

# La Hipercalcemia.

## Una Emergencia Médica Endocrinológica

---

*Dr. Al Pinto Panayotty'*

---

La infrecuencia de las emergencias endocrinológicas en la práctica clínica refleja el hecho biológico que el sistema endocrinológico posee un amplio espectro de mecanismos homeostáticos integrados los cuales aseguran la adaptación a situaciones de exceso y deficiencias hormonales<sup>(1,3,5)</sup> Ejemplos clásicos de éstas las podemos observar en pacientes con niveles elevados de calcio sérico en los cuales se inhibe la secreción de paratohormona (PTH); en otros, la hiperglucemia estimula la liberación de insulina. En su contraparte, los niveles bajos de calcio iónico, estimulan la liberación de PTH y cuando los niveles de glucemia son bajos, la liberación de insulina es inhibida. Existen aún relaciones más complejas en glándulas controladas por el eje hipotálamo-hipofisiario. A través del aumento del estímulo de hormonas tróficas la tiroides y las glándulas adrenales pueden incrementar la regulación de sus funciones hasta un nivel verdaderamente sorprendente cuando una gran porción de su masa ha sido removida quirúrgicamente o se ha tornado funcional por procesos inflamatorios o autoinmunes<sup>(2-5-7)</sup>

Las emergencias endocrinológicas agudas y potencialmente mortales ocurren cuando éstos mecanismos de contra regulación son llevados a límites excesivos. Frecuentemente en asociación con infecciones, fiebre o cirugía los cuales alteran este delicado balance. Pacientes con deficiencias prolongadas en su estado hormonal, como la diabetes, hipertiroidismo, enfermedad de Addison o mixedema, pueden sobrevivir

sin tratamiento hasta que una demanda adicional metabólica u hormonal de estas la lleva a su descompensación<sup>(3,5)</sup>.

En el presente artículo revisaremos una de estas emergencias endocrinológicas, la hipercalcemia. Esta en muchas ocasiones representa un verdadero reto a todo clínico. Como en muchas otras condiciones médicas, este tipo de emergencia usualmente no puede esperar la llegada del médico especialista sin el inicio de su manejo. Por lo tanto, el médico general debe estar familiarizado con sus etiologías, presentación y manejo de emergencia. En la mayoría de los casos, la urgencia con la que el tratamiento debe iniciarse evitará la evaluación laboratorial meticulosa. Por ello, una rápida y precisa historia clínica, aunado a un bien orientado examen físico deberá proveer al médico la sospecha diagnóstica y el inicio temprano del manejo de urgencia del paciente evitará en éste una verdadera catástrofe. La hipercalcemia sintomática está asociada a una tasa elevada de mortalidad en aquel que sufre de ésta, por lo que el tratamiento deberá instituirse rápidamente<sup>(3,4,5,6)</sup>.

### FISIOLOGÍA

(1) Los niveles séricos de calcio son controlados principalmente por la PTH y la Vitamina D (1-25-dihidroxi Vitamina D) y en un grado menor por la calcitonina.

a) Los tres órganos involucrados en el metabolismo del calcio son el hueso, riñones e intestino.

- b) Los efectos de las hormonas calcio-reguladoras en cada uno de ellos se resumen en el cuadro No. 1.



Referencia: Ca=calcio, P04=fósforo, f =aumento, i =disminución  
Guyton A. C. Parathyroid, Calcitonin, Calcium and PhosPhate Metabolism. Chapter 53 in Human Psychology and mechanisms of Disease. Srd. Ed. 1982. W. B. Saunders Company, Philadelphia.

(2) El calcio se encuentra en el plasma en tres formas principales:

- Unido a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina (35-40%).
- Calcio libre (ionizado) (45-50%).
- Unido a iones complejos: fosfatos, citratos, carbonatos (10-15%).

(3) El nivel estandarizado de calcio sérico mide el nivel total de calcio sérico, pero la única forma fisiológicamente activa de calcio es la forma libre (ionizada); cualquier factor que eleve el calcio ionizado (neoplasias, hiperparatiroidismo, drogas, intoxicación con vitamina D), puede provocar una crisis hipercalcémica<sup>(2-6-7)</sup>

## ETIOLOGÍA

(1) Malignidad: por aumento en la resorción ósea vía factores activadores de los osteoclastos, secreción de sustancias semejantes a la PTH, prostaglandinas E2, emisión directa por células tumorales, transformación de factores de crecimiento(TGFs); la hipercalcemia es común en las siguientes neoplasias:

- Tumores sólidos: de mama, pulmón, páncreas, riñón, ovario.
- Cánceres hematológicos: mieloma, linfosarcoma, linfoma de células-T adultas, linfoma de Burkitt.

(2) Hiperparatiroidismo: aumento en resorción ósea, absorción gastrointestinal (GI) y absorción renal; etiología:

- Hiperplasia o adenomas paratifoideos.
  - Hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal.
- Desórdenes granulomatosos: aumento en absorción GI (ej. sarcoidosis).
  - Enfermedad de Paget: aumento en resorción ósea, vista solo en períodos de inmovilización.
  - Intoxicación por vitamina D, síndrome alcali-leche: aumento de absorción GI.
  - Tiazidas: aumento en absorción renal.
  - Otras causas: Hipercalcemia familiar hipocalcúrica, tirotoxicosis, insuficiencia adrenal, feocromocitoma, recuperación de una insuficiencia renal aguda, deshidratación, inmovilización prolongada, intoxicación con vitamina A, administración de litio<sup>(2,3,5,6,7)\*</sup>

## SINTOMATOLOGÍA

La sintomatología podrá variar en grado y severidad de acuerdo con su etiología y sistemas involucrados. La sintomatología del aparato GI que podemos observar es: constipación, anorexia, náuseas, vómitos, pancreatitis o úlceras.

Los síntomas del sistema nervioso central pueden ser: confusión, obnubilación, psicosis, lasitud mental, depresión o coma. Del aparato cardiovascular, arritmias, asistolia o hipertensión. Genitourinarios: nefrolitiasis, insuficiencia renal, poliuria, disminución en la capacidad de concentración de la orina, nocturia. En el aparato músculo-esquelético: mioparías, debilidad muscular, osteoporosis, pseudogota. Además podemos encontrar calcificaciones metastásicas o queratopatía en banda (ojos)<sup>(3,4-5-6-7)</sup>

## ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

El primer paso diagnóstico lo constituye una adecuada historia clínica. Esta debe incluir historia familiar de hipercalcemias, la indagación sobre uso o abuso en la ingesta de leche o antiácidos (ej. síndrome alcali-leche), tiazidas, litio, o grandes dosis de vitamina A o D. Debemos indagar sobre la presencia de dolor óseo a cualquier nivel (mieloma múltiple, enfermedad metastásica) o dolor abdominal (pancreatitis). Durante el examen físico completaremos la historia clínica del paciente, buscando evidencia de neoplasias primarias (ej. pulmón, mama), valorando los ojos para evidenciar queratopatía en banda (encontrada en los márgenes medial y lateral de la cornea). Buscando la presencia de hipertensión arterial, arritmias cardíacas y valorando su estado neurológico. Finalmente, debemos recurrir a estudios laboratoriales que deben incluir niveles de calcio sérico, albúmina, fósforo, magnesio, electrolitos, BUN, creatinina y calcio en orina de 24 horas. Evaluación radiológica buscando evidencia ósea de resorción subperiosteal (sugiriendo exceso de PTH). Y no debemos olvidar la gran utilidad del electrocardiograma (EKG), buscando signos de hipercalcemia (acortamiento del intervalo Q-T

## TRATAMIENTO

Las hipercalcemias agudas severas (calcio sérico mayor de 13 mg/dl o de pacientes sintomáticos), son una verdadera emergencia médica la cual requiere de atención inmediata<sup>(35)</sup> Una vez hecho el diagnóstico, la terapia multimodal pronta toma una enorme importancia para disminuir rápidamente los niveles de calcio sérico. El tratamiento ideal debe siempre ser dirigido a la causa que lo produce; sin embargo, esto usualmente no es posible en las situaciones que amenazan la vida del paciente<sup>(3A6)</sup>

El paciente severamente hipercalcémico semeja mucho al paciente diabético con marcada hiperglucemia, en que éste presenta perturbaciones drásticas que son exacerbadas por la deshidratación marcada. La mayoría de pacientes hipercalcémicos se vuelven volumétricamente deprimidos debido al rápido imbalance entre entrada y salida del calcio. Consecuentemente, existe una necesidad inmediata para la re-expansión de volumen, con solución salina isotónica (SSN 0.9%) administrada rápidamente para restablecer y mantener el volumen intravascular normal. Además

Ésta incrementará la excreción urinaria del calcio inhibiendo la reabsorción de sodio y calcio a nivel tubular proximal del riñón. En el paciente anciano o en el paciente cardíaco o renal, el monitoreo de la presión venosa central puede ser necesario para evitar la sobre hidratación iatrogénica<sup>(3A6)</sup>

La pérdida urinaria de calcio puede ser amplificada, durante la expansión volumétrica del paciente con SSN 0.9%, al simultáneamente administrar un diurético de asa, como la furosemida (Lasix). A una dosis de 40-100 mg cada 2-6 horas<sup>(35)</sup> Esta modalidad combinada es sumamente efectiva para la reducción aguda de los niveles del calcio, pero el efecto del diurético de asa puede además rápidamente disminuir también los niveles de potasio y magnesio sérico. Por ello, si empleamos la combinación SSN 0.9% - furosemida, deberá ser utilizada muy cuidadosamente alcanzando una diuresis de aproximadamente 200-300 ml/hora; con un monitoreo cuidadoso de los electrolitos<sup>(34iS6)</sup>

Si la hidratación salina-furosemida es inefectiva podemos recurrir a la calcitonina intravenosa y subcutánea. Debido a que muchas condiciones que comúnmente causan hipercalcemia lo hacen incrementando la resorción ósea, drogas que inhiben este proceso pueden ser parte importante del tratamiento, la calcitonina es uno de éstos agentes, ya que es un potente inhibidor de la resorción ósea osteoclástica, lo que puede rápidamente disminuir los niveles de calcio sérico, y ésta posee leves efectos indeseados<sup>(6)</sup>. Sin embargo, sus desventajas son reales, ya que niveles de calcio normales pueden no lograrse; y resistencia a su acción puede desarrollarse dentro de pocos días de uso<sup>(AS)</sup>. Este fenómeno de escape puede ser modificado al administrar simultáneamente glucocorticoides<sup>(36)</sup> El uso de la calcitonina aparentemente es eficiente en pacientes con enfermedad de Paget y en adolescentes forzados a reposar en cama por lesiones traumáticas cuya hipercalcemia empeora con la inmovilización<sup>(6)</sup> La dosis recomendada de calcitonina es de 4u/kg cada 12 horas, administrándola dosis inicial por la vía intravenosa, previa prueba de sensibilidad cutánea; seguida de dosis subcutáneas<sup>(1,3,4,5,6)</sup>.

Los glucocorticoides son compuestos que tienen poco efecto en la resorción ósea y su efecto máximo para la disminución del calcio puede tomar 48-72 horas<sup>(1,5,6)</sup>

Cuando se emplea a dosis farmacológicas, poseen estos el efecto deseable de disminuir la absorción del calcio a nivel intestinal y aumentando su excreción renal<sup>(1-3-5)</sup>. Así que, su empleo en el tratamiento de la hipercalcemia aguda, debe siempre estar asociada a otras modalidades terapéuticas. Podemos emplear dosis iniciales de 3-5 mg/kg/día en dosis divididas, seguidas de prednisona oral a dosis de 30 mg bid<sup>(0A6)</sup>. Se considera muy efectiva en la hipercalcemia secundaria a carcinoma de mama, mieloma múltiple, sarcoidosis e intoxicación por vitamina D<sup>(35ff)</sup>.

Los fosfatos orales a dosis del-3g/ día en dosis divididas; pueden ser una modalidad terapéutica útil en pacientes hipercalcémicos con niveles de fosfato sérico normal o bajo por hiperparatiroidismo, pacientes con cáncer asociado a factores humorales circulantes fosfatúncos o en aquellos cuya nivel deprimido de fosfato es consecuencia de la hipercalcemia en el riñón<sup>(315,6)</sup>. Aumentando la producción de fosfato de calcio e inhibiendo la resorción ósea (1), su efecto será aparente hasta dentro de 2-3 días; por lo que su utilidad en la hipercalcemia aguda es negligible. Su uso en pacientes con insuficiencia renal o en cualquier condición médica con niveles de fosfato elevado, está contraindicada<sup><1\_3\_5,6></sup>.

La indometacina vía oral a dosis de 75-150 mg/día, en dosis divididas puede ser de utilidad en las hipercalcemias mediadas por prostaglandinas. Pues ésta inhibe la síntesis de prostaglandinas<sup>(116)</sup>.

Finalmente, nos referiremos brevemente a la mitramicina, una droga antibiótica citotóxica de mucha utilidad en el manejo de la hipercalcemia. La eficacia del tratamiento de emergencia de la hipercalcemia severa ha sido fortalecida significativamente en los últimos años con el apareamiento de la mitramicina. De todos los agentes que disminuyen el calcio sérico, la mitramicina es el agente más potente y uniformemente efectivo<sup><5\_6\_8></sup>. Disminuye los niveles de calcio sérico en 12-24 horas, inhibiendo la resorción ósea. Utilizado a dosis única de 25 mcg/kg en infusión lenta sobre 4-24 horas; muestra una eficacia de cerca de 75% en pacientes hipercalcémicos, hacia la normalización completa del calcio sérico<sup>(1,3,5,6)</sup>. El uso de dosis repetidas no está indicado antes de tres días, y solo si la hipercalcemia ha recurrido. Una a dos dosis por semana generalmente es suficiente<sup>(5)</sup>. La mitramicina posee efectos indeseables tóxicos severos a nivel hepático, renal y hematológico, por lo que su monitoreo cuidadoso es necesario si se han

de emplear dosis varias<sup><3,6,8></sup>. Por lo anterior su empleo debe ser restringido exclusivamente al tratamiento de la hipercalcemia severa urgente. Puede ocurrir hipocalcemia<sup><5></sup>. Sin embargo, los efectos tóxicos son raros cuando solo se emplea una a dos dosis<sup>(115)</sup>. Los efectos tóxicos pueden ser reversibles con la simple omisión de la droga; la hemorragia siendo probablemente la excepción (por disminución de factores de coagulación)<sup>(1AS)</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Goodman L. S., Gilman A. Cationes: Calcio, Magnesio, Bario, Litio y A Monio. Cap. 37 en: Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 5ta. Ed. 1978. Nueva Editorial Interamericana, México.
- 2.- Guton A. C. Parathyroid, Calcitonin, Calcium and Phosphate Metabolism. Chap 53 in: Human Physiology and Mechanisms of Disease. 3rd. Ed. 1982. W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- 3.- Harvey A. M., Johns R. J., McKusick V. A., et al. Disorders of bone and mineral metabolism. Chap. 82 in: The Principles and Practice of Medicine. 24th. Ed. 1984. Appleton-Century-Crofts, Norwalk-Connecticut.
- 4.- Krupp M. A., Chatton M. J. Enfermedades Endocrinas. Cap. 18 en Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 19a. Ed. 1984. Editorial Manual Moderno, México.
- 5.- Petersdorf R. G., Adams R. D., Braunwald E., et al. Disorders of the bone and bone mineral metabolism. Chap. 338 in: Harrison's Principles of Internal Medicine. 10th Ed. 1983. McGraw-Hill Book Company, New York.
- 6.- Schrier R. W. Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D and parathyroid hormone activity. Chap. 6 in: Renal and Electrolyte Disorders. 2nd. Ed. 1980. Little, Brown and Company, Boston.
- 7.- Smith L. R., Thier S. O. Hormonal Regulation of Calcium Metabolism. Chap. VIII in: Pathophysiology. The Biological Principles of Disease. 2nd. Ed. 1985. W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- 8.- Stewart A. F. "Therapy of malignancy-associated hypercalcemia: 1983." American Journal of Medicine 74:481-489, 1983.