

## ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL CALCIO

*Dra. Ángela María Benjumea Salgado. Especialista en Medicina Interna y Geriátrica. Docente Universidad de Caldas*

*Dra. Cindy Paola Parra Santacruz. Residente Medicina interna-Geriátrica Universidad de Caldas*

### **CALCIO**

El calcio es un catión divalente que participa en múltiples procesos, es el tercer ión más abundante en el organismo y corresponde al 2% del peso corporal. El 98% del calcio se encuentra en los huesos, el restante en dientes, tejidos blandos y sólo un 0,1% en el plasma y líquido extravascular. El calcio participa en funciones que incluyen la regulación del potencial de acción en músculo cardíaco, liso y esquelético, participa como segundo mensajero de diversos procesos celulares, procesos enzimáticos, como cofactor, entre otros.

El calcio dietario no es 100% biodisponible, otro punto a considerar son las pérdidas intestinales y renales. Es así como a nivel dietario se consideran ingestas como macronutriente entre los 600-1000mg/día.

En condiciones normales de los 1500 miligramos ingeridos diariamente 1300 se eliminan en las heces y 200 miligramos son absorbidos, los mismos que son posteriormente eliminados por los riñones. La absorción intestinal de calcio ocurre en dos formas: pasiva paracelular a lo largo de todo el intestino, y activa transcelular en el duodeno a través de canales selectivos de calcio (TRPV5 y TRPV6). Una vez en el interior del enterocito el calcio se une a la proteína citosólica fijadora de calcio calbindina, y es transportado activamente fuera de la célula por la Ca-ATPasa y la proteína contra transportadora Na-Ca. La vitamina D activa (calcitriol) aumenta en un 40% la absorción de calcio intestinal, al estimular la síntesis de calbindina D y expresión de canales de calcio. Otras hormonas como estrógenos, prolactina y hormona del crecimiento (GH) también estimulan su absorción.

A nivel renal 70% del calcio filtrado se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal, 20% Transcelular por canales de calcio (TRPV5/6) y 80% paracelular. 20% de la reabsorción ocurre en el asa de Henle, y principalmente paracelular gracias al lumen positivo generado por la reabsorción de anión cloro, y el potasio quien retrógradamente a retornado a la luz tubular, de ahí que los diuréticos de asa al inhibir la reabsorción de iones a este nivel reducen la absorción de calcio. El receptor sensible al calcio (CaSR) se encuentra en la membrana basolateral de este segmento tubular, y dependiendo de los niveles sérico de calcio puede modificar su absorción tubular.

En el túbulo contorneado distal se reabsorbe el 8-9% del calcio filtrado, por ruta solo Transcelular, y gracias a canales selectivos de calcio (TRPV5/6) en la membrana luminal, y la bomba calcio ATPasa y proteína contra transportadora Na-Ca en la membrana basolateral. La paratohormona estimula la reabsorción de calcio a este nivel, al regular la apertura de los canales sensibles al calcio, efecto semejante al del generado por el calcitriol (vitamina D activa) y la calcitonina. Las tiazidas inhiben la proteína cotransportadora Na-Cl en la membrana luminal de la célula tubular, lo cual da lugar a disminución del contenido de Na intracelular, estimulándose la proteína contra transportadora Ca-Na en la membrana basolateral con disminución del Ca intracelular, factor que estimularía su reabsorción tubular.

Los niveles de calcio sérico o calcemia son regulados por diferentes factores para mantenerlos en valores con un rango estrecho (calcio serico total 8,5 a 10,5 mg/dL o calcio ionizado 1,12-1,32 mmol/L ó 4,8 a 5,5 mg/dl). Para su regulación intervienen la hormona paratiroidea (PTH), vitamina D y calcitonina. La PTH aumenta la reabsorción de calcio en el hueso (a través de un aumento de la actividad osteoclástica) y en riñón (a nivel tubular), pero también aumenta la síntesis tubular proximal de vitamina D activa. La vitamina D aumenta la absorción de calcio en intestino, riñones y en hueso. Tanto la PTH como la vitamina D tienen feed-back negativo con el aumento de la calcemia.

Se estima que entre el 40- 45% del calcio sérico total circula unido a proteínas principalmente albúmina, por lo cual en estados de alteración en los niveles séricos de proteínas se debe ajustar sus niveles séricos para obtener los valores reales.

A continuación se exponen aspectos relevantes de diagnóstico y manejo de la hipo e hipercalcemia.

### **HIPOCALCEMIA**

La hipocalcemia se define como la concentración plasmática de calcio total inferior a 8,5 mg/dl (calcio corregido por albúmina) o calcio iónico inferior a 4,75 mg/dl. En general la hipocalcemia supone una alteración en los mecanismos reguladores de PTH y 1,25-dihidroxicolecalciferol.

#### **Manifestaciones Clínicas**

Los síntomas suelen aparecer con niveles inferiores a 2,5 mg/dl (0,63 mmol/l), equivalente a una calcemia inferior a 7,5 mg/dl. Las manifestaciones clínicas incluyen tetania (espasmos carpopedales, laringoespasma), en casos más severos crisis convulsivas, a nivel neuromuscular se describen temblores, hiperreflexia, parestesias, calambres, contracturas musculares). Dentro de las manifestaciones clínicas se describen el signo de Chvostek (contractura de la musculatura facial al percutir el nervio facial por delante del conducto auditivo externo), puede estar presente en el 25% de las hipocalcemia crónicas y el signo de Trousseau (espasmo del carpo después de producir isquemia del antebrazo, comprimiendo la circulación con el manguito del esfigmomanómetro), este último presente en el 94% de los pacientes con hipocalcemia. Otras manifestaciones clínicas a nivel crónico incluyen alteraciones oftalmológicas (cataratas subcapsulares, edema de papila), a nivel cutáneo (piel seca, fragilidad ungueal), dentales, cardiovasculares (intervalo QT alargado, insuficiencia cardíaca), neurológicas (pseudotumor cerebral, alteraciones en memoria, psicosis) y gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea).

#### **Diagnóstico**

Dentro del diagnóstico de hipocalcemia se recomienda en primer lugar evaluar los niveles de albúmina sérica (especialmente en los pacientes que no presentan tetania). El descenso de la calcemia total puede ser simplemente el reflejo de la reducción de la concentración de proteínas séricas (pseudohipocalcemia). En estados de hipoalbuminemia (malnutrición, hepatopatías, enteropatía perdedora de proteínas y síndrome nefrótico) se debe ajustar los valores del calcio sérico total aplicando la fórmula:

- Calcio corregido= calcio medido + 0,8 (albumina normal (4))-albumina del paciente).

De esta manera se obtiene el valor real del calcio. Otra alternativa es optar por medir el calcio ionizado, el cual no se afecta por los niveles de albumina serica.

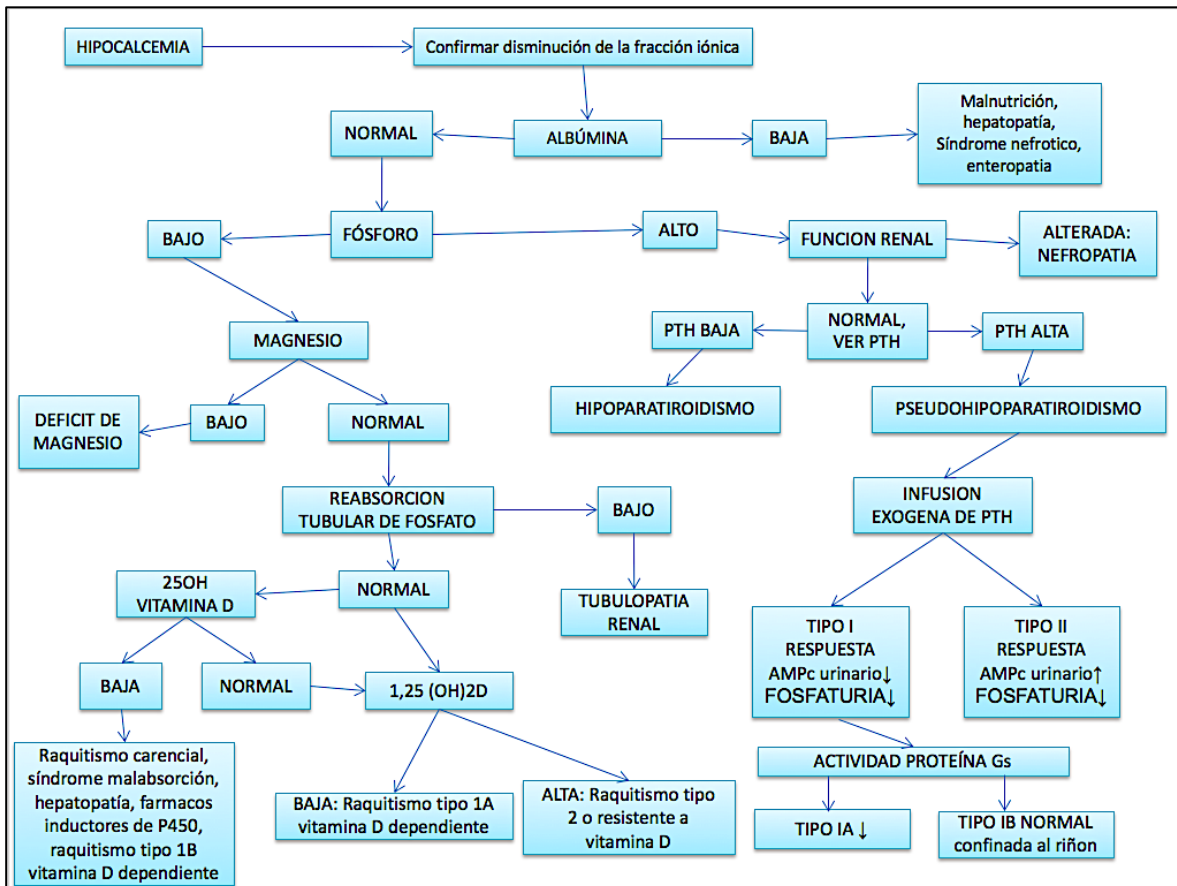
En estados de normoalbuminemia luego debemos continuar por evaluar los niveles de fósforo sérico. Si se detectan altos se procederá a determinar la función renal para establecer si el paciente cursa con insuficiencia renal. Si los azoados se reportan normales solicitar PTH, la cual si esta baja llevara al diagnostico de hipoparatiroidismo (calcio bajo, con niveles de fósforo normal o elevados), pero si se reporta alta sugerira pseudohipoparatiroidismo (resistencia a la acción de la PTH), a comprobarse este último mediante pruebas funcionales.

En presencia de hipofosfatemia, se deberá descartar estados de hipomagnesemia susceptibles de corrección. Si las concentraciones plasmáticas de fósforo son bajas o normales y magnesio normales, evaluar la reabsorción tubular de fosfatos. Alta eliminacion urinaria de fosfatos sugiere la existencia de tubulopatía. Cuando el fósforo urinario es normal o bajo se puede sospechar déficit en aporte dietario de calcio, fósforo o alteraciones a diversos niveles en la vitamina D (Ver esquema 1). Estas ultimas dan lugar a hipocalcemia con hipofosfatemia y valores reactivos altos de PTH, y comprenden deficit nutricional por baja toma, malabsorcion intestinal, baja exposicion solar, disminucion de 25 hidroxilacion hepatica, disminucion en la 1 hidroxilacion renal, incremento en la degradacion a metabolitos inactivos, y disminucion en su acción periférica (dando lugar a raquitismo en niños y osteomalacia en adultos). Los niveles sericos bajos de fosforo en esta situacion son el resultado de su disminucion en la absorcion intestinal, y la accion fosfaturica generada por la PTH.

En pacientes con fosforo sérico normal o bajo tambien se recomienda valorar la excrecion del calcio en orina de 24 horas. Cifras mayores a 200 mg son sugestivas de hipocalcemia hipercalciurica, patologia generada por mutacion de ganancia de función del CaSR (activante), lo que da lugar a incremento de la sensibilidad de las células paratiroides y tubulos renales a niveles séricos normales de calcio. Se caracteriza por hipocalcemia, hipercalciuria y niveles séricos de PTH normales o bajos.

Deficit nutricional es causa importante de deficit de vitamina D en paises desarrollados con baja exposicion solar. En esos paises la vitamina D se obtiene del consumo de pescado, y alimentos enriquecidos en vitamina D (leche, cereales). Tambien puede ocurrir por baja absorcion intestinal por enfermedades que afectan principalmente el intestino delgado (enfermedad celiaca). Sin embargo la baja exposicion solar es la causa mas importante, lo cual es mas notorio posterior a los meses de invierno.

Esquema 1



Evaluación de Raquitismos: la medición de las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D (calcidiol) y 1,25 (OH)D2 (calcitriol) son esenciales en este punto. En el raquitismo carencial los niveles de 25(OH)D están disminuidos. En el raquitismo tipo 1B vitamina D dependiente hay mutación y pérdida de función del gen CYP2R1 responsable de la codificación de la 25 hidroxilasa hepática para la vitamina D, y los niveles de calcidiol y calcitriol son bajos (su tratamiento es con vitamina D activa (Calcitriol)). En el raquitismo vitamina D dependiente los niveles séricos de calcidiol son normales. En el tipo 1A vitamina D dependiente (por mutación inactivante del gen CYP27B1 que codifica la enzima 1- $\alpha$ -hidroxilasa renal) los niveles de 1,25(OH)D2 están disminuidos mientras que en el tipo 2 también conocido como raquitismo resistente a vitamina D los defectos genéticos afectan el gen que codifica el receptor de la vitamina D, el cual no es sensible a la misma, y los niveles séricos de 1,25(OH)D2 están aumentados.

Diversos fármacos pueden producir hipocalcemia al inducir enzimas hepáticas del citocromo P450 (CYP24A1), metabolizando el calcidiol a metabolitos inactivos. Se incluye en este grupo anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamazepina, oxacarbazepina), isoniacida, teofilina y rifampicina.

OTRAS CAUSAS SON:

Aumento en la redistribucion corporal: hiperfosfatemias severas: favorecen la precipitacion de calcio en huesos y tejidos extraoseos. Se reporta en destruccion celular importante, rabdomiolisis, enfermedades linfoproliferativas, administracion de enemas.

Pancreatitis: se precipita el calcio en áreas de necrosis

Cirugias gastricas, bypass gastrico pueden dar lugar a malabsorcion gastrointestinal de vitamina D. Tambien ocurre ello en la fibrosis quistica.

Postparatiroidectomias y denosumab (sindrome del hueso hambriento).

Alcoholismo cronico, hipocalcemia del neonato, farmacos: citrato en transfusion de sangre,.

Sindrome nefrotico: el calcidiol circula unido a la proteinas fijadora de vitamina D, la cual se puede filtrar en esta patologia, generandose hipocalcemia e hipofosfatemia.

Resumiendo dentro de las consideraciones diagnósticas a tener en cuenta como causas de hipocalcemia encontramos las siguientes:

PTH baja (hipoparatiroidismo)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desordenes genéticos: Desarrollo anormal de la glándula paratiroides, Síntesis anormal de PTH, Mutaciones activadoras del receptor sensor de calcio (hipocalcemia autosómica dominante o hipoparatiroidismo aislado esporádico).</li> <li>• Postquirúrgico (tiroidectomía, paratiroidectomía, disección radical del cuello)</li> <li>• Autoinmune: Síndrome poliglandular autoinmune (asociado con candidiasis mucocutánea crónica e insuficiencia suprarrenal primaria), Hipoparatiroidismo aislado debido a la activación de anticuerpos contra el receptor sensor de calcio</li> <li>• Infiltración de la glándula paratiroides (granulomatoso, sobrecarga de hierro, metástasis)</li> <li>• Destrucción inducida por la radiación glándulas paratiroides</li> <li>• Síndrome del hueso hambriento (posparatiroidectomía)</li> <li>• Infección por VIH</li> </ul>
PTH ALTA (HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN RESPUESTA A HIPOCALCEMIA)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia o resistencia a la vitamina D: Causas múltiples</li> <li>• Resistencia a la PTH: Mutación sin sentido en PTH, Pseudohipoparatiroidismo, Hipomagnesemia</li> <li>• Enfermedad renal</li> <li>• Pérdida de calcio de la circulación: Hiperfosfatemia, Lisis tumoral, Pancreatitis aguda, Metástasis osteoblásticas, Alcalosis respiratoria aguda, Sepsis o enfermedad aguda grave.</li> </ul>
MEDICAMENTOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de la resorción ósea (bisfosfonatos, calcitonina, denosumab), especialmente en la deficiencia de vitamina D</li> <li>• Cinacalcet</li> <li>• Quelantes de calcio (EDTA, citrato, fosfato)</li> <li>• Foscarinet (debido a la formación de complejos intravasculares con calcio)</li> <li>• Fenitoína (debido a la conversión de vitamina D en metabolitos inactivos)</li> <li>• Envenenamiento por flúor</li> </ul>
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL MAGNESIO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La hipomagnesemia puede reducir la secreción de PTH o causar resistencia a la PTH y, por lo tanto, se asocia con niveles de PTH normales, bajos o altos.</li> </ul>

*Adaptado de: Thakker RV. Hipocalcemia: patogénesis, diagnóstico diferencial y manejo. En: Primer sobre las enfermedades metabólicas óseas y los trastornos del metabolismo mineral, sexta edición, American Society of Bone and Mineral Research 2006; 35: 213.*

## **TRATAMIENTO**

En pacientes con síntomas agudos se recomienda dar tratamiento con infusión endovenosa de gluconato de calcio, bolo de 1 a 2 g de gluconato de calcio diluidos en 50 mL de dextrosa al 5% a pasar en 10 a 20 minutos, con monitorización clínica y electrocardiográfica. Esta dosis elevará los niveles de calcio durante dos a tres horas, por lo cual según el caso se deberá considerar dejar infusión lenta de gluconato de calcio, la mayoría de los pacientes requieren infusiones de 0,5-1,5 mg/kg/hora.

En el paciente crítico los niveles de calcio ionizado deben ser medidos frecuentemente, inicialmente cada hora a dos horas, con el objetivo de mantener niveles de calcio en el límite inferior de normalidad y luego cada cuatro a seis horas.

Es necesario reponer el magnesio en los casos de hipomagnesemia y corregir la hiperfosfatemia o hipofosfatemia si existe. En caso de hipocalcemia en enfermos con insuficiencia renal aguda debido a rabdomiólisis es necesario ser cauto en la corrección de la hipocalcemia, ya que el calcio administrado se deposita en el tejido muscular, con el riesgo de hipercalcemia debido a la movilización del calcio posterior.

En casos de hipocalcemia crónica debe intentarse incrementar los niveles de calcio a cifras que estén en el límite inferior de normalidad, para prevenir la hipercalciuria y el peligro de nefrolitiasis y nefrocalcinosis. Se recomiendan formas orales, se puede tratar inicialmente con 1500 a 2000 mg de calcio elemental administrados diariamente como carbonato de calcio o citrato de calcio.

Los pacientes con hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo pueden ser tratados inicialmente con suplementos orales de calcio. En pacientes con hipoparatiroidismo severo, se puede requerir tratamiento con vitamina D activa a dosis de 0.5-2 mcg de calcitriol. Los diuréticos tiazídicos se pueden usar para disminuir o prevenir la hipercalciuria causada por la terapia con calcio y vitamina D. La hiperfosfatemia se puede manejar disminuyendo el aporte de fósforo de la dieta y usando quelantes de fósforo.

La hormona paratiroidea humana recombinante (rhPTH, Natpara) está indicada como un complemento del calcio y la vitamina D para controlar la hipocalcemia en pacientes con hipoparatiroidismo, con dosis de 50 microgramos una vez al día en forma de inyección subcutánea, se puede considerar una dosis inicial de 25 microgramos si el calcio sérico previo a la administración es  $>2,25$  mmol/l. Se recomienda medir el calcio sérico corregido por albúmina entre 8-12 horas después de la administración. La dosis puede ajustarse en incrementos de 25 microgramos aproximadamente cada 2 a 4 semanas, hasta una dosis diaria máxima de 100 microgramos.

## **HIPERCALCEMIA**

Se define como la presencia calcio sérico superiores a 10,5mg/dl, se clasifica en leve (10,5-12), moderada (12-14) y severa (mayor de 14). Suele ser asintomática por debajo de 12 mg/dl, y sintomática por encima de 14 mg/dl.

**Manifestaciones clínicas:** se destacan gastrointestinal (estreñimiento, anorexia, náuseas y vómitos, pirosis, pancreatitis) a nivel renal (poliuria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis), a nivel osteomuscular (hipotonía, astenia, artralgias, osteopenia, osteítis fibrosa quística), cardiovasculares (hipertensión arterial, palpitaciones).

## DIAGNÓSTICO

Cerca de la mitad de las hipercalcemias son “falsas hipercalcemias”, por extracción sanguínea en condiciones no ideales (postpandriales, torniquetes prolongados) o por hiperalbuminemia que condiciona “pseudohipercalcemia”, por lo cual ante todo paciente con hipercalcemia debemos en primer lugar ajustar la calcemia a la albumina sérica aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Calcio sérico total corregido} = ((4 - \text{albúmina medida}) \times 0.8) + \text{calcio sérico medido}$$

El equilibrio ácido base también influye en los niveles de calcemia. En estados de acidosis metabólica pueden existir niveles falsamente elevados de calcio, lo contrario ocurre en estados de alcalosis metabólica.

Las hipercalcemias reales se clasifican de acuerdo con su factor desencadenante o relacionado, el cual puede ser: PTH, vitamina D, malignidad, medicamentos, trastornos endocrinos y otros varios. Dentro del proceso diagnóstico y tras confirmar la hipercalcemia, se procede a la determinación de los niveles de PTH. El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (HPP) generalmente se establece con mediciones de PTH elevado en el contexto de hipercalcemia asintomática, el fósforo sérico suele ser bajo (por disminución de la reabsorción tubular proximal de fosfato), pero se pueden encontrar valores normales, especialmente si existe insuficiencia renal. Otras alteraciones que se observan en HPP incluyen incremento en la fosfatasa alcalina, aumento de los niveles de 1,25-dihidroxitamina D, y en la excreción urinaria de AMPc.

Los niveles de PTH en formas primarias de hiperparatiroidismo suelen estar muy elevados por encima del valor de normalidad, en cáncer de paratiroides e hiperparatiroidismo secundario asociado con la insuficiencia renal, el grado de elevación en la PTH tiende a ser modesto, a menudo en el rango de dos veces el límite superior de lo normal. Valores de PTH muy altos en pacientes con enfermedad renal crónica, y refractarios a terapia con calcio, vitamina D y calcimiméticos están a favor de hiperparatiroidismo terciario.

Para los pacientes con hipercalcemia y PTH que solo están mínimamente elevados o inadecuadamente normales, el calcio en orina de 24 horas ayuda a esclarecer el diagnóstico. Aproximadamente el 40 por ciento de los pacientes con hiperparatiroidismo son hipercalcúricos, otros tienen valores normales de calciuria.

En pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPP) el calcio en orina de 24 horas se encuentra elevado (mayor de 250 mgs en mujeres, 300 en hombres), pero cuando sus valores se reportan entre 100 a 250 mgs se puede presentar HPP asociado a déficit de vitamina D o hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF). La corrección del déficit de vitamina D, con posterior elevación en los niveles de calcio urinario a valores mayores de 250 mg habla a favor del HPP. En el caso de sospecha de paciente portador de mutaciones en el gen que codifica el receptor-sensible al calcio (mutación inactivante de función del CaSR), se encuentran concentraciones plasmáticas de PTH

inapropiadamente elevadas para la calcemia. Se conocen dos desordenes: 1. HHH por mutacion parcial de la funcion del receptor, e hipercalcemia leve, y 2. hiperparatiroidismo primario severo neonatal por mutacion severa de funcion, e hipercalcemia en valores muy altos. Lo anterior se explica por que la mutacion inactivamente del receptor afecta las celulas principales de la glandula paratiroides, impidiendole sentir los niveles sericos de calcio, y limitar la produccion y secrecion de paratohormona. A nivel tubular renal la mutacion del receptor no limita la absorcion de calcio.

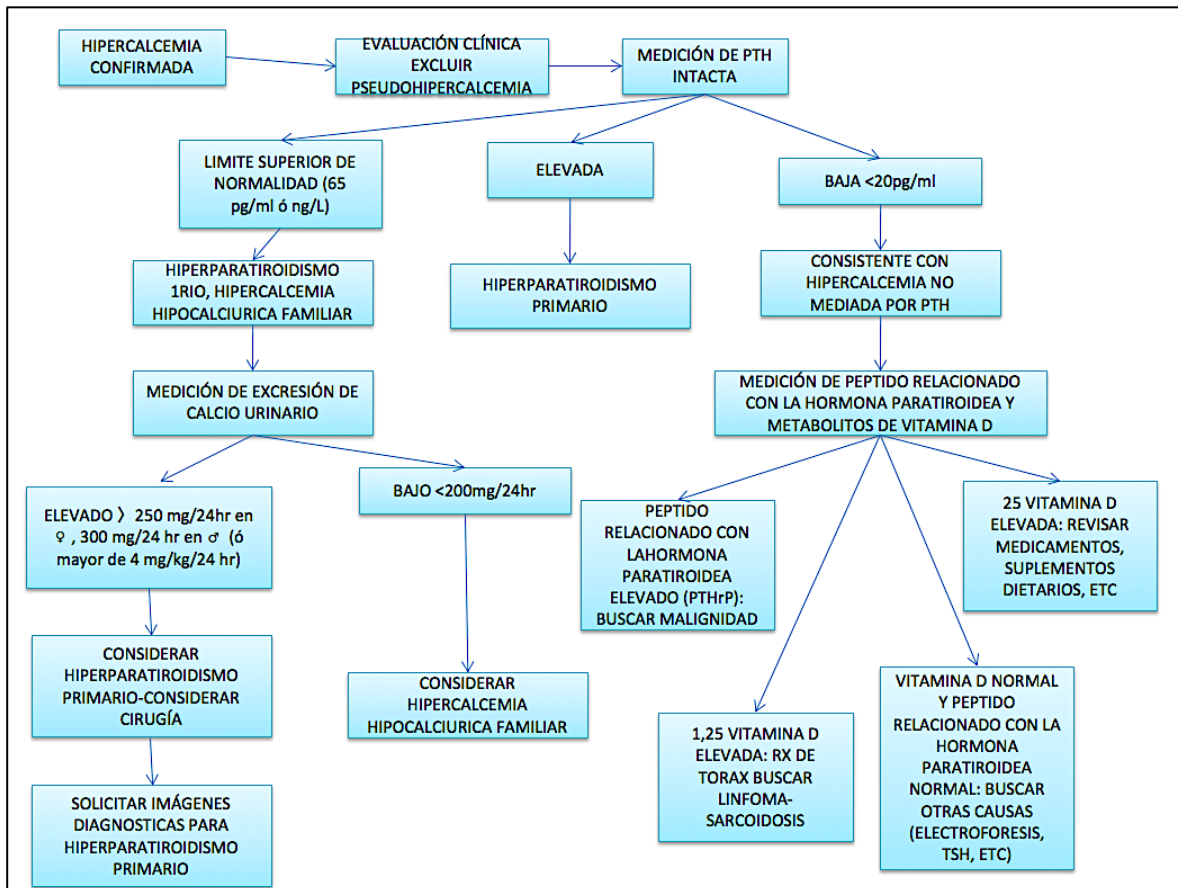
Si los valores de PTH son bajos o normales, pero el calcio se encuentra alto con valores de fosforo bajo, y hay sospecha de neoplasia, ante la posibilidad de hipercalcemia de origen tumoral, se recomienda determinar la proteina relacionada con la PTH (PTHrP),.

Si los valores de PTH son bajos, y la hipercalcemia se acompaña de hiperfosfatemia el siguiente paso es determinar los niveles sericos de vitamina D (tanto 25(OH)D como 1,25(OH)D<sub>2</sub>). En la intoxicacion por vitamina D los niveles de 25(OH)D se encuentran elevados, pero si son normales, y los elevados son los de 1,25(OH)D<sub>2</sub> se debe sospechar la presencia de linfoma o enfermedades granulomatosas (tipo sarcoidosis y tuberculosis) las cuales generan 1 alfa hidroxilasa, y favorecen la produccion de calcitriol. Este ultimo favorece la estimulacion en la absorcion intestinal de calcio y fosforo. La 1,25-OH vitamina D es normalmente degradada a metabolitos inactivos perifericamente por la CYP24A1 (24 hidroxilasa). Mutaciones inactivadoras de la CYP24A1 causan hipercalcemia mediada por vitamina D, que se exacerba con el embarazo, particularmente despues del parto, aunque se identificaron por primera vez como causantes de hipercalcemia infantil idiopática. (Ver Esquema 2).

Otros estudios en casos especificos se realizaran con base en la sospecha diagnostica de: Intoxicacion por vitamina A, consumo de diureticos tiazidicos, hipertiroidismo, electroforesis de proteinas en sangre, e inmunofijacion de cadenas ligeras si se sospecha paraproteinemia, y toma inapropiada de dosis altas de calcio en presencia de insuficiencia renal (sindrome lacteo alcalino).

Esquema 2





Resumiendo dentro de las consideraciones diagnósticas a tener en cuenta como causas de hipercalcemia encontramos las siguientes:

MEDIADAS POR PARATIROIDES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperparatiroidismo primario (esporádico)</li> <li>• Variantes heredadas: Síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN), Hiperparatiroidismo familiar aislado, Síndrome de hiperparatiroidismo-tumor de mandíbula</li> <li>• Hipercalcemia hipocalciúrica familiar</li> <li>• Hiperparatiroidismo terciario (insuficiencia renal)</li> </ul>
NO MEDIADO POR PARATIROIDES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercalcemia de malignidad: Aumento del calcitriol (activación de la 1-alfa-hidroxilasa extrarrenal), Metástasis óseas osteolíticas y citocinas locales, etc</li> <li>• Intoxicación por vitamina D</li> <li>• Trastornos granulomatosos crónicos: Aumento del calcitriol (activación de la 1-alfa-hidroxilasa extrarrenal)</li> </ul>
MEDICAMENTOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diuréticos tiazídicos</li> <li>• Litio</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teriparatide</li> <li>• Abaloparatide</li> <li>• Exceso de vitamina A</li> <li>• Toxicidad de teofilina</li> </ul>
<b>DIVERSOS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertiroidismo</li> <li>• Acromegalia</li> <li>• Feocromocitoma</li> <li>• Insuficiencia suprarrenal</li> <li>• Inmovilización</li> <li>• Nutrición parenteral</li> <li>• Síndrome de lacteo-alkalino.</li> </ul>

*Adaptado de: Khairallah W, Fawaz A, Brown EM, et al. Hipercalcemia y diabetes insípida en un paciente previamente tratado con litio. Nat Clin Pract Nephrol 2007; 3: 397*

### IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

A nivel imagenológico los hallazgos asociados a hipercalcemia en el contexto de hiperparatiroidismo incluyen la presencia de erosiones subperiósticas en falanges, quistes, osteítis fibrosa y reabsorción de la lámina dura de los alvéolos dentarios. Se pueden encontrar lesiones de aspecto ganulado a nivel craneal (en “sal y pimienta”). Igualmente se puede observar desmineralización ósea generalizada, fracturas patológicas y deformidades esqueléticas.

En caso de sospecha de hiperplasia o adenoma paratiroideo el estudio imagenológico incluye la gammagrafía de paratiroides con <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, ecografía de glándula paratiroides y tomografía computarizada (TC). En presencia de una concordancia entre la gammagrafía y la ecografía, el valor predictivo positivo para la correcta localización lateral de un adenoma paratiroideo puede llegar al 97%.

### TRATAMIENTO

Los pacientes con hipercalcemia asintomáticos o con síntomas leves (con calcio sérico > o igual a 14 mg/dL) o con síntomas de hipercalcemia requieren hidratación con solución salina a una tasa de 200 a 300 mL/hora la que se debe ajustar para mantener una diuresis entre 100 y 150 mL/hora. No se recomienda de rutina los diuréticos del ASA, pero se puede considerar cuando se requiere prevenir sobrecarga hídrica. Otra opción es inhibir la resorción ósea con calcitonina de salmón. Se recomienda utilizar una dosis inicial de cuatro unidades internacionales/kg, intramuscular o subcutánea cada 12 horas. La dosis se puede titular hasta 6-8 unidades internacionales/kg cada seis horas, se debe considerar el riesgo de desarrollo de taquifilaxia.

Los bifosfonatos también inhiben la resorción ósea, y por su disponibilidad se destacan el pamidronato y el ácido zolendroico. El zolendronato se puede infundir en 15 minutos, pero con niveles de creatinina > 3 mg/dl o Tasa de filtración glomerular < a 30 ml/min se desaconseja su uso. Sus principales efectos adversos son la nefrotoxicidad y la osteonecrosis mandibular y síntomas pseudogripales tras administración.

La prednisona en dosis de 20 a 40 mg/día usualmente reduce las concentraciones de calcio sérico entre dos y cinco días, por disminución de la producción de calcitriol por las células mononucleares.

Los calcimiméticos como el cinacalcet y etelcalcetide son una excelente opción mientras se opera el paciente. La dosis recomendada de cinacalcet para adultos es de 30 mg una vez al día. La dosis de cinacalcet debe ajustarse cada 2 a 4 semanas no superando la dosis máxima de 180 mg una vez al día para lograr una concentración de hormona paratiroidea (PTH) de 150 – 300 pg / ml. Debe determinarse el calcio sérico regularmente durante la titulación de la dosis, y durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o al ajuste de su dosis. Una vez establecida la dosis de mantenimiento, el calcio sérico debe determinarse, aproximadamente, cada mes.

Para la administración de etelcalcetide, la dosis inicial recomendada de 5 mg, administrados mediante inyección en bolo 3 veces por semana. El calcio sérico corregido se debe situar en el límite inferior del intervalo de normalidad o por encima de este antes de la administración de la primera dosis. La PTH se debe medir a las 4 semanas después del inicio o del ajuste de la dosis y aproximadamente cada 1–3 meses durante el mantenimiento. Si la PTH es inferior a 100 pg/ml (10,6 pmol/l), se debe reducir la dosis o interrumpir temporalmente la administración. Si después de la reducción de la dosis la PTH no retorna a valores > 100 pg/ml, se debe suspender la administración. La hemodiálisis se reserva como última instancia para pacientes con hipercalcemia.

### **Bibliografía Recomendada**

1. Róman A, Osorio MI, Latorre G, Gutierrez J, Builes CA. Hipoparatiroidismo primario asociado a convulsiones. *Acta Med Colomb* 2013; 38: 186-192
2. E.L. Monis, M. Mannstadt. Hypoparathyroidism – disease update and emerging treatments. *Annales d'Endocrinologie* 76 (2015) 84–88
3. Hannan F ,M y Takker RV. Parathyroid and related disorders. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-804182-6.00034-4>
4. Lodh M y Mu Khopadhyay R. Primary hypoparathyroidism mis diagnosed as epilepsy - a case report. *Laboratory Services, The Mission Hospital ImonKalyanSarani, Sec 2C, Bidhannagar, Durgapur. 2018*
5. Jiménez CR, Iglesias SG, Sánchez R. Hiperparatiroidismo primario e hipoparatiroidismos. *Medicine*. 2012;11(16):951-60
6. Bindu M y Harinarayana CV. Hypoparathyroidism: A rare treatable cause of epilepsy – report of two cases. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 786–788.
7. Whyte M. Autoimmune Hypoparathyroidism. *The Parathyroids, Third Edition* <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-397166-1.00052-7>
8. Cating-Cabral M T y Clarke BL. Epidemiology of Hypoparathyroidism. *The Parathyroids, Third Edition*. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-397166-1.00049-7>

9. Gemma M, G Della Pepa & M Brandi (2017) Drug safety evaluation of parathyroid hormone for hypocalcemia in patients with hypoparathyroidism, *Expert Opinion on Drug Safety*, 16:5, 617-625, DOI: 10.1080/14740338.2017.1311322.
10. S Modi, M Tripathi, S Saha y R Goswami. Seizures in patients with idiopathic hypoparathyroidism: effect of antiepileptic drug withdrawal on recurrence of seizures and serum calcium control. *European Journal of Endocrinology* (2014) 170, 777–783.
11. A Misra, A Aggarwal, O Singh, et al. Effect of Carbamazepine Therapy on Vitamin D and Parathormone in Epileptic Children. *PediatrNeurol*2010;43:320-324.
12. M Liu, Jiu-Wei Li, Xiu-YuShi, et al. Epileptic seizure, as the first symptom of hypoparathyroidism in children, does not require antiepileptic drugs. *Childs Nerv Syst* (2017) 33:297–305.
13. M C Astor et al. Hypomagnesemia and functional hypoparathyroidism due to novel mutations in the Mg-channel TRPM6. *Endocrine Connections*(2015) 4, 215–222.
14. N.E. Cusano et al. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 29 (2015) 47e55
15. European Medicines Agency, 2017. Natpara. 23 February 2017.
16. NEPHROLOGY SECRETS, THIRD EDITION / [edited by] Edgar V. Lerma, Allen R. Nissenson. ISBN: 978-1-4160-3362-2 Copyright © 2012 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.
17. Fundamentals of Renal Pathology Second Edition. Author: Agnes B. Fogo, Co-Authors: Arthur H. Cohen, Robert B. Colvin, J. Charles Jennette, Charles E. Alpers. ISBN 978-3-642-39080-7 (eBook) Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
18. Critical care nephology, Bruce A Molitoris. ISBN 1 901346 66 8, © 2005 Remedica.
19. Schrier's diseases of the kidney. – 9th ed. / edited by Thomas M. Coffman. 2013
20. Hipercalcemia e hipocalcemia Dra. Claudia Milena Gómez Giraldo Médica Internista. Endocrinóloga. Hospital Universitario San Ignacio y Organización Sanitas Internacional. Miembro Asociado de la Asociación Colombiana de Endocrinología. Bogotá. Sociedad Colombiana de Endocrinología
21. NUEVO-GONZÁLEZ JA. HIPERCALCEMIA COMO URGENCIA MÉDICA. REEMO. 2009;18(3):51-
23. Yeste D, Carrascosa A. Patología del metabolismo del calcio. *Protoc diagn ter* 2011;1:177-92
24. *Kidney Int Rep* (2019) 4, 888–892; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.02.018>

