

Actitud ante una hipercalcemia

M. Gussinyé, D. Yeste, M. Clemente, MA. Albisu, A. Carrascosa

Unitat de Endocrinologia Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron (UAB). Barcelona.

La hipercalcemia se define como la presencia de concentraciones de calcio sérico superiores a 10,5-11,0 mg/dL, y está, en general, determinada por el incremento de la afluencia del calcio procedente del tracto gastrointestinal o del tejido óseo al espacio extracelular que llegan a superar la capacidad de excreción renal, o por situaciones en las que existe un incremento de la reabsorción renal tubular de calcio. Aunque el riñón y el aparato digestivo, mediante la actividad de la PTH y de la vitamina D, están muy directamente involucrados en la regulación de la homeostasis fosfocálcica del organismo, el incremento neto de la liberación del calcio depositado en el tejido óseo es habitualmente la causa primaria de la hipercalcemia. Son excepcionales los trastornos que determinan hipercalcemia por hiperabsorción de calcio a nivel intestinal o renal. El diagnóstico de la hipercalcemia es en general difícil ya que la sintomatología clínica es, generalmente, vaga y poco específica, por lo que no es inhabitual que su identificación sea producto de su hallazgo casual en una analítica sanguínea de rutina. Los estados de hipercalcemia infradiagnosticados tienen importantes consecuencias clínicas, incluso las formas moderadas de hipercalcemia (concentraciones plasmáticas entre 11 y 12 mg/dL), ya que determinan complicaciones a largo plazo (nefrocalcinosis, osteopenia y fracturas patológicas). Por este motivo es importante reconocer, tratar y seguir adecuadamente a estos pacientes.

La hipercalcemia afecta a todos los grupos de edad pediátrica. La incidencia actual de hipercalcemia en los niños es desconocida, aunque es mucho menos frecuente que en los adultos.

2. CLÍNICA

La intensidad de los síntomas de la hipercalcemia están estrechamente relacionados con el grado de

ésta y con la velocidad a la que se instaura. Como norma general, la hipercalcemia suele ser asintomática por debajo de 12 mg/dl y sintomática por encima de 14 mg/dl. Entre estos dos valores la condición clínica del paciente es difícil de prever. Debe tenerse en cuenta que gran parte de las manifestaciones son bastante inespecíficas, de manera que es difícil decidir si se deben a ella o a la enfermedad de base que la determina. Las manifestaciones digestivas (estreñimiento, anorexia, náuseas y vómitos, pirosis retroesternal, úlcera péptica, pancreatitis) son, en general, las primeras en aparecer. En orden de frecuencia le siguen las manifestaciones renales (poliuria, nicturia, polidipsia, hipercalcemia, nefrocalcinosis, nefrolitiasis, y en caso de larga evolución, insuficiencia renal), síntomas neuromusculares (hipotonía muscular, astenia), musculoesqueléticas (mialgias, artralgias, osteopenia, fracturas patológicas, osteitis fibrosa quística), cardiovasculares (hipertensión arterial, palpitaciones, arritmia, EKG: onda T ancha e intervalo QT corto), y somáticas (pérdida de peso, retardo de crecimiento).

Diagnóstico diferencial

La etiología de la hipercalcemia es muy amplia y difiere ampliamente con relación a la edad de presentación, siendo aconsejable diferenciar las causas que se manifiestan en el periodo neonatal de las que se presentan en el niño mayor y adolescente (Tabla 1). La hipercalcemia neonatal es poco frecuente aunque puede ser causa de importantes y graves secuelas (parálisis cerebral, fracturas óseas). Las manifestaciones clínicas varían ampliamente, puede ser completamente asintomática o asociarse a situaciones que comprometen la vida del paciente (arritmias, coma, fracturas múltiples). La causa más frecuente de hipercalcemia neonatal es la yatrogénica, y en general por el aporte excesivo de suplementos de calcio por vía parenteral.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia.

<ul style="list-style-type: none"> • RECIEN NACIDO
<ul style="list-style-type: none"> 1. Hipocalcemia materna
<ul style="list-style-type: none"> 2. Disfunción paratiroidea <ul style="list-style-type: none"> - Hiperparatiroidismo: <ul style="list-style-type: none"> - Hiperparatiroidismo neonatal severo (mutaciones inactivadoras en homocigosis del receptor-sensor del calcio) - Hiperparatiroidismo secundario - Hipercalcemia familiar hipocalciúrica (benigna) - Condrodisplasia metafisaria de Jansen (mutaciones receptor PTH)
<ul style="list-style-type: none"> 3. Trastornos relacionados con la vitamina D <ul style="list-style-type: none"> - Hipercalcemia neonatal idiopática - Intoxicación vitamina D - Necrosis grasa subcutánea
<ul style="list-style-type: none"> 4. Miscelánea <ul style="list-style-type: none"> - Yatrogenia - Síndrome de Williams - Hipofosfatasa - Hipofosforemia - Síndrome pañal azul (malabsorción triptófano)
<ul style="list-style-type: none"> • LACTANTE-NIÑO MAYOR
<ul style="list-style-type: none"> 1. Hiperparatiroidismo primario <ul style="list-style-type: none"> - No familiar <ul style="list-style-type: none"> - Adenoma único - Adenomas múltiples - Hiperplasia paratiroidea esporádica - Carcinoma - Síndromes paraneoplásicos (tumores no paratiroideos secretores de PTH) - Familiar <ul style="list-style-type: none"> - Adenomatosis paratiroidea familiar quística - Neoplasias endocrinas múltiples (MEN) (autosómica dominante) - Tipo I (síndrome de Werner) - Tipo IIA (síndrome de Sipple) - Mutaciones gen del receptor-sensor del calcio (autosómica dominante) - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (mutación heterocigota)
<ul style="list-style-type: none"> 2. Hiperparatiroidismo secundario <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal - Déficit de vitamina D - Defectos metabolismo vitamina D (raquitismos vitaminoresistentes) - Síndrome de malabsorción intestinal - Tubulopatías renales - Inmovilización prolongada - Fármacos: diuréticos, fenobarbital, hidantoínas
<ul style="list-style-type: none"> 3. Hipercalcemia con PTH normal <ul style="list-style-type: none"> - Intoxicación vitamina D - Hipercalcemia tumoral - Necrosis grasa subcutánea - Enfermedades granulomatosas (tuberculosis, sarcoidosis)

Esta forma de hipercalcemia es transitoria y de intensidad moderada.

3. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

1. Metabolismo fosfocálcico: el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario se establece normalmente detectando un nivel PTH elevado en un paciente con hipercalcemia asintomática, aunque en

algunos pacientes la hipercalcemia puede ser leve o incluso intermitente. Los valores de calcio ionizado están casi siempre elevados aunque la calcemia se encuentra a veces discretamente elevada o en el límite superior de la normalidad. El fosfato sérico suele ser bajo, pero puede tener un valor normal, especialmente si existe insuficiencia renal. Es frecuente una acidosis metabólica hiperclorémica. Otras características bioquímicas incluyen el

incremento de la actividad fosfatasa alcalina y de las concentraciones circulantes de 1,25-dihidroxitamina D, un aumento de la excreción urinaria de AMPc nefrogénico y una disminución de la reabsorción tubular de fosfato.

En los pacientes en los que se sospeche la posibilidad de hipercalcemia de origen tumoral, se debe de determinar la proteína relacionada con la PTH (PTHrP).

En los pacientes portadores de mutaciones en el gen que codifica el receptor-sensor del calcio, las concentraciones plasmáticas de PTH son inapropiadamente normales para las concentraciones de calcemia, dato que nos permite diferenciar esta forma de hiperparatiroidismo de otras etiologías de hipercalcemia.

2. Radiología: en la hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo, los signos radiológicos más habituales son la presencia de erosiones subperiósticas en las falanges, quistes solitarios o múltiples en la osteítis fibrosa y reabsorción de la lámina dura de los alveólos dentarios. En la bóveda craneal son frecuentes los focos de rarefacción con aspecto granuloso (cráneo en "sal y pimienta"). Cuando la enfermedad está evolucionada puede observarse desmineralización ósea generalizada, fracturas patológicas y deformidades esqueléticas.

3. Otras técnicas de imagen: la ecografía cervical de alta resolución, la resonancia magnética, la tomografía computadorizada y la gammagrafía con tecnecio 99-sestamibi son técnicas que permiten la localización de las glándulas paratiroideas si se sospecha la existencia de hiperplasia o de un adenoma paratiroideo. Si estas metodologías no ponen de relieve la existencia de estas lesiones puede plantearse la práctica de cateterismo venoso de los vasos tiroideos y mediastínicos para la determinación de PTH y la práctica de angiografía digital.

4. Estudio del gen del receptor-sensor del calcio (CaSR): El hiperparatiroidismo grave neonatal se debe a la herencia en homocigosis de dos alelos mutados del gen del receptor sensor del calcio situado en el cromosoma 3. Estas mutaciones son causa de la pérdida de función (inactivadoras) de estos receptores situados en la membrana de las células principales paratiroideas y de los túbulos renales y que en última instancia son responsables del ajuste minuto a minuto de la secreción de PTH a las concentraciones de la calcemia. Los recién nacidos portadores de formas homocigotas presentan las formas clínicas más severas, alcanzando concentraciones de calcio total potencialmente letales (14-20 mg/dl), y manifiestan un cuadro clínico caracterizado por hipotonía severa, desmineraliza-

ción ósea y retraso de crecimiento. Por el contrario, el estado heterocigoto en estos loci determina un cuadro clínico de mejor pronóstico conocido como hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Hasta la actualidad se han identificado 25 mutaciones, principalmente en el dominio de unión al calcio extracelular del receptor, que reduce su afinidad por el calcio. Debido al descenso del número y función de estos receptores, se eleva el punto de ajuste para la supresión por el calcio de la secreción de PTH. De esta forma, las concentraciones de calcio total (11-12 mg/dl) y de calcio ionizado son altas mientras que las concentraciones séricas de PTH suelen ser normales. En el túbulo renal, el descenso en el número y función de estos receptores produce hipocalciuria pero la capacidad de concentración urinaria se acerca a la normal.

5. Estudio del gen MEN1 y del protooncogén RET: En los pacientes diagnosticados de hiperparatiroidismo primario y con riesgo de desarrollar neoplasia endocrina múltiple debe explorarse la existencia de hipertensión arterial, de feocromocitoma y de carcinoma medular de tiroides y efectuar estudio genético mutacional del gen MEN. El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-I) está causada por mutaciones en el gen MEN-I y es una endocrinopatía que se caracteriza por la hiperplasia de las células paratiroideas y tumores de la hipófisis anterior (no funcionantes o secretores de prolactina, hormona de crecimiento o ACTH) y de las células insulares pancreáticas. El síndrome MEN-IIa está determinado por mutaciones en el proto-oncogén RET y comprende el carcinoma medular de tiroides, el feocromocitoma y, ocasionalmente, el hiperparatiroidismo. Cada uno de estos síndromes MEN se hereda con carácter autosómico dominante.

Algoritmo diagnóstico (Figura 1)

1. En la evaluación del paciente con hipercalcemia, la herramienta diagnóstica más importante es la determinación de la concentración plasmática de PTH. Los niveles disminuidos de PTH sugieren la posibilidad de intoxicación por vitamina D, la existencia de patología tumoral o de otras enfermedades como la sarcoidosis. El diagnóstico diferencial no es usualmente difícil y se basa en la anamnesis, el examen clínico y en determinaciones específicas de laboratorio.

2. El diagnóstico del hiperparatiroidismo primario se confirma por la existencia de niveles muy elevados de PTH y de hipercalcemia, que es un factor de riesgo para la formación de litiasis renal. La combinación de hipercalcemia y de concentraciones plasmáticas de PTH elevadas en presencia de hipo o normocalciuria orienta el diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna.

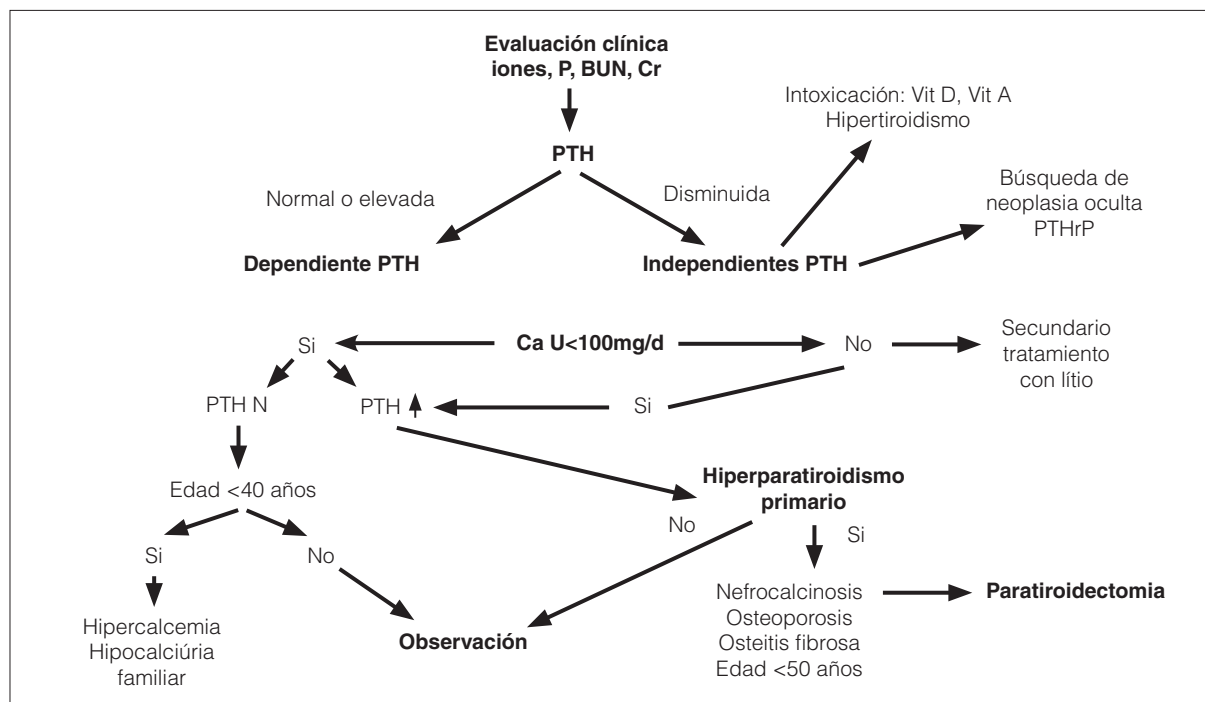


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las hipercalcemias.

4. TRATAMIENTO

La urgencia de decidir el inicio del tratamiento en el paciente con hipercalcemia va a depender de la intensidad de la elevación de la calcemia, de la presencia de sintomatología clínica (signos de afectación cardíaca, gastrointestinal o del SNC) y de la causa subyacente. Cuando la hipercalcemia es moderada y el paciente se encuentra asintomático, se puede diferir el inicio del tratamiento hasta que se haya establecido el diagnóstico etiológico. Sin embargo, la presencia de concentraciones plasmáticas de calcio superiores a 14 mg/dl representan una seria amenaza para la vida del paciente, por lo que el tratamiento médico debe iniciarse sin demora, aún en ausencia de diagnóstico definitivo.

Primer escalón

Debido a que los pacientes con hipercalcemia presentan de forma invariable depleción del volumen extracelular debido a la anorexia y la poliuria mantenida, la primera medida a adoptar debe estar dirigida a conseguir la rehidratación del paciente, preferentemente con suero salino isotónico al 0,9% con un volumen de aporte que prácticamente doble las necesidades basales de líquidos del paciente (3.000 ml/m²) durante las primeras 24-48 horas. Esta medida inicial tiene como objeto restaurar el volumen vascular, incrementar la filtración glomerular renal y conseguir la dilución del calcio plasmático. Conseguida la expansión inicial del volumen vascular es preciso iniciar la administración de diuréticos de asa como la furosemida a dosis de 1-2 mg/kg/dosis cada 4-6 horas, con objeto de no

solo promover la eliminación urinaria de sodio y de calcio, sino para prevenir la sobrecarga hídrica. Se debe prestar especial atención a la posibilidad de que se produzcan desequilibrios electrolíticos, por lo que es preciso monitorizar periódicamente las concentraciones plasmáticas de Na⁺, K⁺, Cl⁻ y Mg⁺⁺ y plantear sus oportunas correcciones. En general, la reducción de la calcemia en respuesta a este tratamiento es modesta (puede oscilar entre 0,5 y 2 mg/dl), por lo que, en general, es preciso recurrir a otras medidas terapéuticas.

Segundo escalón

Administración de agentes con capacidad para bloquear de forma efectiva la reabsorción del calcio depositado en el tejido óseo, como la calcitonina a dosis de 4-8 UI/kg cada 6-12 horas por vía subcutánea o intramuscular, o los corticoides (metilprednisolona IV a 2 mg/kg/día) o mediante una combinación de ambos. El efecto hipocalcémico de la calcitonina puede ser transitorio por el desarrollo de taquifilaxia y desaparece al cabo de unos días, aunque sus efectos se pueden prolongar si se administra simultáneamente con corticoides. Entre los efectos secundarios que se derivan del uso de la calcitonina se citan las náuseas, sensación de malestar y las erupciones cutáneas. Junto a estas medidas se debe restringir el aporte dietético de calcio y de vitamina D. El empleo de corticoides es de especial interés cuando el mecanismo de producción de la hipercalcemia es debido al aumento de la síntesis de vitamina D (activación de macrófagos) como en la sarcoidosis y en la necrosis del tejido celular subcutáneo.

Tercer escalón

Aunque en términos generales, estas medidas suelen ser eficaces y suficientes para controlar la hipercalcemia, cuando se estime que la respuesta no ha sido la adecuada se puede plantear la administración de bifosfonatos como el pamidronato (dosis única IV de 0,5 a 1,0 mg/kg en infusión continua de 4-6 horas) o el etidronato (7,5 mg/kg/día). Existen otras posibilidades terapéuticas en las que se tiene menor experiencia: administración de sales de fosfato por vía IV a dosis de 5-10 mg/kg cada 6 horas, de mitramicina (25 µg/kg IV) o finalmente de ketoconazol (disminuye las concentraciones plasmáticas de calcitriol) a dosis de 3-9 mg/kg/día en 3 dosis.

Cuarto escalón

En situaciones de especial gravedad, con insuficiencia renal o cardíaca o en caso de que el tratamiento no reduzca la calcemia por debajo de 14 mg/dl, se puede recurrir a la hemodiálisis o diálisis peritoneal con dializados exentos de calcio. Esta maniobra puede determinar inestabilidad hemodinámica y cardiovascular por lo que se debe efectuar bajo monitorización continua en un área de cuidados intensivos.

Tratamiento quirúrgico

En el hiperparatiroidismo primario está indicada la práctica de una paratiroidectomía subtotal o total con autotrasplante heterotópico. Debe tenerse en cuenta que puede existir glándulas paratiroides en situación ectópica (timo o mediastino), y que su número puede ser superior a 4 elementos en un pequeño porcentaje de casos. En el postoperatorio inmediato, cerca del 30-40% de los pacientes pueden presentar hipocalcemia postquirúrgica que en general es transitoria y que puede atribuirse a la atrición tisular que determina el propio acto quirúrgico o a la existencia de un escaso tejido residual funcionante, siendo preciso administrar gluconato cálcico por vía endovenosa (1.000 mg/m²/día en

perfusión continua) y efectuar controles seriados de calcemia. Si ésta se prolonga por el depósito acelerado de calcio y fósforo en un tejido óseo muy desmineralizado (síndrome del hueso hambriento *-bone hungry-*), puede ser preciso el tratamiento sustitutivo crónico con calcio y vitamina D (véase tratamiento del hipoparatiroidismo). En los niños con adenomas paratiroides debe practicarse la resección quirúrgica de la glándula afecta. Debido a que la diferenciación visual operatoria de las glándulas paratiroides normales o patológicas puede ser muy dificultosa, se recomienda la práctica de biopsia intraoperatoria de todas las glándulas.

Bibliografía

1. Kruse K. Vitamin D and parathyroid. *En* Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Ranke MB editor. 3^a. Edición. Karger. 2003. Basel. pp: 241-258.
2. Xu W. Hypercalcemic disorders. *En* Pediatric Endocrinology. The requisites in pediatrics. Moshang Th editor. Mosby Inic., 2005, pp: 227-239.
3. Hochberg Z, Tiosano Z. Disorders of mineral metabolism. *En* Pediatric Endocrinology: Mechanisms, manifestations and management. Pescovitz O y Eugster E editores. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, pp: 614-640.
4. Francisco Ribas Crespo. Hipercalcemia y sus causas. *En* Tratado de Endocrinología pediátrica, Editor M. Pombo. McGraw-Hill 2009, 437-445.
5. F, Richard, Marie B Dema y Henry M. Kronenberg. Hormonas y alteraciones del metabolismo mineral. *En* Williams Tratado de Endocrinología, Elsevier España 2009, 1215-1280.