

HIPERCALCEMIA

AUTORES:

CARMEN ORTIZ GARCIA

JUAN JOSE SANCHEZ LUQUE

LABORATORIO DEL HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO "VIRGEN DE LA VICTORIA" DE MALAGA.

Campus de Teatinos

29080 MALAGA

INDICE:

- Introducción.
- Conceptos previos.
- Interacciones.
- Mecanismos de producción.
- Etiología.
- Manifestaciones clínicas.
- Crisis hipercalcémica.
- Diagnóstico diferencial de las hipercalcemias.
- Tratamiento.
 - I. Objetivos.
 - II. Medidas generales.
 - III. Fármacos con acción anti-vitamina D.
 - IV. Fármacos que originan una disminución en el recambio óseo.
 - V. Tratamiento inmediato.
 - VI. Tratamiento de mantenimiento.
 - 1. Hiperparatiroidismo primario.
 - 2. Hipercalcemia tumoral.
- Bibliografía.
- Autotest.
- Respuestas comentadas.

I. INTRODUCCION

El calcio es el ión más importante que interviene en el metabolismo mineral. El 99% se localiza en el hueso y sólo un 1% es extraóseo, siendo este último de gran importancia fisiológica.

El calcio orgánico se distribuye en tres compartimentos:

-Plasmático.

-Celular.

-Esquelético.

El **calcio** circula en el plasma en forma **libre (calcio iónico)** y **unido a proteínas**. La fracción libre es la fisiológicamente activa, se encuentra bajo control hormonal y permanece invariable. A diferencia del calcio iónico, la forma unida a proteínas va a disminuir en los casos de hipoalbuminemia, lo que conlleva una disminución del calcio total. Pero la forma libre también puede alterarse, como en los casos de alcalosis en los que aumenta el calcio unido a proteínas, disminuyendo el calcio iónico, y en la acidosis donde se produce un aumento el calcio iónico.

II. CONCEPTOS PREVIOS

La hipercalcemia se diagnostica cuando constatamos en dos o más ocasiones un valor de calcemia superior a 10,5 mg/dl o bien cuando las manifestaciones clínicas son evidentes en cuyo caso con detectar una única determinación elevada es suficiente para establecer el diagnóstico.

Valores de referencia: 8,5 a 10,5 mg/dl / 1,8 a 2,6 m mol/l
--

Es necesario conocer la influencia de los ritmos circadianos en los valores de calcemia, siendo los niveles más elevados a las 20 horas y los mínimos entre las 2 y las 4 horas.

Las condiciones para la extracción pueden conllevar el diagnóstico de una **“falsa hipercalcemia”**, incluyendo la necesidad de que sea limpia, rápida y evitando en lo posible el uso del compresor dado que al ir ligado en parte a la albúmina las modificaciones de ésta pueden provocar alteraciones en la medida del calcio total, variando por similar motivo con el decúbito y la bipedestación.

III. INTERACCIONES

Otro aspecto a valorar son las posibles **interacciones**, de entre las que cabe destacar las siguientes:

-El uso de los anticoagulantes, salvo la heparina, van a interferir en la medición del calcio. El tipo de muestra que debería emplearse para la determinación de calcio total es suero o plasma heparinizados obtenidos en ayunas. El empleo de oxalato va a interferir provocando precipitación del calcio y el EDTA (ácido etilendiaminotetracético) produce quelación con lo que se va a impedir el análisis.

-El plasma y el suero no son muestras intercambiables, debido a la variación de agua que tienen, haciéndose esta situación más crítica cuando los valores se hallan cercanos al límite de decisión clínica.

-Hipocalcemia francas con valores inferiores a 6 mg/dl con hiperpotasemias no sospechadas clínicamente deben ser confirmadas con nueva muestra, extraída de forma aislada y en material exento de anticoagulante.

-También es obligado descartar la existencia de una posible **“pseudohipercalcemia”**, por hiperalbuminemia, por lo cual hay que restar a la concentración de calcio total obtenida 0,8 mg/dl por cada incremento de 1 g/dl en la concentración plasmática de albúmina o aplicar la siguiente fórmula:

$$\text{Calcio corregido} = \text{calcio sérico} - \text{albúmina} + 4$$

-Perfusiones intravenosas con sueros fisiológicos o glucosados en cantidad y tiempo prolongados provocan hemodilución y por tanto hipocalcemia (especialmente en pacientes terminales).

-La hemólisis afecta según el grado no debiendo utilizarse estas muestras para la determinación.

-Precaución especial merece cuando el material de recogida de las muestras no es de un solo uso, en cuyo caso debe realizarse un lavado con clorhídrico, aclarado con agua destilada y con un secado perfecto para evitar la hemólisis.

-La calidad del agua utilizada para todo el proceso de lavado de cubetas de reacción de los analizadores y la reconstitución de calibradores y controles, debería ser la adecuada y revisada con frecuencia, especialmente en aquellas zonas con aguas duras.

-El calcio ionizado se va a ver influido por el pH, por lo que la recogida y manipulación de la muestra debe realizarse en condiciones de anaerobiosis, procediéndose a la separación de los elementos formes una vez que se haya formado el coágulo para de esta forma impedir los cambios en el pH.

-El calcio ionizado se va a ver influido por la temperatura, por lo que se recomienda su determinación a 37 °C.

IV. MECANISMOS DE PRODUCCIÓN

1. Exceso de resorción ósea sobre la formación de hueso.
2. Aumento de la absorción intestinal de calcio.
3. Alteración renal con disminución de la excreción de calcio.
4. Incremento de la resorción de calcio en el túbulo renal.

V. ETIOLOGÍA

V.1 Mediada por PTH

- A. Hiperparatiroidismo primario.
- B. Litio.
- C. Hiperparatiroidismo secundario intenso en la insuficiencia renal.

V.2. Asociada a neoplasias

A. Hematológicas.

A.1/ Destrucción local de hueso (mieloma, linfomas).

A.2/ Mediación tumoral (calcitriol, proteína relacionada con la parathormona, linfomas).

B. Tumores sólidos.

B.1/ Metástasis óseas con destrucción local del hueso.

B.2/ Mediación humoral (proteína relacionada con la parathormona).

V.3 Por vitamina D

A. Intoxicación por vitamina D.

B. Producción de calcitriol en enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis).

C. Hipercalcemia idiopática infantil.

V.4 Asociada a un aumento de recambio óseo

A. Inmovilización.

B. Hipertiroidismo.

C. Intoxicación por vitamina A.

D. Tiazidas.

V.5 Otras causas

A. Fase diurética de la insuficiencia renal aguda.

B. Síndrome de leche y alcalinos.

C. Intoxicación por eufilinas.

D. Intoxicación aluminica en la insuficiencia renal crónica.

E. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (hipercalcemia benigna familiar).

VI. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pueden conllevar situaciones que ocasionen la muerte del paciente de no corregirse adecuadamente, variando el tipo de manifestaciones que origine según los valores de calcemia, la velocidad de instauración y su duración, pudiendo ser bien tolerada una hipercalcemia intensa si se instaura de forma gradual.

Valores poco elevados no suelen originar síntomas típicos, pudiendo aparecer astenia, depresión, ansiedad y fatiga muscular. Concentraciones superiores pueden originar síntomas en diferentes órganos y aparatos:

VI.1. A nivel gastrointestinal:

- A. Anorexia.
- B. Náuseas y vómitos.
- C. Estreñimiento.
- D. Distensión abdominal.

VI.2. A nivel neuromuscular y psiquiátrico:

- A. Depresión.
- B. Ansiedad.
- C. Cefalea.
- D. Pérdida de memoria.
- E. Fatiga muscular de predominio proximal.
- F. Hiporreflexia (si > 15 mg/dl).
- G. 7.Hiperreflexia, convulsiones, coma e incluso la muerte (si existen bajas concentraciones de magnesio).

VI.3. A nivel cardiovascular:

- A. Hipertensión arterial.
- B. Arritmias ventriculares.
- C. En ECG: acortamiento del QT a expensas de un ST corto o ausente.

VI.4. A nivel renal:

- A. Poliuria y polidipsia.
- B. Reducción del filtrado glomerular.
- C. Nefrocalcinosis y nefrolitiasis (la litiasis orienta hacia una larga evolución de la elevación del calcio en suero y va en contra de un origen neoplásico).

VI.5. Otras manifestaciones:

- A. Úlcera péptica.
- B. Pancreatitis.

VII. CRISIS HIPERCALCÉMICA

Constituye una emergencia médica que se caracteriza por hipercalcemia intensa (> 15 mg/dl), insuficiencia renal y obnubilación progresiva, que en caso de no tratarse puede originar coma y arritmias ventriculares, presentándose con mayor frecuencia en las neoplasias, aunque también puede ocurrir en el hiperparatiroidismo primario.

VIII. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS HIPERCALCEMIAS

	Ca	Fosfato inorgánico	1,25 (OH) ₂ D	Parathormona inmunoreactiva
Hiperparatiroidismo primario	↑	↓	↑ ↔	↑ ↔
Hipercalcemia asociada a enfermedad maligna	↑↑	↓	↓ ↔	↓ ↔
Destrucción local (metástasis osteolíticas)	↑	↔	↓ ↔	↓ ↔

IX. TRATAMIENTO

IX.1. Objetivos:

- Corregir la deshidratación e incrementar la excreción renal de calcio.
- Inhibir la reabsorción ósea.
- Tratar la enfermedad subyacente.
- Evitar en la medida de lo posible la inmovilización del paciente.

IX.2. Medidas generales:

A. Rehidratación: 2500-4000 ml de suero salino fisiológico al día, a un ritmo dependiendo de la gravedad de la hipercalcemia y de la situación cardiovascular del paciente, con control de la presión venosa central, siendo necesario generalmente reponer magnesio y potasio.

B. Diuréticos de asa: furosemida en dosis de 10 a 20 mg/6 horas intravenosa, evitando el uso de tiazidas y con la precaución de haber rehidratado correctamente al enfermo.

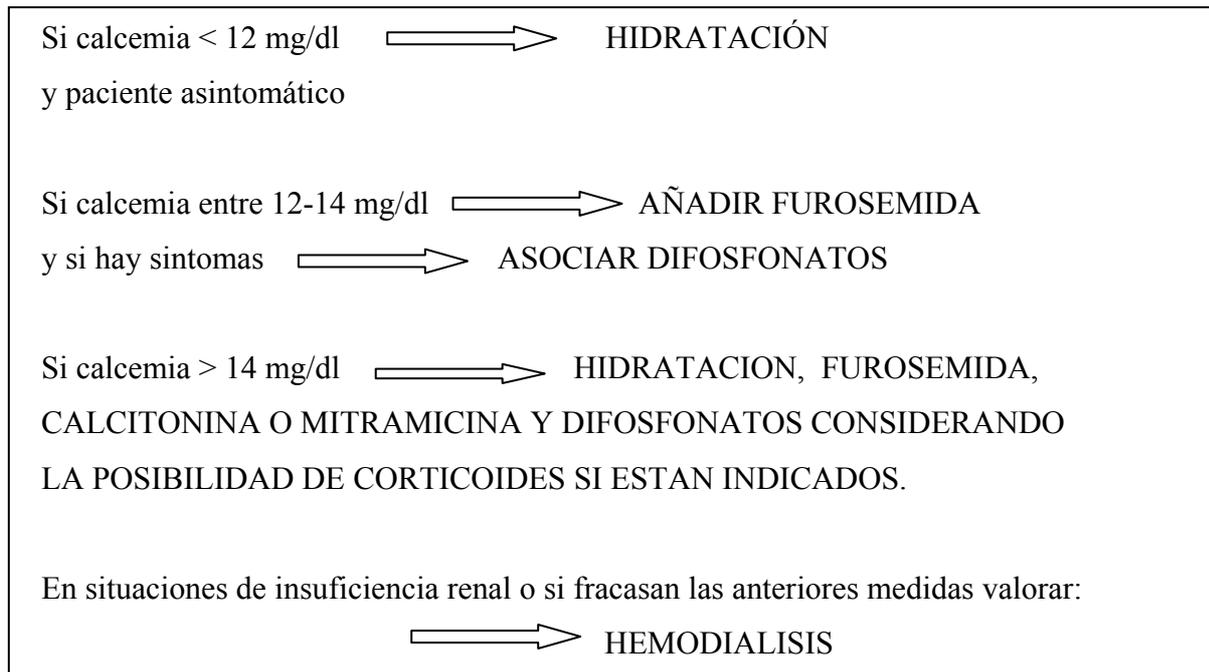
IX.3. Fármacos con acción anti-vitamina D:

La **hidrocortisona** en dosis de 100 mg/8-12 horas intravenosa, indicada en enfermedades granulomatosas y en las hipercalcemias farmacológicas y tumorales.

IX.4. Fármacos que originan una disminución en el recambio óseo:

- A. **Difosfonatos:** se usa el clodronato en dosis de 4-6 mg/kg/día, diluidos en 500 ml de suero salino isotónico a pasar en 4 horas. Es el fármaco hipocalcemiante más eficaz, pero tarda en actuar entre 48 y 72 horas. Su administración diaria durante 7 días logra mantener la normocalcemia durante semanas, por lo que no es necesario usarlo durante más tiempo. Después de la normalización de la calcemia se puede pasar a la vía oral con clodronato a dosis de 800 mgs/6-12 horas.
- B. **Calcitonina:** a dosis de 4-8 UI/kg/12 horas subcutánea o intramuscular. Tiene acción rápida pero débil. Tras dos o tres dosis se desarrolla taquifilaxia que la convierte en ineficaz.
- C. **Mitramicina:** en dosis de 15-25 mcg/kg/día intravenosa en 500 ml de suero salino a pasar en 4 a 6 horas. Sus efectos secundarios (insuficiencia renal, trombopenia, daño hepático) limitan su uso. Comienza a actuar en 12-24 horas, debiéndose repetir la dosis cada 48 horas.

IX.5. Tratamiento inmediato:



IX.6. Tratamiento de mantenimiento:

A. Hiperparatiroidismo primario:

Tratamiento de elección: quirúrgico, salvo en ancianos si la hipercalcemia es moderada, están asintomáticos y no tienen antecedentes de crisis hipercalcémicas, en cuyo caso está indicada una dieta pobre en calcio y evitar tanto la deshidratación como la inmovilización.

Si se desestima la cirugía, pueden ser útiles los difosfonatos vía oral y los estrógenos en mujeres postmenopáusicas.

B. Hipercalcemia tumoral:

Se ha objetivado beneficio con la utilización de etidronato en dosis de 400 mgs/día vía oral.

BIBLIOGRAFIA:

- Gasalla JM, Herrero M^aC, Moreno JM. Química y serología. En: Fernández-Cruz A. Manual de habilidades para la práctica clínica. Ed. MSD, 1999: 68-156.
- Cano JF, Bundó M. Disfunción tiroidea. Alteraciones del calcio. En: Martín A, Cano JF. Atención Primaria. Ed. Harcourt Brace, 4^a edición, 1999:1372-1407.
- Schoebel N, Morales E, Ruiz G. Alteraciones del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. En: Acedo MS. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Ed. MSD, 4^a edición, 1998:599-611.
- Fauci A, Harrison. Principios de Medicina Interna. Compendio. Ed. Mc Graw-Hill-Interamericana, 14^a edición, 1998:989-997.
- Montoliu J. Alteraciones del metabolismo del calcio, del fosfato y del magnesio. En: Farreras P, Rozman C: Medicina Interna. Ed. Mosby/Doyma, 13^a edición, 1995:1844-1851.
- Woo J, Cannon DC. Intermediarios metabólicos e iones inorgánicos. En: Henry JB. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio. Tomo I. Salvat, 8^a edición, 1988: 147-165.

CUESTIONARIO

1. Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta:

- a) La calcemia no se ve influenciada por los ritmos circadianos.
- b) El uso del compresor durante la extracción sanguínea puede originar una falsa hipercalcemia.
- c) Las modificaciones en los niveles de albúmina va a producir variación en el valor del calcio total.
- d) Los valores de calcio total van a verse influenciados por el decúbito y la bipedestación.
- e) Sólo b, c y d son ciertas.

2. Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta:

- a) Los anticoagulantes no influyen en las determinaciones de la calcemia.
- b) Calcemias inferiores a 6 mg/dl acompañadas por hiperpotasemia, deben ser confirmadas con nueva muestra.
- c) La hemodilución producida por la administración de sueros no provocan hipocalcemia.
- d) a y c son ciertas.
- e) Ninguna es cierta.

3. Cuál de los siguientes es un mecanismo de producción de hipercalcemia:

- a) Exceso de resorción ósea.
- b) Disminución en la excreción de calcio por alteración renal.
- c) Aumento de la reabsorción de calcio en el túbulo renal.
- d) Todos son mecanismos de producción de hipercalcemia.
- e) Ninguno de los anteriores intervienen en la producción de hipercalcemia.

4. Cuáles de las siguientes intoxicaciones producen hipercalcemia:

- a) Intoxicación por vitamina A.
- b) Intoxicación por aluminio en la insuficiencia renal crónica.
- c) Intoxicación por eufilinas.
- d) Intoxicación por vitamina D.
- e) Todas las anteriores ocasionan hipercalcemia.

5. De entre las siguientes, cuál no es causa de incremento de la calcemia:

- a) Tiazidas.
- b) Litio.
- c) Vitamina D.
- d) Mieloma.
- e) Actividad física.

6. Una hipercalcemia moderada de 11 mg/dl, puede originar las siguientes manifestaciones menos una:

- a) Astenia.
- b) Depresión.
- c) Ansiedad.
- d) Crisis hipercalcémica.
- e) Fatiga muscular.

7.Cuál de los siguientes no es un síntoma de hipercalcemia:

- a) Anorexia.
- b) Náuseas.
- c) Vómitos.
- d) Estreñimiento.
- e) Hipotensión.

8. Cuáles de los siguientes hallazgos no se asocia a una hipercalcemia producida por un hiperparatiroidismo primario:

- a) Aumento de fosfato inorgánico.
- b) Aumento de calcio.
- c) Aumento de 1,25 (OH)₂ D.
- d) Aumento de parathormona.
- e) Todas se asocian a hiperparatiroidismo primario.

9. Cuáles de las siguientes medidas no debe emplearse en el tratamiento de la hipercalcemia:

- a) Rehidratación.
- b) Diuréticos tiazídicos.
- c) Diuréticos de asa.
- d) Sólo a y c son ciertas.
- e) La hidrocortisona puede emplearse en las hipercalcemias tumorales.

10. Qué actitud adoptaría ante un paciente con una calcemia de 11,5 mg/dl que permanece asintomático:

- a) Hidratación.
- b) Hidratación y furosemida.
- c) Hidratación, furosemida y difosfonatos.
- d) Hidratación, furosemida y calcitonina.
- e) Hemodiálisis.

RESPUESTAS COMENTADAS:

1. Respuesta correcta: A. Los ritmos circadianos van a influir en los valores de calcemia, siendo los valores más elevados a las 20 horas y mínimos entre las 2 y las 4 horas.
2. Respuesta correcta: B. Hipocalcemias francas con valores inferiores a 6 mg/dl con hiperpotasemias no sospechadas clínicamente deben ser confirmadas con nueva muestra, extraída de forma aislada y en material exento de anticoagulante.
3. Respuesta correcta: D. Los mecanismos de producción de hipercalcemia son:
 - Exceso de resorción ósea sobre la formación de hueso.
 - Aumento de la absorción intestinal de calcio.
 - Alteración renal con disminución de la excreción de calcio.
 - Incremento de la resorción de calcio en el túbulo renal.
4. Respuesta correcta: E. Todas las causas mencionadas intervienen en la etiología de la hipercalcemia.
5. Respuesta correcta: E. Es la inmovilización la que provoca aumento de la calcemia asociada a un aumento de recambio óseo.
6. Respuesta correcta: D. La crisis hipercalcémica aparece ante calcemias intensas (>15 mg/dl). Constituye una emergencia médica y de no tratarse rápidamente puede originar arritmias ventriculares y coma.
7. Respuesta correcta: E. La hipercalcemia a nivel cardiovascular lo que produce es una hipertensión arterial.
8. Respuesta correcta: A. En el hiperparatiroidismo primario lo que existe es una disminución del fosfato inorgánico y no un aumento.
9. Respuesta correcta: B. Los diuréticos tiazídicos no deben emplearse ya que ocasionan hipercalcemia asociada a un aumento del recambio óseo.
10. Respuesta correcta: A. Ante una calcemia menor de 12 mg/dl y en ausencia de síntomas la actitud a tomar sería la hidratación del paciente.