libre (hipertiroidismo), cortisol (insuficiencia suprarrenal), etc.

¿CÓMO TRATARLA?

El tratamiento de la hipercalcemia está orientado fundamentalmente a eliminar la causa que la produce. En los casos sinto-

FIGURA 1

Algoritmo diagnóstico de hipercalcemia



máticos se requiere de un tratamiento inicial específico. Debe ser tratada la que presenta síntomas o supera los 14 mg/dl. Los mecanismos para actuar sobre la hipercalcemia son:

- Aumento de la eliminación renal de calcio.
- Disminución de la absorción intestinal de calcio.
- Disminución de la resorción ósea de calcio.

El tratamiento siempre debe iniciarse con la rehidratación del paciente, que produce un aumento del volumen extracelular, alcanzando una ganancia de volumen de 1,5- 2,5 litros en las primeras 24 horas.

A continuación, se utilizará un diurético de asa, tipo **furosemida**, que aumenta la excreción renal de sodio y calcio. La dosis de diurético se ajustará en función de las cifras de calcio a lo largo del tratamiento.

Cuando la función renal está comprometida puede recurrirse a la hemodiálisis con calcio bajo en el líquido de diálisis.

En los casos en los que esté implicado un aumento de la resorción ósea como causa de hipercalcemia, deberemos controlarla con:

- Bisfosfonatos: disponemos de clodronato y pamidronato. El más empleado es el primero, porque la dosificación es más fácil. Su administración en el caso de la hipercalcemia es intravenosa, inicia el efecto a las 72 horas y alcanza el máximo a la semana.
- **Calcitonina**: actúa más rápido que los bisfosfonatos, pero sólo mantiene el efecto durante 72 horas.
- Otros fármacos antiresortivos: Mitramicina y el nitrato de galio, con menor experiencia, pueden usarse en caso de fracaso de los anteriores.

En aquellos casos en los que está aumentada la absorción intestinal de calcio, como en la producción endógena de vitamina D (enfermedades granulomatosas o linfomas) deben tratarse con glucocorticoides.

¿CUÁL ES LA ACTITUD A ADOPTAR EN CADA CASO?

Hiperparatiroidismo primario. En principio se debe tratar como cualquier hipercalcemia e indicar cirugía cuando cumplan los criterios referidos a continuación; en estos casos la paratiroidectomía es el único tratamiento efectivo. No se conoce el pronóstico del paciente asintomático, aunque algunos estudios indican que en el 25% de ellos está indicada la cirugía.

Criterios de indicación de cirugía en hiperparatiroidismo (Información de HH Conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference statement. Ann Intern Med 1991; 114: 593-7 [Texto completo en el NIH]):

- Síntomas típicos relacionados con esqueleto, sistema renal o gastrointestinal.
- Niveles de calcio sérico marcadamente elevados.
- Historia previa de un episodio de hipercalcemia que peligrara la vida.
- Reducción de aclaramiento de creatinina (30% menos de los esperado).
- Presencia de cálculo renal en radiografía.
- Excreción de calcio urinario marcadamente elevado (mayor de 400mg/dl en 24h)
- Sustancial reducción de masa ósea determinado por medida directa (>2 desviaciones estándares).
- Síntomas neuromusculares o psicológicos significativos sin otra causa.
- Solicitud del propio paciente.
- Improbable seguimiento del tratamiento médico.
- Manejo complicado de enfermedades concomitantes.
- Paciente menor de 50 años.

Hiperparatiroidismo secundario. Indicar el tratamiento cau-

sal, habitualmente una insuficiencia renal. El objetivo es normalizar las cifras de calcio, de modo que suele ser necesario la administración de suplementos con calcio y vitamina D, además de reducir las cifras de fosfato en sangre. En fases finales de insuficiencia renal incluso puede ser necesario la administración de suplementos de fosfato.

Hiperparatiroidismo Terciario. En casos de hipertiroidismo terciario y enfermedades metabólicas óseas graves es necesario recurrir a la cirugía y eliminar las glándulas paratiroides autónomas.

Hipercalcemia hipocalciúrica Familiar. La mayoría de los casos son poco sintomáticos, de modo que no suele ser necesario tratamiento o en todo caso, éste será de tipo médico. Se están investigando las posibilidades que ofrecen los calcio miméticos, que se unen al receptor del calcio, elevando el punto de ajuste.

Hipercalcemia asociada a neoplasias malignas. Se aplica el tratamiento médico habitual de cualquier hipercalcemia, ya comentado. Aunque el principal objetivo es la curación del tumor existe correlación entre el tamaño tumoral y los valores de calcemia, por lo que tiene relevancia controlar su tamaño con quimioterapia o radioterapia.

Sarcoidosis y enfermedades granulomatosas. El tratamiento con glucocorticoides reduce el tamaño del granuloma y disminuye la producción de vitamina D por parte del mismo, corrigiendo así la hipercalcemia.

Hipercalcemia causada por medicamentos (litio y tiazidas). En la mayoría de los casos, es suficiente la supresión del fármaco para que se normalicen las cifras de calcemia. El litio puede ocasionar un adenoma de paratiroides, en cuyo caso se seguirán las pautas indicadas previamente para su tratamiento.

Síndrome de leche alcalinos. Disminuir la ingesta de alcalinos (incluidos los antiácidos tipo carbonato cálcico) y calcio.

BIBLIOGRAFÍA

- Allerheiligen DA, Schoeber J, Houston RE, Mohl VK, Wildman KM. Hyperparathyroidism. Am Fam Physician. 1998; 57(8):1795-802, 1807-8. [Medline] [Texto completo]
- AlZahrani A, Levine MA. Primary hyperparathyroidism. Lancet 1997; 349: 1233-8. [Medline]
- Amado JA, González-Macías J. Fármacos antirresortivos óseos e hiperparatiroidismo primario. Endocrinol Nutr 2002; 49 (8): 249-52.
- Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. When to observe and when to operate. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 465-78. [Medline]
- Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. En: Wilson JD, ed. Williams Textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 1155-1209.
- De Luis Román D. A., Aller de la Fuente R, Romero Bobillo E. Hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo primario ectópico. Rev Clín Esp. 2001; 201(5): 292-3. [Medline]
- John T Potts Jr. Enfermedades de las glándulas paratiroides y otros procesos hipercalcémicos e hipocalcémicos. En: Medicina Interna. Harrison. Braunwald (Ed). Madrid: McGraw-Hill.; 2001. p 2579-2603.
- Martínez Díaz-Guerra G, Jodar Gimeno E, Azriel Mira S, Hawkins Carranza F. Alteraciones metabólicas óseas de las enfermedades endocrinológicas. Medicine 2002; 8(84): 4516-4524.
- Morillas Ariño C, Jordán Lluch M, Solá Izquierdo E, Serra Cerdá M, Garzón Pastor S, Gómez Balaguer M, Hernández Mijares A. Adenoma paratiroideo asociado a tratamiento prolongado con litio. Endocrinol Nutr 2002; 49 (2): 56-7.
- Navarro Expósito F, Arroyo Yustos M, T. de Portugal Fernández del Rivero, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de esófago. Medicine 2001; 8(59): 3143-3150.
- NIH Conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference statement. Ann Intern Med 1991; 114: 593-7.[Medline] [Texto completo en el NIH]
- Rico Leza H. Fisiopatología del metabolismo del calcio y fósforo. Fisiopatología del recambio óseo. Medicine 2002; 8(83): 4457-4464.
- Silverberg SJ, Fitzpatrick LA, Bilezikian JP. Hyperparathyroidism. En: Becker KL, ed. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2d ed. Philadelphia: Lippincott; 1995. p.512-9.
- Taniagra ED. Hyperparathyroidism. Am Fam Physician. 2004 Jan 15;69(2):333-9. [Medline] [Texto completo]
- Torres Ramírez A. Alteraciones del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. Medicina Interna. Farreras-Rozman. Barcelona: Harcourt; 2000. p. 2092-2102.