

METABOLISMO DEL CALCIO

El presente artículo es una actualización al mes de julio del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

DISTRIBUCIÓN EN EL ORGANISMO

El organismo de un adulto contiene aproximadamente 25 mg de calcio por kilo de peso seco. La mayor parte se encuentra en el esqueleto como fosfato, el 2-3% en los tejidos blandos y el 1% en el líquido extracelular (Tabla 1).

El calcio plasmático representa el 0,03% del calcio total del organismo, y puede ser dividido en tres fracciones: a) unida a las proteínas y no filtrable por el riñón (40%); b) difusible pero no ionizada, formando quelatos con los aniones séricos: bicarbonato, fosfato, lactato, sulfato y citrato (13%); y c) ionizada (47%). La fracción ionizada es la única fisiológicamente activa y regulada homeostáticamente.

Tabla 1.- Distribución del calcio en el organismo (adulto de 70 Kg)

Organo	Calcio/gramos	% del total
Hueso	1.300	99
Dientes	7	0,6
Tejidos blandos	7	0,6
Fluido extravascular	0,35	0,06
Plasma	0,35	0,03
Total	1.315	

DETERMINACIÓN DEL CALCIO SÉRICO

El nivel de calcio extracelular total se mantiene en valores de 8,7-10,4 mg/dl. El nivel de calcio plasmático ionizado varía dentro de un rango muy limitado, entre 4,4 y 5,3 mg/dl. El factor de corrección para expresar los mg/dl en mmol/l es 0,5, lo que hace que los valores séricos correspondan a 2,2 a 2,7 mmol/l.

Existen dos niveles de regulación del calcio extracelular: fisicoquímico y hormonal. Dentro de la circulación, la regulación fisicoquímica desempeña el rol más importante, a través de la interacción del calcio con el pH y con los niveles de albúmina.

Múltiples estudios han demostrado una escasa correlación entre los niveles de calcio sérico total y de calcio ionizado. Aún cuando se corrija para los niveles de pH y proteínas circulantes, esta correlación continúa siendo escasa (Fig. 1). En definitiva, aunque se utilice la

corrección, el nivel de calcio iónico en los pacientes críticos sólo se puede conocer correctamente a través de la determinación directa con un electrodo específico.

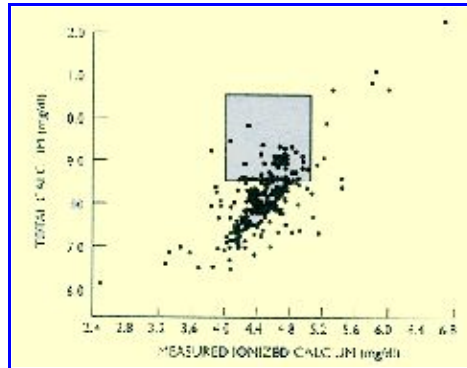


Fig. 1.- Relación Ca total/Ca iónico.

La causa más común de disminución del calcio total es la hipoalbuminemia. En este caso, sin embargo, el calcio iónico permanece normal. El valor de calcio corregido en función del valor de albúmina se puede estimar con la fórmula:

$$\text{Calcio total corregido (mg/dl)} = \text{calcio medido (mg/dl)} + 0,8 [4 - \text{albúmina sérica (g/dl)}]$$

La concentración de calcio iónico se modifica con el pH, el cual altera la unión del calcio a los grupos carboxilo de las proteínas. La acidosis aguda disminuye la unión a proteínas y aumenta el nivel de calcio ionizado, mientras que la alcalosis aguda aumenta la unión del calcio a las proteínas, con lo cual disminuye el calcio ionizado. Por cada 0,1 de disminución en el pH, se produce un aumento de alrededor de 0,05 mmol/l en el calcio ionizado. Por otra parte, una hiperventilación suficiente como para aumentar el pH de la sangre en 0,1-0,2 unidades, produce una reducción del 10- 15% en la concentración de calcio iónico.

HOMEOSTASIS DEL CALCIO

La regulación del calcio es crítica para el normal funcionamiento celular, la transmisión neural, la estabilidad de la membrana celular, la estructura del hueso, la coagulación de la sangre y el procesamiento de señales intracelulares. Las múltiples funciones esenciales de este catión bivalente se continúan estudiando, particularmente en cuanto a sus efectos cardiopulmonares, procesos de muerte celular y apoptosis y en el fenómeno patológico de isquemia-reperfusión.

El ingreso recomendado de calcio en la dieta para un adulto oscila entre 800 y 1.200 mg/día. Los alimentos ricos en calcio incluyen la leche, carne, pescado, ostras y muchos vegetales

de hoja (repollo y espinaca). Aunque los niveles de calcio sérico pueden ser mantenidos en el rango normal por la reabsorción ósea, el ingreso con la dieta es la única fuente por la cual se pueden recuperar los depósitos de calcio en el hueso. El calcio es absorbido casi exclusivamente en el duodeno, yeyuno e ileon. Cada uno de estos segmentos intestinales tiene una alta capacidad absorbente para el calcio. Del calcio ingerido se absorben aproximadamente 400 mg por el intestino; la pérdida de calcio por las secreciones intestinales alcanza a 200 mg/día. Por lo tanto, la absorción neta de calcio alcanza a 200 mg/día. Cuando la dieta es escasa en calcio se produce una mayor absorción. La 1,25 dihidroxivitamina D₃ es una hormona reguladora extremadamente importante para asegurar la absorción intestinal de calcio.

Hay pocas evidencias de que el bajo suministro de calcio sea perjudicial para los adultos sanos. La situación es diferente durante el crecimiento, la lactancia y la gestación, en que por un aumento de los requerimientos la dieta debe ser rica en este mineral.

El calcio es filtrado en el glomérulo. Sólo es filtrado el calcio ionizado y el complejo con fosfatos y citratos. En el túbulo contorneado proximal y en la zona proximal del asa de Henle se produce una reabsorción isoosmótica de calcio, de modo que al final de este sector el 60 al 70% del calcio filtrado ha sido reabsorbido. La reabsorción pasiva paracelular es responsable de alrededor del 80% de la reabsorción en este segmento del nefrón, con el resto dependiente de un movimiento transcelular activo. No se produce reabsorción de calcio en el segmento fino del asa de Henle. El calcio es reabsorbido en pequeña cantidad dentro del segmento medular del asa ascendente de Henle; la calcitonina estimula la reabsorción en este lugar. El segmento cortical reabsorbe alrededor del 20% de la cantidad filtrada inicial. En condiciones normales, la mayor parte del calcio reabsorbido en los segmentos corticales es pasiva y paracelular, a través de un gradiente electroquímico favorable. El transporte transcelular activo puede ser estimulado tanto por la hormona paratiroidea (PTH) como por la vitamina D. En la parte inicial del túbulo contorneado distal, se produce un transporte activado por tiacidas. El túbulo contorneado distal (TCD) es el sitio primario del nefrón en el cual la reabsorción de calcio es regulada por la PTH y la 1,25(OH)₂D₃. Alrededor del 10% del calcio filtrado es reabsorbido en el TCD, con otro 3 a 10% en el túbulo colector final, por un mecanismo similar al del TCD.

Los síndromes clínicos caracterizados por una alteración del calcio iónico se deben generalmente a modificaciones en la absorción de calcio intestinal o en el metabolismo óseo del catión, de magnitud suficiente como para superar los mecanismos compensatorios normales del riñón. En clínica se pueden comprobar hipercalcemias, hipocalcemia y alteraciones del metabolismo del calcio asociadas con osteomalacia o raquitismo, osteoporosis, osteodistrofias renales, enfermedad de Paget y nefrolitiasis.

REGULACIÓN DEL CALCIO SÉRICO

Las concentraciones de calcio circulante son mantenidas dentro de límites normales a través de los efectos combinados del calcio por sí mismo, a través de un receptor propio descrito en 1993, y de la hormona paratiroidea (PTH) y de la vitamina D (Fig. 2). Otras hormonas: calcitonina, hormona tiroidea, catecolaminas, corticoides, afectan las concentraciones de calcio, aunque no son reguladoras mayores de la homeostasis del catión.

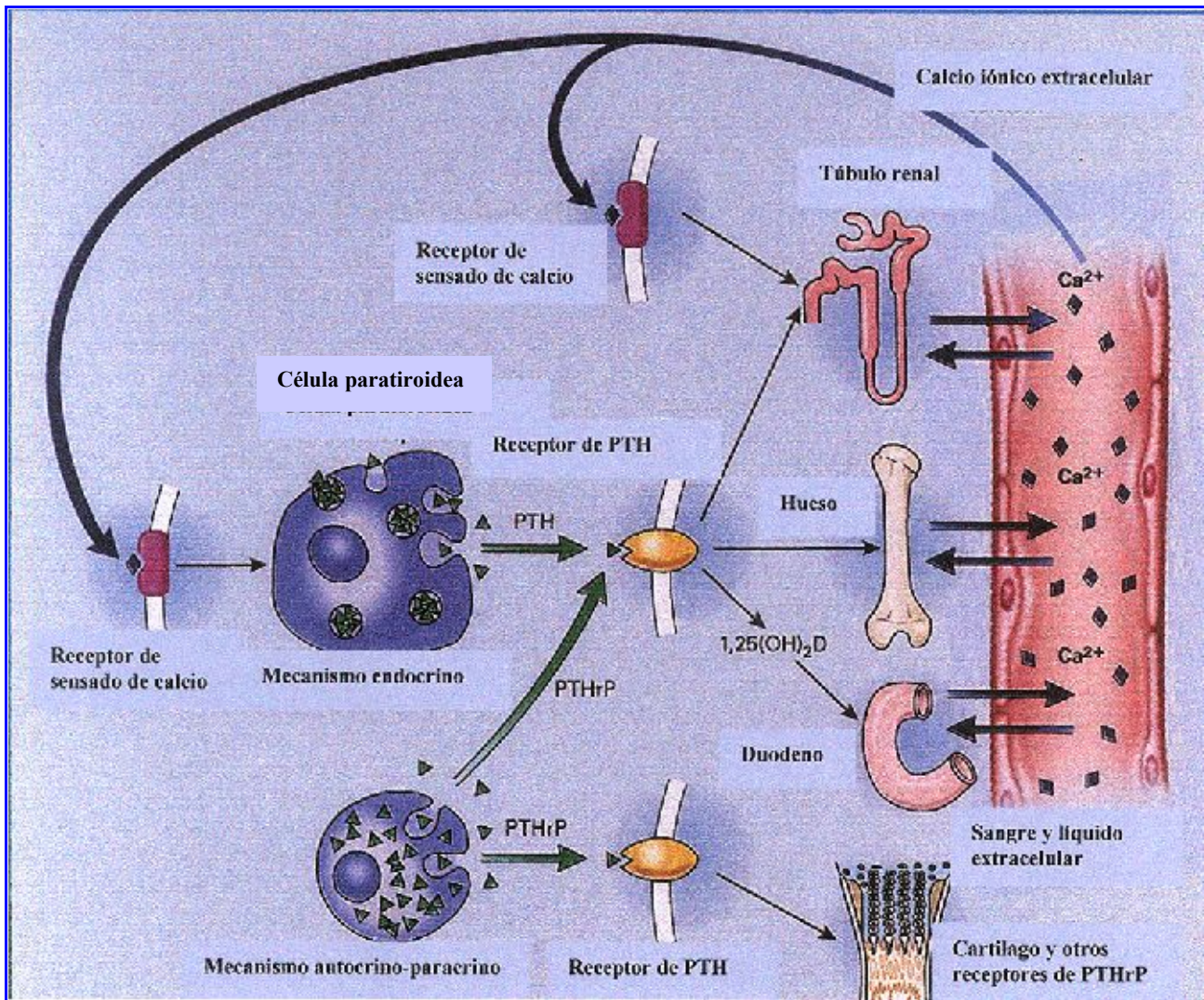


Fig. 2.- Control hormonal del calcio sérico.

La vitamina D entra al organismo con la dieta o es producida en la piel bajo la influencia de la luz ultravioleta. La absorción gastrointestinal de esta vitamina liposoluble requiere de sales

biliares, enzimas pancreáticas y una mucosa del intestino delgado normal. La vitamina D entra a la circulación y es hidroxilada en el hígado a 25-hidroxivitamina D. Posteriormente es hidroxilada nuevamente en el riñón a 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol), que es la forma activa de la vitamina. El calcitriol estimula la movilización del calcio desde el hueso, la reabsorción desde los túbulos renales y la absorción desde el intestino. La síntesis de calcitriol es estimulada por la hipocalcemia y por la PTH. Es inhibida por la hipercalcemia, hiperfosfatemia y los niveles de calcitriol, en una retroalimentación negativa.

La hormona paratiroidea es almacenada y secretada como un péptido de 84 aminoácidos. Un fragmento sintético, la hormona paratiroidea (1-34), es totalmente activo; las modificaciones en el terminal amino, particularmente en los primeros dos residuos, pueden abolir su actividad biológica. Los efectos de la hormona paratiroidea sobre el metabolismo mineral se inician por la unión a un receptor hormonal paratiroideo tipo 1 en los tejidos sensibles. De este modo la hormona regula los flujos de calcio a través del hueso, riñones e intestino. El nivel de la droga en plasma, medida por electroquimioluminiscencia, como PTH intacta, es de 15 a 65 pg/ml.

La PTH estimula la reabsorción de calcio desde el hueso y la reabsorción desde los túbulos renales, y la conversión de la 25-hidroxivitamina D a calcitriol en el riñón, además de la absorción intestinal de calcio y fosfatos. La secreción de PTH es estimulada por la hipocalcemia y por la hipomagnesemia. En conjunto, estos procesos aumentan la concentración sérica de calcio. El recientemente clonado receptor de sensado de calcio en las glándulas paratiroides detecta los cambios en la concentración de calcio, lo que produce un mecanismo de retroalimentación negativa que disminuye la producción de PTH. La hipomagnesemia severa también inhibe la acción de la PTH y de la vitamina D sobre el hueso.

Los efectos coordinados de la PTH y de la 1,25-(OH)₂D determinan los flujos netos de calcio entre los principales órganos. Aunque sólo pequeñas cantidades de calcio entran y salen del organismo cada día, los flujos unidireccionales entre los depósitos internos son relativamente grandes, lo cual provee la posibilidad de efectos hormonales significativos. En ausencia de PTH, el nivel de calcio en plasma se mantiene en el rango de 5 a 6 mg/dl, por la combinación de una reabsorción tubular renal casi completa asociada al equilibrio con los grandes depósitos del hueso.

Una disminución en la concentración de calcio iónico sérico rápidamente estimula la secreción de PTH. El calcio urinario disminuye como consecuencia de la reducción de la carga filtrada y de un aumento en la reabsorción tubular, con el consiguiente aumento de la excreción de fosfatos. Al cabo de 12 a 24 horas, se produce un aumento de la concentración de 1,25-(OH)₂D. Si la hipocalcemia persiste por más de 24-48 horas, la respuesta esquelética se hace progresivamente mayor a medida que más osteoclastos son reclutados por la acción combinada de la PTH y la 1,25-(OH)₂D. Esta última, por su parte, aumenta la absorción de calcio en el intestino, lo cual actúa como mecanismo de retroalimentación para limitar la producción de PTH. Esta acción también determina que la responsabilidad principal de mantener la concentración de calcio sérico pase del hueso al intestino. Otra consecuencia del aumento de la PTH es el aumento en el *clearance* de fosfato. La consecuencia final de estos efectos hormonales coordinados es la mantención de una concentración de calcio iónico sérico adecuada, pero se produce una disminución del fosfato sérico.

La respuesta fisiológica normal a la hipercalcemia es una inhibición de la síntesis de paratohormona y de 1,25-(OH)₂D, con la resultante disminución tanto de la movilización del calcio del hueso, como de la absorción desde el intestino y la reabsorción por el túbulo renal. La calcitonina es una proteína de 32 aminoácidos secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides en respuesta a la hipercalcemia. Su acción se opone a la de la PTH. La calcitonina rápidamente inhibe la reabsorción ósea, produciendo una disminución transitoria de la concentración de calcio en el suero.

HIPOCALCEMIA

ETIOLOGÍA

La hipocalcemia es el resultado de un trastorno en la disponibilidad de PTH o de vitamina D o de la presencia de quelantes de calcio circulantes. No es una manifestación del déficit dietético de calcio, puesto que la PTH y la vitamina D son suficientes para mantener un nivel sérico normal de calcio iónico.

La causa más común de déficit de PTH es iatrogénica, después de una operación en el cuello. Otras causas son traumatismo cervical, infiltración glandular por neoplasia o amiloide, o presencia de una enfermedad autoinmune.

En estudios en terapia intensiva, las causas más frecuentes de hipocalcemia fueron la hipomagnesemia, la sepsis y el empleo de drogas (Tabla 2).

Tabla 2.- Causas de hipocalcemia

Deficiencia de hormona paratiroidea:

- Congénita:
 - Aplasia paratiroidea, Síndrome de DiGeorge
- Quirúrgica:
 - Transitoria: postoperatorio adenoma paratiroideo
 - Permanente: postparatiroidectomía total

Infiltración:

- Sarcoidosis, hemocromatosis, carcinoma metastásico

Supresión:

- Hipomagnesemia (pancreatitis, aminoglucósidos, pentamidina, diuréticos de asa, cisplatino, anfotericina B)
- Hipermagnesemia
- Drogas: aluminio, asparaginasa, desoxirubina, cimetidina
- Enfermedades críticas

Idiopática:

- Comienzo precoz: síndrome autoinmune poliglandular tipo I
- Comienzo tardío: esporádica, síndrome de Kenny

Resistencia a la hormona paratiroidea:

- Pseudohipoparatiroidismo tipo Ia, Ib, Ic, II

Aumento de la unión a proteínas:

- Alcalosis
- Elevación de ácidos grasos libres

Unión a aniones quelantes:

- Citrato: transfusiones, contraste radiográfico
- Bicarbonato
- Fosfatos: exógenos (oral, rectal, intravenosos)
- endógenos: insuficiencia renal, rabdomiolisis, síndrome de lisis tumoral

Acidos grasos libres: pancreatitis

Inhibición de la reabsorción ósea:

- Estrógenos, calcitonina, biofosfonatos, mitramicina

Rápida formación ósea:

- Síndrome de hueso hambriento
- Síndrome de tumor hambriento

Deficiencia de vitamina D:

- Falta de absorción: nutricional, síndrome de intestino corto, insuficiencia pancreática, colestiramina, anticonvulsivantes
- Falta de metabolismo: enfermedad hepática, enfermedad renal, raquitismo dependiente de vitamina D.

Resistencia a la vitamina D:

- Raquitismo por resistencia a vitamina D

Aumento de calcitonina:

- Síndrome de shock tóxico

FISIOPATOLOGÍA

La hipocalcemia estimula tanto la síntesis como la liberación de la hormona paratiroidea. La hipocalcemia por sí y la PTH aumentan la actividad de la enzima 1α -hidroxilasa en el túbulo contorneado proximal del nefrón, lo que aumenta la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. La PTH aumenta la reabsorción de hueso por los osteoclastos. La PTH y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aumentan la absorción fraccional de calcio de la dieta por el tracto digestivo. Todos estos mecanismos contribuyen al retorno del calcio sérico a lo normal.

CUADRO CLÍNICO

La severidad de las manifestaciones de la hipocalcemia depende no solamente del nivel de calcio sérico, sino de la velocidad con la cual se produce el descenso desde el valor normal. Un

descenso relativamente pequeño pero abrupto del calcio iónico puede producir síntomas, mientras que la hipocalcemia crónica moderada generalmente es bien tolerada.

El signo característico de la hipocalcemia es el aumento de la irritabilidad de la membrana neuronal con el desarrollo de tetania. La tetania evidente puede variar entre el espasmo muscular y las convulsiones. La tetania latente puede ser demostrada por los signos de Chvostek y Trousseau. Los pacientes con hipocalcemia frecuentemente se quejan de calambres musculares y parestesias. La contracción de los músculos respiratorios puede producir laringoespasmo, broncoespasmo y paro respiratorio. Estas manifestaciones pueden ser particularmente críticas en el posoperatorio de la cirugía cervical.

El signo de Chvostek se obtiene mediante la percusión del nervio facial dos centímetros por delante del lóbulo de la oreja. Dependiendo del nivel de calcio se obtiene una respuesta graduada: contractura del ángulo de la boca, seguida por el ala de la nariz, párpado y todos los músculos faciales. El signo de Trousseau se logra insuflando el manguito de presión arterial 20 mm por encima de la presión arterial sistólica, lo cual produce una isquemia de los nervios distales. En presencia de hipocalcemia se evidencia un espasmo del carpo.

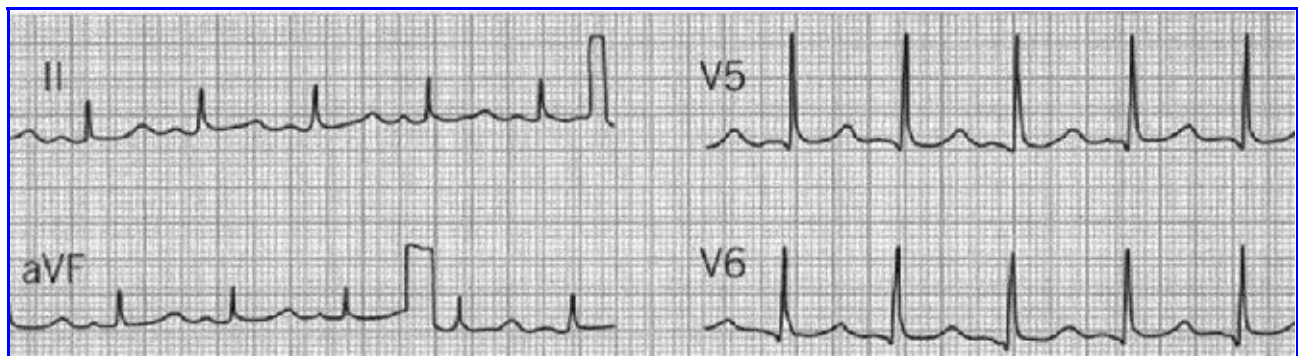


Fig. 3.- ECG en paciente con hipocalcemia. Se observa la prolongación del segmento ST.

La hipocalcemia aguda disminuye la función cardíaca por enlentecimiento de la fase 2 del potencial de acción cardíaco, que resulta en prolongación del segmento ST y del intervalo QT en el electrocardiograma (Fig. 3). La prolongación del intervalo QT es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de arritmias y muerte cardíaca. En pacientes con enfermedad cardíaca que se encuentran en tratamiento con β bloqueantes, la hipocalcemia puede precipitar una insuficiencia cardíaca severa.

En la Tabla 3 se citan las distintas manifestaciones de la hipocalcemia.

Tabla 3.- Manifestaciones clínicas de la hipocalcemia.

Generales: fatiga, debilidad

Neurológicas: tetania, signos de Chvostek y Trousseau, movimientos extrapiramidales, espasmo muscular, parestesias, convulsiones

Psiquiátricas: ansiedad, demencia, depresión, irritabilidad, psicosis

Respiratorias: apnea, broncoespasmo, espasmo laríngeo

Cardiovasculares: síncope, arritmias, prolongación del QT y ST en el ECG, insuficiencia cardíaca, hipotensión, fracaso de la digitalización

Embarazo: parto pretérmino

Otros: cataratas, dolor abdominal, osteomalacia, eccema, piel seca, psoriasis

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Si se constata un descenso del calcio sérico total, es necesario certificar la presencia de un descenso del calcio iónico a través de la determinación directa del mismo. Una revisión de la historia clínica, examen físico y tratamientos recibidos puede sugerir la etiología inicial (drogas, cirugía). Las causas renales se descartan con la determinación de urea y creatinina séricas. Se deben determinar los niveles de fosfato y magnesio.

Si los exámenes precedentes no permiten el diagnóstico, se debe realizar una determinación de paratohormona sérica y de vitamina D y comenzar suplemento de calcio hasta obtener los resultados. Un nivel bajo de paratohormona sugiere hipoparatiroidismo, un nivel alto indica una respuesta apropiada de las glándulas paratiroides a la hipocalcemia de otro origen (Fig. 4).

TRATAMIENTO

La hipocalcemia por deficiencia de magnesio o exceso de fosfato debe ser tratada con la repleción de magnesio y la eliminación de fosfato, respectivamente.

La hipocalcemia se trata con la administración de calcio y/o suplemento de vitamina D. En una situación de emergencia en la cual se sospecha una hipocalcemia por la presencia de convulsiones, tetania, hipotensión grave, o arritmias cardíacas, se debe administrar calcio intravenoso antes de obtener los resultados de laboratorio. Se deben administrar 100 a 300 mg (10 a 30 ml de gluconato de calcio al 10%) diluidos en 150 ml de solución dextrosa, en 10 minutos. Esto aumenta el calcio iónico en 0,5 a 1,5 mmol/l. Debido a que los efectos de una dosis única de calcio intravenoso persisten durante 120 minutos, se debe administrar una infusión continua. La dosis recomendada varía entre 0,5 y 2,0 mg de calcio elemental por kg y por hora. La adecuación del tratamiento se puede seguir con los signos de Chvostek y Trousseau, pero siempre es conveniente realizar el dosaje seriado del catión en sangre cada dos a cuatro horas.



Una vez que se ha determinado la causa precipitante, se debe realizar una terapéutica específica. Los pacientes con hipomagnesemia e hipermagnesemia son resistentes a la administración de calcio hasta que no se normalizan los valores de magnesio. Los pacientes hiperfosfatémicos son mejor tratados con medidas destinadas a reducir el fósforo sérico.

La terapéutica crónica, consistente en calcio oral y vitamina D, está indicada en muchos casos de hipocalcemia, excepto que los niveles de calcio sérico se normalicen inmediatamente después del tratamiento de la causa productora. En general es suficiente con la administración de 1 a 3 g/día de calcio en dosis divididas. La suplementación de vitamina D depende del costo de la medicación y la causa de la hipocalcemia. En la Tabla 4 se resumen las características de los agentes más comunes. El Calcitriol es el compuesto hormonal más activo de la vitamina D, aunque también es el más caro. Tiene el comienzo de acción más rápido, lo cual es útil en las situaciones agudas, y la duración más corta, lo cual evita el desarrollo de toxicidad.



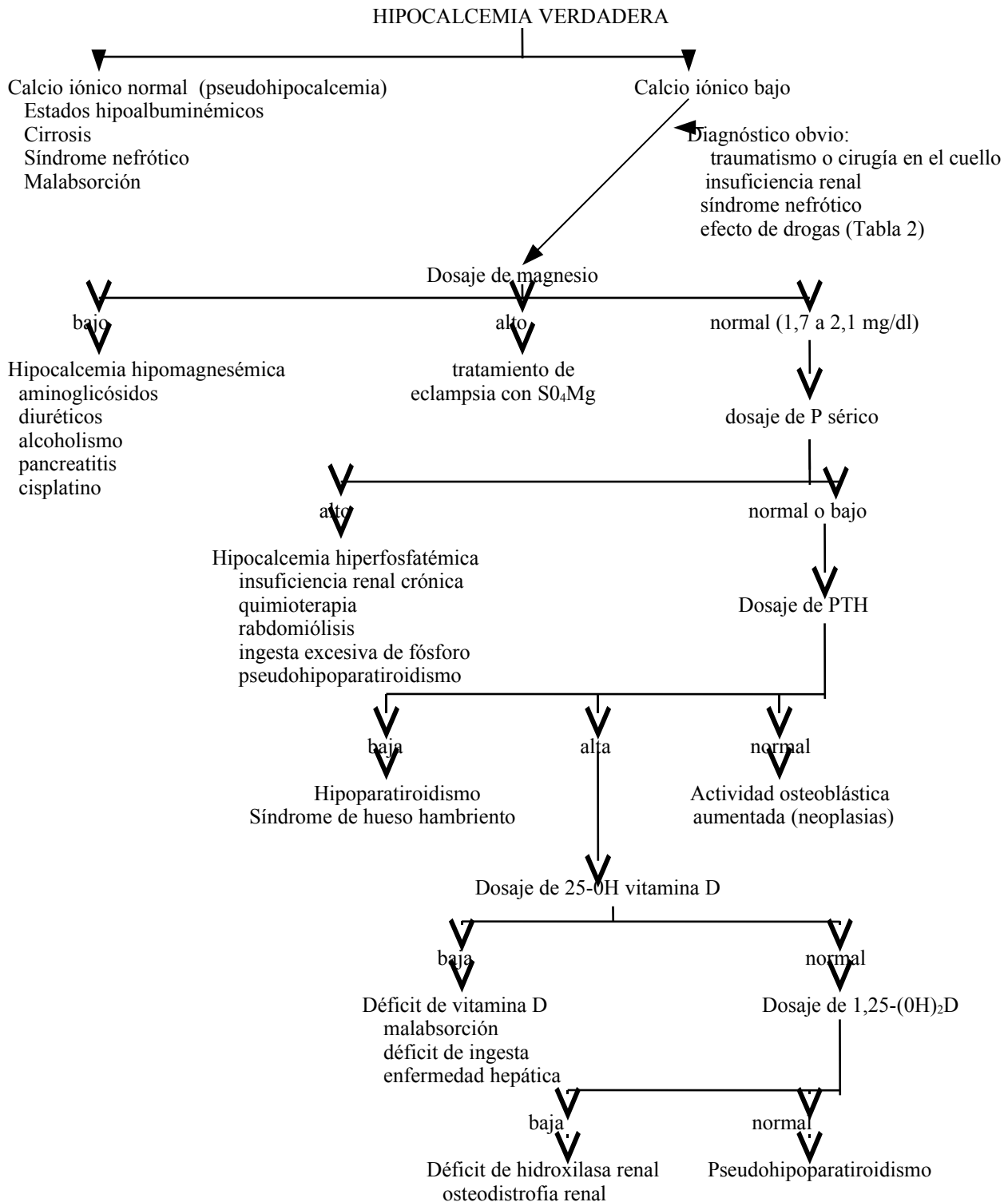


Fig. 4.- Investigación de la hipocalcemia.

Tabla 4.- Tratamiento de la hipocalcemia.

	Volumen	Contenido	Dosaje
<i>Preparado de calcio endovenoso</i>			
Gluconato de calcio 10%	10 ml	93 mg Ca	10 ml en 10 min
Cloruro de calcio 10%	10 ml	272 mg Ca	3 ml en 10 min
Glucoheptato de calcio	5-10 ml	80 mg/ml o 220 mg/ml	2,5 ml
<i>Preparado de calcio oral</i>			
Gluconato de calcio	1000 mg	92 mg Ca	2-4 g/día
<i>Preparado de Vitamina D</i>			
Ergocalciferol (Vit D ₂)			1-10 mg/día
Calcitriol: 1,25(OH) ₂ D			0,75-3,0 µg/día

Una situación particular plantea el tratamiento de la hipocalcemia en el postoperatorio inmediato de la paratiroidectomía. Los pacientes deben salir del quirófano con una vía central colocada para reposición de líquidos y calcio. Dicha vía será mantenida con 500 ml de solución fisiológica o dextrosa 5% con 900 mg de gluconato de calcio (10 ampollas de 10 ml de gluconato de calcio al 10%). Se deberán realizar mediciones periódicas de la calcemia, cada hora o dos horas, y posteriormente cada seis horas, especialmente en los primeros dos días que siguen a la intervención. En la Tabla 5 se indican las normas de tratamiento en función de los niveles de calcemia total. Una vez que el paciente se ha estabilizado, la reposición del calcio se hará de acuerdo a los niveles de calcemia que serán medidos cada seis horas o más. En la medida que el paciente pueda ingerir, se sugiere comenzar la reposición oral con calcio base y calcitriol. Las dosis indicadas son estimativas, quedando a criterio del médico tratante según la situación clínica.

Tabla 5.- Tratamiento de la hipocalcemia luego de la paratiroidectomía.

Calcemia total mg/%	Microgotas/min	N ampollas/24 hs	mg gluconato de calcio/24 hs	mg gluconato de calcio/hora
6 mg	40 o +	20 o +	1.800 o +	75 o + (hasta 180 mg/hs)
6 a 7	30	15	1.350	56
7 a 8	20	10	900	37,5
8 a 9	10	5	450	18,75
9 a 10	4	2	180	7,5
10	Suspender	0	0	0

Cuando se requiere una corrección rápida de los niveles de calcio sérico se utilizan el gluconato de calcio o el cloruro de calcio por vía intravenosa. El cloruro de calcio provee tres veces más calcio elemental que una cantidad equivalente de gluconato de calcio. Recientemente se han descrito errores en el dosaje y la administración de calcio debido a la confusión entre estas dos

sales. Es preferible utilizar el gluconato de calcio para la suplementación y mantenimiento de rutina, reservando el cloruro de calcio para las situaciones de urgencia. En este sentido, se recomienda siempre ordenar el calcio con el nombre de la sal, y la cantidad a administrar, nunca bajo la forma de “una ampolla de calcio”.

HIPERCALCEMIA

ETIOLOGÍA

La hipercalcemia se produce cuando el ingreso de calcio al espacio extracelular excede la capacidad de los riñones para excretarlo; por lo tanto, la hipercalcemia puede ser atribuida a un aumento en el ingreso de calcio o a una disminución en la excreción. Las etiologías más comunes en los pacientes críticos son las enfermedades malignas, la administración de calcio exógeno, la inmovilización y el hiperparatiroidismo (Tabla 6).

Tabla 6.- Causas de hipercalcemia.

Hipercalcemia asociada con procesos malignos (Ver Tabla 7)

Hiperparatiroidismo:

Hiperplasia (familiar, neoplasia endocrina múltiple)

Adenoma

Hiperparatiroidismo terciario

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

Trastornos endocrinos:

Hipertiroidismo

Feocromocitoma

Insuficiencia suprarrenal

Acromegalia

Procesos granulomatosos:

Sarcoidosis: producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Tuberculosis

Histoplasmosis, coccidioidomicosis

Inmovilización

Hipervitaminosis D y A

Síndrome de leche y álcali

Administración de diuréticos tiacídicos

Administración de litio

Recuperación de la insuficiencia renal aguda

Postransplante renal

Enfermedad de Paget

El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia, justificando más del 50% de los casos. Generalmente se trata de mujeres adultas en las cuales se reconoce un

adenoma benigno en una glándula paratiroides, en el 5% de los casos se afectan dos glándulas. La hiperplasia paratiroidea afecta a todas las glándulas y es la causa de hiperparatiroidismo primario en el 10% de los casos. Se puede asociar con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipos I y IIa. El NEM I incluye hiperparatiroidismo, prolactinoma y tumores pancreáticos (insulinomas o gastrinomas) el NEM IIa incluye hiperparatiroidismo, carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma. El carcinoma paratiroideo es una causa rara de hiperparatiroidismo primario.

El hiperparatiroidismo secundario resulta de un estímulo que supera el mecanismo normal de retroalimentación. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia renal presentan una disminución de la conversión de la vitamina D a su forma activa, resultando en una menor absorción de calcio. En adición, estos pacientes tienen hiperfosfatemia. El efecto acumulativo resulta en hipocalcemia, con una respuesta exagerada de PTH. Aproximadamente el 90% de los pacientes con insuficiencia renal tienen hiperparatiroidismo, que puede ser controlado con tratamiento médico. El hiperparatiroidismo terciario se produce cuando estos pacientes presentan una hiperactividad paratiroidea que no puede ser controlada, generando calcifilaxis, por lo que las glándulas paratiroides deben ser extirpadas.

La hipercalcemia asociada a las enfermedades malignas es la causa más frecuente de hipercalcemia en los pacientes hospitalizados, y una de las complicaciones más comunes de la patología cancerosa. Se ha informado que afecta alrededor del 10 al 20% de todos los pacientes con cáncer en algún momento de su evolución. La posibilidad de desarrollar hipercalcemia en un paciente con una enfermedad maligna está influenciada por la duración de la enfermedad, el tipo de cáncer, y la presencia de metástasis. Dentro de los tumores sólidos, los que más frecuentemente se complican con hipercalcemia son los de pulmón y mama, epiteloma de cabeza y cuello y colangiocarcinoma. Dentro de los desordenes hematológicos, los linfomas y el mieloma múltiple con frecuencia se asocian con hipercalcemia. La hipercalcemia se relaciona con una mala expectativa de vida en los pacientes con enfermedades malignas, independientemente de la respuesta del trastorno metabólico a la terapéutica.

La hipercalcemia asociada con cáncer puede ser clasificada en cuatro tipos (Tabla 7). En pacientes con hipercalcemia osteolítica local, la hipercalcemia resulta de un aumento marcado de la reabsorción ósea osteoclástica en áreas que rodean a las células malignas dentro del espacio medular. La condición conocida como hipercalcemia humoral de las enfermedades malignas (HHM) es producida por la secreción sistémica de una proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) por los tumores malignos. La PTHrP produce aumento de la reabsorción ósea y aumenta la retención renal de calcio. Los tumores que más comúnmente producen HHM se citan en la Tabla 7, pero esencialmente cualquier tumor puede causar este síndrome. Algunos linfomas secretan la forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D(1,25-(OH)₂D), produciendo hipercalcemia como resultado de la combinación de una reabsorción ósea osteoclástica aumentada y un aumento de la absorción intestinal de calcio. Finalmente, la secreción ectópica de una PTH auténtica es una causa rara de hipercalcemia, habiendo sido documentada en sólo ocho pacientes hasta la fecha.

Tabla 7.- Tipos de hipercalcemia asociadas con cáncer.

Tipo	Frecuencia (%)	Metástasis óseas	Agente causal	Tumores frecuentes
Hipercalcemia osteolítica local	20	Común, extensas	Citoquinas, quemoquinas, PTHrP	Cáncer de mama, mieloma múltiple, linfomas
Hipercalcemia humoral de las enfermedades malignas (HHM)	80	Mínimas o ausentes	PTHrP	Tumores escamosos (cabeza y cuello, esófago, cérvix, pulmonar), cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, linfomas, cáncer de mama
Linfomas secretores de 1,25(OH) ₂ D	1	Variable	1,25(OH) ₂ D	Linfoma de cualquier tipo
Hiperparatiroidismo ectópico	1	Variable	PTH	Variable

La asociación entre hipercalcemia y enfermedades granulomatosas tales como la sarcoidosis es conocida desde antiguo. La hipercalcemia es secundaria al aumento de la producción de 1,25(OH)₂D que es independiente del mecanismo normal de contraregulación.

FISIOPATOLOGÍA

Existen tres mecanismos fisiopatológicos productores de hipercalcemia. El más importante es el aumento de la reabsorción ósea, que es responsable de la mayoría de los casos de hipercalcemia. La hipercalcemia también puede ser producida por un aumento de la absorción gastrointestinal de calcio y por una disminución de la excreción renal del catión. Cuando el aumento de la absorción de calcio produce hipercalcemia, el agente mediador habitualmente es la vitamina D, en particular por el aumento en la producción de 1,25 dihidroxivitamina D, un mecanismo molecular habitualmente observado en los linfomas y en las enfermedades granulomatosas. La disminución de la excreción renal de calcio es una causa rara de hipercalcemia. La misma puede ser causada por drogas que afectan el manejo renal del calcio, tales como el litio y los diuréticos, y se observa en ciertos defectos congénitos de los receptores del calcio, ejemplificado por la hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

La hipersecreción de PTH a partir de la glándula paratiroides produce un tipo de hipercalcemia que se encuentra sometido al mismo fino control homeostático que en los sujetos normales. Por razones que son poco conocidas, el punto de corte al cual la glándula paratiroides reconoce una disminución en el calcio iónico se altera hacia arriba, por lo que se produce una secreción inapropiada de PTH. Todos los otros aspectos del eje PTH-Vit D-calcio permanecen intactos, por lo que a esta situación se la denomina *hipercalcemia en equilibrio*.

En contraste, si la causa de la hipercalcemia está fuera de la glándula paratiroides, existe una ruptura del sistema homeostático, de tal modo que el control del calcio sérico se altera, produciendo una *hipercalcemia en desequilibrio*.

El aumento de la reabsorción ósea que produce hipercalcemia es mediado en la mayoría de los casos por el osteoclasto. El osteoclasto es una célula altamente diferenciada, que se origina en los precursores de la médula ósea bajo la influencia de hormonas, factores de crecimiento y citoquinas, incluyendo la PTH, PTHrP, metabolitos de la vitamina D, calcitonina, esteroides y prostaglandinas. El osteoclasto tiene la estructura molecular necesaria para reabsorber hueso, tanto de la fase mineral constituido primariamente por hidroxapatita, como de la fase orgánica, compuesta primariamente por colágeno. La reabsorción ósea mediada por los osteoclastos inicia un ciclo molecular que conduce a la osteolisis. A medida que el osteoclasto reabsorbe la matriz ósea, se liberan factores de crecimiento que residen en dicha matriz y que estimulan aún más la reabsorción. El factor de crecimiento beta (TGF- β) desempeña un rol clave en este círculo vicioso de progresiva osteolisis ósea. En adición a estimular a los osteoclastos en forma directa, el TGF- β también promueve la producción de PTHrP, que mantiene el ciclo reabsortivo estimulando todavía más la osteolisis osteoclástica.

Un aumento primario de la reabsorción ósea, por cualquier razón, tiende a aumentar el calcio sérico. Esto, por su parte, aumenta la carga de calcio filtrada a nivel del nefrón, con el resultante aumento de la excreción urinaria de calcio. Por otra parte, a medida que el nivel de calcio sérico aumenta, la secreción de PTH tiende a disminuir. El decremento de la PTH disminuye la reabsorción tubular de calcio, aumentando más aún el calcio urinario. En la medida en que este mecanismo pueda manejar la mayor carga filtrada de calcio, el aumento en el calcio sérico será imperceptible. Una compensación adicional se produce en el intestino, ya que el disminuido nivel de PTH decrece la producción renal de calcitriol, lo cual se asocia con una disminución de la absorción intestinal de calcio. El nivel de calcio sérico permanece controlado hasta que el sistema homeostático es superado.

El aumento continuado de la excreción de calcio por la orina resulta en una diuresis osmótica con una tendencia a la depleción de volumen y a una disminución en la filtración glomerular. Si esto no se corrige, el riñón se hace progresivamente insuficiente para manejar la aumentada carga de calcio filtrado, y se desarrolla la hipercalcemia. Cualquier aumento ulterior en la reabsorción ósea agrava la situación. El aumento de la calcemia contribuye a un mayor decremento de la filtración glomerular y a una mayor hipercalcemia. En este momento el paciente desarrolla síntomas gastrointestinales con náuseas y vómitos, los cuales contribuyen a la contracción de volumen, con mayor agravación de la situación renal. Un nuevo aumento del calcio sérico se asocia con síntomas encefalopáticos, y comienza a fracasar el mecanismo de la sed, contribuyendo a una mayor deshidratación, disminución de la filtración glomerular y aumento del calcio sérico, momento en el cual se evidencia la crisis hipercalcémica.

CUADRO CLÍNICO

En la Tabla 8 se indican las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia. Los síntomas de la hipercalcemia están relacionados con los efectos del calcio extracelular en la función de muchos tejidos, incluyendo el cerebro, nervios periféricos, músculo liso visceral, músculo cardíaco y riñones. Los síntomas principales son letargia, dificultad en la ideación, confusión, anorexia, náuseas, vómitos, constipación, poliuria y polidipsia. Los síntomas se correlacionan en general con la severidad y la duración de la hipercalcemia, y habitualmente responden al tratamiento efectivo.

Tabla 8.- Signos y síntomas asociados con hipercalcemia.

Generales:

- Anorexia, náuseas y vómitos
- Confusión y letargo
- Poliuria
- Constipación

Manifestaciones renales:

Hipercalcemia aguda:

- Insuficiencia renal aguda, alteración de la capacidad de concentrar la orina

Hipercalcemia crónica:

- Azoemia prerrenal
- Nefropatía hipercalcémica
- Defectos de transporte tubular (hipercalciuria, natriuresis, fosfaturia, pérdida de magnesio y potasio)

Manifestaciones cardiovasculares:

- Anomalías de la conducción: retardo AV, bloqueo AV
- Cambios electrocardiográficos: acortamiento QT, ST-T plano
- Hipotensión
- Potenciación del efecto digitálico

Manifestaciones gastrointestinales:

- Úlcera péptica
- Pancreatitis

Manifestaciones neuromusculares:

- Depresión
- Deterioro mental
- Debilidad de los músculos proximales

Manifestaciones esqueléticas y articulares:

- Condrocálcinosis
- Pseudogota
- Osteítis fibrosa quística
- Osteoporosis (fracturas por aplastamiento)

Calcificaciones metastásicas:

- Nefrocálcinosis
- Condrocálcinosis
- Queratopatía en banda
- Prurito
- Calcinosi pulmonar

Crisis hipercalcémica

La crisis hipercalcémica es difícil de definir debido a que los criterios diagnósticos no han sido bien establecidos. Los criterios más aceptados incluyen un nivel de calcio sérico considerablemente elevado (habitualmente >14 mg/dl) asociado con síntomas y signos agudos que revierten con la corrección de la hipercalcemia. Los hallazgos clínicos siempre incluyen evidencias de depleción de volumen, encefalopatía metabólica y síntomas gastrointestinales. Existen también cambios renales y cardiovasculares independientes de la contracción de volumen.

Una serie de otros hallazgos dependen de la severidad de la hipercalcemia y de la rapidez del aumento en el calcio sérico. Anorexia, náuseas, vómitos y obnubilación son todos signos habituales de la crisis hipercalcémica. La deshidratación que siempre está presente puede producir hipotensión, pero la hipercalcemia aumenta el tono vascular, de modo que la presión arterial no puede ser tomada como un indicador de la severidad de la contracción de volumen.

La hipercalcemia tiene efectos profundos sobre la función cardíaca, con diversas manifestaciones clínicas. Bradiarritmias, bloqueos de rama, bloqueo cardíaco completo, y aún paro cardíaco son complicaciones documentadas de la hipercalcemia aguda. En la hipercalcemia severa se puede observar la onda J u onda de Osborn al final del complejo QRS en el ECG. La hipercalcemia potencia la acción de la digoxina sobre el corazón, de tal modo que los efectos tóxicos de esta droga pueden hacerse evidentes durante la crisis hipercalcémica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La magnitud de la evaluación que se requiere depende del grado de hipercalcemia. Cuando el calcio sérico está levemente elevado es importante asegurarse de que se está ante una verdadera hipercalcemia, y conviene efectuar el dosaje del calcio ionizado. El calcio sérico total puede modificarse en pacientes que reciben tiacidas, fosfato, difenilhidantoina, estrógenos o antiácidos que fijan fosfatos. Siempre que sea posible, hay que suspender su administración en forma temporaria y volver a determinar el calcio sérico.

En presencia de una hipercalcemia pronunciada se necesitan mayores evaluaciones (Fig. 4). Se recomienda la determinación de la PTH inmunoreactiva, el calcio urinario de 24 horas y una investigación que incluya el fósforo, la creatinina, el cloro y el pH sanguíneo. Se debe descartar una neoplasia cuando la hipercalcemia supera los 14 mg/dl. En ausencia de lesiones osteolíticas, deben sospecharse causas hormonales de una hipercalcemia oncogénica.

Si la hipercalcemia es leve o moderada, se debe insistir en la búsqueda de un hiperparatiroidismo primario. La determinación de la PTH circulante en el suero es la medida más directa y sensible de la función paratiroidea. El rango normal es de 2 a 6 mol/L. Un nivel de PTH no suprimido en presencia de hipercalcemia orienta el diagnóstico hacia un hiperparatiroidismo primario. Si el nivel de PTH está suprimido en presencia de un nivel de calcio elevado, el hiperparatiroidismo es improbable.

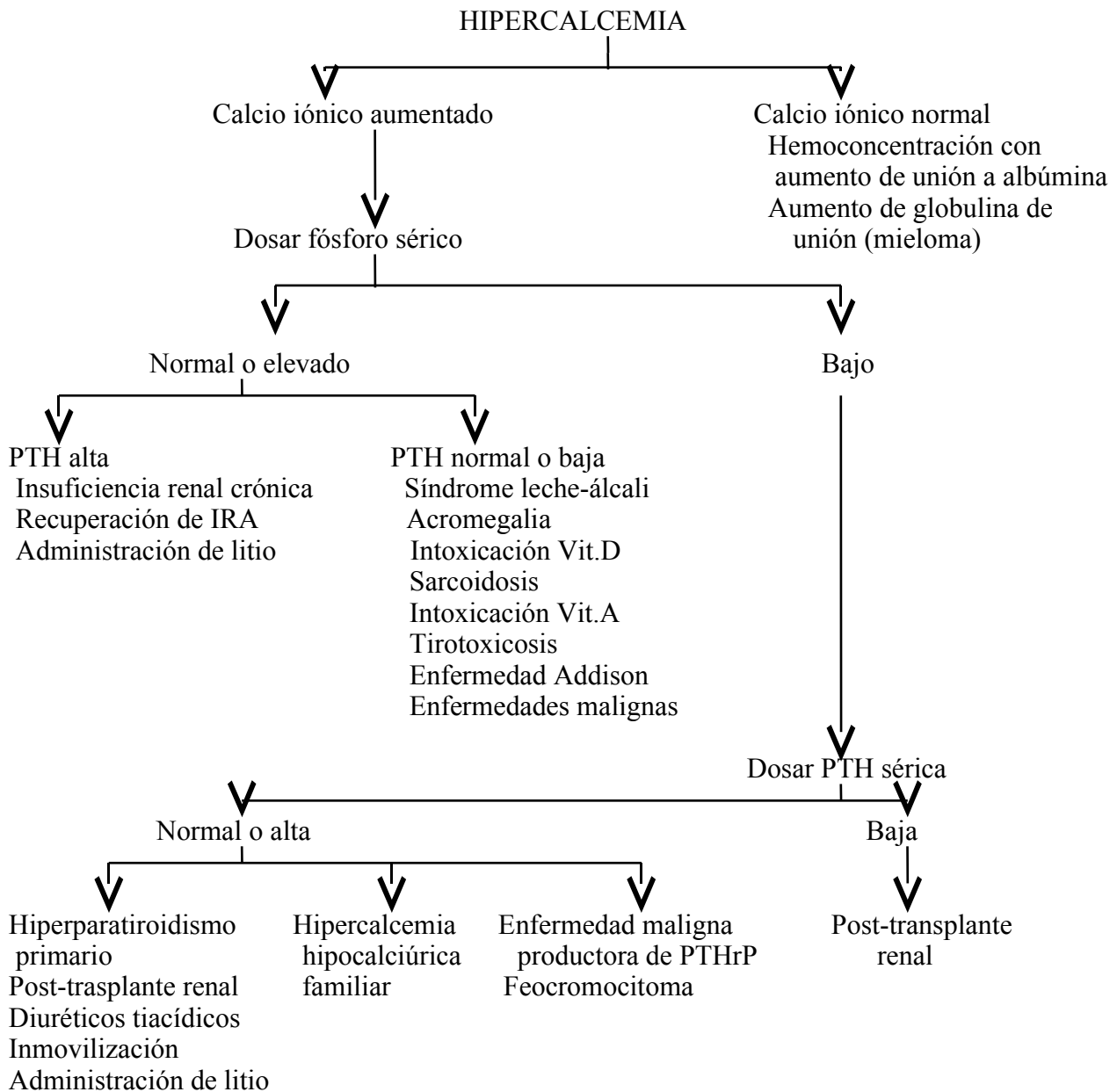


Fig. 4.- Etapas diagnósticas en la evaluación de la hipercalcemia.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la hipercalcemia asociada con enfermedades malignas es malo; la supervivencia a un año es del 10 al 30%. En un estudio, el 50% de los pacientes fallecieron dentro del

mes de comenzar el tratamiento, y el 75% estaban muertos a los tres meses. La hipercalcemia relacionada con el hiperparatiroidismo y otras etiologías tiene un buen pronóstico si se trata la causa productora.

TRATAMIENTO

La hipercalcemia debe ser tratada en función de los tres mecanismos fisiopatológicos que la producen. El aumento de la reabsorción ósea por los osteoclastos es el mecanismo más común de hipercalcemia, pero el aumento de la absorción gastrointestinal de calcio y la disminución de la excreción renal del catión también la pueden causar. La severidad de la hipercalcemia y la urgencia de su tratamiento deben ser establecidas por los síntomas del paciente, la presencia de complicaciones, y el grado y rapidez de la elevación del calcio sérico. El umbral de hipercalcemia sintomático es variable, pero en general los síntomas aparecen con valores superiores a 12 mg/dl, y las complicaciones graves, con niveles superiores a 14-15 mg/dl (Tabla 9).

Tabla 9.- Tratamiento de la hipercalcemia.

Droga	Dosis	Comienzo de acción	Respuesta	Seguridad
Solución salina	2.000-3.000 ml en 3 a 6 hs	Inmediato	80%	+++
Fursemida	20-40 mg/2 hs, 80-160 mg/24 hs	Inmediato	90%	++
Calcitonina	4-8 MRCU/Kg SC cada 6-12 hs	1-2 hs	75%	+++
Mitramicina	25 µg/Kg EV cada 2-7 días	12-24 hs	89%	+
Hidrocortisona	200-300 mg/día EV durante 3-5 días	1-5 días	50%	++
Etidronato	7,5 mg/Kg/día EV tres días seguidos		80%	++
Pamidronato	30, 60 o 90 mg en 24 hs	24-48 horas	88%	+++
Clodronato	300 mg/día EV durante cinco días	2 a 3 días	70%	+
Zoledronato	4 mg/IV en 5 minutos	2 a 3 días	90%	+++
Diálisis		Inmediato	100%	++

Las medidas generales incluyen hidratación para diluir el calcio sérico y promover la excreción renal, bloqueo de la movilización ósea, restricción del calcio de la dieta y suspensión de las drogas hipercalcemiantes.

Los pacientes con hipercalcemia asociada con cáncer están sustancialmente deshidratados como consecuencia de un defecto en la capacidad renal de concentración (diabetes insípida nefrogénica) inducido por la hipercalcemia y por la disminución de la hidratación oral resultante de la anorexia y de los vómitos. La deshidratación produce una reducción de la filtración glomerular que reduce más aún la capacidad del riñón de excretar el exceso de calcio sérico. Por ello es que la primera medida terapéutica debe ser la administración de solución salina. Aunque no existen guías definitivas para esta terapéutica, es práctica general administrar solución salina a una velocidad de

200 a 500 ml por hora, dependiendo de los niveles basales de deshidratación y la función renal, el estado cardiovascular del paciente, el grado de deterioro mental y la severidad de la hipercalcemia. El objetivo del tratamiento es aumentar la filtración glomerular, para poder aumentar la carga filtrada de calcio y de ese modo aumentar la excreción renal del catión.

La furosemida facilita la calciuresis disminuyendo la reabsorción tubular de sodio y calcio, siempre que no se active el mecanismo renal de conservación de sodio. La droga no debe utilizarse mientras persista la depleción de volumen. La dosis inicial de furosemida es 10 a 40 mg cada dos horas por vía intravenosa. A medida que el calcio disminuye, la dosis de furosemida se reducirá.

La combinación de solución salina y furosemida produce una excreción de calcio de 2.000-4.000 mg/24 horas. Para que ello ocurra, se requieren altos volúmenes urinarios, que en el caso de las hipercalcemias graves deben alcanzar a los 400-500 ml/hora. Se debe recomponer el medio interno administrando 20 mEq de potasio y 2 mEq de magnesio por hora.

La terapéutica precedente es inefectiva en pacientes con insuficiencia renal no dependiente exclusivamente de deshidratación. En estos casos, la terapéutica inicial debe incluir la diálisis contra un dializado con baja o nula concentración de calcio.

Una vez que se ha instituido la terapéutica inicial precedente, la conducta siguiente es intentar inhibir la reabsorción ósea. Esta metodología es más lenta en el comienzo de acción que la expansión de volumen, pero la duración de su eficiencia es más sostenida.

Una serie de drogas disminuyen la reabsorción de sodio desde el hueso. La calcitonina inhibe la reabsorción osteoclástica del hueso y aumenta el *clearance* renal de calcio. Es la droga con comienzo de acción más rápido de todos los agentes anticalcémicos. Es útil en los estados de hiperreabsorción: neoplasias, inmovilización, enfermedad de Paget. El 75-90% de los pacientes con hipercalcemia por neoplasias responden bien a la calcitonina. A una dosis de cuatro a ocho unidades/Kg cada seis a 12 horas, se constata cierto grado de disminución del calcio en aproximadamente el 75% de los pacientes. La droga desarrolla resistencia al cabo de 48 horas de empleo, como resultado de una subregulación. Su efecto puede ser mantenido por cinco a seis días con la administración de corticoides. Los efectos colaterales de la calcitonina consisten en náuseas, vómitos, anorexia, enrojecimiento facial, calambres, diarreas y prurito.

La mitramicina inhibe la reabsorción ósea y la reabsorción tubular de calcio, mediante la inhibición de la síntesis del ARN de los osteoclastos. La droga se administra por infusión intravenosa en cuatro a seis horas en una dosis de 25 µg/kg/día. La misma puede repetirse a las 24 a 48 horas, dependiendo de la respuesta. El calcio sérico comienza a disminuir a las 12 horas y la respuesta máxima se obtiene en dos a tres días. Esta respuesta no se mantiene por largos períodos de tiempo, habitualmente sólo siete a 10 días. Una vez obtenida la respuesta deseada, la droga debe suspenderse, y se puede volver a administrar cuando la cifra de calcio llega a un nuevo nadir, para evitar la hipocalcemia. Los efectos tóxicos de la mitramicina son más evidentes en pacientes con insuficiencia renal e incluyen trombocitopenia, nefrototoxicidad y hepatotoxicidad.

Los glucocorticoides disminuyen la reabsorción osteoclástica del hueso, inhiben la OAF, bloquean la síntesis de prostaglandinas, inhiben los efectos de la vitamina D sobre la absorción

intestinal de calcio, y pueden ser citotóxicos en neoplasias hematológicas. La dosis recomendada es de 200 a 300 mg de hidrocortisona por vía intravenosa diariamente, durante tres a cinco días. Son útiles en el tratamiento de la hipercalcemia de la sarcoidosis, hipervitaminosis A y D, mieloma múltiple, cáncer de mama y rara vez en el hiperparatiroidismo. Los glucocorticoides no deben ser utilizados como agentes únicos en el tratamiento de la hipercalcemia grave.

Los fosfatos orales o endovenosos disminuyen los niveles de calcio en todas las formas de hipercalcemia, aparentemente precipitando el calcio. Su empleo ha sido suplantado por los compuestos de biofosfanato recientemente incorporados.

Los biofosfonatos son un grupo de drogas que inhiben en forma directa la función de los osteoclastos, por unión a los cristales de hidroxapatita, inhibiendo su disolución. También bloquean la mineralización y la formación de hueso por inhibición del crecimiento de la hidroxapatita. La droga de primera línea para el tratamiento de la crisis hipercalcémica es el pamidronato. El etidronato, el ibandronato, el clodronato y el zoledronato también han sido aprobados para este fin en distintos países. Debido a que estas drogas son mal absorbidas desde el intestino, en el manejo de la crisis hipercalcémica deben ser utilizados por vía intravenosa. Cuando se administran con un apropiado volumen de fluidos, los biofosfonatos reducen el nivel de calcio sérico a valores normales en la mayoría de los pacientes con hipercalcemia por enfermedad maligna. Se ha comprobado que el uso sistemático o aun profiláctico de los biofosfonatos en pacientes con mieloma y cáncer de mama no solamente disminuye la incidencia de hipercalcemia, sino que contribuye a aliviar el dolor y mejorar la calidad de vida.

La dosis aprobada de etidronato para el tratamiento de la hipercalcemia maligna con o sin lesiones osteolíticas es de 7,5 mg/kg IV diluido en 250 ml de solución fisiológica o dextrosa administrado en un período de cuatro horas por tres a siete días consecutivos. El pamidronato es más potente y menos tóxico que el etidronato. La dosis es de 30, 60 o 90 mg administrados en perfusión intravenosa en un período de 24 horas. La droga se expende en ampollas de 15 mg y en cápsulas de 100 mg. En algunos centros se administra en períodos de dos a tres horas. Los efectos colaterales incluyen hipertermia, trastornos gastrointestinales e hipopotasemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia de grado leve. En comparación con el pamidronato, el zoledronato tiene la ventaja de una administración más rápida y simple, en 15 minutos por infusión, mientras que el pamidronato es menos costoso. Aunque no existe una comparación directa entre ambas drogas, algunos ensayos muestran una mayor eficacia del zoledronato, aunque la diferencia en el control de la calcemia es escasa.

El nitrato de galio tiene una acción similar a la de los otros agentes anticálcicos, pero su comienzo de acción es más lento. El mayor problema con el uso de este agente es la nefrotoxicidad. El estado de hidratación del paciente debe ser controlado estrechamente. La droga se administra en infusión de 200 mg/m² durante cinco días. Esta contraindicada en presencia de insuficiencia renal.

La hipercalcemia asociada con el hipertiroidismo y la insuficiencia renal puede responder al tratamiento con propranolol y corticoides, respectivamente.

Recientemente se ha tratado a un grupo de pacientes con hiperparatiroidismo primario con un esquema de corto tiempo del agonista del receptor de calcio R-568. El agonista produce una

inhibición dosis dependiente de la secreción paratiroidea, y en las dosis utilizadas, disminución del calcio sérico ionizado. El producto R-568 ha sido suplantado por el Cinacalcet HCl, un ligando de segunda generación, que en el año 2004 ha sido aceptado por la FDA para el tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con cáncer paratiroideo o pacientes en diálisis, pero no ha sido aprobado para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario.

Tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal pueden ser utilizadas para disminuir los niveles de calcio sérico en pacientes con profunda hipercalcemia, que presentan insuficiencia renal, que no responden a otras modalidades terapéuticas o que presentan riesgo de vida.

En presencia de hiperparatiroidismo, el tratamiento se orienta en función de las manifestaciones clínicas y de ciertos exámenes de laboratorio. Todos los pacientes sintomáticos deben ser sometidos a una paratiroidectomía, la cual debe ser realizada por un cirujano con experiencia en este tipo particular de cirugía. El diagnóstico preoperatorio por imágenes permite localizar la glándula patológica, permitiendo una resección localizada. El centellograma con Sestamibi ^{99m}Tc, que difunde en las células y se concentra en las mitocondrias, permite un adecuado reconocimiento preoperatorio.

En la Tabla 10 se establecen las indicaciones específicas para cirugía en los pacientes asintomáticos con hiperparatiroidismo primario. En los pacientes que no serán sometidos a cirugía, el nivel de calcio sérico debe ser evaluado cada seis meses, no siendo necesario monitorizar la excreción urinaria de calcio en forma regular. La densitometría ósea debe ser repetida en forma anual en la zona lumbar, la cadera y la parte distal del radio. Los pacientes deben ser instruidos para mantener una adecuada hidratación y evitar la inmovilización y los diuréticos tiacídicos.

Tabla 10.- Indicaciones para la cirugía en el hiperparatiroidismo primario asintomático.

Determinación	Umbral para la intervención quirúrgica
Calcio sérico	1,0 mg/dl por encima del rango normal aceptado
Calcio urinario de 24 horas	>400 mg
Clearance de creatinina	Reducción de >30% comparado con controles de la misma edad
Densidad ósea	Reducción <2,5 desvío estándar por debajo del escore <i>t</i>
Edad	<50 años con hiperparatiroidismo primario
Examen físico	Presencia de síntomas (nefrolitiasis, fracturas patológicas, pancreatitis)

BIBLIOGRAFIA

Ariyan C., Sosa J.: Assessment and management of patients with abnormal calcium. Crit Care Med 34: (Supl 4)S146-2004

Barri J., Knochel J.: Hypercalcemia and electrolyte disturbances in malignancy. Hemat Oncol Clin North Amer 10:775-1996



Barzel U.: Acid-base balance in disorders of calcium metabolism. *New York State J Med* 76:234-1976

Belezikian J., Potts J., Fuleiban G.: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol* 87:5353-2002

Benabe J., Martinez Maldonado M.: Disorders of calcium metabolism. En Narins R.: Maxwell and Klemman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism (5^a. Edit) Mc Graw Hill, New York 1994

Bilezikian J.: Management of hypercalcemia. *N Engl J Med* 326:1196-1992

Bilezikian J., Rubin M., Silverberg S.: Primary hyperparathyroidism: diagnosis, evaluation and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 11:345-2004

Boden S., Kaplan F.: Calcium homeostasis. *Orthop Clin North Amer* 21:31-1990

Bushinsky D., Monk R.: Calcium. *Lancet* 352:306-1998

Butterworth J., Zaloga G.: Calcium and magnesium as vasoactive drugs. *Bailliere's Clin Anaesth* 8:109-1994

Chernow B., Zaloga G.: SCCM: Ions for society members: sulfate, chloride, calcium and magnesium. En *Critical Care State of the Art, SCCM Vol 5*, 1984

Cheung C., Rotstein L., Asa S.: Parathyroid pathology: a practical approach. *Pathol Case Rev* 8:34-2003

Chien-Te Lee, Chih-Chao Y., King-Kwan L.: Hypercalcemia in the emergency department. *Am J Med Sci* 331(3):119-2006

Cumming A.: The role of calcium in intravenous fluid therapy. *Arch Emergen Med* 10:265-1993

Deftos L.: Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. *Endocrinol Metab Clin N Am* 31:141-2002

Desai T., Carlson R., Geheb M.: Hypocalcemia and hypophosphatemia in acutely ill patients. *Crit Care Clinics* 3: 927-1987

Desai T., Carlson R., Geheb M.: Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Amer J Med* 84:209-1988

Edelson G., Kleerekoper.: Hypercalcemic crisis. *Med Clin North Amer* 79:79-1995

Edmondson S., Almquist T.: Iatrogenic hypocalcemic tetany. *Ann Emerg Med* 19:938-1990

Frenning D.: Hypercalcemia in neoplastic disease. *Minnesota Med* 62:541-1979

Germano T.: The parathyroid gland and calcium-related emergencies. *Top Emerg Med* 23:51-2001

Hosking D.: Treatment of severe hypercalcemia with calcitonin. *Metab Bone Dis* 2:207-1980





- Jacobs T., Bilezikian J.: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6316-2005
- Kinirons M.: Newer agents for the treatment of malignant hypercalcemia. *Amer J Med Sci* 305:403-1993
- Kraft M., Btaiche I., Sacks G.: Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 62:1663-2005
- Lamy O., Jenzer Closuit A., Burckhardt P.: Hypercalcaemia of malignancy: an undiagnosed and undertreated disease. *J Intern Med* 250:73-2001
- Mallette L., Bilezikian J.: Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features. *Medicine* 53:127-1974
- Marx S.: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 343:1863-2000
- O'Dorisio T.: Hypercalcemic crisis. *Heart and Lung* 7:425-1978
- Paterson C.: Drugs for the treatment of hypercalcemia. *Postgrad Med J* 50:158-1974
- Reber P., Heath H.: Hypocalcemic emergencies. *Med Clin North Amer* 79:93-1995
- Rizzoli R., Bonjour J.: Management of disorders of calcium homeostasis. *Bailliere's Clin Endocr Metab* 6:129-1992
- Root A.: Recent advances in calcium metabolism. II: Disorders of calcium homeostasis. *J Pediatrics* 88:177-1976
- Salmon W.: The problem of hypercalcemia. *South Med J* 66:85-1973
- Stentrom G., Heedman P.: Clinical findings in patients with hypercalcemia. *Acta Med Scand* 195:473-1974
- Stewart A.: Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 352:373-2005
- Tomlinson S.: The investigation of hypercalcemia. *Metab Bone Dis* 2:161-1980
- Vincent J., Jankowski S.: Why should ionized calcium be determined in acutely ill patients? *Acta Anaesthesiol Scand* 39: Suppl 107, 281-1995
- Watters J., Gerrard D., Dodwell D.: The management of malignant hypercalcaemia. *Drugs* 52:837-1996
- Wysolmerski J., Broadus A.: Hypercalcemia of malignancy. *Annu Rev Med* 45:189-1994
- Zaloga G., Wilkens R., Tourville J.: A simple method for determining physiologically active calcium and magnesium concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 15:813-1987

