

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

32

DESÓRDENES DEL CALCIO Y EL FÓSFORO

Capítulo

32

DESÓRDENES DEL CALCIO Y EL FOSFORO

DESÓRDENES DEL CALCIO Y EL FÓSFORO

Dra Angela María Benjumea Salgado
Residente de 4º año de Medicina Interna y Geriatria - U. de Caldas

Dr Edwin Harvey Etayo Ruiz
Residente de 4º año de Medicina Interna y Geriatria - U. de Caldas

Dr César Augusto Restrepo
Médico Internista Nefrólogo - Profesor Asociado - Universidad de Caldas

INTRODUCCIÓN:

Los desordenes del calcio y el fósforo no son infrecuentes en la práctica clínica, en muchos casos no se sospechan y por ende no se diagnostican ya que los signos y síntomas son poco específicos.

El calcio tiene importantes funciones en la economía corporal puesto que sirve como mensajero en las señales intracelulares, participa en la contracción muscular y además interviene en la conducción del estímulo nervioso tanto en el sistema nervioso central como en el periférico.

Por otro lado el fósforo es importante ya que hace parte de los ácidos nucleicos, de los fosfolípidos de membrana, de la fuente principal de energía celular que es el adenosin trifosfato (ATP) y de múltiples proteínas con acción enzimática.

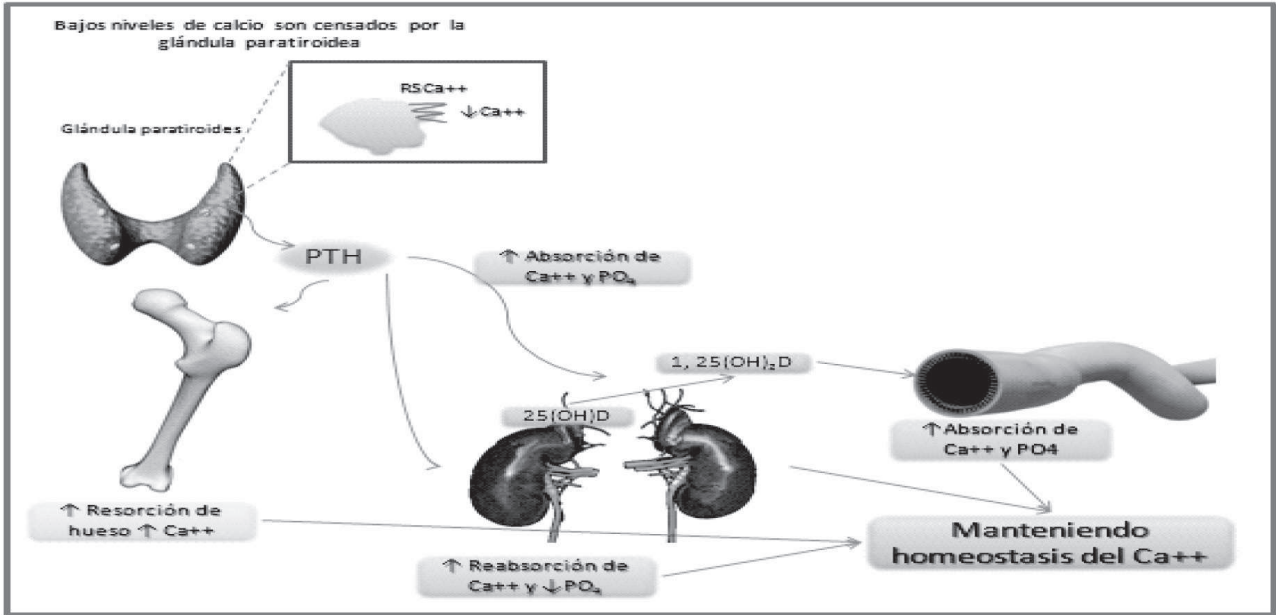
De un adecuado diagnóstico y comprensión de la fisiopatología depende un adecuado tratamiento, prevención y manejo de las patologías subyacentes que pueden deparar una menor morbilidad y mortalidad. Antes de

entrar a detallar los diversos trastornos del calcio y el fósforo es necesario conocer su metabolismo.

HOMEOSTASIS DEL CALCIO:

El mantenimiento de unos adecuados niveles de calcio requieren de una homeostasis compleja. Alrededor del 99% del calcio corporal total se encuentra en fase mineral unido al hueso en forma de pirofosfato cálcico y cristales de hidroxapatita; en el líquido extracelular este catión se encuentra distribuido de la siguiente manera: un 45% se encuentra en forma de calcio ionizado, un 45% está unido a la albúmina y un 10% forma complejos con aniones como bicarbonato, citrato, fosfato y lactato (1, 2, 3).

La normocalcemia depende de los flujos de calcio a nivel intestinal, renal y óseo (Gráfica No. 1). Bajos niveles de calcio sérico son censados por receptores específicos que poseen las células paratiroides y denominados receptores sensibles al calcio, los cuales promueven la síntesis y liberación de hormona paratiroidea (PTH), la cual a nivel óseo estimula la actividad osteoclástica y la reabsorción ósea, en los riñones aumentan la reabsorción de calcio y estimula la síntesis de vitamina D, la que a su vez aumenta la absorción intestinal de calcio lográndose finalmente restaurar los niveles de calcio sérico (2, 3, 4, 5).



Gráfica No. 1. Niveles séricos bajos de calcio son censados por los receptores sensibles al calcio (RS Ca++) produciendo la síntesis y liberación de hormona paratiroidea (PTH) al torrente sanguíneo, ésta estimula la reabsorción ósea, la conversión de 25 hidroxí vitamina D (25(OH)D) a la forma activa 1,25 dihidroxí vitamina D (1,25(OH)2D), además aumenta la reabsorción renal de calcio en el túbulo contorneado proximal e incrementa la excreción de fósforo (PO4); en el intestino la forma activa de la vitamina D, aumentan la absorción de calcio y fósforo, manteniéndose finalmente así la homeostasis del calcio y del fósforo.

Del calcio aportado en la dieta solo el 15 al 20 % es absorbido. En el intestino el calcio tiene un movimiento en dos direcciones: absorción y secreción, y estos dependen del consumo diario de calcio y de los niveles séricos de vitamina D activa (1,25 dihidroxí-vitamina D), los cuales inducen la expresión de receptores sensibles al calcio, además de activar canales selectivos de calcio y dependientes de voltaje (Ca⁺⁺ ATPasa) aumentando así la absorción. Otras hormonas como los estrógenos, la hormona del crecimiento y la prolactina juegan un papel menos importante en la absorción del calcio consumido en la dieta. Todos estos efectos a nivel intestinal también aumentan la absorción de fósforo sérico y por este motivo la hipercalcemia asociada a hipervitaminosis D se acompaña de hiperfosfatemia (3, 4, 6).

Diversos factores disminuyen la absorción diaria de calcio como son el alto contenido de fibra vegetal y grasa en la dieta, consumo de corticosteroides, niveles séricos bajos de estrógenos (importante en la fisiopatología de la osteoporosis primaria) (7), edad avanzada, gastrectomía, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica (por no activación de la vitamina D) y baja relación Calcio/fósforo en los alimentos (3).

Los diversos factores que afectan la excreción y reabsorción del calcio a nivel renal son presentados en el capítulo de fisiología renal.

HIPERCALCEMIA:

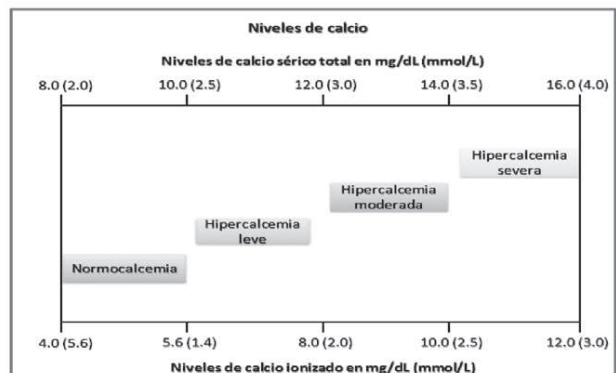
Los valores normales de calcio sérico son:

Calcio total: 8,5 a 10,3 mg/dl (2,0 a 2,5 mmol/L) (6)

Calcio ionizado: 4,5 a 5,6 mg/dl (1,1 a 1,4 mmol/L) (6)

Se considera que existe hipercalcemia cuando sus valores séricos están en rangos superiores al máximo de normalidad.

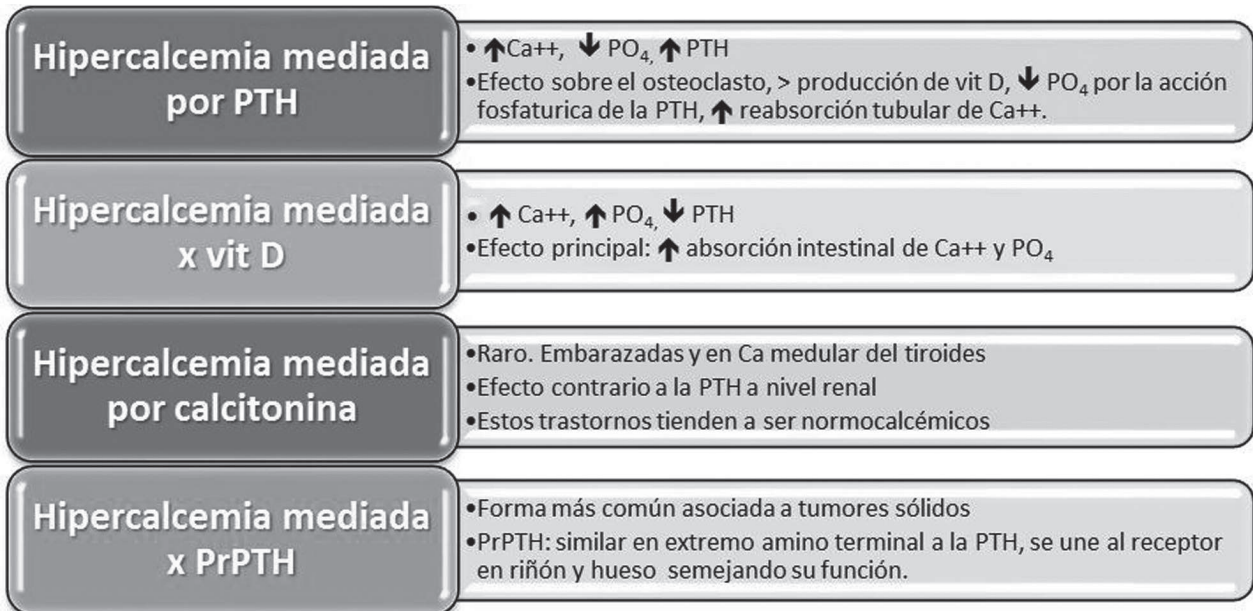
Se clasifica de acuerdo a su severidad como se indica en la grafica No. 2 (2)



Gráfica No. 2 Tomado de: A Practical Approach to Hypercalcemia, (Am Fam pHysonian 2003;67:1959-66. Copyright© 2003 American Academy of Family pHyicians). Modificado por Edwin Etayo MD**

CAUSAS DE HIPERCALCEMIA:

Las causas de hipercalcemia y la explicación fisiopatológica las podemos resumir de acuerdo con la Grafica No 3 y Tabla No1:(2)



CAUSAS ESPECÍFICAS DE HIPERCALCEMIA:

RELACIONADAS CON PTH	RELACIONADAS CON VITAMINA D	ASOCIADAS A MALIGNIDAD
<ol style="list-style-type: none"> HiperPTH 1río <ol style="list-style-type: none"> Esporádico Relacionado a NEM I o II HiperPTH terciario: <ol style="list-style-type: none"> Asociado a ERC Asociado a déficit de Vit D 	<ol style="list-style-type: none"> Intoxicación exógena por Vit D Enfermedades granulomatosas: <ol style="list-style-type: none"> TBC Sarcoidosis Beriliosis 	<ol style="list-style-type: none"> Mediadas por PrPTH: <ol style="list-style-type: none"> Tumores sólidos de pulmón, escamosos de cuello, Ca renal Osteolisis local: <ol style="list-style-type: none"> Mieloma múltiple Cáncer de mama
RELACIONADAS CON MEDICAMENTOS	OTROS DESORDENES ENDOCRINOS	OTROS
<ol style="list-style-type: none"> Diuréticos Tiazídicos Terapia con Litio Síndrome Lácteo-Alcalino (antiácidos) Intoxicación x Vitamina A Toxicidad por teofilina 	<ol style="list-style-type: none"> Hipertiroidismo Insuficiencia adrenal Acromegalia Feocromocitoma 	<ol style="list-style-type: none"> Inmovilización Enfermedad de Paget's Rabdomiolisis Desordenes del receptor sensible al calcio

Tabla No1 Tomado de: A Practical Approach to Hypercalcemia, (Am Fam pHyician 2003;67:1959-66. Copyright© 2003 American Academy of Family pHyicians). Modificado por Edwin Etayo MD**

El hiperparatiroidismo primario y las relacionadas con malignidad son causa del 90% de los casos de hipercalcemia (1, 2, 3, 4, 8, 9).

En el hiperparatiroidismo primario 80% de los casos se asocia a adenoma único funcionante aunque también se puede encontrar hiperplasia paratiroidea difusa y en raros casos carcinoma paratiroideo. La hipercalcemia se

genera por excesiva resorción ósea mediada por osteoclastos, y estimulada por altos niveles de paratohormona.

Hiperparatiroidismo secundario se presenta en la insuficiencia renal crónica, con generación de hiperplasia difusa de glándulas paratiroides. Inicialmente se presenta hiperfosfatemia con hipocalcemia, pero el tratamiento inadecuado del desorden óseo y mineral da lu-

gar a hiperplasia nodular autónoma de las glándulas paratiroides con altos niveles de paratohormona, los que al generar alta resorción ósea producen hipercalcemia. La administración de carbonato de calcio y calcitriol pueden colaborar a su generación (1, 2, 3, 4, 8, 9).

En la hipervitaminosis D iatrogénica o autoinducida se estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo con hipercalcemia e hiperfosfatemia, alteración electrolítica que de no ser manejada adecuadamente puede llevar a falla renal aguda. Causas menos frecuentes de hipervitaminosis D son las enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis) en las que los macrófagos en el interior de los granulomas producen 1 alfa hidroxilasa con formación de cantidades importantes de esta vitamina. (10, 11, 12, 13).

La hipercalcemia de la malignidad puede estar dada por un síndrome paraneoplásico con producción ectópica del péptido relacionado con PTH (prPTH), los tumores más relacionados son el carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinomas de cabeza y cuello y el carcinoma de células renales; en el mieloma múltiple (MM) patológica neoplásica de células plasmáticas la hipercalcemia se genera por activación osteoclástica exagerada mediada por citoquinas (interleuquina 1) y destrucción ósea directa por proliferación clonal de dichas células en la médula ósea. Otras causas de hipercalcemia asociada a malignidad son todos los tumores que generan metástasis óseas (mama y próstata), con inducción de osteólisis local por las células tumorales (2, 14).

Causas raras de hipercalcemia son los desordenes del receptor sensible al calcio que pueden presentarse como: a- hipercalcemia hipocalciúrica familiar, trastorno autosómico dominante en el cual existe mutación inactivante parcial del gen que codifica para el receptor sensible a calcio (RsCa), y quien en condiciones normales a nivel renal tubular distal da lugar a hipercalcemia en presencia de hipercalcemia;

b- hiperparatiroidismo severo neonatal con mutación y pérdida completa de la función del RsCa; y c- hipercalcemia autoinmune hipocalciúrica por presencia de anticuerpos al dominio extracelular del RsCa. La Condrosplasia metafisiaria de Jansen es un trastorno hipercalcémico que cursa con hipofosfatemia y anormal regulación de la proliferación condrocítica, normales o bajos niveles de PTH (resultante de la inhibición en su liberación por la hipercalcemia) como resultado de mutación heterocigota en el receptor de la PTH con activación autónoma del mismo. El síndrome lácteo-alcalino es una variedad de hipercalcemia que se presenta por el consumo exagerado de antiácidos a base de carbonato de calcio (2).

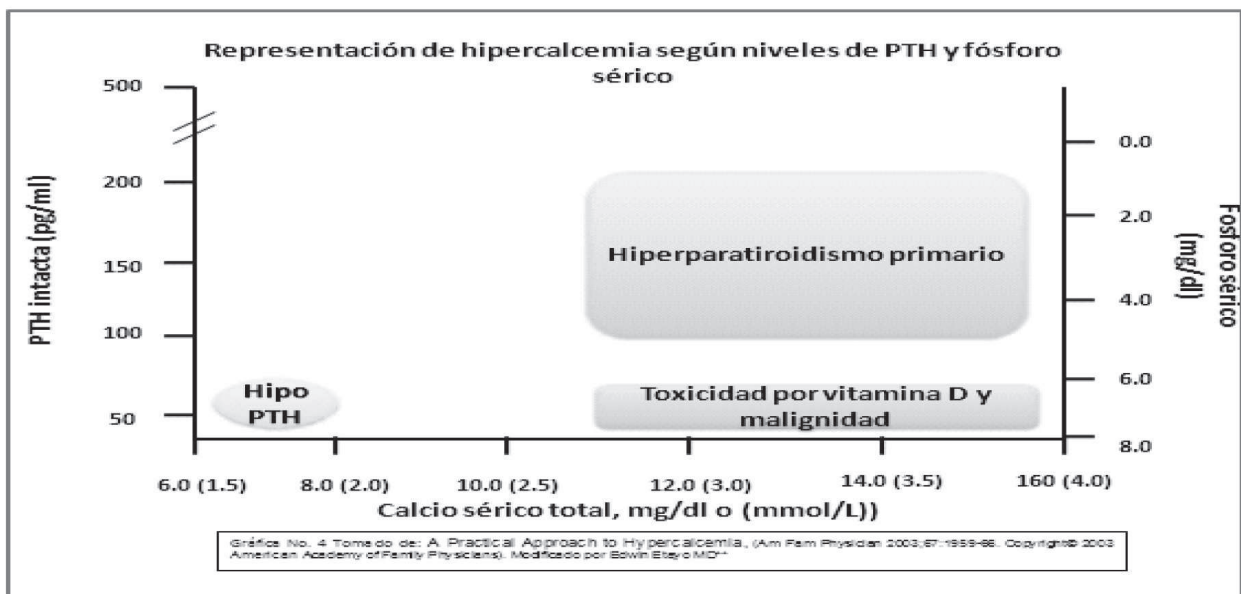
MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Puesto que el calcio es esencial para la función celular normal, la hipercalcemia lleva a hiperpolarización de las membranas celulares, con manifestaciones dependiendo del grado de hipercalcemia. Pacientes con niveles ligeramente elevados de calcio entre 10,5 y 12 mg/dL podrían ser asintomáticos, pero cuando la hipercalcemia es moderada o severa las manifestaciones multisistémicas se hacen evidentes. Las manifestaciones clínicas afectan a los sistemas neuromuscular, gastrointestinal, renal, esquelético y cardiovascular, y son resumidas en la Tabla No2: (1, 2, 3, 6, 15).

De las anteriores podemos decir que las más frecuentes o por lo menos las más evidentes son las manifestaciones neuropsiquiátricas y las gastro intestinales, sin embargo la afectación de otros sistemas se presenta en mayor o menor grado dependiendo del nivel de calcemia. La deshidratación es común y es secundaria a diabetes insípida nefrogénica dada por la inhibición del receptor de hormona antidiurética (ADH) que ejerce directamente el calcio en el túbulo colector. Hipertensión arterial es

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERCALCEMIA	
<p>GASTROINTESTINAL:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Náuseas – emesis 2. Anorexia - ↓ peso 3. Constipación 4. Dolor abdominal 5. Pancreatitis 6. Úlcera péptica 	<p>CARDIOVASCULAR:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipertensión 2. QTc corto 3. Arritmias cardíacas 4. Calcificación vascular
<p>NEURO - PSIQUIÁTRICAS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Falta de concentración 2. Problemas de memoria 3. Confusión, estupor y coma 4. Letargo y fatiga 5. Calcificaciones corneales (bandas corneales) 	<p>OSTEOMUSCULAR:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor óseo 2. Artritis 3. Osteoporosis 4. Debilidad muscular 5. Osteítis fibrosa quística (en hiperparatiroidismo)
<p>NEFROLÓGICAS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nefrolitiasis 2. Nefrocalcinosis 3. Deshidratación 4. Hiperazoemia 5. Diabetes insípida nefrogénica 	<p>OTRAS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prurito 2. Picazón

Tabla No 2 Tomado de: Disorders of calcium, phosphate and magnesium metabolism- Comprehensive clinical nephrology 3rd Edition. MOSBY-ELSEVIER; copyright 2007



causada por contracción de la musculatura lisa vascular y activación del eje renina angiotensina aldosterona con vasoconstricción de la arteriola eferente en el glomérulo y puede llegar a producir hiperazoemia y necrosis tubular aguda (16, 17). Las arritmias cardíacas son poco frecuentes y cuando se presentan se asocian a hipercalcemias severas no diagnosticadas o difícil manejo. Otras manifestaciones como el dolor óseo se asocian con una causa etiológica específica como neoplasias con compromiso de este sistema (mieloma múltiple, metástasis óseas) (2, 14, 15).

DIAGNÓSTICO:

Idealmente se debe de medir el calcio ionizado, pero cuando ello no es posible se debe de recordar que 40-45% del calcio sérico total circula unido a proteínas principalmente albúmina, de ahí que en hiperalbuminemias (deshidratación) y algunas paraproteinemias (mieloma múltiple) se aumenta la fijación al calcio sérico, y puede generarse informes de falsas hipercalcemias (pseudohipercalcemia). Una forma práctica de obtener el valor real del calcio sérico total es corregir su valor de acuerdo con la siguiente fórmula 1: (3, 6)

FORMULA 1

Calcio sérico total corregido = ((4 - albúmina medida) x 0.8) + calcio sérico medido

Los niveles de calcio también dependen del equilibrio ácido base, así es como la acidosis metabólica se acompaña con niveles falsamente aumentados de calcio sérico y viceversa sucede con la alcalosis metabólica.

La determinación de los niveles de fósforo y PTH intacta son necesarios para llegar rápidamente al factor etiológico generador de la hipercalcemia. La Gráfica No4 nos muestra como se pueden agrupar los trastornos generadores de hipercalcemia utilizando estos resultados (2, 5).

TRATAMIENTO:

Esta dirigido al factor causal, pero en general la hipercalcemia sintomática o con valores mayores de 14 mg/dl deben de ser tratada mientras se resuelve su etiología, para ello se interviene promoviendo su excreción urinaria, inhibiendo la resorción ósea, y en casos muy sintomáticos y con valores mayores a 18 mg/dl eliminación transmembrana por hemodiálisis. Una adecuada hidratación con soluciones isotónicas, sería administrando 200 a 300 ml/hora y logrando una diuresis de 150 ml/hora. Entre los diuréticos los de asa son inductores de hipercalcemia, y podrían ser utilizados principalmente en casos de falla cardíaca, sobrecarga volumétrica e insuficiencia renal. Inhibidores de la resorción ósea pueden ser la calcitonina y los bifosfonatos (ibandronato, pamidronato, ácido zoledronico) (1, 2, 3, 5).

HIPOCALCEMIA

Se define hipocalcemia verdadera como niveles de calcio iónico < 2mEq/L o calcio sérico < de 8.5 mg/dL corregido con albúmina (18). El calcio sérico es un pobre predictor de calcio corporal total, pues representa solo 0,1 a 0,2 % del calcio corporal extracelular lo que a su vez representa el 1% de calcio corporal total. El resto del calcio corporal total se encuentra almacenado en el hueso.

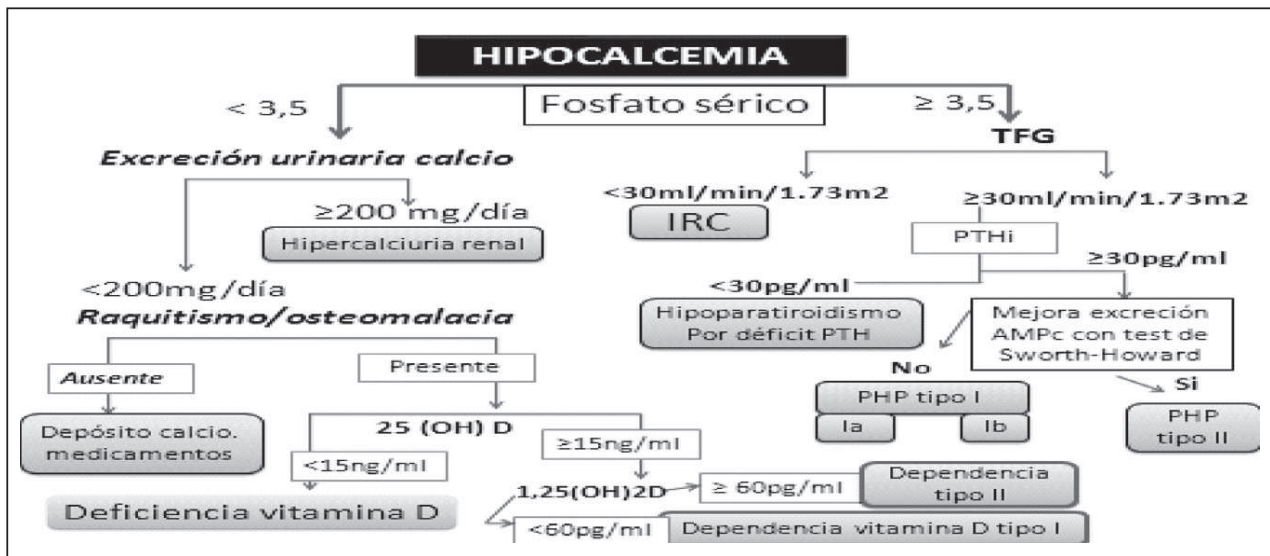
Antes de hacer el diagnóstico de hipocalcemia se debe hacer corrección del calcio total bien sea utilizando la fórmula 1, o adicionando 0.8 mg/dL por cada 1 gramo de albúmina por debajo de 4 gramos/dL y si persiste bajo se debe medir idealmente calcio ionizado para certificar el diagnóstico. La hipoalbuminemia no resulta en hipocalcemia sintomática pues no hay cambios sobre el calcio iónico, mientras que el exceso de citrato, como en las transfusiones sanguíneas múltiples y la alcalosis respiratoria aguda puede generar síntomas verdaderos por cambios en el calcio iónico (1, 18).

CAUSAS DE HIPOCALCEMIA

Las causas de hipocalcemia son múltiples (Tabla No3), pero la determinación de los niveles de fosfato, PTH y en situaciones especiales de vitamina D ayudan al diagnóstico.

Tabla No3. 1. Trastornos relacionados con hormona paratiroidea	
Ausencia de secreción o producción de parathormona (con PTH baja)	Hipoparatiroidismo Congénito, hipoparatiroidismo postquirúrgico, trastornos infiltrativos de glándula paratiroides (hemocromatosis, enfermedad de Wilson, enfermedades granulomatosas, metástasis), hipoparatiroidismo postablación tiroidea con Iodo radioactivo, radioterapia de cuello, infección por VIH, mutación activante de receptor sensible al calcio, Autoinmune (Síndrome Pluriglandular Autoinmune), hipomagnesemia
Resistencia a parathormona (con PTH alta)	Hipomagnesemia, pseudohipoparatiroidismo tipo I y tipo II

2. Trastornos relacionados con vitamina D (con PTH alta)	
Deficiencia de vitamina D	Poca ingesta, baja exposición solar, malabsorción.
Alteración en 25 hidroxilación hepática, o aumento en su degradación	Enfermedad hepática, uso de medicamentos que aceleran la degradación de la 25 hidroxivitamina D: Isoniazida, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, teofilina y rifampicina.
Alteración 1 α hidroxilación	Falla renal crónica
Raquitismo dependiente de Vitamina D: tipo I y Tipo II	
Metástasis osteoblásticas	
3. Otras causas	
Desordenes del receptor sensible al calcio	Hipocalcemia hipercalcúrica Autosómica dominante, Síndrome de Bartter tipo V
Perdida de Calcio de la circulación	Hiperfosfemia, Síndrome de lisis tumoral, pancreatitis aguda, metástasis osteoblásticas, alcalosis sistémica, sepsis.
Uso de quelantes del calcio	Infusión de fosfato, EDTA o Citrato.
Inhibidores de reabsorción Ósea	Bifosfonatos, calcitonina
Cinacalcet	Aumento en actividad del receptor sensible al calcio



GRAFICA No5. Algoritmo diagnóstico diferencial de hipocalcemia. TFG: tasa de filtración glomerular. PTHi: hormona paratiroidea intacta. IRC: insuficiencia renal crónica. PHP: pseudohipoparatiroidismo. 25 (OH)D: 25 hidroxivitamina D3. 1,25(OH)2D: dihidroxivitamina D3. Tomado Acta Med Col Vol. 35 N° 2 ~ 2010 (19).

Podemos dividir la hipocalcemia en dos categorías: hipocalcemia con niveles de fósforo sérico normal, alto o elevado, e hipocalcemia con niveles de fósforo sérico normal bajo o disminuido. La hipocalcemia con fósforo elevado indica deficiente incapacidad para inhibir la reabsorción tubular renal de fosfatos, o incapacidad renal para excretarlos, ello ocurre en el hipoparatiroidismo e insuficiencia renal crónica, ésta última puede ser diagnosticada al valorar la tasa de filtración glomerular. El hipoparatiroidismo se divide en enfermedades con secreción o producción deficiente de PTH con bajos niveles circulantes de PTH, y en aquellas con resistencia a PTH (Pseudohipoparatiroidismo (PHP)) y altos niveles

séricos de PTH. El hipoparatiroidismo postquirúrgico es la entidad más común, y entre los mecanismos autoinmunes está la destrucción de la glándula paratiroides por autoanticuerpos, y la presencia de anticuerpos activantes del receptor sensible al calcio. En pacientes con PHP la secreción de PTH incrementa en respuesta a la hipocalcemia (19, 20). El PHP a su vez es dividido en 2 categorías, tipo I y tipo II. En el tipo I la parathormona se une a su receptor en la célula tubular, pero es incapaz de estimular la adenilciclase, necesaria para generar el segundo mensajero intracelular el AMP cíclico (AMPc), siendo sus valores urinarios bajos en respuesta a PTH exógena. En el PHP tipo II la PTH exó-

gena puede incrementar la excreción de AMPc urinario, pero no logra acción fosfatúrica ni retenedora del calcio filtrado. Hipocalcemia con fósforo normal se presenta en anomalías del receptor sensible al calcio (RsCa), y se incluyen 2 tipos: a- hipocalcemia hiper calciúrica autosómica dominante con hipomagnesemia por mutación activante del RsCa, la cual da lugar a hiper calciuria al inhibir la reabsorción tubular de calcio, y niveles inapropiadamente normales de PTH. b- Síndrome de Bartter tipo V con hipocalcemia hiper calciúrica y presencia de alcalosis metabólica hipocaliémica.

En el otro brazo del algoritmo diagnóstico (Gráfico 5) se encuentra la hipocalcemia asociada a hipofosfatemia, y se incluyen básicamente enfermedades relacionadas con la vitamina D y precipitación de calcio y fósforo en hueso y tejidos blandos.

Los trastornos en el metabolismo de la vitamina D finalizan en alteraciones en su forma activa la 1,25(OH)₂D₃ o Calcitriol. La deficiencia de vitamina D (calciferol) ocurre por baja ingesta, baja exposición solar y malabsorción intestinal. La formación de su intermediario el calcidiol (25 hidroxivitamina D) se puede afectar por déficit en la enzima 25 hidroxilasa hepática, o por aumento en su degradación por diversos medicamentos. La síntesis de la forma activa de la vitamina D, el calcitriol o 1,25 dihidroxivitamina D puede afectarse por déficit enzimático de la 1 alfa hidroxilasa renal en la insuficiencia renal crónica, o por mutaciones inactivantes del gen CYP27B1 que codifica la 1 alfa hidroxilasa en la dependencia tipo I de vitamina D, pero la resistencia periférica a la vitamina D activa se presenta en la dependencia tipo II de vitamina D. Estas dos enfermedades se pueden diferenciar por niveles séricos de 1,25(OH)₂D₃, pues en la dependencia tipo I los niveles séricos están bajos debido a su producción deficiente y en contraste en los pacientes con dependencia tipo II se encuentran niveles séricos de 1,25(OH)₂D₃ altos debido a resistencia de sus acciones por mutación en el gen relacionado con el receptor de la vitamina D (19,20) (Gráfica No5).

Las metástasis osteoblásticas principalmente de mama y próstata dan lugar a hipocalcemia por depósitos de calcio en el hueso neoformado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas clínicos predominantes son los relacionados con la irritabilidad neuromuscular como las parestesias periorales, espasmos de dedos de manos y pies, tetania espontánea o latente. La tetania puede ser identificada por la percusión del nervio facial cerca a la articulación temporomandibular resultando en una contracción ipsilateral del músculo facial (signo de Chvostek) o por insuflación del manguito de tensiómetro a un valor superior a la presión sistólica por tres minutos resultando en espasmo carpopedal, el cual en ocasiones puede ser doloroso (signo de Trousseau) (21, 22). Las anomalías electrocardiográficas incluyen la prolongación del intervalo QT, cambios en el QRS y segmento ST que simulan un infarto agudo de miocardio o anomalías de conducción (21,22). Convulsiones, confusión, signos extrapiramidales pueden estar presentes, así como

debilidad muscular y calambres (1). La hipocalcemia crónica en niños da lugar a raquitismo caracterizado por alteración en la mineralización ósea con retardo en el crecimiento y arqueamiento de extremidades inferiores, en el adulto se presenta osteomalacia con dolor óseo y la debilidad muscular (19, 20).

TRATAMIENTO

Siempre debe tratarse la causa de base. Las infusiones intravenosas de calcio se indican únicamente cuando existe hipocalcemia sintomática o hipocalcemia severa dado por calcio iónico < 1.3 mEq/L (calcio total menor a 7,5 mg/dl), y al administrar la infusión debe asegurarse de no tener hiperfosfatemia por el riesgo de precipitación del calcio y fósforo en tejidos blandos. La dosis recomendada de gluconato de calcio es 1 a 2 gramos cada 4 horas, idealmente diluidos en 50 cc de dextrosa al 5% en agua o solución salina isotónica y pasados en 15 minutos. Si el paciente es asintomático puede ser tratado con calcio oral. El calcio oral está disponible en múltiples preparaciones: citrato, carbonato, lactato, ascorbato, glubionato (21). El carbonato es de la forma más económica y la dosis recomendada de 500 a 1000 mg de calcio elemental cada 6 a 8 horas lejos de las comidas; la administración concomitante con calcitriol 0,25 a 0,5 ugr cada 12 horas asegura el incremento en su absorción así como el cambio de diuréticos de asa a diuréticos del grupo tiazidas que disminuyen la excreción urinaria de calcio (1). Siempre es recomendable determinar los niveles séricos de magnesio, los cuales si están bajos deben concomitantemente corregirse.

HOMEOSTASIS DEL FÓSFORO:

El fósforo es un componente esencial de la membrana celular (fosfolípidos), ácidos nucleicos y proteínas nucleares; El fósforo corporal total es alrededor de 700 gramos distribuido de la siguiente manera: 80% en el hueso, 10,9% es visceral, 9% en el músculo esquelético y tan sólo un 0,1% se encuentra en el espacio extracelular; la mayor parte del fósforo intracelular se encuentra en forma orgánica como creatinfosfato, adenosin trifosfato (ATP) o como 2,3 difosfoglicerato (2,3 DFG); la dieta promedio contiene alrededor de 1200 miligramos de fósforo de los cuales se absorben un 60 a 80%, la gran mayoría por transporte pasivo aunque también existe un transporte activo (por la proteína NaPi-IIb) sensible a la forma activa de la vitamina D (Calcitriol). El más importante regulador de la homeostasis del fósforo es el riñón; el fosfato es filtrado libremente en el glomérulo y su reabsorción se da en un 80% en el túbulo contorneado proximal y una pequeña parte en el distal, siendo excretado en un 10%, valor diario cercano a 720 miligramos. La reabsorción tubular de fósforo es ejercida principalmente por las proteínas NaPi IIa, NaPi IIb y la PIT. La paratohormona inhibe la reabsorción tubular de fósforo por disminuir la concentración de proteínas transportadoras siendo considerada una hormona fosfatúrica (1, 3, 8, 23). Otros factores que inhiben la reabsorción tubular de fosfatos son dietas altas en fosfatos, factor de crecimiento fibroblástico (FGF), glucocorticoides, tacrolimus, péptido natriurético auricular,

dopamina, acidosis metabólica, inhibidores de anhidrasa carbónica y estrógenos. En sentido contrario factores que favorecen su reabsorción son Vitamina D (en administración a corto termino), depleción de fosfatos, hormona del crecimiento y hormonas tiroideas (1, 3).

VALORES NORMALES DE FÓSFORO:

Los valores normales de fósforo sérico son desde 0,84 a 1,44 mmol / L o de 2,8 a 4,5 mg / dl. (6)

HIPERFOSFATEMIA:

La hiperfosfatemia se puede producir por (Tabla No4): 1) aumento en el aporte bien sea endógeno o exógeno, sobrepasando la capacidad renal de excreción y 2) disminución en la excreción principalmente renal y por tubo digestivo (tabla No. 3). Pseudohiperfosfatemia puede ocurrir por interferencia de diversas sustancias con los reactivos utilizados para su determinación, ello ocurren en la hiperbilirrubinemia, hiperglobulinemia (gammopatías monoclonales, mieloma multiple), hiperlipidemia, terapia con Anfotericina B liposomal, hemólisis y contaminación de soluciones salinas con fosfatos, heparina o activador de plasminogeno tisular (1, 3, 23).

CAUSAS DE HIPERFOSFATEMIA:

Incremento en el Aporte de fosfatos	
	Síndrome de lisis tumoral
	Rabdomiolisis
a. Endógeno	Infarto intestinal
	Acidosis láctica y cetoacidosis
	Hipertermia maligna
	Terapia con fosfato
b. Exógeno:	Enema con fosfato (travad) vía oral o por enema
	Intoxicación por vitamina D

Disminución en la excreción urinaria	
	Falla renal aguda o crónica
	Hipoparatiroidismo
	Hiperfosfatemia con Calcinosis tumoral
	Hiperfosfatemia con Hiperostosis (defectuoso FGF-23)
	Toxicidad crónica por vitamina D
	Terapia con bifosfonatos (osteoporosis)
	Deficiencia de magnesio
	Acromegalia
	Hipertiroidismo

Tabla No4 Disorders Involving Calcium, pHosphorus, and Magnesium Prim; Care Clin Office Pract 35 (2008) 215–237. Modificado por Edwin Etayo MD**.

La falla renal crónica es la causa más común de hiperfosfatemia. La disminución en la filtración de fosfatos es inicialmente compensada con disminución en su reabsorción, efecto mediado por la paratohormona, pero cuando la tasa de filtración glomerular se hace menor a 20 ml/minuto se alcanza el grado máximo de bloqueo en la reabsorción tubular, siendo necesario elevar sus niveles séricos para lograr en el poco filtrado que se produce eliminar altas concentraciones de fosfato. La insuficiencia renal también contribuye a que se presente hiperfosfatemia en situaciones de altas cargas de fosfato, al limitar su filtración y excreción urinaria, describiéndose recientemente hiperfosfatemias severas con precipitaciones intratubulares e intersticiales de fosfato cálcico en pacientes a los que se les ha administrado enemas de fosfato o fosfato sódico oral previos a colonoscopias, de ahí que se recomienda la utilización prudente de estos productos en pacientes con tasas de filtración glomerular menores a 60 ml/min. (1, 3, 8, 23).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La hiperfosfatemia aguda no suele causar síntomas a menos que se acompañe de hipocalcemia (ver síntomas y signos de hipocalcemia). Sin embargo niveles séricos elevados de fósforo permanentes y con un producto calcio x fósforo > 55 se consideran dentro de los nuevos factores de riesgo cardiovascular y se asocian a aterosclerosis acelerada, nefrocalcinosis y calcinosis de cualquier víscera sólida y de la piel (1, 6, 23).

TRATAMIENTO DE LA HIPERFOSFATEMIA:

El tratamiento de la hiperfosfatemia incluye: tratamiento de la enfermedad de base, hidratación adecuada, restricción dietaria de fósforo, quelantes orales de fosfatos como el aluminio (hidróxido de aluminio, sevelamer, sales cálcicas (solo sino hay hipercalcemia)) y hemodiálisis en los casos agudos. Los diuréticos que actúan en el túbulo contorneado proximal como la acetazolamida e indapamida generan hiperfosfatemia y podrían colaborar en el tratamiento de la hiperfosfatemia. (1, 3, 15, 23).

HIPOFOSFATEMIA

La hipofosfatemia es un hallazgo común observado en 3% pacientes hospitalizados, 10% pacientes alcohólicos y 70% pacientes hospitalizados en unidades de cuidado intensivo con ventilación mecánica (24).

Por convención la hipofosfatemia se clasifica en leve (< 3.5 mg/dl), moderada (< 2.5 mg/dl) y severa (< 1.0 mg/dl). Las causas de hipofosfatemia se deben a disminución de la absorción intestinal, redistribución transcelular e incremento en las pérdidas urinarias (1) (Tabla-No5).

Tabla No5 Causas de Hipofosfatemia.

CAUSAS DE HIPOFOSFATEMIA
Disminución de la Absorción Intestinal
Abuso de antiácidos
Diarrea crónica y malabsorción
Deficiencia de vitamina D
Anorexia / desnutrición
Alcoholismo
Redistribución
Alcalosis respiratoria
Abstinencia de alcohol asociada a infusiones de glucosa intravenosa
Estado hiperosmolar hiperglicémico, cetoacidosis en fase de tratamiento
Quemaduras severas
Síndrome de realimentación
Crisis blástica leucémica
Síndrome de hueso hambriento
Incremento en las Pérdidas Urinarias
Hiperparatiroidismo primario
Exceso de Fosfatoninas: FGF-23 (factor de crecimiento fibroblástico), FGF-7, MEPE (fosfoglicoproteína de matrix extracelular) y sFRP-4 (proteína 4 secretada relacionada con rizado)
Glucosuria tubular
Resolución de necrosis tubular aguda
Síndrome de Fanconi
Fosfaturias hereditarias: XLH (raquitismo hipofosfatemico dominante ligado a X), ADHR (raquitismo hipofosfatemico dominante autosómico), ARHR (raquitismo hipofosfatemico autosómico recesivo), HHRH (raquitismo hipofosfatemico hereditario con hipercalciuria), ARFS (síndrome de Fanconi con raquitismo hipofosfatemico), MAS (síndrome de McCune-Albright)

La disminución de la absorción intestinal de fosfatos se presenta principalmente por la ingesta de fijadores intestinales de fosfatos como el hidróxido de aluminio, sales de calcio y magnesio. La esteatorrea, diarrea crónica también reducen la absorción intestinal de fosfatos (21, 24). Deficiencia de vitamina D se debe sospechar en presencia de hipofosfatemia e hipocalcemia.

La redistribución transcelular de fosfatos del espacio extracelular al intracelular se presenta en la alcalosis respiratoria, en la que la rápida difusión de CO₂ por membranas lleva también a alcalosis intracelular y estimulación de la fosfofructocinasa que favorece la glicolisis. La hiperglicemia o el tratamiento con insulina de la cetoacidosis promueven la captación celular de glucosa y al igual que la glicolisis intracelular promueven la generación de intermediarios de glucosa fosforilados,

siendo su origen los fosfatos inorgánicos extracelulares. La glucosa también promueve la hipofosfatemia al inducir diuresis osmótica con incremento en la pérdida renal de fosfato (1, 24).

El incremento en las pérdidas urinarias de fosfatos se diagnostica al encontrar en presencia de hipofosfatemia una excreción urinaria mayor a 100 mgr en orina de 24 horas, o una fracción de excreción de fosfatos mayor al 5%. Esto es por alteración en la reabsorción de fosfatos, proceso que ocurre principalmente en el túbulo contorneado proximal gracias a la proteínas transportadoras NaPi-IIa, NaPi-IIc y PiT-2, sus causas son hiperparatiroidismo, exceso de fosfatoninas y tubulopatías. El hiperparatiroidismo primario se debe de sospechar en presencia de hipercalcemia e hipofosfatemia (21, 24).

A la fecha se han identificado varias fosfatoninas, cuyo nombre significa factor fosfaturico circulante. El FGF-23, FGF-7, MEPE y sFRP-4 actúan inhibiendo la actividad de las proteínas transportadoras de fosfato en el túbulo contorneado proximal (NaPi-IIa y Napi-IIc), pero también inhiben la expresión de la 1 alfa hidroxilasa renal y estimulan la síntesis de 24 hidroxilasa, las cuales inhiben la síntesis de vitamina D activa (1,25(OH)2D3) y favorecen su degradación a metabolitos inactivos. El FGF 23 puede originarse en tumores generando el cuadro de osteomalacia oncogénica o inducida por tumores, o por mutaciones en el gen PHEX, con perdida funcional de la proteína PHEX en la superficie de los osteoclastos, osteocitos y odontoblastos, endopeptidasa que a nivel óseo degrada el FGF 23 evitando sus altos niveles séricos, esta entidad se conoce con el nombre de raquitismo hipofosfatemico dominante ligado a X (XLH), aunque en años anteriores se conoció con el nombre de raquitismo familiar resistente a vitamina D. Situación semejante se produce en el raquitismo hipofosfatemico autosómico recesivo (ARHR) por mutación inactivante del gen que codifica la fosfoproteína DMP1 o la ENPP1, dando lugar por mecanismos no muy claros a altos niveles de FGF-23. Mutaciones del gen del FGF 23 generan una proteína de 251 aminoácidos con argininas Arg 176 y Arg 179 anormales, área donde se produce la ruptura y degradación del FGF-23 a formas inactivas, el resultado es incremento en los niveles circulantes del factor y raquitismo hipofosfatemico autosómico dominante (ADHR) (22, 25). El síndrome de McCune-Albright es también una patología con altos niveles de FGF-23 originado en este caso en las células fibrosas óseas. Es el resultado de una mutacion con ganancia de función del gen GNAS que codifica la proteína estimuladora G, y da lugar en los huesos a displasia fibrosa mono o poliostotica con hiperpigmentacion cutánea, gigantismo pituituario, pubertad precoz, tirotoxicosis y síndrome de Cushing.

El defecto tubular que da lugar a hipofosfatemia puede ser aislado afectando solo el transporte de fosfatos, pero también puede ser difuso generando alteración en la reabsorción de otros solutos como en el síndrome de Fanconi (congénito o adquirido) resultando en glucosuria renal, hiperuricosuria, hipouricemia, aminoaciduria y acidosis tubular renal tipo 2. La hipofosfatemia por defecto tubular aislado se presenta en el raquitismo hipofosfatemico hereditario con hipercalciuria (HHRH) por mutación inactivante del gen

SLC34A3 que codifica la proteína transportadora de fosfatos el NaPi-IIc. En este ultimo grupo de pacientes los niveles de 1,25(OH)2D3 están adecuadamente ele-

vados, lo que aumenta la absorción intestinal de fósforo y calcio generándose hipercalciuria, bajos niveles de PTH y nefrolitiasis (Tabla No6).

Tabla No6 Signos de laboratorio de pacientes con desordenes hereditarios de perdidas de fosfato renal

Enfermedades	Gen	Tipo de Herencia	Tipo de mutacion genetica	Niveles sericos de FGF-23	Niveles sericos de 1,25 (OH)2 vitamin D3	PTH	Hipercalciuria	Patofisiologia
XLH ⁶⁸	PHEX	Dominante ligado a X	Perdida de funcion	elevados	normal ó disminuidos❖	Normal	No	Mutacion PHEX esta asociada con niveles elevados de FGF-23
ADHR ⁷³	FGF-23	Autosomico dominante	ganancia de funcion	elevados	disminuidos❖		No	Mutante FGF-23 es resistente a proteolisis
ARHR ⁸²	DMP1	Autosomico recesivo	Perdida de funcion	elevados	normal ó disminuidos❖	Normal	No	Mutacion DMP1 esta asociada con niveles elevados de FGF-23
ARHR ⁸²	ENPP1	Autosomico recesivo	Perdida de funcion	normal ó elevados	normal	Normal	No	mutacion inactivante de ENPP1
MAS ¹⁰⁰	GNAS	Mutacion somatica	ganancia de funcion	elevados	desconocido		No	Aumento en la produccion de FGF-23 por los osteoblastos
HHRH ⁹¹	SLC34A3	Autosomico recesivo	Perdida de funcion	normal ó disminuidos	apropiadamente elevados	Normal	Si	Mutacion inactivante de Na-Pi-IIc
ARFS y Raquitismo hipofosfatemico	SLC34A3	Autosomico recesivo	Perdida de funcion	bajos ó normal	disminuidos	Normal	No	Duplicacion homocigota en SLC32A1, que codifica NaPi-IIa

❖Pacientes con XLH, ADHR, y ARHR tienen inapropiadamente bajos niveles de 1,25 (OH)₂ vitamina D₃ en respuesta a hipofosfatemia. Abreviaciones: ADHR autosomal dominant hypophosphatemic rickets; ARFS autosomal recessive Fanconi syndrome; ARHR autosomal recessive hypophosphatemic rickets; HHR hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria; MAS McCune-Albright syndrome; XLH X-linked dominant hypophosphatemic rickets.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son el resultado de disminución en los almacenamientos de ATP intracelulares y reducción en el 2,3 difosfoglicerato. Los síntomas se observan en pacientes con hipofosfatemia moderada a severa e incluyen: desde debilidad muscular hasta rabdomiolisis, íleo, disfagia, falla respiratoria y retardo en el desmonte de la ventilación mecánica. Trombocitopenia, hemólisis y encefalopatía metabólica también pueden ocurrir (1,21). En pacientes con formas fosfaturias hereditarias se presenta retardo en el crecimiento, deformidades esqueléticas de extremidades superiores e inferiores (genu varum o genu valgum), falla para prosperar, rosario raquíptico y ablonamiento frontal.

TATAMIENTO

El tratamiento oral es el preferido, excepto si el paciente está sintomático o si los niveles séricos son menores de 1mg/dl, en cuyo caso es preferible la ruta intravenosa. La dosis oral es de 2,3 a 3,5 gramos por día (80-110 mmol), la cual se puede administrar en forma de fosfato sódico. El Travad oral contiene fosfato dibásico y monobásico y 10 cc contiene aproximadamente 2,2 gramos para ser tomados en 3 dosis al día. La forma intravenosa debe administrarse a dosis de 2,5mg (0,08 mmol)/Kg de peso cada 6 horas en administración cuidadosa por el riesgo de hipocalcemia y asegurando un monitoreo permanente durante el tiempo de infusión (21). El fosfato de potasio es la presentacion parenteral que se consigue en nuestro medio y contiene 460 mgr/cc.

BIBLIOGRAFÍA:

1. **SHARON M. MOE.;** Disorders Involving Calcium, pHosphorus, and Magnesium; *Prim Care Clin Office Pract* 2008; 35: 215–3.
2. **CARROLL M E, SHADE D S.;** A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam pHysician* 2003; 67: 1959–66.
3. **AMIT K GHOSH, SHASHANK R JOSHI.;** Disorders of Calcium, pHosphorus and Magnesium Metabolism *JAPI* 2008; 56; 613-21
4. **MUNRO PEACOCK.;** Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: S23–S30.
5. **DOLORES SHOBACK.;** Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359:391-403.
6. **CONSTAÍN F. BORRERO R.;** homeostasis del calcio, el fósforo y el magnesio. *Manual de líquidos y electrolitos. Corporación para investigaciones biológicas CIB* 2006; 1ed. 6: 67-73.
7. **KENNETH S. YEW, PAUL J. DEMIERI.;** Disorders of bone mineral metabolism. *Clinics in family practice* 2002; 3: 525-65.
8. **WILLIAM G. GOODMAN.;** Calcium and pHosphorus Metabolism in Patients Who Have Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 2005; 89: 631–47.
9. **STEPHEN J. MARX.;** hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2001;344:240-a.
10. **JERI W. NIEVES.;** Calcium, vitamin D, and nutrition in elderly adults *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 321– 35.
11. **EDWIN HARVEY ETAYO, CÉSAR A. RESTREPO.;** Necrosis tubular aguda por hipercalcemia secundaria a intoxicación por vitamina D. *Acta Med Colomb* 2010; 35: 99-102
12. **PATSY M BRANNON, ELIZABETH A YETLEY.;** Overview of the conference “Vitamin D and Health in the 21st Century: an Update”. *Am J Clin Nutr* 2008; 88 (suppl):483S–90S.
13. **KENDAL L. HAMANN.;** Parathyroid Hormone Update. *Rheum Dis Clin N Am* 32 (2006) 703–19.
14. **LEONARD J. DEFTOS.;** Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31: 141–58.
15. **JHON FEEHALLY, JÜRGEN FLOEGE, RICHARD J. JOHNSON.;** Disorders of calcium, phosphate an magnesium metabolism. *Comprehensive clinical nephrology* 3ed. 2007; 10: 123-40.
16. **ALEXANDER OKSCHE ;** Walter Rosenthal. The molecular basis of nephrogenic diabetes insipidus. *J Mol Med* 1998; 76:326–37.
17. **MIGUEL MOYSÉS-NETO.;** Acute Renal Failure and Hypercalcemia. *Renal Failur* 2006; 28:153–59.
18. **FUKUGAWA M, KUROKAWA K.;** Calcium homeostasis and imbalance. *Nephron* 2002; 92(Suppl 1):41–5.
19. **CÉSAR A. RESTREPO, ANGELA MARÍA BENJUMEA.;** Hipocalcemia por dependencia tipo I de vitamina D en un paciente con nefrolitiasis por ácido úrico. *Acta Med Colomb* 2010; 35: 96-99.
20. **FUKUMOTO S, NAMBA N, OZONO K, YAMAUCHI M, SUGIMOTO T, MICHIGAMI T, TANAKA H, INOUE D, MINAGAWA M, ENDO I, MATSUMOTO T.;** Causes and Differential Diagnosis of Hypocalcemia —Recommendation Proposed by Expert Panel Supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. *Endocrine Journal* 2008; 55: 787-94.
21. **JOHN SARKO.;** Bone and Mineral Metabolism. *Emerg Med Clin N Am* 23 (2005) 703–72.
22. **LARSEN: WILLIAMS;** *Textbook of Endocrinology*, 10th ed.
23. **RICHARD LEE AND THOMAS J. WEBER.;** Disorders of phosphorus homeostasis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17:561–67.
24. **LARSSON L, REBEL K, SORBO B.;** Severe hypophosphatemia hospital survey. *Acta Med Scand* 1983;214:221–3.
25. **WHITE KE, LARSSON TM, ECONS MJ.;** The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: Frp-4, MEPE, and FGF23. *Endocr Rev* 2006;27(3):221–41.