Capítulo 60

INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DEL METABOLISMO CALCIO-FÓSFORO

M.ª de la O Domínguez López
Esther Martínez Almazán
Cristina Muñoz Romero
Araceli Álvarez Martín
José Augusto García Navarro

Introducción

Los trastornos del metabolismo calcio-fósforo en el anciano son relativamente frecuentes. El anciano, en el contexto del envejecimiento normal y patológico, presenta una serie de peculiaridades que hacen que sea más vulnerable que el paciente más joven a desarrollar alteraciones del mismo. Además, en la actualidad, su detección ha aumentado de forma considerable por la realización sistemática de analíticas que incluyen rutinariamente estos parámetros.

Regulación del metabolismo calcio-fósforo. Modificaciones con la edad (tablas 1, 2)

En el metabolismo de calcio-fósforo, el objetivo es mantener los niveles séricos dentro de parámetros

Tabla 1. Regulación del metabolismo calcio-fósforo

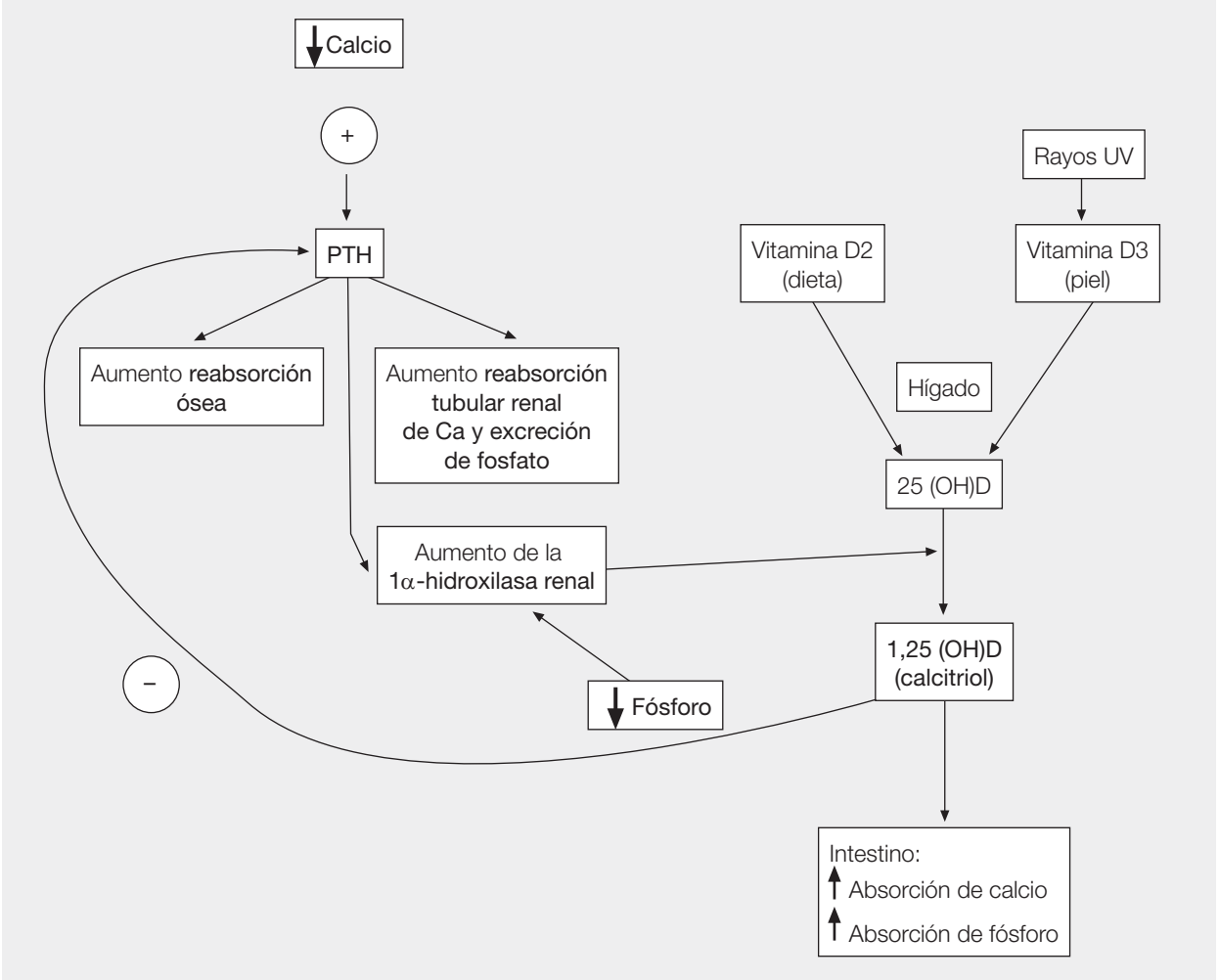

Tabla 2. Alteraciones de metabolismo Ca-P con la edad

- < Eficiencia de absorción intestinal de calcio.
- Menor eficencia de sínteis cutánea de colecalciterol:
- Tendencia a déficit de vitamina D.
  1. Menor exposición solar en anciano enfermo e institucionalizado.
  2. Menor eficencia de formación cutánea de vitamina D3.
  3. Disminución de hidroxilación hepática asociada a patología:
     - Enfermedad hepática.
     - Menor producción de colecalciferol.
     - Molabsorción de vitaminas liposolubles.
     - Dieta baja en vitamina D.
     - Aumento de la degradación hepática de vitamina D (fenitoína, fenobarbital).
  4. Disminución de hidroxilación renal paralela al descenso en función renal.
  5. Resistencia a la acción intestinal de 1,25 (OH)D.
- Incremento de PTH 2.º a los previos.
- Tendencia a balances negativos de Ca en hueso.

normales. Se producen, para ello, intercambios de calcio entre el líquido extracelular, el hueso, el intestino y el riñón regulados por la acción de la parathormona, la vitamina D y la calcitonina (1).

Calcio (Ca)

Más del 98% del Ca del organismo se encuentra en el hueso, donde actúa como soporte mecánico y como reservorio endógeno. El 1% del Ca óseo es intercambiable con el líquido extracelular, para mantener un equilibrio estable del mismo. El Ca del líquido extracelular, que supone el 1% del Ca total, se encuentra en varias formas: como iones libres (forma activa), iones unidos a proteínas plasmáticas (predominantemente la albúmina) y formando complejos (fosfato, sulfato) (2).

Los valores normales de Ca plasmático total en el adulto sano son de 8,8 a 10,4 mg/dl. Si hay una hipoproteinemia, fenómeno frecuente en el anciano enfermo, las determinaciones del Ca plasmático total mostrarán una falsa hipocalcemia. Por ello, será preciso aplicar un factor de corrección, sumando 0,8 mg/dl a la calcemia obtenida por cada 1g/dl de disminución de la albúmina sérica por debajo de 4.

En circunstancias normales, el Ca medio ingerido oscila entre 1,5 y 0,6 g/24 horas en función de si se toman o no suplementos de Ca oral. La absorción intestinal de Ca es pobre (< 50%) y disminuye en el anciano (3). La eliminación se realiza en orina, sudor y heces. Las pérdidas renales apenas varían, aunque oscile mucho la cantidad ingerida.

En casos de balances negativos de Ca, con pérdidas mayores que el Ca absorbido a nivel intestinal, la calcemia se mantendrá en rangos normales a expensas de la reabsorción de Ca óseo. Si esta situación se mantiene de forma crónica conducirá al desarrollo de osteoporosis (3). El anciano es especialmente proclive a sufrir esta situación por la reducción de absorción intestinal de Ca que presenta.

Fósforo (P)

La localización más importante de P es el hueso, donde encontramos el 80-85%. El resto se distribuye entre el líquido extracelular y tejidos blandos. Interviene en multitud de procesos metabólicos, como el almacenamiento de energía; actúa como intermediario celular y en el transporte de membrana, y es constituyente del ADN y ARN (2).

La concentración plasmática normal en el adulto es de 2,5 a 4,5 mg/dl. Se mantiene en este rango gracias a los procesos de absorción intestinal, reabsorción tubular renal e intercambios a nivel intra-extracelular y óseo. Cuando la concentración en plasma se altera, suele ser como consecuencia de algún proceso patológico.

La dieta aporta entre 800-1.400 mg de P diarios, de los cuales un 60-70% se absorbe en intestino delgado por difusión pasiva y una pequeña parte por difusión activa mediada por la 1,25 (OH)-vitamina D (1,25 [OH]D) (4). Dado el alto porcentaje de absorción pasiva, la determinación del P en sangre se debe realizar en ayunas (3).

El riñón es el principal órgano implicado en la regulación de los niveles de P. Más del 80% del P filtrado en el glomérulo se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal por transporte pasivo ligado a la reabsorción de sodio. Una pequeña parte lo hace en el túbulo distal. La excreción renal de P suele ser equivalente a la cantidad aportada con la dieta (4).

Los niveles de P disminuyen tras una dieta rica en carbohidratos (que aumenta la utilización celular de P) y con el incremento del pH sérico. Las mujeres posmenopáusicas tienen niveles circulantes mayores que las mujeres más jóvenes.

Hormonas implicadas

a) *Parathormona (PTH)*

Se trata de un péptido de 84 aminoácidos sintetizado en las glándulas paratiroides. Tiene un papel pre-

dominante en el mantenimiento del Ca sérico dentro de la normalidad. Esta función la realiza a través de diferentes mecanismos (2):

- Estimulando la reabsorción ósea realizada por los osteoclastos para incrementar la liberación de Ca y P.
- Favoreciendo la transformación de la 25 (OH)D en su metabolito activo 1,25 (OH)D por medio de la estimulación de la actividad de la 1α-hidroxilasa renal.
- Aumentando la reabsorción tubular renal de Ca y de la excreción de fosfato.

Es la variación en los niveles de Ca sérico la que actúa controlando los niveles de PTH. Los receptores de Ca de las células de las glándulas paratiroides desencadenan las modificaciones adecuadas en la PTH: un descenso de la calcemia producirá una liberación de la misma, y, por el contrario, un aumento en la calcemia inhibe su producción.

El P y la 1,25 (OH)D también son reguladores de la PTH: la hiperfosfatemia aumenta su síntesis y la hipofosfatemia la disminuye; la 1,25 (OH)D disminuye su síntesis y secreción (2).

b) *Vitamina D (5)*

Proviene de dos fuentes esenciales en el ser humano. La más importante es la que se produce por síntesis, en la piel, desde el 7-dihidrocolesterol. En ella, por acción de los rayos ultravioleta, se convierte en previtamina D_3. Ésta, lentamente, se transformará en vitamina D_3 o colecalciferol. En menor cuantía podemos obtener vitamina D_3 de la dieta, contenida de forma natural en algunos alimentos (pescados grasos, huevos...). De forma artificial, como suplementos incluidos en productos alimentarios, encontramos el ergocalciferol o vitamina D_2, segunda fuente de vitamina D para nuestro organismo.

Las vitaminas D_2 y D_3 tienen vías metabólicas similares, con una primera hidroxilación hepática para formar la 25 (OH)D y una segunda renal que da lugar al metabolito activo de la misma: la 1,25 (OH)D (calcitriol). La hidroxilación renal se estimula por la PTH y es suprimida por el fosfato.

La 1,25 (OH)D estimula la absorción de Ca o P en el intestino mediante su unión con el receptor de la vitamina D. Este mismo receptor también está presente en hueso, músculo, páncreas y pituitaria.

El metabolismo de la vitamina D sufre pocos cambios en el anciano sano respecto al individuo joven, aunque las enfermedades crónicas sí lo modifican, dando lugar a una común situación de déficit de vitamina D (6) (tabla 2). Conviene destacar que, aunque la formación de vitamina D_3 en la piel es mucho menos eficiente en el anciano que en el joven, sigue siendo lo suficientemente efectiva como para que una exposición solar de cabeza y brazos, sin proteger, durante 10 minutos, tres veces a la semana, sea eficaz para prevenir el déficit de vitamina D (5).

El descenso de los niveles de vitamina D en el anciano dará lugar a un incremento secundario de la PTH destinado a mantener la calcemia en rango normal a costa de una mayor reabsorción ósea. La disminución del receptor de vitamina D en paratiroides también podría conllevar un aumento de la PTH con la edad. De hecho, un incremento de PTH se reconoce actualmente como una característica del envejecimiento (6).

c) *Calcitonina*

Es una proteína producida por las células C parafoliculares de la glándula tiroides. Se secreta en respuesta a incrementos en los niveles de Ca. Produce un descenso en la reabsorción ósea por acción directa sobre los osteoclastos. Su principal acción es el mantenimiento de la calcemia en rango normal tras la ingesta. No parece que tenga un papel significativo en el control del Ca de forma crónica (1).

Órganos implicados

a) *Hueso*

Actúa como reservorio de Ca. Del hueso se reabsorben aproximadamente 200-600 mg/24 horas (1). En el anciano hay una tendencia a mantener un balance de Ca entre reabsorción-formación ósea de 0 a – 30 mg/día. Este pequeño balance negativo mantenido durante años tendrá como consecuencia la aparición de osteoporosis.

b) Intestino

Los niveles de Ca se regulan a través de la absorción en intestino delgado (15-40% del calcio ingerido). La 1,25 (OH)D regula la absorción activa de calcio, de tal forma que al aumentar se incrementa ésta. En el anciano hay un descenso en el porcentaje de Ca oral absorbido por disminución de la 1,25 (OH)D y sus receptores. También se empobrece la capacidad de incrementar la eficiencia de absorción de Ca como respuesta a una menor ingesta del mismo. Por ello, en el anciano es más probable que aportes escasos de Ca produzcan un balance negativo del mismo (1).

c) *Riñón*

En el riñón se filtran 6-10 g de Ca diario (2), de los cuales se absorbe aproximadamente un 90% en túbulo proximal, ligado a la absorción de sodio. En el túbu-

lo distal, la absorción de Ca se regula por la PTH en respuesta rápida a los niveles de calcemia.

Aunque la tasa de filtrado glomerular disminuye con la edad, no hay evidencia de que esto repercuta en la calcemia (1).

Trastornos en los niveles de calcio: hipercalcemia

Se produce cuando el Ca que llega al líquido extracelular desde tracto digestivo y hueso supera las salidas hacia intestino, hueso y riñón.

Clínica (7)

Depende de los niveles de Ca y de la velocidad de instauración de la hipercalcemia.

La mayoría de los enfermos se mantienen relativamente asintomáticos, especialmente aquellos en los que la etiología es un hiperparatiroidismo primario (suele cursar con hipercalcemias leves y crónicas).

Hipercalcemias más graves (> 12 mg/dl) pueden producir síntomas neurológicos, gastrointestinales y renales (8, 3). Los síntomas neurológicos oscilan desde somnolencia hasta estupor y coma, debilidad y depresión. Los síntomas gastrointestinales más frecuentes son estreñimiento, anorexia, náuseas y vómitos. A nivel renal, la hipercalciuria induce una diabetes insípida nefrogénica, que dará lugar a poliuria y depleción de volumen extracelular con reducción del filtrado glomerular (9). Puede también producir nefrolitiasis y nefrocalcinosis. Por otra parte, el acortamiento del QT y arritmias cardíacas son los síntomas cardiovasculares más frecuentes (3).

Etiología. Diagnóstico diferencial (tablas 3, 4, 5)

Las causas de hipercalcemia en el anciano son múltiples (tabla 3), aunque el 90% tienen como etiología subyacente el hiperparatiroidismo primario y/o una neoplasia; por ello, serán los procesos descritos con más detalle.

Hiperparatiroidismo primario (HPT 1.º)

El HPT 1.º es un trastorno del metabolismo Ca-P debido a un aumento en la secreción de PTH. Causa el 50-60% de las hipercalcemias (7).

Se trata de una entidad clínica diagnosticada con mucha más frecuencia a partir de los años setenta por la realización rutinaria de determinaciones de Ca sérico que ha hecho que se produzca una detección precoz y en fases asintomáticas (hasta un 80% en el momento del diagnóstico) (8).

En la mayoría de enfermos es un trastorno de aparición esporádica, aunque en casi el 10% de los casos

Tabla 3. Causas más frecuentes de hipercalcemia en el anciano

- Hipercalcemia relacionada con la glándula paratiroides:
  - *a)* HPT 1.º.
  - *b)* HPT 3.º.
  - *c)* Otros: Litio.
- Hipercalcemia de procesos malignos.
- Hipercalcemia relacionada con vitamina D:
  - *a)* Intoxicación por vitamina D.
  - *b)* Enfermedades granulomatosas.
- Hipercalcemia por recambio óseo elevado:
  - a) Inmovilidad.
  - *b)* Hipertiroidismo.
- Hipercalcemia por fármacos:
  - *a)* Litio.
  - *b)* Vitamina A.
  - *c)* Tiazidas.
- Hipercalcemia en insuficiencia renal:
  - *a)* HPT 3.º.
  - *b)* Rabdomiolisis.

Tabla 4. Clasificación etiológica de hipercalcemia respecto a los valores de PTH

Hipercalcemia con PTH alta o inapropiadamente normal:

- HPT 1.º.
- HPT 3.º.
- Fármacos: litio.
- Tumores productores de PTH ectópica.

Hipercalcemia con PTH baja:

- Hipercalcemia tumoral mediada por PTH-rP (carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma renal, carcinoma pulmón).
- Hipercalcemia tumoral por metástasis osteolíticas (mama, mieloma, linfoma).
- Hipercalcemia tumoral mediada por 1,25 (OH)D (linfomas).
- Fármacos (tiazidas, sobredosis de vitamina D, sobredosis de vitamina A, síndrome de leche y alcalinos, tamoxifeno).
- Enfermedades granulomatosas (tuberculosis, sarcoidosis, lepra, enfermedad de Wegener).
- Otros: inmovilidad en enfermedad de Paget, recuperación de rabdomiolisis, hipertiroidismo.

Tabla 5. Abordaje dignóstico de la hipercalcemia

- Anamnesis: fármacos (vitamina A y D, litio, tiazidas), historia de neoplasia e insuficiencia renal, síntomas de hipercalcemia agudos/crónicos (menos probable neoplasia en este caso), hipercalcemia asintomática (más frecuente HPT 1.º) /sintomática, inmovilidad, caídas.
- Exploración: datos de repercusión de la hipercalcemia (deshidratación, síndrome confusional), datos de neoplasia u otra patología subyacente.
- Rx tórax: datos de neoplasia, enfermedad granulomatosa.
- Analítica:
  1. PTHi (determinación esencial para orientar la etiología).
  2. Hemograma, proteinograma (mieloma, linfoma).
  3. P sérico.
  4. 25 (OH) vitamina D (intoxicación por vitamina D).
  5. 1,25 (OH) vitamina D.
  6. Calciuria de 24 horas.

puede asociarse a diferentes síndromes hereditarios (NEM-1, NEM-2A, HPT 1.º familiar, HPT 1.º-tumor mandibular). Dentro de los trastornos hereditarios, el HPT 1.º suele aparecer en enfermos jóvenes. Sólo en la NEM-2A (carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, e HPT 1.º), el HPT 1.º puede debutar en torno a la séptima década (10).

El HPT 1.º es más frecuente en la mujer que en el hombre, y la incidencia aumenta con la edad, siendo máxima en la sexta década de vida (11). En el anciano, especialmente aquellos institucionalizados, un déficit de vitamina D concomitante podría impedir la detección del HPT 1.º por contribuir a mantener la calcemia dentro de la normalidad (9).

Etiología: en la mayoría de los casos (80-85%), el problema subyacente es un adenoma esporádico de paratiroides (3, 8, 11). En un 15% hay una hiperplasia de todas las glándulas paratiroideas. Mucho menos frecuente es el carcinoma de las mismas (3, 9, 10). Múltiples defectos genéticos, el uso de radioterapia externa y el uso prolongado de litio se han relacionado con los cambios mencionados en las glándulas paratiroides (8, 10).

Signos y síntomas: aunque la mayoría de los enfermos están asintomáticos en el momento del diagnóstico, cuando el HPT 1.º se hace evidente, lo puede hacer en múltiples órganos. El hueso y los riñones son los afectados principalmente, aunque se detectan cambios metabólicos, cardiovasculares, neuromusculares, digestivos y articulares (3).

- Hueso: la manifestación ósea clásica es la osteítis fibrosa quística, actualmente poco frecuente. Se caracteriza por la aparición de resorción ósea subperióstica de los huesos (falanges, cráneo, articulaciones acromio-claviculares, sacroilíacas, sínfisis del pubis) y quistes óseos ocupados por tejido fibroso o pobremente mineralizado. La osteoporosis (9) y la osteosclerosis son manifestaciones más frecuentes de afectación ósea en el HPT 1.º en la actualidad (12).
- Renal: litiasis renal (20%) (10), nefrocalcinosis.
- Cardiovascular: hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda (8, 13), aterosclerosis coronaria (9), acortamiento del QT, arritmias (3).
- Metabólico: dislipemia, hiperinsulinemia, hiperuricemia.
- Neuromusculares: debilidad en musculatura proximal, atrofia muscular, astenia, depresión, ansiedad, problemas de memoria (8), deterioro cognitivo (9).
- Digestivo: estreñimiento, anorexia, ulcus péptico, pancreatitis (8).
- Articulares: condrocalcinosis, pseudogota.

El HPT 1.º también puede dar lugar a una crisis hipercalcémica aguda. Suele ocurrir en ancianos con hipercalcemia crónica leve en los que actúa otra patología que empeora la hipercalcemia (8).

Diagnóstico. En la actualidad, basta para el diagnóstico con la detección de una hipercalcemia persistente y valores elevados de PTH inmunorreactiva (PTHi) circulante valorados mediante radioinmunoanálisis (14). La PTH puede encontrarse en el límite alto de la normalidad o en cifras inapropiadamente elevadas respecto a la calcemia. Otros datos apoyan el diagnóstico: el P suele estar disminuido (30% de los casos) o normal; hay hipercalciuria en un 40-50% de los casos y elevación de calcitriol en un 40% de los casos. Hay que retirar previamente fármacos que puedan incrementar las cifras de PTH (p. ej., litio). Es poco frecuente que la PTH se produzca de forma ectópica por tumores (8).

Tratamiento. El único tratamiento definitivo del HTP 1.º es a paratiroidectomía, que está indicada en todos los enfermos sintomáticos y aquellos asintomáticos con alguna de estas características adoptadas por consenso de expertos (15):

1. Cifras de calcemia 1 mg/dl, mayores que el límite superior de los valores normales de referencia.
2. Calciuria de 24 horas superior a 400 mg.
3. Reducción del aclaramiento de creatinina más de 30% ajustado según la edad del paciente.

4. Densidad ósea en columna lumbar, cadera o parte distal del radio reducida más de 2,5 desviaciones estándar por debajo del punto más alto de la masa ósea (T-score < –2,5) ajustado para la edad y sexo.
5. Edad inferior a 50 años.
6. Pacientes en los que no se puede asegurar una adecuada monitorización de la enfermedad.

En el anciano, las indicaciones de cirugía son las mismas que en el enfermo más joven. La dificultad reside en establecer hasta qué punto estamos ante un enfermo sintomático, dado que muchas de las manifestaciones del HPT 1.º son patologías prevalentes en el anciano. Además, aunque no se trata de una cirugía muy agresiva, puede suponer una situación de riesgo para el anciano frágil y con pluripatología (9, 13).

Cada vez se intentan técnicas quirúrgicas menos invasivas (paratiroidectomía mínimamente invasiva) (14) con abordajes cervicales unilaterales o incluso vía endoscópica para enfermos con adenoma único (8). Con ello, se consigue disminuir el tamaño de la incisión y el tiempo quirúrgico. Precisan de la realización previa de técnicas de localización glandular (gammagrafía con Tc-99 sestamibi y/o ecografía) (8, 9, 16).

Aquellos pacientes que no son sometidos a cirugía deben mantener un seguimiento clínico cada 6-12 meses con realización de Ca sérico, creatinina, PTH y densitometría (cada 12 meses esta última). Se debe recomendar evitar la deshidratación y la inmovilidad y mantener la ingesta de Ca como máximo de 1.000 mg/día (10).

En caso de enfermos sintomáticos en los que no puede realizarse la cirugía o por fracaso de ésta, se puede intentar realizar un tratamiento médico. Los bifosfonatos actúan inhibiendo la reabsorción ósea. Se ha propuesto su uso tanto para tratar la hipercalcemia aguda como para identificar a aquellos pacientes que se podrían beneficiar de una cirugía (9). La terapia hormonal sustitutiva con estrógenos y progestágenos (10), el Raloxifeno (9) y los calcimiméticos (fármacos que incrementan la sensibilidad del receptor del Ca al Ca extracelular disminuyendo la PTH) son alternativas de tratamiento a valorar cuando no se realiza una paratiroidectomía.

Hipercalcemia tumoral (7, 8)

La hipercalcemia tumoral es la segunda en frecuencia después del HPT 1.º. Cursa con niveles de Ca sérico mayores que el HPT 1.º, es sintomática con mucha más frecuencia, y en la mayoría de casos aparece cuando la neoplasia causante ya es evidente y diseminada (8, 17). Pulmón, mama, tumores hematológicos, cabeza y cuello, riñón y próstata son los tumores que con mayor frecuencia son causa de hipercalcemia (18). Puede aparecer por diferentes mecanismos (3):

1. Hipercalcemia tumoral humoral:
   a) Por secreción de PTH-rP (PTH related protein). Es la más frecuente. La producen el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, adenocarcinoma de pulmón y riñón.
   b) Por secreción ectópica de PTH (excepcional).
   c) Por producción de calcitriol (linfomas).
2. Hipercalcemia tumoral por metástasis óseas osteolíticas mediada por FNT-α e IL-1: mama, mieloma, linfoma.

Cursa con PTH y P sérico disminuidos, hipercalcemia moderada-severa y calciuria de 24 horas aumentada (8). Los niveles de vitamina D estarán disminuidos en la mayoría de los casos, con excepción de aquellos en que la hipercalcemia está mediada por la producción tumoral de 1,25 (OH)D (17) o producción ectópica de PTH (18). La PTH-rP puede detectarse mediante técnicas analíticas adecuadas (7).

3. Otras causas de hipercalcemia:
   a) *Hipercalcemia relacionada con fármacos.* Las tiazidas agravan la hipercalcemia en estados de recambio óseo elevado (3). El tratamiento con litio produce hipercalcemia en un 10% de casos por aumento en la secreción de PTH. La intoxicación por vitamina A también produce aumento de la calcemia y alteraciones óseas que responden a la retirada de la misma y glucocorticoides (8).
   b) *Hipercalcemia relacionada con vitamina D.* Puede deberse a dos mecanismos (3):
      — Síntesis de 1,25 (OH)D aumentada (sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas).
      — Intoxicación por vitamina D (colecalciferol). Se produce con ingesta de más de 50.000-100.000 UI/día de vitamina D. Se debe a un aumento de síntesis de 25 (OH)D y 1,25 (OH)D por aumento del sustrato disponible. Ambas pueden actuar incrementando la absorción de Ca intestinal. Se diagnostica al detectar valores elevados de 25 (OH)D. Puede persistir semanas por la vida media elevada de la vitamina D.
   c) *Hipercalcemia con recambio óseo elevado.* En el adulto, la inmovilidad puede producir hipercalcemia cuando ya se padece algún proceso con recambio óseo elevado (p. ej., enfermedad de Paget) (3). El hipertiroidismo también puede producirla en un 10-20% de los casos debido a un efecto directo de las hormonas tiroideas en la resorción ósea (8).

d) *Hipercalcemia en insuficiencia renal.* El enfermo con insuficiencia renal terminal tiende a presentar niveles de Ca disminuidos por déficit de producción de 1,25 (OH)D e hiperfosfatemia. Esto dará lugar a un estímulo mantenido de crecimiento de las glándulas paratiroides. Esta situación de HPT 2.º puede acabar en una secreción autónoma de PTH que cursa con hipercalcemia (hiperparatiroidismo terciario) (3, 8, 10). También puede aparecer hipercalcemia en la fase de resolución de una insuficiencia renal desencadenada por rabdomiolisis, por movilización del calcio de músculo y tejidos blandos (7).

Tratamiento de la hipercalcemia

La intensidad de tratamiento depende de la severidad de la hipercalcemia y de lo sintomática que sea (7). Incluye diferentes aspectos:

1. *Medidas generales:* están orientadas a recuperar la hidratación (pérdida por la poliuria y los vómitos) y la eliminación renal de calcio. El primer paso será siempre hidratar con suero fisiológico para reponer el volumen extracelular y después añadir diuréticos. En hipercalcemias graves (> 14 mg/dl) (8), estas medidas pueden ser insuficientes, necesitando añadir medidas ajustadas al mecanismo fisiopatológico de aparición de la hipercalcemia.
2. *Ajustado al mecanismo fisiopatológico que desencadena la hipercalcemia* (3):
   a) Aumento de la reabsorción ósea (hipercalcemia tumoral, inmovilidad). Dar fármacos que inhiben la reabsorción ósea:
      — Bifosfonatos (pamidronato, clodronato, zoledronato) intravenosos (8). Inicio de acción en 24-48 horas. Efecto mantenido en dos-cuatro semanas.
      — Calcitonina. Menos potente pero con inicio de acción más rápido que hace que sea útil como coadyuvante en el tratamiento de la hipercalcemia muy grave. Produce taquifilaxia rápida.
      — Corticoides. Útiles gracias a sus efectos antitumorales en ciertas neoplasias que producen metástasis osteolíticas: linfoma, mieloma, leucemia, mama (p. ej., prednisona 40-200 mg/día repartidos en varias tomas) (3).

   b) Aumento de la absorción intestinal de Ca (p. ej.: hipercalcemia mediada por vitamina D):
      — Disminuir la exposición solar.
      — Restringir calcio de la dieta.
      — Glucocorticoides.

   c) Excreción insuficiente de Ca por riñón (p. ej., la deshidratación (3) por sí misma puede aumentar la hipercalcemia en enfermos con patologías que la desencadenan, porque dificulta la eliminación renal de Ca): con la hidratación se podrá disminuir la calcemia en 1 mg/dl por favorecer la eliminación renal al aumentar el filtrado glomerular (8). La diálisis puede ser precisa en hipercalcemias graves en insuficiencia renal terminal o con componente de insuficiencia cardíaca sin respuesta a tratamiento médico.
3. *Tratamiento etiológico.* Se debe aplicar siempre que sea posible, porque será el tratamiento definitivo de la hipercalcemia (p. ej., tratamiento antitumoral en neoplasias, tratamiento del hipertiroidismo o del HPT 1.º, retirada de fármacos hipercalcemiantes).

Trastornos en los niveles de calcio: hipocalcemia

La hipocalcemia ocurre cuando las pérdidas renales de Ca del líquido extracelular son mayores que los reemplazos realizados desde hueso e intestino (7). Siempre hay que descartar que no estemos ante una falsa hipocalcemia atribuible a una hipoalbuminemia, especialmente frecuente en el anciano frágil y enfermo.

Clínica

Los síntomas tendrán correlación con la severidad y rapidez de descenso del Ca sérico (7, 19). La hipocalcemia de reciente instauración produce síntomas con más frecuencia (19). Otros factores, como el pH, la hipomagnesemia, hipocaliemia e hiponatremia concomitantes o la administración de medicación sedante, también pueden influir en las manifestaciones clínicas (19). Los síntomas pueden manifestarse esencialmente en los sistemas neuromuscular y cardiovascular (7):

— *Síntomas neuromusculares.* Los síntomas más precoces son las parestesias en la región perioral, manos y pies. En la medida que la hipocalcemia se hace más severa aparecen otros datos de irritabilidad neuromuscular, como calambres, hiperreflexia y espasmos musculares. Los signos de Chvosteck y Trousseau muestran la existencia de tetania latente. El signo de Chvosteck, presente también en ocasiones de normocalcemia (2), es una contracción facial que se desencadena mediante pequeños golpecitos en el nervio facial por debajo del arco cigomático con la boca ligeramente abierta (19). El signo de Trousseau se

induce por la oclusión de la arteria braquial con un esfigmomanómetro inflado con una presión mayor que la sistólica durante tres minutos. Dará lugar a la flexión de la muñeca y de las articulaciones metacarpofalángicas con los dedos hiperextendidos (mano de comadrón) (2, 19). Otros datos de irritabilidad neuromuscular pueden ser laringoespasmo y crisis epilépticas (19). Pueden aparecer también síntomas neuropsiquiátricos: irritabilidad, depresión, síntomas psicóticos (2). En hipocalcemia crónica pueden aparecer papiledema (19), parkinsonismo y calcificación de los ganglios basales (2).

— *Síntomas cardiovasculares.* Puede producir arritmias, bradicardia, hipotensión y deterioro en la contractilidad cardíaca (19). Alargamiento del QT y ST y anomalías en la onda T son alteraciones electrocardiográficas que pueden causar la hipocalcemia y que pueden progresar a fibrilación ventricular o bloqueos (7).
— *Otras manifestaciones.* Cataratas subcapsulares, piel seca, pelo áspero y uñas frágiles son manifestaciones de hipocalcemia crónica (19).

Etiología (tabla 6)

Podemos diferenciar dos grupos en función de los niveles de PTHi:

Tabla 6. Causas de hipocalcemia en el anciano

Hipocalcemia con PTHi disminuida:
- Hipoparatiroidismo posquirúrgico (tiroidectomía total, cirugía de carcinoma de laringe o esófago, síndrome del hueso hambriento tras resección de adenoma de paratiroides).
- Hipoparatiroidismo infiltrativo (hemocromatosis, sarcoidosis, amiloidosis, metástasis).
- Irradiación y fármacos.
- Déficit intenso de magnesio.

Hipocalcemia con PTHi aumentada:
- Déficit de vitamina D (nutricional, insuficiencia renal crónica).
- Mineralización esquelética acelerada (metástasis osteoblásticas).
- Fármacos (p. ej., bifosfonatos, calcitonina, isoniacida, rifampicina, fenitoína, fenobarbital).
- Procesos agudos (pancreatitis, hiperfosfatemia por nutrición parenteral, preparación para colonoscopia o síndrome de lisis tumoral), sepsis.

Hipocalcemia con PTHi baja

La detección de PTHi baja pone de manifiesto un hipoparatiroidismo, que en el anciano puede tener múltiples etiologías.

El hipoparatiroidismo posquirúrgico es el más frecuente, en relación con cirugías extensas de tiroides, cirugías radicales de cuello por carcinomas laríngeos o esofágicos o paratiroidectomías repetidas (2). A veces se trata de un fenómeno agudo y transitorio debido a traumatismo de las glándulas durante la cirugía que deterioran su irrigación (3, 10). El hipoparatiroidismo transitorio es frecuente después de la cirugía del hiperparatiroidismo, desapareciendo tras un intervalo de tiempo que permite la recuperación del tejido paratiroideo restante (3). También tras la cirugía de un hiperparatiroidismo, en presencia de osteítis fibrosa quística, puede aparecer una hipocalcemia severa por aumento de la formación ósea por los osteoblastos situados en las lesiones óseas previas. Es el llamado síndrome del «hueso hambriento» (2, 9).

Diferentes enfermedades crónicas (sarcoidosis, amiloidosis, metástasis) pueden actuar destruyendo las glándulas paratiroides. Algunos citotóxicos y la administración de I-131 o la radioterapia externa también pueden actuar en el mismo sentido (2, 19).

El magnesio será un parámetro a medir siempre ante una hipocalcemia, porque un déficit intenso del mismo dará lugar a una disminución en la síntesis de PTH y a interferencias en su acción periférica (7, 19). El alcoholismo crónico, la malabsorción intestinal, el uso de diuréticos y la nutrición parenteral son posibles causas de hipomagnesemia. La hipocalcemia secundaria será resistente al tratamiento con Ca y vitamina D si no se administra previamente magnesio (2).

Hipocalcemia con PTHi alta

Se trata de hipocalcemia que se produce con glándulas paratiroides normales que responden compensadoramente aumentando la producción de PTH (2). Se produce un hiperparatiroidismo secundario porque la PTH es ineficaz o porque su acción se ha superado por la severidad del descenso de la calcemia (3).

— En el anciano, la PTH puede ser ineficaz por múltiples causas:
  a) Déficit de vitamina D (ver tabla 2).
  b) Insuficiencia renal crónica. La hiperfosfatemia en la insuficiencia renal produce una menor acción reabsortiva de la PTH sobre el hueso y una menor producción de 1,25 (OH)D por el tejido renal remanente (3).
— Las situaciones en las que se supera la acción de la PTH son aquellas en las que las pérdidas

de calcio del líquido extracelular son tan intensas que la PTH no puede compensarlas. Puede darse por motivos diversos:

a) Velocidad de mineralización ósea superior a la resorción ósea; por ejemplo, metástasis osteoblásticas de próstata y mama. Estos enfermos suelen tener lesiones radiológicas evidentes y elevación de la fosfatasa alcalina (2).
b) Procesos agudos: pancreatitis aguda (por depósito de calcio en zonas de necrosis grasa), hiperfosfatemia aguda (insuficiencia renal aguda, rabdomiolisis, síndrome de lisis tumoral por precipitación de fosfato cálcico en tejidos blandos) (3).
c) Fármacos hipocalcemiantes (bifosfonatos, calcitonina, nitrato de galio, fosfato), focarnet (tratamiento contra el citomegalovirus que da el Ca del líquido extracelular), fenitoína (altera la liberación ósea de Ca y reduce la absorción intestinal del mismo) (19).
d) El síndrome del shock tóxico y el shock séptico también se pueden asociar a hipocalcemia por razones no claras (19).

Diagnóstico diferencial (tabla 7)

La anamnesis y la exploración física son esenciales en la orientación etiológica de la hipocalcemia: antecedentes de cirugía cervical, fármacos consumidos, estado nutricional y datos de malabsorción, antecedentes de neoplasia o insuficiencia renal crónica) (2). La hipocalcemia crónica con mucha frecuencia es atribuible a procesos que cursan con PTH baja o ineficaz (3).

Las determinaciones a valorar son P y Mg séricos, PTHi y niveles de 25 (OH)D y 1,25 (OH)D (2). La combinación de Ca bajo con P alto puede deberse a un hipoparatiroidismo, una insuficiencia renal crónica o destrucción tisular masiva (3). Una calcemia baja con P bajo sugiere un problema en la vitamina D (3) o déficit de magnesio (19).

La 25 (OH)D plasmática es la mejor prueba para medir los depósitos de vitamina D (2). Los niveles bajos sugieren un déficit vitamínico, mientras que los niveles descendidos de 1,25 (OH)D sugieren una acción ineficaz de la PTH (insuficiencia renal crónica, déficit muy intenso de vitamina D) (3).

Tabla 7. Abordaje diagnóstico de la hipocalcemia

- Confirmar que es una hipocalcemia verdadera tras corrección con cifras de albúmina sérica.
- Anamnesis y exploración: historia de cirugía de cuello, uso de fármacos, aporte oral de Ca y vitamina D, exposición solar, antecedentes de insuficiencia renal o malabsorción intestinal.
- Analítica:
  1. Ca total e iónico, P y Mg séricos.
  2. PTHi.
  3. 25 (OH)D y 1,25 (OH)D.

Tratamiento de la hipocalcemia

La intensidad de tratamiento depende de la severidad y velocidad de instauración de la hipocalcemia y de la etiología subyacente (2, 7).

El tratamiento consiste en suplementos de Ca y de alguno de los metabolitos de la vitamina D asociados o no a fármacos que aumentan la reabsorción tubular de Ca (tiazidas) (10).

Los principios generales que se pueden aplicar al tratamiento son:

- Determinación y corrección de hipomagnesemia si ésta existiese (reposición oral o intravenosa en función de los síntomas) (2).
- Corregir siempre la hipocalcemia antes de normalizar el pH en casos de acidosis (p. ej., la insuficiencia renal aguda o la sepsis). Al corregir el pH, disminuye el Ca ionizado, empeorando los síntomas de hipocalcemia (7).
- Precaución en la reposición de Ca en enfermos digitalizados (el Ca aumenta la toxicidad de la digoxina) (7).
- En el caso de hipoparatiroidismo, mantener la calcemia en el límite inferior de la normalidad para evitar aumentar la calciuria y, como consecuencia, la nefrocalcinosis y nefrolitiasis (7).
- En el caso de haber hiperfosfatemia concomitante, añadir quelantes del P oral y retrasar la administración de Ca si fuese posible hasta obtener un P < 6 mg/dl (7).
- Hipocalcemias leves asintomáticas (7,5-8,5 mg/dl) y crónicas se pueden tratar con suplementos orales de Ca (250-500 mg de Ca elemental cada seis horas) (2, 7).
- Hipocalcemias más graves o sintomáticas se deben tratar con Ca intravenoso (gluconato cálcico o cloruro cálcico) inicialmente para después pasar a suplementos orales de Ca (1-3 g/día de calcio elemento) y vitamina D (2).
- Hay diferencias en las diferentes formas de administración de la vitamina D:

  a) Vitamina D_3 o colecalciferol. Útil en déficits nutricionales y malabsortivos en dosis de 400 UI/día en problemas nutricionales y 50.000-100.000 UI en malabsorción (7). Tiene una vida media de semanas y, por ello, potencial de toxicidad mayor que el calcitriol (2).

b) Calcitriol (1,25 (OH)D). Útil en problemas metabólicos de la vitamina D (insuficiencia renal, hepática, hipoparatiroidismo). Vida media de una semana por lo que tiene menos riesgo de toxicidad y efecto más rápido que el colecalciferol, aunque es más caro que éste. Dosis de 0,25-1 µg diarios son habitualmente suficientes (7).

Trastornos en los niveles de fósforo: hiperfosfatemia

Es una elevación del fósforo sérico en el adulto por encima de 5 mg/dl (20, 21).

Etiología

Las causas por las que puede desencadenarse son múltiples. En la tabla 8 quedan recogidas las más frecuentes en el anciano. La insuficiencia renal es la causa más frecuente de hiperfosfatemia en la práctica clínica (4) por disminución de la excreción renal de P y movilización de P óseo por el hiperparatiroidismo secundario (21).

Tabla 8. Causas de la hiperfosfatemia en el anciano (4, 20)

Disminución de la excreción renal: — Insuficiencia renal. — Hipoparatiroidismo. — Tratamiento con bifosfonatos. — Insuficiencia suprarrenal. — Acromegalia.
Aumento de la absorción intestinal: — Enemas fosfatados. — Exceso de vitamina D: intoxicación de tratamiento oral o producción endógena (enfermedades granulomatosas).
Aumento del aporte exógeno: — Infusión intravenosa. — Suplementos orales.
Redistribución interna de P: en todas las situaciones de acidosis.
Liberación celular: — Tirotoxicosis. — Destrucción tisular: rabdomiolisis, síndrome de lisis tumoral, hemólisis.
Falsa hiperfosfatemia: — Mieloma múltiple. — Trombocitosis. — Hiperlipidemia.

Clínica

Los síntomas que produce la hiperfosfatemia se deben a la hipocalcemia secundaria a que da lugar y al depósito de calcio en tejidos blandos cuando el producto Ca x P es mayor de 70 (4).

Tratamiento

El tratamiento incluye varios aspectos:

— Corrección de la causa si esto es posible (20).
— Restricción de P de la dieta mediante dietas ligeramente hipoproteicas (4).
— Quelantes del P intestinal: sales de magnesio, aluminio o calcio (4).
— En ausencia de insuficiencia renal, la expansión de volumen con suero salino hipotónico aumenta la depuración renal de P (20).
— La diálisis puede ser precisa en casos de hiperfosfatemia severa e insuficiencia renal (20, 21).

Trastornos en los niveles de fósforo: hipofosfatemia

Es una disminución del P sérico por debajo de 2,5 mg/dl. Supone un problema frecuente en el enfermo hospitalizado, especialmente el que presenta patología más grave (21).

Etiología

Las causas pueden ser múltiples y desencadenan la hipofosfatemia por diferentes mecanismos (4, 20, 21) recogidos en la tabla 9.

Clínica

Las manifestaciones clínicas se dan en múltiples órganos: esqueleto, músculo, aparato respiratorio, sangre y sistema nervioso (4). Aparecen especialmente en ciertas situaciones de riesgo, como pueden ser la nutrición parenteral total sin suplementos de P, glucosa intravenosa como única fuente energética, alcoholismo y deprivación alcohólica (21) y toma crónica de antiácidos quelantes del fósforo (4). La hiperventilación muchas veces es el factor precipitante de la clínica.

Los síntomas suelen aparecer con niveles de P menores de 1,5 mg/dl que desencadenan dos problemas esenciales: un descenso de ATP con alteración del metabolismo energético y de la función celular y un déficit eritrocitario de 2-3 difosfoglicerato que provoca un aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y con ello hipoxia tisular (21). Gran parte de los síntomas dependen de la debilidad muscular aso-

Tabla 9. Causas de hipofosfatemia en el anciano

1. Redistribución interna: el P se desplaza hacia el espacio intracelular o el hueso.
   - — Desplazamiento del P hacia el espacio intracelular. Se produce en aquellas situaciones en que se estimula la glucolisis produciendo un aumento de la captación celular de P:
     - *a)* Alcalosis respiratoria (dolor, ansiedad, sepsis).
     - *b)* Renutrición de enfermos malnutridos.
     - *c)* Administración intravenosa de sueros glucosados.
   - — Desplazamiento del P hacia el hueso: las metástasis osteoblásticas y el «síndrome de hueso hambriento» aumentan los depósitos de P en el hueso.
2. Incremento de la excreción urinaria de P:
   - — Hiperparatiroidismo.
   - — Osteomalacia oncógena: producida por diversos tumores que segregan sustancias que disminuyen la reabsorción tubular de P y disminuyen la producción de 1,25 (OH)D.
   - — Síndrome de Fanconi y otras tubulopatías.
   - — Hiperaldosteronismo.
   - — Expansión de volumen.
   - — Tratamiento mineralocorticoide y glucocorticoide.
   - — Diuréticos.
3. Defecto de aporte oral o de absorción digestiva:
   - — Déficit nutricional: es excepcional por la distribución abundante de P en los alimentos.
   - — Déficit de vitamina D.
   - — Abuso de antiácidos que actúan como quelantes del P en el tracto digestivo.
   - — Vómitos o aspiración gástrica prolongada.
   - — Diarrea crónica, esteatorrea.

ciada a los cambios antes descritos: miopatía proximal, disfagia, íleo intestinal, insuficiencia respiratoria (4), disminución de la contractilidad cardíaca con hipotensión, disminución a las respuestas vasopresoras a las catecolaminas (20). Las manifestaciones iniciales suelen ser náuseas, vómitos, mialgias y debilidad muscular (21). Con niveles de P < 0,8 mg/dl suele haber manifestaciones neurológicas: irritabilidad, letargia, confusión, desorientación, alucinaciones, convulsiones, coma y muerte. A nivel hematologico pueden aparecer hemólisis, disfunción leucocitaria con mayor riesgo de infecciones y disfunción plaquetaria sin diátesis hemorrágica (21). También puede aparecer, como expresión de una hipofosfatemia, una rabdomiolisis en la abstinencia alcohólica aguda y en la renutrición de enfermos desnutridos. En el hueso, el déficit crónico de P causará osteopenia, dolor óseo y un síndrome similar a la osteomalacia (20).

Tratamiento

La detección de la causa de la hipofosfatemia es importante para realizar medidas orientadas al tratamiento de la misma. Para ello, conviene determinar el pH sanguíneo y la fosfaturia.

El tratamiento con soluciones de P intravenoso sólo se ha de realizar en enfermos sintomáticos o con hipofosfatemia aguda grave (< 1 mg/dl) hasta alcanzar los 2 mg/dl (4, 21). Posteriormente se realizarán aportes orales.

Los aportes orales se realizarán como primera medida en caso de hipofosfatemias menos intensas (> 1,5 mg/dl), en dosis de 0,5-4 g diarios divididos en varias dosis (preparados mediante fórmula magistral). Otra alternativa es la toma de leche de vaca, cuyo contenido en P es de 0,9 mg/ml (21).

Bibliografía

1. Baylink DJ, Jennings JC, Mohan S. Calcium and bone homeostasis and changes with aging. En: Hazzard W, Blass J, Ettinger W, Halter J, Ouslander J, editores. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 4.ª ed. Mc Graw-Hill; 1998. p. 1041-56.
2. Cabezas JM. Hipocalcemia. Medicine 2004; 9 (17): 1045-54.
3. Potts JT. Enfermedades de las glándulas paratiroides y otros procesos hipercalcémicos e hipocalcémicos. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martín JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison. 14.ª edición. Principios de Medicina Interna McGraw-Hill Interamericana de España, SAU; 1998. p. 2534-56.
4. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and fhosfhorus. Lancet 1998; 352: 391-6.
5. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hiperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev 2001; 22 (4): 477-501.
6. Heaney RP. Calcium, Parathyroid Function, Bone and Aging. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81 (5): 1697-8.
7. Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. Lancet 1998; 352: 306-11.
8. Cabezas JM. Hipercalcemia Medicine 2004; 9 (17): 1063-9.
9. Sims R, Ubhi Ch, Hosking D. Hyperparathyroidism in the elderly patient. Drugs Aging 2004; 21 (15): 1013-24.
10. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Eng J Med 2000; 343 (25): 1863-75.
11. De Luis DA, Aller R, Romero E. Hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo primario ectópica. Rev Clin Esp 2001; 201 (5): 292-3.

12. Díaz M, Espinoza J. Hiperparatiroidismo primario y afectación ósea. REEMO 2002; 12 (2): 52-4.
13. Conroy S, Moulias S, Wassif WS. Primary hyperparathyroidism in the older person. Age and ageing 2003; 32: 571-8.
14. Ponce JL, Meseguer M, Sebastián C. Avances en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario. Cir Esp 2003; 74 (1): 4-9.
15. Bilezikian JP, Potts JT, El-hajj Fuleihan G, KleereKoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA. Summary Statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st Century. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87 (12): 5353-61.
16. Clark OH. How should patients with primary hyperparathyroidism be treated? J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88 (7): 3011-4.
17. Bower M, Coombes RC. Endocrine and metabolic complications of advanced cancer. En: Doyle D, Hanks G, Macdonald N. Oxford textbook of palliative medicine. 1993. Oxford University Press; p. 447-60.
18. Guise TA, Mundy GR. Cancer and Bone. Endocr Rev 1998; 19 (1): 18-54.
19. Guise TA, Mundy GR. Evaluation of hypocalcemia in children and adults. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80 (5): 1473-8.
20. Knochel JP. Trastornos del metabolismo del fósforo. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martín JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison. 14.ª edición. Principios de Medicina Interna McGraw-Hill Interamericana de España, SAU; 1998. p. 2570-4.
21. Bernabéu I. Hipofosfatemia e hiperfosfatemia: concepto, fisiopatología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento. Medicine 2004; 9 (17): 1063-9.