

Nota Clínica

Síndrome de calcio-alcálinos: ¿una causa rara de hipercalcemia?

Silvia Górriz Pintado¹, Alberto Vilchez Rodríguez², Felipe de la Fuente García¹, Pedro Luis Estela Burriel¹

¹Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de la Ribera. Alzira, Valencia. ²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Francesc de Borja. Gandía, Valencia

Resumen

La hipercalcemia severa es un trastorno hidroelectrolítico con expresión clínica variable que puede ser grave si no se toman las medidas correctoras adecuadas. Entre las principales causas de hipercalcemia se encuentran el hiperparatiroidismo primario y las neoplasias. Sin embargo, parece ser que están aumentando los casos de una tercera causa de hipercalcemia secundaria. El síndrome de calcio y alcalinos, anteriormente denominado como síndrome de leche y alcalinos, es un trastorno derivado de la excesiva ingesta de calcio y compuestos alcalinos que cursa con hipercalcemia, alcalosis metabólica y fallo renal. Uno de los causantes de este síndrome es la ingesta de antiácidos de carbonato cálcico para las dispepsias, que también se utilizan (algunas veces junto con metabolitos de la vitamina D) para tratar patologías óseas o en tratamientos médicos posquirúrgicos tras la intervención de las glándulas tiroideas y paratiroides.

Describimos cuatro casos de pacientes que desarrollaron este síndrome con hipercalcemia grave en el contexto del tratamiento del hipoparatiroidismo posquirúrgico con el objetivo de sensibilizar a clínicos y pacientes acerca de los riesgos potenciales de los suplementos de calcio asociados a calcitriol.

Palabras clave:
Hipercalcemia.
Alcalosis. Calcio.
Carbonato.
Calcitriol.

Recibido: 08/05/2024 • Aceptado: 28/02/2024

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Górriz Pintado S, Vilchez Rodríguez A, de la Fuente García F, Estela Burriel PL. Síndrome de calcio-alcálinos: ¿una causa rara de hipercalcemia? Rev Osteoporos Metab Miner 2024;16(1):28-31

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00037

Correspondencia:

Felipe de la Fuente García. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de la Ribera. Ctra. de Corbera, km 1. 46600 Alzira, València
e-mail: dlf.felipe@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia es un hallazgo relativamente frecuente en la práctica clínica diaria. Es el resultado del fracaso de la excreción renal de calcio para compensar el aumento de la entrada de calcio en la circulación (1). Entre las principales causas se encuentran el hiperparatiroidismo primario y la hipercalcemia secundaria a un proceso neoplásico maligno, si bien existen múltiples situaciones que pueden provocar niveles elevados de calcio sérico, aunque con menor frecuencia (2). Identificar correctamente la causa de la elevación de la calcemia es fundamental para aplicar el tratamiento adecuado (3).

Los tratamientos con calcitriol están indicados en pacientes con osteodistrofia renal, hipoparatiroidismo posquirúrgico idiopático (4), pseudohiparatiroidismo, raquitismo dependiente de vitamina D (5) o resistente a esta, osteomalacia y para el tratamiento prequirúrgico en hiperparatiroidismo primario. El carbonato cálcico está indicado en la prevención de la deficiencia de calcio y como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis (6). Ambos medicamentos tienen como reacción adversa la hipercalcemia, muy frecuente (más de un caso por cada 10 pacientes tratados) en el caso del calcitriol y poco frecuente (más de un caso por cada 1000 pacientes tratados) para el carbonato cálcico.

El síndrome de calcio y alcalinos (SCA) es el término más actualizado del ampliamente conocido síndrome de leche y alcalinos. El cuadro se caracteriza por la tríada de hipercalcemia, alcalosis metabólica y distintos grados de fallo renal como consecuencia de la ingesta de calcio junto con un alcalino absorbible (7,8).

A continuación, se reportan cuatro casos de SCA que presentaron hipercalcemia grave para aumentar la conciencia entre clínicos y pacientes acerca de la no inocuidad de los suplementos de calcio asociados a calcitriol.

CASOS CLÍNICOS

PRIMER CASO CLÍNICO

Mujer de 77 años con antecedentes de dislipemia y cardiopatía isquémica crónica, con función renal conservada (creatinina sérica de 1,15 mg/dL), que seguía tratamiento con enalapril, torasemida y ácido acetilsalicílico. Fue diagnosticada de hiperparatiroidismo primario, por lo que se realizó una paratiroidectomía derecha. Ante la persistencia de la clínica, requirió una nueva intervención quirúrgica que implicó paratiroidectomía y hemitiroidectomía izquierda. Se inició tratamiento farmacológico con carbonato cálcico (2 g cada 24 horas) y calcitriol (0,5 µg cada 24 horas).

A pesar del tratamiento, la paciente presentó un cuadro de hipocalcemia con hiperreflexia y signo de Trousseau positivo que precisó de ingreso hospitalario para reposición electrolítica. El electrocardiograma realizado al ingreso fue normal. Tras el alta, se procedió al aumento de dosis de carbonato cálcico a 5 g cada 6 horas. En un control rutinario, la paciente presentó una calcemia de 17,1 mg/dL (8,7-10,4 mg/dL) con: calcio iónico: 2,3 mmol/L (1-1,4 mmol/L); creatinina: 1,93 mg/dL (0,5-1,1 mg/dL); bicarbonato de 33 mmol/L (22-28 mmol/L); fosfato: 2,2 mg/dL (2,4-5,1 mg/dL); PTH suprimida (15-65 pg/mL) y 25 hidroxivitamina D (250 HD) de 21,1 ng/mL (30-40 ng/mL). Ante estos hallazgos analíticos se contactó con el médico encargado del control de la paciente para ampliar el estudio analítico del pH; se obtuvo un valor de 7,43 (7,32-7,42).

La paciente fue citada en el hospital y se suspendió de manera inmediata el tratamiento con carbonato cálcico y calcitriol. A la exploración, la paciente se encontraba asintomática, sin signos electrocardiográficos sugestivos de complicación por hipercalcemia, por lo que no se le aplicaron otras medidas correctoras. En controles posteriores, tras la retirada del calcitriol y del carbonato cálcico, la paciente mostró una progresiva mejoría de la función renal y descenso de la calcemia hasta los valores de referencia.

SEGUNDO CASO CLÍNICO

Varón de 51 años sin antecedentes clínicos de interés ni alteraciones analíticas a destacar en controles previos, y con una última determinación de creatinina de 1,14 mg/dL, que precisó tiroidectomía total por bocio endotorácico. Tras una segunda intervención por persistencia de la clínica, inició tratamiento farmacológico con levotiroxina (125 µg cada 24 h), carbonato cálcico (4,5 g cada 24 h) y calcitriol (0,50 µg cada 24 horas). En un control rutinario, el paciente presentó una calcemia de 13,1 mg/dL con calcio iónico de 1,57 mmol/L; creatinina: 2,23 mg/dL; pH: 7,39; bicarbonato: 31,1 mmol/L, PTH suprimida y 25° HD de 27 ng/mL.

El paciente fue citado en el hospital, donde se confirmaron los hallazgos analíticos. A la exploración presentaba dolor en zona lumbar, parestesias, astenia y dolores musculares generalizados que se habían incrementado en los últimos días. Se suspendió el tratamiento farmacológico de inmediato y se procedió al ingreso hospitalario para tratamiento fluidoterápico (300 ml de NaCl 0,9 % cada 24 h) con el objetivo de hidratar y minimizar el daño renal, y ácido zoledrónico como inhibidor de la resorción ósea para impedir la liberación de calcio desde el hueso (ampolla 4 mg / 5 mL en infusión durante 15 minutos) (9). Ante la normalización de la calcemia (8,2 mg/dL), se procedió al alta hospitalaria tras cuatro días de ingreso. Se realizó interconsulta con el Servicio de Nefrología ante la persistencia de la in-

suficiencia renal, con valores de creatinina de 1,63 mg/dL. En una ecografía renal se detectaron cálculos radiopacos sugestivos de oxalato cálcico en ambos riñones. Tras la expulsión de los cálculos el paciente mostró una recuperación completa de la función renal.

TERCER CASO CLÍNICO

Mujer de 58 años diagnosticada de hiperparatiroidismo primario, por lo que se le realizó una paratiroidectomía izquierda. Ante la progresión de la osteoporosis y la persistencia de la clínica, se realizó paratiroidectomía total. Tras la intervención, se pautó carbonato cálcico (3 g cada 24 horas), calcitriol (1 µg cada 24 horas), levotiroxina (50 µg cada 24 horas) y esomeprazol (40 mg cada 24 horas). Las analíticas anteriores al episodio no mostraban signos a destacar. La última determinación de creatinina previa era de 1,37 mg/dL.

La paciente acudió al Servicio de Urgencias por un cuadro de malestar general, estreñimiento y disminución de la diuresis de varios días de evolución, junto con náuseas, vómitos y debilidad generalizada. En la analítica realizada se objetivó una creatinina de 2,73 mg/dL, calcemia de 17,3 mg/dL con calcio iónico de 2,08 mmol/L, PTH suprimida, pH de 7,40, bicarbonato de 33,1 mmol/L y TSH de 1,05 µg/mL (0,27-5,0 µg/mL).

Ante los resultados la paciente ingresó con el diagnóstico de insuficiencia renal e hipercalcemia. Se pautó fluidoterapia intravenosa (300 ml de NaCl 0,9 % cada 24 h) para conservar la función renal y disminuir la calcemia, metilprednisolona (40 mg cada 12 horas en dilución intermitente) junto con la retirada inmediata de carbonato cálcico y calcitriol. Después de tres días de ingreso, se normalizó la calcemia (9,8 mg/dL) y la creatinina mejoró discretamente (2,17 mg/dL). Se procedió al alta hospitalaria, con control posterior en Atención Primaria.

CUARTO CASO CLÍNICO

Mujer de 63 años con dislipemia y depresión tratadas con atorvastatina y fluoxetina como antecedentes clínicos de interés. Además, años atrás se le había realizado una tiroidectomía total, que fue tratada para el hipotiroidismo posquirúrgico con levotiroxina (100 µg cada 24 horas), carbonato cálcico (2 g cada 12 horas) y calcitriol (0,5 µg cada 12 horas). Ingresó en el servicio de urgencias con clínica de mareos, debilidad y vómitos, a lo que se añadió, tras la primera exploración, una tensión arterial de 164/90 mmHg. Las analíticas previas no mostraban alteraciones de interés y tanto la función renal como el calcio estaban en rango de normalidad unos meses antes durante una analítica de rutina (creatinina de 0,9 mg/dL y calcio total de 10,4 mg/dL).

La analítica mostró un calcio total de 19 mg/dL, un calcio iónico de 2,08 mmol/L, bicarbonato de 31,8 mmol/L, un pH de 7,45, PTH suprimida y creatinina de 1,31 mg/dL, lo que ofrece un juicio diagnóstico de hipercalcemia secundaria grave. Se procede a tratamiento con fluidos, metilprednisolona (40 mg cada 24 horas en dilución intermitente) y ácido zoledrónico intravenoso (4 mg / 100 ml durante 15 minutos).

La paciente queda ingresada. De inmediato se le privó del carbonato cálcico y del calcitriol. Se monitorizaron los niveles de calcio, que llegaron a alcanzar valores tras dos días de ingreso hospitalario de 11,4 mg/dL y un pH de 7,52. La paciente continuó ingresada y al cuarto día de ingreso se objetivaron valores de calcio de 10,0 mg/dL y un pH de 7,42. Al alta se pautó analítica de seguimiento a los dos meses y se recomendó reinstaurar el tratamiento de carbonato de calcio y calcitriol, reduciendo la dosis respecto a la pautada anteriormente a 500 mg cada 12 horas y 0,5 µg al día, respectivamente.

DISCUSIÓN

Desde la introducción de los fármacos inhibidores de la bomba de protones en el tratamiento de la dispepsia, el SCA pasó a considerarse una causa poco frecuente de hipercalcemia (< 1 % de los casos) (10). Sin embargo, numerosos autores sugieren que está produciéndose un aumento en la incidencia de este síndrome. En las últimas series estudiadas, es el causante de más del 12 % de los casos de hipercalcemia. Estos datos situarían al SCA como la tercera causa de hipercalcemia (7) y la segunda causa de hipercalcemia severa (7,8). Esta situación puede explicarse debido al aumento de la prescripción de suplementos de calcio considerados como seguros en diversas patologías, como el hipoparatiroidismo, o en procesos fisiológicos como la menopausia (8-11). Sin embargo, en los casos que presentamos se pone de manifiesto que estos fármacos pueden dar lugar a hipercalcemias graves cuando se consumen de manera prolongada.

Todos nuestros pacientes habían sido previamente intervenidos quirúrgicamente, lo que les generaba un estatus de hipoparatiroidismo posquirúrgico con niveles de PTH suprimidos. Estaban en tratamiento con carbonato cálcico, que, además de suponer un aporte de calcio que contribuye *per se* a la hipercalcemia, incorpora el componente alcalino imprescindible para el desarrollo del síndrome. Esto se debe a que los componentes del carbonato cálcico contribuyen al aumento de bicarbonato plasmático, lo que disminuye su excreción renal (12). Ninguno de los pacientes recibía previamente otros tratamientos que pudieran ser causa de hipercalcemia, como, por ejemplo, diuréticos tiazídicos, así que la única causa yatrogénica plausible

se debe al calcitriol y al carbonato cálcico. La alcalosis metabólica también aumentaría la reabsorción de calcio a nivel tubular. Además, el hecho de que recibiesen suplementos de metabolitos de vitamina D (calcitriol) con efectos en la resorción ósea, en la absorción y reabsorción de calcio a nivel intestinal y renal, respectivamente, y secreción de PTH (13), provocó un efecto sinérgico hipercalcemiante, lo que contribuye a la instauración del cuadro clínico (14,15). En la ficha técnica del calcitriol se recomienda monitorizar los niveles de calcio al menos dos veces por semana al instaurar el tratamiento y, una vez ajustada la dosis óptima, la calcemia se controlará mensualmente.

El tratamiento de urgencia de la hipercalcemia provocada por el SCA reside en la retirada del carbonato cálcico y del calcitriol, y si procede, fluidoterapia, ácido zoledrónico y metilprednisolona, esta última utilizada en situaciones concretas en el tratamiento de primera línea para la hipercalcemia causada por calcitriol.

Aunque el mecanismo fisiopatológico del SCA no se encuentra todavía claramente dilucidado, podemos decir que el desencadenante es la hipercalcemia provocada por el descontrol entre el aumento de la absorción intestinal de calcio y la capacidad de excreción del riñón (12). Esta hipercalcemia aumenta de forma indirecta la reabsorción de bicarbonato en el riñón, lo que provoca la alcalosis.

El SCA está convirtiéndose en un importante problema de salud pública debido al aumento creciente del número de casos descritos. Así pues, los clínicos deben tener en cuenta esta entidad, especialmente en aquellos pacientes que reciben suplementos de calcio más un metabolito de la vitamina D de forma continuada, ya que presentan mayor riesgo. Además, es recomendable mantener un estrecho control en este grupo tanto de la función renal como del pH para poder realizar un diagnóstico precoz y evitar posibles complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Žofková I. (2016). Hypercalcemia. Pathophysiological aspects. *Physiological Res* 2016;65(1):1-10. DOI: 10.33549/physiol-res.933059
2. Garach AM, Martín AG, Torres MM. Alteraciones del metabolismo fosfocálcico. Hipercalcemia. Hiperparatiroidismo. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2016;12(16):893-9.
3. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones (Athens, Greece)* 2009;8(2):83-95. DOI: 10.14310/horm.2002.1225
4. Khan AA, Guyatt G, Ali DS, Bilezikian JP, Collins MT, Dandurand K, et al. (2022). Management of Hypoparathyroidism. *JBMR* 2022;37(12):2663-77. DOI: 10.1002/jbmr.4716
5. Tanakol R, Gül N, Üzümlü AK, Aral F. Calcitriol treatment in patients with low vitamin D levels. *Archives of Osteoporosis* 2018;13(1):114. DOI: 10.1007/s11657-018-0529-2
6. Heaney RP, Recker RR, Watson P, Lappe JM. Phosphate and carbonate salts of calcium support robust bone building in osteoporosis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2010;92(1):101-5. DOI: 10.3945/ajcn.2009.29085
7. Patel AM, Adeseun GA, Goldfarb S. (2013). Calcium-alkali syndrome in the modern era. *Nutrients* 2013;5(12):4880-93. DOI: 10.3390/nu5124880
8. Arroyo M, Fenves AZ, Emmett M. The calcium-alkali syndrome. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)* 2013;26(2):179-81. DOI: 10.1080/08998280.2013.11928954
9. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA* 2022;328(16):1624-36. DOI: 10.1001/jama.2022.18331
10. Fernández-García M, Vázquez L, Hernández JL. (2012). Calcium-alkali syndrome in post-surgical hypoparathyroidism. *QJM* 2012;105(12):1209-12. DOI: 10.1093/qjmed/hcr179
11. Waked A, Geara A, El-Imad B. Hypercalcemia, metabolic alkalosis and renal failure secondary to calcium bicarbonate intake for osteoporosis prevention--'modern' milk alkali syndrome: a case report. *Cases Journal* 2009;2:6188. DOI: 10.4076/1757-1626-2-6188
12. Fernández García M, Riancho Moral JA, Hernández Hernández JL. Síndrome calcio-alkalinos: actualización de un antiguo problema clínico [Calcium-alkali syndrome: update of an old clinical problem]. *Medicina Clínica* 2011;137(6):269-72. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.03.009
13. Jorde R, Grimnes G. (2011). Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Progr Lipid Res* 2011;50(4):303-12. DOI: 10.1016/j.plipres.2011.05.001
14. Yang JD, Lawson P, Beland S. Severe hypercalcemia from the milk-alkali syndrome. *Am J Med* 2013;126(9):e1-e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.03.016
15. Machado MC, Bruce-Mensah A, Whitmire M, Rizvi AA. Hypercalcemia Associated with Calcium Supplement Use: Prevalence and Characteristics in Hospitalized Patients. *J Clin Med* 2015;4(3):414-24. DOI: 10.3390/jcm4030414