

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA “SAN VICENTE
MÁRTIR”**

**CRISIS HIPERCALCÉMICA AGUDA
EN HIPERPARATIROIDISMO
PRIMARIO**

Revisión Bibliográfica a propósito de 5 casos clínicos

Presentado por:
Martín Santamaría

Dirigido por :
Francisco Leo Villalba Ferrer

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE:
“GRADO EN MEDICINA”**

Valencia, a 9 de MAYO de 2022



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

AGRADECIMIENTOS Y RECONOCIMIENTOS

No soy de hacer dedicatorias pero creo que esta merece la pena.

En primer lugar quería agradecer a mi tutor, el Dr. Francisco Villalba Ferrer por las horas extra que ha tenido que meter para guiarme y sacar este trabajo adelante hasta el último momento. Ha sido un excelente mentor y le estoy profundamente agradecido.

La medicina, y en especial, estos 6 años de carrera en Valencia, me han dado la oportunidad de conocer a gente maravillosa que nunca olvidaré. Hasta ahora ha sido la etapa más bonita de mi vida y quería agradecerlo a todos los que me han acompañado, especialmente a mis amigos médicos y, sobre todo, a mi mejor amigo, Sergio.

Por otro lado, para empezar esta etapa tuve que dejar otra atrás, y alejarme de mi familia. Quizás, me alejé un poco más de lo que debiera y pido perdón por ello. Pero es a ellos a los que especialmente quiero agradecer todo lo que me ha pasado, porque sin ellos no estaría aquí, redactando esto. Especialmente quería agradecer a mi madre, por haberme guiado y animado a hacer medicina, cuando no lo tenía tan claro. También agradecer a mi padre, a mi abuela Lola, a mi tía Ana, y a Irene. Además, quiero dar las gracias a mis abuelos que ya no están para verlo, Vitoria y Fernando, y especialmente, a mi abuelo Nemesio. Os llevo siempre conmigo.

Para terminar, quería dedicarle unas palabra a mi compañera de viaje, Ania. Quiero agradecerle el haberte conocido, el estar siempre que te necesitaba y el haberme apoyado tanto. Creo que nunca voy a estar lo suficientemente agradecido contigo. Y por supuesto que... ¡Me apunto!

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Cuadro resumen de la características de cada técnica de imagen empleada para el estudio de la glándula paratiroides. Traducida al castellano (15).....	20
Tabla 2: Indicaciones quirúrgicas del HPTP asintomático al diagnóstico y al seguimiento, así como los criterios temporales de las técnicas de seguimiento. DMO: densitometría ósea. Tabla traducida del castellano obtenida de Turner et al. (31).....	22
Tabla 3: Refleja los niveles de calcio, Hormona Paratiroidea (PTH), y hormona paratiroidea intraoperatoria (PTHio) respecto a los días en que fue realizada la analítica desde el comienzo del cuadro.	36
Tabla 4: Refleja los niveles de calcio, Hormona Paratiroidea (PTH), y hormona paratiroidea intraoperatoria (PTHio) respecto a los días en que fue realizada la analítica desde el comienzo del cuadro.	40
Tabla 5: Refleja los niveles de calcio, Hormona Paratiroidea (PTH), y hormona paratiroidea intraoperatoria (PTHio) respecto a los días en que fue realizada la analítica desde el comienzo del cuadro. PSD: Paratiroides Superior Derecha. PID: Paratiroides Inferior Derecha, PII: Paratiroides Inferior Izquierda.....	44
Tabla 6: Refleja los niveles de calcio, hormona paratiroidea (PTH), y hormona paratiroidea intraoperatoria (PTHio) respecto a los días en que fue realizada la analítica desde el comienzo del cuadro.	49
Tabla 7: Refleja los niveles de calcio, PTH, PTHio respecto al tiempo	51
Tabla 8: Refleja lo niveles de hormona paratiroidea intraoperatoria (PTHio) antes y a los 12 minutos post paratiroidectomía en los distintos pacientes. *: La paciente del caso 3 precisó de 2 intervenciones por hiperplasia de las cuatro glándulas, no detectada en una primera cirugía. .	60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Los principales órganos reguladores del calcio son el intestino, el hueso y el riñón que están regulados por las hormonas calciotrópicas (5).	5
Figura 2: Esquema global del bucle de retroalimentación para el control del calcio plasmático. Los dos factores reguladores más importantes son la PTH y el metabolito activo de la Vitamina D (1,25-OH ₂ vitamina D). (1).....	6
Figura 3: Algoritmo diagnóstico de la hipercalcemia. Ca/Cr Cl (Ca urinario x Cr plasma)/(Ca plasma x Cr urinario); HHF: Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar; HPP: Hiperparatiroidismo Primario (30).....	19
Figura 4: La ecografía (Figura 4) muestra en la cara postero-inferior del lóbulo tiroideo derecho (LTD) una imagen nodular y ovalada de 14x11x19 mm de diámetro, sólida, con imágenes quísticas en su interior, abundantemente vascularizada, bien delimitada de estructuras vecinas cuya localización y eco-estructura pertenecía a un adenoma de la glándula paratiroides inferior derecha. La glándula tiroidea era normal y no se detectaron adenopatías cervicales.....	35
Figura 5: Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m en la que se observa la evolución de la captación cervical del trazador (20mCi de 99mTc-MIBI). Durante la fase precoz se visualiza captación fisiológica del trazador en el lóbulo izquierdo de la glándula tiroidea. Durante la fase tardía, tras 2 horas después de la inyección del trazador, detectamos persistencia de actividad en polo inferior del LTD. Existe una retención fisiológica del mismo en glándulas salivares.	35
Figura 6: Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m a los 20 minutos y 2 horas tras administración intravenosa del trazador (20mCi de 99mTc-MIBI). Se visualiza captación fisiológica del mismo en el lóbulo izquierdo de la glándula tiroidea. A las 2 horas tras la inyección del trazador detectamos persistencia de actividad en polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo. Existe una retención fisiológica del mismo en glándulas salivares y cavidad bucal.	38
Figura 7: Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m en el que se muestra la evolución de la captación cervical del trazador (20mCi de 99mTc-MIBI). En fase precoz visualizamos captación fisiológica del mismo en glándula tiroidea izquierda. En las imágenes a las 2 horas tras la inyección del trazador detectamos persistencia de actividad en polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo junto a retención fisiológica del mismo en glándulas salivares y cavidad bucal.	40

Figura 8: Ecografía que muestra lesión ocupante de espacio sólida en polo inferior del LTI compatible con adenoma paratiroideo.41

Figura 9: A: Se muestra Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m durante la fase tardía (2 horas) tras la administración intravenosa del trazador (20mCi de 99m Tc-MIBI) donde detectamos, únicamente persistencia de actividad en polo inferior del LTD. **B:** Se muestra fusión Gammagrafía con SPECT/TAC donde detectamos de actividad en polo inferior del lóbulo tiroideo derecho. Se observa también la retención fisiológica del trazador en glándulas salivares y cavidad bucal.42

Figura 10 y Figura 11: En la imagen de la izquierda podemos observar la ecografía cervical en la que se detecta un nódulo hipoeoico, bien delimitado, de 3x3.5 cm, con vascularización intranodular y perinodular, en el polo inferior del lóbulo tiroideo derecho, sugestivo de adenoma de paratiroides. En la imagen de la derecha se muestra la gammagrafía se detecta la persistencia de captación en el LTI a las 2 horas de la administración intravenosa de 18 mCi de 99mTc-MIBI, concordante con la localización ecográfica y sugestiva de adenoma.50

Figura 12: Se observa el procedimiento de una paratiroidectomía mínimamente invasiva, donde se observa la extracción de un adenoma paratiroideo. La longitud de la incisión es menor a 2 cm dejando una cicatriz mínimamente visible con buenos resultados estéticos.58

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Grafica que representa el cambio en la expresión clínica del Hiperparatiroidismo primario. La enfermedad descrita por primera vez por Fuller Albright en 1930 se caracterizaba por una expresión clínica en forma de nefrolitiasis o nefrocalcinosis en dos tercios de los pacientes y osteítis fibrosa quística en el tercio restante (14)..... 12

ÍNDICE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
1,25 dihidroxicolecalciferol	1,25-OH ₂ vitamina D
25- dihidroxicolecalciferol	25-OH vitamina D
BAAF	Biopsia por aspiración con aguja fina.
CaCP	Calcio corregido a proteínas.
CaSR	Receptor sensor de calcio.
ECB	Exploración cervical bilateral
Cr	Creatinina
DI	Decilitro
DMO	Densitometría Ósea
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
HPT	Hiperparatiroidismo
HPTP	Hiperparatiroidismo primario
IP3	Ionositol 1,4,5-trifosfato
LTD	Lóbulo Tiroideo Derecho
LTI	Lóbulo tiroideo Izquierdo
mg	Miligramo
MEN1	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
MEN2A	Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A
MEN4	Neoplasia endocrina múltiple tipo 4
PID	Paratiroides Inferior Derecha
PII	Paratiroides Inferior Izquierda.
PMI	Paratiroidectomía Mínimamente Invasiva
PSD	Paratiroides Superior Derecha
PTH	Hormona Paratiroidea

PTH1R	Receptor de PTH tipo 1
PTHrp	Péptido relacionado con la PTH
PTHi	PTH intacta
PTHio	Hormona Paratiroidea Intraoperatoria
RM	Resonancia Magnética
SCASEST	Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del ST
SDRA	Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
TAC 4D	Tomografía axial cuatro dimensiones
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos

1. RESÚMEN

Introducción: La crisis hipercalcemia es un emergencia endocrina caracterizada por una calcemia superior a 14 mg/dl causada, en la mayoría de los casos, por un HPTP subyacente. El acúmulo de calcio puede dar lugar un fallo multisistémico afectando a aquellos órganos más sensibles. Debido a la severidad y a la inespecificidad clínica con la que se presenta, es necesario un alto índice de sospecha para establecer un tratamiento sin demora. El tratamiento curativo es la paratiroidectomía con medición intraoperatoria de la PTH, una vez estabilizado el paciente mediante medidas farmacológicas intensivas.

Objetivos: Presentar 5 casos clínicos de pacientes afectos de una crisis hipercalcémica por HPTP junto a una revisión bibliográfica, evaluando las características clínico-patológicas, así como los aspectos más controvertidos.

Material y métodos: Se presentan 5 casos clínicos obtenidos del Hospital General Universitario de Valencia, junto a una revisión bibliográfica de estudios publicados en la base de datos PubMed, siguiendo una estrategia de búsqueda y valorando los criterios de inclusión y exclusión.

Casos Clínicos: Son 5 casos formados por cuatro mujeres y un hombre, con criterios de crisis hipercalcémica secundaria a HPTP. Tres pacientes respondieron al tratamiento médico y se solucionaron finalmente con paratiroidectomía diferida curativa. Dos pacientes no pudieron estabilizarse con tratamiento médico (fluidoterapia, furosemida, bisfosfonatos, calcitonina, cinacalcet, hemodiálisis) y precisaron cirugía urgente durante el ingreso. Un paciente falleció al complicarse con un síndrome de distres respiratorio del adulto, tromboembolismo pulmonar, ictus isquémico cortico-subcortical y hemorragia en hemisferio cerebeloso izquierdo.

Conclusiones: La crisis hipercalcémica por hiperparatiroidismo primario es una emergencia endocrina potencialmente mortal que exige un diagnóstico y tratamiento precoz. La hipomagnesemia podría predecir la gravedad de un HPTP. Cuando no es posible estabilizar al paciente mediante tratamiento médico (fluidoterapia, bifosfonatos, calcitonina, cinacalcet,

hemodiálisis y denosumab) puede ser necesaria la paratiroidectomía urgente. Tras el diagnóstico de localización (ecografía, gammagrafía con Sestamibi, SPECT/TAC, TAC 4D o RM) se realiza la paratiroidectomía con determinación intraoperatoria de PTH. El SDRA es una complicación muy rara de una crisis hipercalcémica.

1.1 Palabras clave

Hiperparatiroidismo Primario, Hipercalcemia, Adenoma Paratiroideo.

2. ABSTRACT

Introduction: Hypercalcemia crisis is an endocrine emergency characterized by a calcemia higher than 14 mg/dl caused, in most cases, by an underlying HPTP. Calcium accumulation can lead to multisystem failure affecting the most sensitive organs. Because of the severity and unspecified clinic with which it presents, a high index of suspicion is necessary to establish treatment without delay. The curative treatment is parathyroidectomy with intraoperative PTH measurement, once the patient is stabilized by intensive pharmacological measures.

Objectives: To present 5 clinical cases of patients affected by a hypercalcemic crisis due to PTH, together with a bibliographic review, evaluating the clinicopathological characteristics, as well as the most controversial aspects.

Material and methods: We present 5 clinical cases obtained from the Hospital General Universitario de Valencia, together with a bibliographic review of studies published in the PubMed database, following a search strategy and evaluating the inclusion and exclusion criteria.

Clinical Cases: There are 5 cases consisting of four women and one man, with criteria of hypercalcemic crisis secondary to PTH. Three patients responded to medical treatment and finally resolved with curative delayed parathyroidectomy. Two patients could not be stabilized

with medical treatment (fluid therapy, furosemide, bisphosphonates, calcitonin, cinacalcet, hemodialysis) and required urgent surgery during admission. One patient died due to complications of adult respiratory distress syndrome, pulmonary thromboembolism, cortico-subcortical ischemic stroke and hemorrhage in the left cerebellar hemisphere.

Conclusions: Hypercalcemic crisis due to primary hyperparathyroidism is a life-threatening endocrine emergency that requires early diagnosis and treatment. Hypomagnesemia could predict the severity of HPTP. When it is not possible to stabilize the patient by medical treatment (fluid therapy, bisphosphonates, calcitonin, cinacalcet, hemodialysis and denosumab) urgent parathyroidectomy may be necessary. After localization diagnosis (ultrasound, Sestamibi scintigraphy, SPECT/CT, 4D CT or MRI), parathyroidectomy is performed with intraoperative PTH determination. ARDS is a very rare complication of a hypercalcemic crisis.

2.1 Key words

Primary hyperparathyroidism, Hypercalcemia, Parathyroid Adenoma.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Homeostasis del calcio

El calcio está involucrado en muchos procesos celulares, como la secreción de hormonas, la contracción muscular, la conducción nerviosa, la exocitosis y la activación e inactivación de muchas enzimas. Asimismo, el calcio actúa como segundo mensajero intracelular llevando información procedente de la membrana celular hacia el interior de la célula (1–3).

La masa corporal total de calcio es de unos 1-2 kg. Está presente en un 99% formando el componente extracelular del esqueleto y de los dientes en forma de fosfato de calcio no disuelto (hidroxiapatita) en una matriz proteica. Sólo un 1% del calcio se encuentra en el líquido extracelular e intracelular (1–4).

En plasma el calcio viaja en tres formas fisicoquímicas: 1) Un 45-50% del calcio total circula por la sangre libremente en forma iónica (Ca^{2+}), siendo esta la única forma fisiológicamente activa que es capaz de atravesar las membranas celulares; 2) El 40% circula unido a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina); 3) El 10% restante viaja formando complejos con aniones orgánicos de bajo peso molecular (fosfato, citrato, bicarbonato). La concentración total de las tres formas en el plasma suele oscilar entre 8,8-10,6 mg/dl (2,2 y 2,6 mM) con variaciones en el rango de referencia entre los diferentes laboratorios (1,4).

La evaluación del metabolismo del calcio se puede realizar mediante la medición directa del calcio ionizado o mediante la medición de la calcemia total en plasma ajustada a la albuminemia. Para ello existen una serie fórmulas, como la siguiente, que corrigen el calcio total según los niveles de albúmina plasmática: (4)

$$\text{Calcio corregido} = [4,4 \text{ g/dl} - (\text{albúmina plasmática}) \times 0,8] + [\text{calcio sérico medido}]$$

Estudios recientes han demostrado una sensibilidad y especificidad relativamente escasa para detectar la verdadera calcemia, utilizando estas fórmulas en comparación con la medición directa del calcio ionizado. Sin embargo, para medir la concentración de calcio ionizado es necesario que el centro esté equipado con un electrodo de detección de iones adecuado. Las causas principales de discordancia de los niveles de calcio, utilizando la fórmula ajustada a la albuminemia, pueden ser: la hipoalbuminemia, la hiperproteinemia, las alteraciones ácido-base, los trastornos del equilibrio ácido-base, la enfermedad renal crónica y las alteraciones en la glándula paratiroides (4).

El balance de calcio representa la diferencia neta entre la ingestión de calcio y la excreción a través de las heces y la orina. Como se puede observar en la figura 1, la regulación del balance del calcio depende de la absorción en el intestino, del intercambio en el hueso y de la reabsorción renal. Todos estos procesos están regulados por la liberación de las hormonas calcitropicas en función de las necesidades. La ingesta diaria normal de calcio procedente de la dieta es de 1000-1.200 mg. El intestino absorbe cerca del 50% del calcio de la dieta pero

secreta una pequeña parte de este para eliminarlo del organismo. Por tanto, la absorción intestinal neta de calcio es de unos 175 mg/día. Por otra parte, el hueso en estado estacionario deposita unos 280 mg/día de calcio y reabsorbe una cantidad similar. El riñón, filtra unas 10 veces la cantidad total de calcio presente en los depósitos extracelulares al día, pero reabsorben el 99% de este calcio, por lo que la excreción renal neta de calcio es aproximadamente el 1% de la carga filtrada. En una persona sana con el calcio equilibrado, la excreción urinaria (175mg/día) se corresponde con la absorción neta en el tubo digestivo (1,2,4,5).

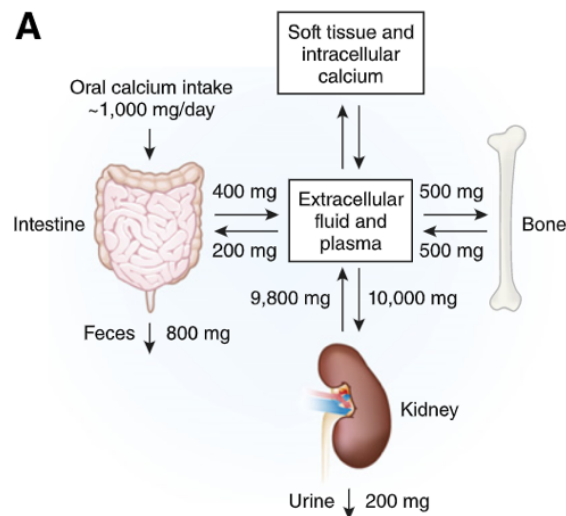


Figura 1: Los principales órganos reguladores del calcio son el intestino, el hueso y el riñón que están regulados por las hormonas calciotrópicas (5).

3.2 Reguladores hormonales de la homeostasis del calcio

El cuerpo regula minuciosamente la concentración plasmática de calcio iónico libre, que es la forma fisiológicamente activa del ion, y mantiene la concentración plasmática dentro de unos límites estrictos (8,8-10,6 mg/dl), gracias a un complejo sistema hormonal (Figura 2) en la que intervienen la parathormona (PTH), el 1,25 dihidroxicolecalciferol (1,25 OH₂ vitamina D₃) y la calcitonina, aunque esta última en menor medida (1,4,5).

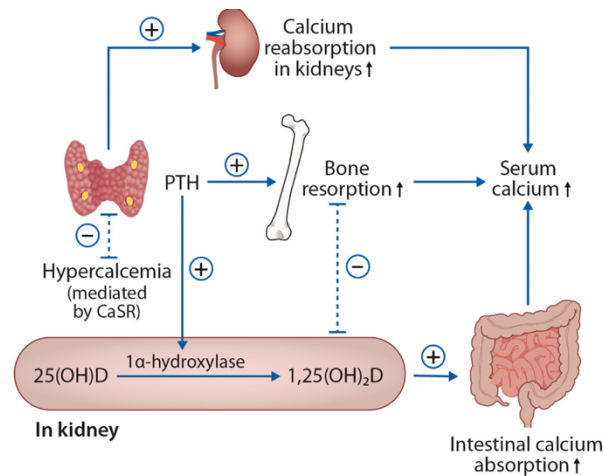


Figura 2: Esquema global del bucle de retroalimentación para el control del calcio plasmático. Los dos factores reguladores más importantes son la PTH y el metabolito activo de la Vitamina D (1,25-OH₂ vitamina D). (1).

3.2.1 La Hormona Paratiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) es la hormona central de la regulación del equilibrio del calcio. Las células principales, que se encuentran en las glándulas paratiroides, son las responsables de sintetizar y secretar la PTH. El ser humano posee cuatro glándulas paratiroides, dos situadas en la superficie posterior del lóbulo izquierdo de la tiroides y otras dos en el derecho, con un peso en conjunto de aproximadamente 500 mg. El principal factor regulador de la secreción de PTH es descenso en la concentración de calcio en la sangre y en el LEC (1,4,5).

Las células de las glándulas paratiroides tienen receptores de membrana acoplados a proteínas G, denominados receptor sensor de calcio (CaSR). El ligando principal del CaSR es el calcio. Cuando este receptor se activa en presencia de calcio estimula la fosfolipasa C, dando lugar a un aumento del inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) que moviliza el calcio intracelular de los almacenes internos disminuyendo la secreción de PTH. Sin embargo, cuando el nivel de calcio iónico libre extracelular disminuye el receptor CaSR se inactiva, reduciendo el calcio intracelular y aumentando la secreción de PTH por la glándula paratiroides (1,4–6).

La PTH provoca un aumento de la concentración de calcio libre extracelular mediante su unión al receptor 1 de la PTH (PTH1R) situado en los tejidos diana: (1,3–5,7)

- En el hueso la PTH provoca una liberación de calcio y fosfato del hueso al estimular la resorción ósea.
- En el riñón, en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle y en el túbulo contorneado distal (TCD) aumenta la concentración libre de calcio al estimular la reabsorción de calcio de la orina. Además, la PTH reduce la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal, produciendo una fosfaturia y reduciendo los niveles plasmáticos de fósforo.
- En las mitocondrias del túbulo proximal renal estimula la 1 alfa-hidroxiación de la 25-OH vitamina D sintetizando 1,25-OH₂ vitamina D, que es el metabolito con mayor actividad biológica de la Vitamina D. El aumento del 1,25-OH₂ vitamina D actúa como factor inhibidor de la secreción de PTH por retroalimentación negativa.

Además, de las células paratiroideas, las células tubulares de los riñones también expresan el CaSR cuya activación conduce a una inhibición de la reabsorción de calcio independiente de la PTH en función de los niveles de calcio circulantes (6).

Se ha descubierto la existencia de otra proteína relacionada con la PTH, denominada PTHrp, con una semejanza estructural y con una afinidad por el receptor PTH1R similar a la PTH secretada por las células principales. Las principales funciones de la PTHrp no son bien conocidas en el ser humano pero parece regular el desarrollo endocondral del hueso durante la gestación y es secretada de forma fisiológica por la glándula mamaria durante la lactancia, pudiendo favorecer la movilización del calcio desde el hueso de la madre. Sin embargo, fuera de sus funciones fisiológicas la PTHrp es secretada por las células neoplásicas de diferentes tipos de tumores (más frecuente asociado a los tumores epiteliales de pulmón, mama, cabeza y cuello, esófago y renal) siendo responsable del 80% de las crisis hipercalcémicas agudas graves asociadas a enfermedades malignas (8–10).

3.2.2 La Vitamina D

La vitamina D y sus metabolitos son una parte crucial del sistema endocrino que controla la homeostasis del calcio en todo el cuerpo. La producción de la hormona endocrina de la vitamina D, la 1,25 dihidroxicolecalciferol (1,25-OH₂ vitamina D) está regulada por la ingesta habitual de calcio en la dieta, a través de la PTH, y por estados fisiológicos como el crecimiento, el envejecimiento y la menopausia. Las acciones moleculares de la 1,25-OH₂ vitamina D en los tejidos diana están mediadas predominantemente por la transcripción controlada por el receptor de la vitamina D. La función principal de la 1,25-OH₂ vitamina D durante el crecimiento es aumentar la absorción intestinal de calcio para que haya suficiente calcio disponible para la mineralización ósea (1,3–5,7).

La vitamina D se obtiene de dos fuentes: de la dieta o a partir de la metabolización, en la piel, del 7 dehidrocolesterol por los rayos UVB. Ambas fuentes (dieta y piel) de vitamina D₂ y vitamina D₃ circulan hacia el hígado unidas a proteínas plasmáticas. En el hígado, la vitamina D es hidroxilada por la 25-hidroxilasa a 25 hidroxivitamina D, comúnmente denominada calcidiol. A continuación, el calcidiol se metaboliza en calcitriol (1,25-OH₂ vitamina D) por la enzima 1- α -hidroxilasa a nivel del riñón. Esta reacción está regulada por los niveles de PTH circulante.

El metabolito activo 1,25-OH₂ vitamina D o (calcitriol) actúa principalmente en los órganos diana: (1,3–5,7)

- Intestino: en el duodeno, aumenta la producción de varias proteínas que incrementan la absorción de calcio y fósforo.
- Riñón: En el riñón, 1,25-OH₂ vitamina D actúa en sinergia con la PTH para aumentar la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado distal.
- Hueso: Las acciones de la vitamina D sobre el hueso son el resultado de acciones tanto indirectas como directas. La vitamina D activa los precursores de osteoblastos y osteoclastos que junto a la elevación de las concentraciones de calcio y fósforo a través de su acción en el riñón e intestino en el LEC provoca una mineralización ósea neta.

3.2.4 Calcitonina

La calcitonina es una hormona secretada por las células C parafoliculares de la glándula tiroides Su función es disminuir los niveles de calcio al inhibir la actividad de los osteoclastos y la reabsorción renal de calcio. Sin embargo, tiene un efecto pequeño o insignificante en la homeostasis del calcio (1,3–5,7).

3.3 Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo es un trastorno endocrino que consiste en un aumento del nivel de la hormona PTH en sangre. El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es la causa más frecuente de hiperparatiroidismo, producido por una secreción autónoma de PTH por las glándulas paratiroides. El hiperparatiroidismo secundario consiste en un descenso constante de la calcemia secundario a insuficiencia renal, síndromes de malabsorción intestinal o raquitismos que provoca el estímulo continuo de las glándulas paratiroides. En consecuencia, se establece una producción constante de PTH. Cuando el estímulo que provoca el hiperparatiroidismo secundario se prolonga, se produce una hiperplasia del tejido glandular de las paratiroides ocasionando una secreción autónoma de PTH, que es lo que se conoce como hiperparatiroidismo terciario (11–13).

3.3.1 Concepto y Epidemiología del Hiperparatiroidismo Primario

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno hormonal del metabolismo mineral producido por un exceso de secreción de la hormona paratiroidea por una o más de las glándulas paratiroides. Este trastorno endocrino se caracteriza por un calcio elevado en sangre junto a una concentración de PTH elevada o inadecuadamente normal para el nivel de calcemia (10–15).

El HPTP es una enfermedad endocrinológica frecuente con una prevalencia del 1-21 por cada 1000 habitantes en diferentes estudios. Afecta a un 1% de la población adulta aumentando a un 2% después de los 55 años. Las mujeres se ven más afectadas, siendo de 2 a 3 veces más

frecuente que en hombres. En España, un estudio ejecutado en 2012 estimó la incidencia de HPTP en 9,95 casos/100.000 habitantes-año (10,13,16).

3.3.4 Etiología y Factores de Riesgo

En la mayoría de los pacientes (95%) con HPTP, la enfermedad es esporádica, sin antecedentes personales o familiares de HPTP u otras endocrinopatías. En el 80-85 % de los casos esporádicos el HPTP se debe a un único adenoma paratiroideo benigno. La enfermedad multiglandular, que consiste en múltiples adenomas o hipertrofia paratiroidea de las cuatro glándulas, se observa en aproximadamente el 15-20% de los pacientes con HPTP. Menos del 1% de los HPTP son producidos por carcinomas paratiroides (11).

Los síndromes genéticos asociados al hiperparatiroidismo primario constituyen un 5% de los casos. Se consideran factores de riesgo importantes e incluyen: (10–15)

- Neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1: Es un síndrome hereditario autosómico dominante caracterizado por adenomas o hiperplasia de las glándulas paratiroides, tumores neuroendocrinos pancreáticos y tumores de la glándula hipófisis. El HPTP es el síntoma más frecuente y afecta por igual a hombres y mujeres en edades tempranas, recomendándose una paratiroidectomía subtotal para evitar las recaídas. La causa es una mutación en el gen inactivante MEN1 que codifica la proteína menina.
- Neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2A: Es un síndrome hereditario caracterizado por el hallazgo de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperplasia o adenomas de varias glándulas paratiroides, causando hiperparatiroidismo en un 20% de los pacientes con este síndrome hereditario. Se produce por un defecto genético autosómico dominante en el protooncogén RET, que de ser identificado a edades tempranas estaría indicada la tiroidectomía profiláctica en los primeros meses de vida.
- Neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 4. Este síndrome hereditario se caracteriza por mutaciones en el gen CDKN1B produciendo HPTP en el 80% de los casos junto a tumores de la glándula pituitaria y tumores pancreáticos neuroendocrinos.

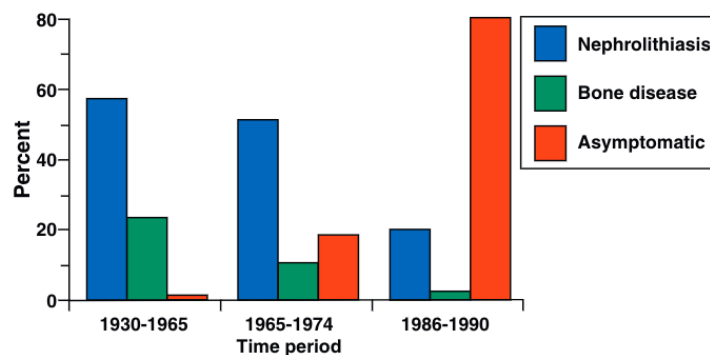
- Síndrome del tumor del hiperparatiroidismo de la mandíbula. Se caracteriza por adenomas que producen un HPTP en el 80% de los casos, carcinomas de paratiroides, fibromas osificantes múltiples en el maxilar y la mandíbula, junto a tumores renales y uterinos. Se transmite con carácter autosómico dominante por una mutación del gen CDC73.
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: Es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, en la que una alteración en los receptores del calcio (CaSR) en la paratiroides y el túbulo renal los hace incapaces de detectar la normo o hipercalcemia, produciendo un hiperparatiroidismo debido a la falta de la retroalimentación negativa. Además de las pruebas genéticas, el aclaramiento calcio/creatinina en orina $<0,01$ es la prueba bioquímica de elección para la identificación de la enfermedad. El trastorno tiene un curso benigno y la paratiroidectomía es inefectiva.
- Hiperparatiroidismo primario familiar aislado, trastorno genético autosómico dominante que comparte mutaciones en genes responsables de otros síndromes (MEN1, CaSR, CDC73, CDKN1A, CDKN2B, CDKN2C).

La presentación clínica del cáncer de paratiroides es muy diferente de la presentación del HPTP típico. Los pacientes con cáncer de paratiroides tienden a ser más jóvenes y la prevalencia es aproximadamente la misma en mujeres y hombres. Las concentraciones séricas de calcio y de hormona paratiroidea suelen ser mucho más elevadas que en el HPTP típico, pudiendo llegar a desencadenar una crisis hipercalcémica. También son frecuentes la litiasis y la enfermedad ósea manifiestas (12).

Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de HPTP, además de los síndromes genéticos, se incluyen la recepción de radioterapia externa en cabeza o cuello en la infancia por patología benigna, y la exposición a fármacos, como al litio o los diuréticos tiazídicos. Algunos individuos que reciben terapias con bifosfonatos o denosumab para la osteoporosis también pueden presentar elevaciones en la concentración de la hormona paratiroidea, pero no constituyen un factor de riesgo (11,12).

3.3.5 Manifestaciones clínicas

El patrón de presentación clínica del HPTP ha cambiado en los últimos años con la introducción de autoanalizadores multicanal, que permitían medir los niveles de calcio sérico en las analíticas rutinarias en la última década del siglo XX. Como podemos observar en la gráfica 3, la presentación clásica del HPTP con daño en órgano diana, ha sufrido un claro descenso y, desde los años 80 del siglo pasado (cuando se introdujo el análisis rutinario) hasta ahora, se ha visto un claro aumento del diagnóstico de los pacientes en fase asintomática (10,13,14,17).



Gráfica 1: Grafica que representa el cambio en la expresión clínica del Hiperparatiroidismo primario. La enfermedad descrita por primera vez por Fuller Albright en 1930 se caracterizaba por una expresión clínica en forma de nefrolitiasis o nefrocalcinosis en dos tercios de los pacientes y osteítis fibrosa quística en el tercio restante (14).

Hoy en día, en Europa Occidental, EEUU y Turquía en el 88% de los casos la forma clínica más frecuente de presentación es una hipercalcemia leve asintomática con una cifra aproximada de 1mg/dl de calcio sérico por encima del rango normal. El término asintomático se define en pacientes con HPTP inequívoco, establecido mediante pruebas de laboratorio, que carecen de los signos y síntomas manifiestos de la enfermedad tradicionalmente asociadas a la hipercalcemia o al exceso de PTH. La introducción del cribado generalizado también ha dado lugar a un aumento de la incidencia de HPTP de cuatro a cinco veces, atribuido al descubrimiento incidental de pacientes asintomáticos (12,13,17).

La forma de presentación clásica, descrita por Fuller Albright en 1930, consiste en un trastorno sintomático multisistémico caracterizado por una marcada hipercalcemia (11,5-16,8 mg/dl) junto a manifestaciones esqueléticas, renales, gastrointestinales, neurológicas y psiquiátricas, así como por un aumento de la mortalidad. Este patrón clínico es la forma de presentación más frecuente en otros países de Oriente Medio, Asia y Sudáfrica donde el cribado bioquímico no es una práctica habitual y donde la deficiencia de Vitamina D es endémica (11,12).

3.3.5.1 Manifestaciones renales

Es el órgano principalmente afecto. En el 35-40% de los casos encontramos una hipercalciuria por un aumento de la carga de calcio filtrado que excede los mecanismos de reabsorción, lo que predispone a la formación de litiasis renales, que aparecen en el 20% de los pacientes con HPTP, siendo el cólico renal la forma de presentación habitual. La mayoría de los cálculos están compuestos de oxalato cálcico y, en menor medida, de fosfato cálcico. Otras manifestaciones renales que puede inducir la hipercalcemia son una diabetes insípida nefrogénica (que cursa con deshidratación, polidipsia, poliuria), una lesión renal aguda con disminución del filtrado glomerular, una acidosis metabólica hiperclorémica o una nefrocalcinosis (10–15,18).

3.3.5.2 Manifestaciones esqueléticas

La osteítis fibrosa quística es el término que reúne las alteraciones esqueléticas patognomónicas del HPTP crónico que incluye la degranulación en “sal y pimienta del cráneo”, el estrechamiento de la clavícula distal, la reabsorción subperióstica de las falanges medias y distales, los quistes óseos y los tumores pardos en los huesos largos y la pelvis. Estas características radiológicas pueden asociarse a fracturas, deformidades esqueléticas y dolor óseo (10–15,18).

3.3.5.3 Manifestaciones gastrointestinales

Los problemas gastrointestinales son comunes e incluyen anorexia, dispepsia, estreñimiento, náuseas, vómitos y dolor abdominal. La pancreatitis, que puede ser grave y necrotizante, es más frecuente en los pacientes con crisis hipercalcémica (10–15,18).

3.3.5.4 Manifestaciones Neuromusculares

Incluyen debilidad muscular proximal, fatiga, cansancio, mialgias, descenso de la función de los músculos respiratorios (10–15,18).

3.3.5.5 Manifestaciones en el Sistema Nervioso Central

Los trastornos cognitivos incluyen, ansiedad, depresión, confusión, falta de concentración y cambios de personalidad que van desde la irritabilidad hasta alteraciones cognitivas como el letargo y el coma (10–15,18).

3.3.5.6 Manifestaciones Cardiovasculares

Los pacientes con HPTP tienen un aumento de la incidencia, con respecto a la población general, de hipertensión, cambios en la masa y función ventricular izquierda, aumento de la susceptibilidad de arritmias por un intervalo QT acortado y una calcificación vascular acelerada (10–15,18).

3.3.6 Hiperparatiroidismo primario Normocalcémico

Otra variedad clínica de presentación es el HPTP normocalcémico. Son pacientes que tienen un HPTP con concentraciones de PTH persistentemente elevadas pero cuyas concentraciones de calcio sérico se encuentran en el rango de normalidad. Estos pacientes suelen acudir por una posible enfermedad ósea metabólica aunque pueden tener una presentación totalmente asintomática. El diagnóstico es por exclusión de otras causas secundarias de aumento de la concentración de PTH, como la deficiencia de Vitamina D, síndromes de malabsorción,

insuficiencia renal, hipercalcemia primaria, otras enfermedades óseas metabólicas o el uso de fármacos (litio, diuréticos tiazídicos, bifosfonatos y denosumab) (12).

3.3.7 Crisis Hipercalcémica

Dentro del espectro clínico del HPTP la presentación clínica más grave la constituye la crisis hipercalcémica, cuya incidencia se sitúa entre el 1,6-6% de los HPTP. Esta crisis paratirotóxica es una emergencia endocrinológica inusual que conlleva un aumento de la morbimortalidad requiriendo un diagnóstico y un tratamiento precoz. El nivel de calcio sérico más utilizado como límite inferior para definir una crisis es de 14 mg/dl, aunque las manifestaciones clínicas pueden aparecer en concentraciones inferiores a este límite (19–23).

El HPTP y las crisis hipercalcémicas son más prevalentes en el sexo femenino, afectando a todas las edades sin especial predominancia por ningún grupo etario. Sin embargo, los hombres son más propensos a presentar crisis hipercalcémicas que las mujeres (relación 2:1). La crisis hipercalcémica suele provenir de una hipercalcemia moderada preexistente derivada de un HPTP subyacente, asociada en un 88% de los casos a un único adenoma paratiroideo. En un 8% de los casos los adenomas se localizan ectópicamente en el mediastino, el timo, el surco traqueoesofágico y las regiones retroesternales. El carcinoma paratiroideo es causa de menos del 1% de los HPTP, sin embargo en los pacientes con crisis hipercalcémica tiene una incidencia del 4,5% (9,19–24).

En 2010 Cannon et al. realizaron un gran estudio unicéntrico abarcando una serie de 1310 pacientes con HPTP sometidos a paratiroidectomía, donde se comparó la presentación clínica, los valores de laboratorio, el éxito operativo, el fracaso operativo y la recurrencia de los pacientes con crisis hipercalcémica grave frente a los pacientes que no padecieron dicha crisis. Este estudio reportó que los síntomas más frecuentemente asociados a pacientes con crisis hipercalcémica son la fatiga, la debilidad, las náuseas y vómitos y las alteraciones del estado mental. También se ha reportado un aumento de la incidencia de pancreatitis en los pacientes con crisis pudiéndose argumentar, como afirma Ahmad et al., que la pancreatitis reclasifica a un paciente sin complicaciones como uno con enfermedad grave. Las manifestaciones óseas,

renales y cardiovasculares aparecen en igual frecuencia en pacientes con HPTP con y sin crisis hipercalcémica (19,21,22,25–27).

Con mucha menos frecuencia, se ha visto un Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) asociado a una crisis hipercalcémica por HPTP. En la mayoría de los casos, la asociación entre el calcio y la insuficiencia respiratoria, se ha visto asociada a enfermedades malignas. Los factores de riesgo predisponentes para desarrollar un SDRA parecen ser niveles de calcio mayores a 20 mg/dl y niveles de PTH muy elevados. El mecanismo fisiopatológico sugiere que el depósito de calcio en las células epiteliales y endoteliales alveolares puede causar lesiones pulmonares, generando una forma de calcificación pulmonar aguda y rápida que conduce a un SDRA. La insuficiencia renal es otro factor importante que predispone a la precipitación del calcio, y el inicio de la diálisis puede potenciar este proceso al alterar el pH, especialmente en pacientes con un producto alto en calcio y fósforo ($>55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$). Por otro lado, debido a los efectos deletéreos del calcio sobre el corazón y el páncreas debemos tener en mente estas patologías para hacer el diagnóstico diferencial de edema pulmonar, al igual que hay que tener en cuenta un posible origen séptico (25,26,28).

La presencia de hipomagnesemia en pacientes con HPTP ya se ha reportado con anterioridad. Sin embargo Na D et al. han observado en un estudio que los pacientes con hipomagnesemia e HPTP tenían una media de calcio y PTH más alta que los individuos con magnesio normal, además de una mayor prevalencia de osteoporosis, anemia y crisis hipercalcémica. También, han reportado un aumento de la frecuencia de los síntomas típicos del HPTP (nefrolitiasis, dolor óseo/fracturas, poliuria o polidipsia) en el grupo con hipomagnesemia. Todo ello parece indicar que los pacientes con HPTP con hipomagnesemia podrían desarrollar un hiperparatiroidismo más grave(29).

3.3.8 Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El principal hallazgo clínico de un HPTP es una hipercalcemia leve asintomática. La causa global más frecuente de hipercalcemia es el HPTP, sin embargo, en el medio hospitalario la causa más frecuente son las neoplasias. Por ello, a la hora de realizar el diagnóstico de una

hipercalcemia es importante tener en cuenta todas las etiologías posibles, tanto sintomáticas como asintomáticas, y hacer un buen diagnóstico diferencial para saber la causa que las provoca (12,30,31).

Siguiendo el algoritmo diagnóstico representado en la Figura 3, tras una primera determinación que revele un calcio elevado en sangre, es necesario realizar una segunda medición para confirmar dicho aumento. También, es importante descartar una pseudohipercalcemia. Para ello se ha de corregir la calcemia total según la albumina plasmática o medir directamente el calcio iónico (12,31).

Asimismo, es importante realizar una anamnesis exhaustiva evaluando tiempo, signos y síntomas, antecedentes médicos y familiares junto a una exploración física detallada. Conviene, también, revisar los fármacos (Tiazidas, litio, Teriparatida) que toma el paciente por si pudieran ser los causantes de dicha hipercalcemia.

El siguiente paso consiste en realizar una medición de la PTH intacta (PTH_i). Si la PTH_i se encuentra elevada o anormalmente elevada, para los niveles de calcio circulantes, debemos sospechar en un primer lugar un HPTP. Es complicado realizar el diagnóstico diferencial con la hipercalcemia hipocalciúrica familiar ya que presentan una bioquímica sérica bastante pareja. Para ello, realizaremos una medición del índice calcio creatinina (Ca/Cr Cl). En caso de que el valor de este índice sea inferior a 0,01-0,02 y, además, el paciente presente antecedentes familiares de hipercalcemia hipocalciúrica familiar se orientará hacia este supuesto (12).

Para descartar otras causas de elevación de la PTH_i, es fundamental solicitar los niveles de 25-OH Vitamina D y realizar el cálculo del filtrado glomerular. Este aumento de la PTH puede ser debido a un hiperparatiroidismo secundario que se observa en asociación con la deficiencia grave de vitamina D, la malabsorción intestinal de calcio y la enfermedad renal crónica. En el HPTP los niveles de 25-OH vitamina D se encuentran descendidos por un aumento de la conversión a 1,25 OH₂ vitamina D inducida por la PTH (12,14,15,31)

En caso contrario, si la PTHi se encuentra suprimida tenemos que considerar realizar pruebas adicionales como una electroforesis en orina y plasma, determinar los niveles de PTHrp y calcitriol, hacer un estudio de la serie ósea o un estudio de imágenes de tórax, abdomen o pelvis según indiquen los signos o síntomas. Todo ello con el objetivo de descartar patologías causantes de hipercalcemia como son las neoplasias, el mieloma múltiple y las enfermedades granulomatosas o linfoproliferativas(31).

Las pruebas genéticas están ganando importancia en la investigación rutinaria de una hipercalcemia, sobre todo cuando se sospecha que el HPTP forma parte de una endocrinopatía heredada (MEN1, MEN2A, MEN 4, Síndrome del tumor de mandíbula, HPTP familiar aislado, CaSR). El cribado genético es importante considerarlo ante una historia familiar de hipercalcemia, cuando se asocia una hipercalcemia a otras neoplasias (glándulas pituitarias y páncreas o glándulas tiroideas o suprarrenales) o cuando la edad de presentación es inusualmente baja, lo que aumenta la probabilidad de una anomalía en uno de los genes causales (14,31).

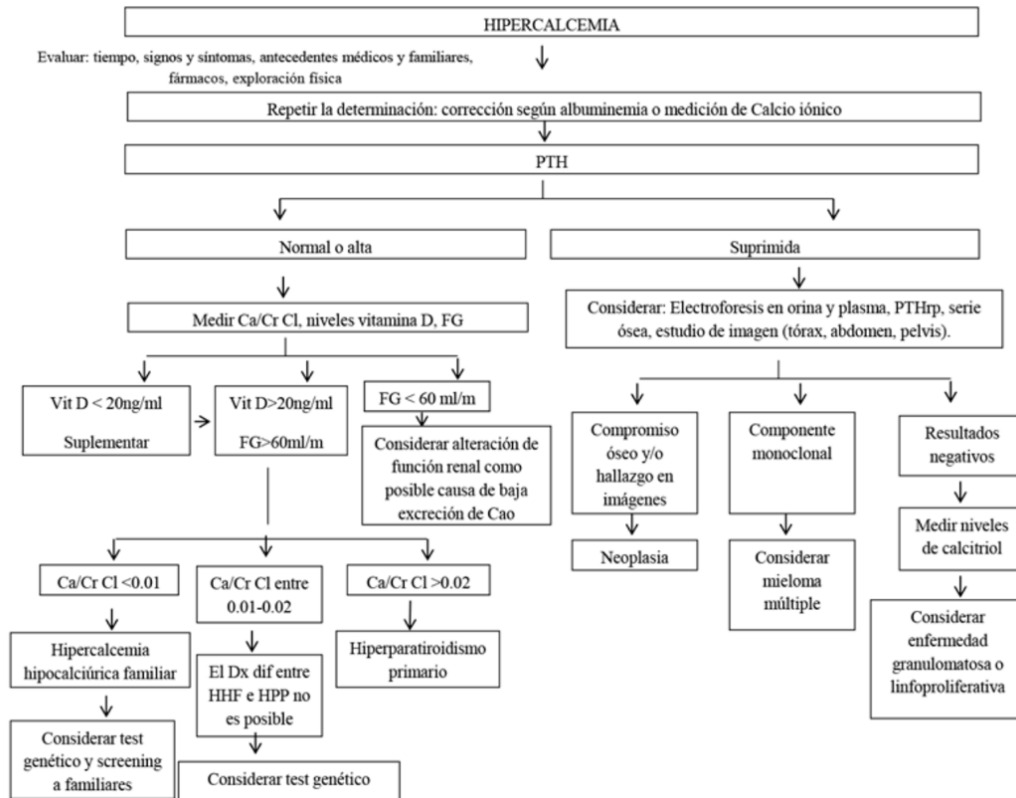


Figura 3: Algoritmo diagnóstico de la hipercalcemia. $Ca/Cr\ Cl$ (Ca urinario x Cr plasma)/(Ca plasma x Cr urinario); HHF: Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar; HPP: Hiperparatiroidismo Primario (30).

Una vez realizado el diagnóstico bioquímico de HPTP, desde el punto de vista bioquímico, se debe completar el estudio de la hipercalcemia con un estudio topográfico. La precisión de las imágenes ha mejorado enormemente, pero sigue habiendo una gran variación en la sensibilidad y especificidad de las diferentes modalidades. Las distintas técnicas de imagen disponibles son: la ecografía, Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m (18 mCi de 99mTc-MIBI), la Tomografía Computarizada 4 Dimensiones (TAC 4D), y la Resonancia Magnética (RM). Se debe tener en cuenta que hasta un 8% de los paciente con crisis hipercalcémica pueden tener un origen ectópico de tejido paratiroideo hiperfuncionante (15,18,22,32).

El estudio topográfico es indispensable previo al tratamiento quirúrgico, permitiendo al cirujano localizar con precisión la glándula paratiroides si se contempla realizar una paratiroidectomía mínimamente invasiva (PMI). La técnica de imagen de referencia para el estudio inicial es la ecografía cervical, que tiene una gran sensibilidad y especificidad para localizar el enfermedad paratiroidea, sin utilizar radiación ionizante. Las desventajas de la ecografía son la no visualización de las localizaciones ectópicas y la dependencia técnica del observador (15,18,22,31–33).

La combinación de ecografía y Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m (asociada o no a tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT)) aumentan la precisión de la localización y mejoran la sensibilidad. Aunque ambas pruebas tienen una sensibilidad limitada para detectar la enfermedad multiglandular. En casos de mayor complejidad diagnóstica, como puede ser la presencia de adenomas multiglandulares o ectópicos, o la cirugía cervical previa puede ser más útil realizar una TAC 4D o una RM (18,22,31,32).

La ecografía permite realizar una citología por aspiración con aguja fina (BAAF) eco guiada. Sin embargo, la BAAF preoperatoria generalmente no se recomienda en el HPTP y está absolutamente contraindicada si se sospecha un cáncer de paratiroides, ya que la BAAF puede sembrar el sitio operatorio, propagando la enfermedad (11).

Métodos de imagen	Sensibilidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Características, ventajas y limitaciones
Ecografía cervical	70,4-81,4	90,7-95,3	Seguro, no implica radiación; los adenomas son hipoecoicos, posteriores a la glándula tiroides, con vascularidad periférica; no puede detectar adenomas mediastínicos.
Gammagrafía 18 MCI de ^{99m}Tc-MIBI asociada a SPECT	64-90,6	83,5-96,0	Ayuda a la localización; puede utilizarse para detectar tejido paratiroideo ectópico.
Tomografía axial computerizada dinámica en 4 dimensiones	89,4	93,5	Útil para identificar adenomas múltiples o ectópicos y en pacientes que requieren una segunda operación. Expone la glándula tiroidea a la radiación ionizante.
Resonancia Magnética	88	90	Los mismos principios que el TAC 4D, pero evita la preocupación por la radiación.

Tabla 1: Cuadro resumen de la características de cada técnica de imagen empleada para el estudio de la glándula paratiroides. Traducida al castellano (15).

3.3.9 Tratamiento del Hiperparatiroidismo primario

El tratamiento del HPTP depende de la severidad y la causa de la hipercalcemia, así como del estado del paciente.

3.3.9.1 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es el único tratamiento definitivo para la curación de los pacientes con HPTP. La exploración cervical bilateral ha sido la intervención quirúrgica

tradicional. Sin embargo, hoy en día, gracias a los avances tecnológicos de diagnóstico topográfico por imagen se opta por una paratiroidectomía mínimamente invasiva (PMI). Un cirujano paratiroideo experto tiene un papel relevante en el éxito de la intervención, ya que los estudios sugieren que el ser operado por un cirujano experto se correlaciona inversamente con el número de complicaciones, el coste y la duración de la estancia en el hospital. (11,22,33,34)

El Cuarto Taller Internacional para el Manejo del HPTP Asintomático recomienda la intervención quirúrgica, como se muestra en la tabla 2, en pacientes con HPTP Asintomático que presenten: una edad inferior a 50 años; un calcio sérico mayor o igual a 1 mg/dl por encima del límite superior de la normalidad; una reducción del filtrado glomerular renal por debajo de 60 ml/min; un calcio urinario de 24 horas superior a 400 mg por día; un incremento del riesgo bioquímico de litiasis renal; nefrocalcinosis o nefrolitiasis; una puntuación T Score $\leq -2,5$ en la densitometría ósea espinal, pélvica o del antebrazo; y una fractura vertebral documentada por técnica de imagen (10–12,31).

Medidas	Criterios de cirugía en la evaluación inicial	Seguimiento	Criterios de cirugía en el seguimiento
Edad	< 50 años	-	< 50 años
Niveles de calcio sérico	≥ 1 mg/dl del límite superior de la normalidad	Anual	≥ 1 mg/dl del límite superior de la normalidad
Filtrado glomerular estimado	< 60 ml/min	Anual	< 60 ml/min
Niveles de calcio urinario de 24 horas	> 400 mg/día	Repetir si sospecha de litiasis renal	> 400 mg/día
Perfil bioquímicos de litiasis	Riesgo aumentado	Repetir si sospecha de litiasis renal	Riesgo aumentado
Imagen renal	Nefrolitiasis o nefrocalcinosis	Repetir si sospecha de litiasis renal	Desarrollo de nefrolitiasis
DMO (vertebral, pelvis y antebrazo)	T-score $\leq -2,5$	1 – 2 años	T-score $\leq -2,5$ o reducción de la densidad mineral ósea
Imagen vertebral	Presencia de fractura vertebral	Repetir si sospecha	Desarrollo de una fractura vertebral

Tabla 2: Indicaciones quirúrgicas del HPTP asintomático al diagnóstico y al seguimiento, así como los criterios temporales de las técnicas de seguimiento. DMO: densitometría ósea. Tabla traducida del castellano obtenida de Turner et al. (31).

La localización topográfica preoperatoria precisa, con las técnicas descritas en el apartado anterior, permite la paratiroidectomía mínimamente invasiva (PMI), en la que se puede resear un solo adenoma con un tiempo quirúrgico limitado (15 a 20 minutos), a veces utilizando sólo un bloqueo cervical con sedación. Esta, técnica permite unas tasas de curación elevadas reduciendo la extensión de la cirugía, la longitud de la incisión, las molestias y el tiempo de recuperación postquirúrgico (10,33,34).

El tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo debe incorporar la monitorización intraoperatoria de PTH (MIP) en caso de que estén disponibles en el centro. La PMI puede lograr la curación en el 97% al 99% de los pacientes seleccionados cuando se utiliza de manera coadyuvante la MIP para confirmar la idoneidad de la resección. Las mediciones intraoperatorias de la PTH (PTHio) son especialmente valiosas, sobre todo, cuando hay más de una glándula afecta permitiendo asegurar el éxito de la intervención. En la práctica clínica habitual se suelen aplicar los criterios de Miami para constatar la curación bioquímica. Estos criterios afirman que tras la extirpación de un solo adenoma, un descenso de la PTHio a los 10 minutos post resección igual o mayor al 50% se considera curativa y se relaciona con una menor persistencia o recurrencia del HPTP a los 6 meses tras la cirugía (11,33–35).

Las complicaciones quirúrgicas son raras cuando el procedimiento es realizado por un cirujano experimentado. La hipocalcemia transitoria postoperatoria es la complicación más frecuente, se produce en un 15 a 30% de los casos, y puede minimizarse mediante el uso adecuado de calcitriol y suplementos de calcio. Otras posibles complicaciones infrecuentes (<1%) son la lesión del nervio laríngeo recurrente, la infección de la herida y la hemorragia (22,34,36).

En los centros con experiencia en cirugía paratiroidea, las tasas de curación son superiores al 95%. El hiperparatiroidismo recurrente después de la cirugía ocurre con poca frecuencia, pero en manos experimentadas un segundo procedimiento es a menudo curativo. Los beneficios de una paratiroidectomía efectiva son: la normalización de la calcemia, la eliminación del riesgo de litiasis y el aumento de la masa ósea, con una disminución del riesgo de fractura. Sin embargo, los estudios observacionales no han visto una mejoría de los síntomas neurocognitivos y emocionales, ni una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular (10,11,34).

Un porcentaje bajo de pacientes siguen siendo persistentemente hiperparatiroides tras una cirugía paratiroidea exitosa. Esto parece ser debido a un hiperparatiroidismo secundario subyacente por una deficiencia de vitamina D no tratada o por una ingesta inadecuada de calcio. La corrección de la causa subyacente debería conducir a la normalización de todos los índices. Los pacientes con HPTP normocalcémico no pueden considerarse curados hasta que se normalicen sus niveles de PTH, ya que sus niveles de calcio nunca fueron anormales (11).

El análisis histopatológico de la paratiroides reseca en pacientes con hipercalcemia grave suele revelar un adenoma paratiroideo solitario en el 85% de los casos. El carcinoma paratiroideo es una causa rara de HPTP, pero se ha observado en diferentes estudios una incidencia del 4,5 al 5% en pacientes con hipercalcemia grave. Esto parece ser debido a un aumento de los cuerpos lisosomales en las células neoplásicas, reportado por los estudios de microscopía electrónica, que refleja los altos niveles de producción y liberación de PTH por las células neoplásicas (9,19,22,37).

3.3.9.2 Tratamiento médico

Los pacientes con HPTP que no son candidatos a cirugía, bien por las comorbilidades que presentan, o bien porque rechazan la intervención, deben seguir una vigilancia periódica estrecha. Los procedimientos de monitorización de los pacientes que no cumplen criterios quirúrgicos son: medición anual del calcio sérico; densitometría ósea cada 1-2 años y radiografía

de columna ante sospecha de fractura vertebral; calculo anual del filtrado glomerular y; si se sospecha litiasis renal debe realizarse un perfil bioquímico y pruebas de imagen (radiología, ecografía o TAC) (11,14,15,38).

Los estudios observacionales a largo plazo indican que la bioquímica y la densidad mineral ósea (DMO) permanecen estables durante muchos años en las personas a las que se hace un seguimiento no quirúrgico. Sin embargo, los datos a 15 años sugieren que la DMO comienza a disminuir en las zonas corticales después de 10 años de observación, y casi el 40% de los pacientes desarrollaron una o más indicaciones de paratiroidectomía durante 15 años de seguimiento (11) .

El tratamiento no quirúrgico consiste en mantener una adecuada hidratación, evitando la deshidratación que podría exacerbar la sintomatología causada por la hipercalcemia. También, se recomienda no restringir el aporte de calcio de la dieta ya que podría exacerbar el hiperparatiroidismo. Aunque los suplementos de calcio no se recomiendan específicamente en las personas con HPTP y osteoporosis, pequeñas dosis no parecen exacerbar la hipercalcemia o la hipercalciuria si la dieta es deficiente. Los últimas guías recomiendan aportes de colecalciferol o Vitamina D3 con dosis de 600-1000 UI diarias. Esto es a causa de que se ha demostrado que un aporte extra de colecalciferol mantiene los niveles de 25 OH vitamina D por encima de los 20 ng/ml, reduciendo los niveles de PTH y aumentando la densidad mineral ósea de la columna lumbar, sin tener un efecto deletéreo sobre los niveles de calcio sérico o urinario (11,14,15,38).

Las alternativas farmacológicas frente a la cirugía incluyen los diuréticos tiazídicos, los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, antirresortivos y calcimiméticos. Los objetivos terapéuticos que persiguen estos fármacos son normalizar los niveles de calcio sérico y de PTH, aumentar la densidad mineral ósea, reducir la excreción de calcio en la orina, y reducir el riesgo de fracturas, así como el riesgo de cálculos renales. Sin embargo, la terapia farmacológica tiene limitaciones a la hora de cumplir estos objetivos (10–12,14,15,36,38).

Entre los fármacos utilizados destacan: (10–12,14,15,33,36,38)

- Diuréticos Tiazidas. La hidroclorotiazida produce una disminución de la excreción urinaria de calcio, pero sin cambios en los niveles séricos de este ion. Una indicación posible es en pacientes no aptos a cirugía pero que tienen un alto riesgo de nefrolitiasis.
- Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos. El Raloxifeno ha demostrado una reducción de los niveles séricos de marcadores de remodelado óseo y los niveles de calcio sérico después de 8 semanas de tratamiento, pero no hay datos sobre la influencia en la densidad mineral ósea.
- Antirresortivos como los Bisfosfonatos (Alendronato, Risendronato, Zoledronato, Pamidronato e Ibandronato) o Denosumab. Pueden considerarse en pacientes no sometidos a paratiroidectomía que padezcan osteoporosis, antecedentes de fractura por fragilidad o alto riesgo de fractura, aunque ninguno está aprobado específicamente para el tratamiento del HPTP. El denosumab es un anticuerpo monoclonal que se une al ligando RANKL inhibiendo la maduración, activación y función de los osteoclastos. Debe de considerarse en aquellos pacientes refractarios a los bisfosfonatos o en aquellos pacientes con filtrado glomerular por debajo de 30 ml/min en los que están contraindicados los bifosfonatos.
- El Cinacalcet es un calcimimético de tipo 2 que se une al CaSR y aumenta su sensibilidad. Es el único fármacos aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU para el tratamiento de pacientes con HPTP no candidatos a cirugía. Reduce eficazmente los niveles séricos de calcio y PTH. Sin embargo, la densidad mineral ósea y la excreción urinaria de calcio no mejoran con el tratamiento con Cinacalcet, y tampoco existen datos sobre la reducción del riesgo de nefrolitiasis. Como efectos adversos cabe destacar el dolor de cabeza, las náuseas y vómitos. El Cinacalcet también ha sido aprobado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica en diálisis y a carcinoma paratiroideo.

3.3.10 Tratamiento de la Crisis Hipercalcémica

La crisis hipercalcémica es una urgencia endocrinológica caracterizada por calcemias séricas superiores a 14 mg/dl que se asocian a una disfunción multiorgánica. El HPTP y las neoplasias se han descritos como posibles etiología subyacentes frecuentes. La mortalidad es elevada si no se instaura un tratamiento intensivo precoz (20,22,37,39).

El tratamiento curativo definitivo de la crisis hipercalcémica es la paratiroidectomía quirúrgica. Sin embargo, para poder realizar la cirugía es necesario superar la fase crítica y estabilizar al paciente. El tratamiento médico es una medida temporal que actúa como puente hasta la realización de una paratiroidectomía. Los objetivos terapéuticos precoces se centran en corregir la deshidratación, reducir los valores de calcio sérico a rangos normales, aumentar la eliminación renal de calcio y disminuir la resorción ósea (10,19–22,39).

Los pacientes que sufren una crisis hipercalcémica son proclives a padecer una depleción del volumen intravascular debido a la excesiva natriuresis inducido por la hipercalcemia. Para ello, la hipovolemia debe ser corregida con fluido intravenoso. A efectos prácticos se suele infundir 3 a 4 litros (L) de suero salino (cloruro sódico al 0,9%) durante 24 horas, seguido de 2 a 3 L cada 24 horas hasta que se establezca una diuresis adecuada (2 L/día). Las dosis de fluido deben ajustarse de forma individualizada en función de la edad, el grado de hipercalcemia y las comorbilidades de cada paciente a fin de evitar una sobrecarga de fluidos y una insuficiencia cardíaca congestiva (22,36,39).

La infusión de solución salina intravenosa provoca una reducción aproximada de 1 a 2mg/dl en el calcio sérico. Esta disminución del calcio sérico se debe a un aumento de la calciuresis. El aumento del volumen intravascular provoca un aumento del filtrado renal de calcio secundario a un aumento del filtrado glomerular renal y a una reducción de la reabsorción de calcio en la nefrona proximal y distal (22,36,39).

Para conseguir un aumento más llamativo de la calciuresis y reducir los niveles de calcio plasmático se suele combinar la hidratación con los diuréticos de asa, como la Furosemida. Actúan a nivel del asa de Henle inhibiendo la reabsorción tubular de calcio. No deben utilizarse los diuréticos de asa sin antes corregir la hipovolemia ya que podría provocar una depleción de volumen, una hipopotasemia y un empeoramiento de la hipercalcemia. Además, la combinación de hidratación y furosemida evita los efectos perjudiciales de la sobrecarga de volumen, siendo una medida eficaz para individuos que no pueden tolerar grandes volúmenes de suero salino intravenoso. Los diuréticos tiazídicos están contraindicados en la crisis hipercalcémica, ya que reducen la excreción urinaria de calcio y provocan un empeoramiento de la hipercalcemia (22,40).

El tratamiento con bifosfonatos en infusión intravenosa es muy útil para reducir la resorción ósea osteoclástica y estabilizar la calcemia. Sin embargo, no existe una guía de práctica clínica específica para el uso de estos fármacos en las crisis hipercalcémicas agudas secundarias a HPTP. Además, los bisfosfonatos no han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU para su uso en hipercalcemias no relacionadas con neoplasias. Por tanto, las recomendaciones del uso de bifosfonatos para el tratamiento de una crisis hipercalcémica se basan en su uso empírico en la práctica clínica habitual, asumiéndose un mismo mecanismo de acción del fármaco en ambos procesos etiológicos (22,36,37,41).

El bifosfonato de elección en la crisis hipercalcémica es el Zoledronato. Es el bifosfonato más activo y potente y tiene la ventaja de permitir una infusión rápida de 5 a 15 minutos. Las dosis recomendadas actualmente son 4 mg por vía intravenosa para el tratamiento inicial y 8 mg para la recaída. El Pamidronato tiene un uso más limitado en la crisis hipercalcémica ya que solo permite infusiones intravenosas de 60 a 90 mg en un periodo de 2 horas, provocando una disminución del calcio sérico a las 24 horas (22,36,41).

Los bisfosfonatos son fármacos nefrotóxicos, y por ello se recomienda, tras iniciar la administración de Zoledronato, determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina. En caso de deterioro de la función renal se debe interrumpir la administración del fármaco. El

Zoledronato está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina basal inferior a 30 ml/min. Si el paciente tiene una insuficiencia renal leve o moderada (30-60 ml/min) se recomienda reducir la dosis y ajustarla en función del aclaramiento basal de creatinina (22,36,41).

El denosumab parece ser una alternativa eficaz a los bisfosfonatos en los pacientes con una insuficiencia renal grave. Así lo revela un estudio retrospectivo en 10 pacientes realizado por Eremkina A et al. en 2020. Afirman una reducción de los niveles de calcio sérico a valores de 11,22 mg/dl en pacientes con crisis hipercalcémica, así como un aumento de la tasa de filtrado glomerular a los 7 días de la administración de 60 mg de Denosumab, en combinación con suero salino isotónico 1000/1500 ml/24h y Cinacalcet 30-60 mg (42).

La calcitonina es el fármaco con mayor rapidez de inicio de acción disponible para el tratamiento de la hipercalcemia aguda. La calcitonina disminuye la resorción ósea osteoclástica y promueve la calciuresis mediante la regulación a la baja de los receptores de calcitonina en los órganos diana hueso, riñón e intestino. Además, inhibe la absorción intestinal, la resorción ósea y la reabsorción de fosfato en los túbulos renales, aumentando la excreción renal de calcio. La rapidez de acción se debe al efecto calciurético, que provoca disminuciones del calcio sérico de aproximadamente un 1 mg/dl. Es un fármaco seguro y es posible su utilización junto a bifosfonatos intravenosos, permitiendo una reducción más rápida de la calcemia que la que cabría esperar con el uso de estos fármacos en monoterapia (22,36).

El cinacalcet, está bajo investigación para el tratamiento de la crisis hipercalcémica secundaria a HPTP. De momento, solo ha demostrado ser eficaz en la reducción del calcio ante elevaciones leves (<12,7 mg/dl) en pacientes con HPTP. En pacientes con hipercalcemia grave con hiperparatiroidismo no dependiente de PTH, ha provocado un descenso modesto del calcio. Aunque, el rápido inicio de acción y el éxito puede sugerir un papel extrapolable a pacientes con crisis hipercalcémica HPTP, en combinación con otros fármacos(36,43,44).

Otras medidas terapéuticas disponible para el tratamiento de la crisis hipercalcémica aguda son la diálisis y los glucocorticoides. La diálisis, con un dializado bajo en calcio, es una medida valiosa en los casos de hipercalcemia aguda con insuficiencia renal grave, o como terapia de rescate cuando otras opciones han fracasado o están contraindicadas. Los glucocorticoides tienen un uso más limitado, y ha quedado relegado su uso en pacientes con hipercalcemias relacionadas con neoplasias (mieloma múltiple o linfoma) y en casos de intoxicación con vitamina D. Está demostrada su utilidad, aunque con un inicio de efecto a las 48-72 horas de su administración, al disminuir la absorción intestinal de calcio, aumentar ligeramente la excreción renal y disminuir la síntesis de calcitriol (22,36).

En definitiva, la diuresis forzada con líquido intravenoso y diuréticos de asa, junto a calcitonina o bifosfonatos constituyen la piedra angular del tratamiento médico a la espera de una paratiroidectomía curativa (19–22,41).

Debido a la rápida disminución de la calcemia tanto farmacológica como por la rápida re-mineralización ósea por la disminución de la PTH (síndrome del hueso hambriento) tras la paratiroidectomía, los pacientes con crisis pueden llegar a desarrollar una hipocalcemia sintomática si no se anticipa. Los síntomas suelen ser leves, como parestesias en la cara y zonas distales de los miembros superiores e inferiores o espasmos musculares. Para prevenir esta hipocalcemia transitoria es recomendable realizar determinaciones seriadas de la calcemia y de la Vitamina D reponiendo el déficit si fuese necesario.

Los niveles de PTH se normalizan rápidamente después de la paratiroidectomía, mientras que los niveles de calcio tardan varios días en normalizarse. Sin embargo, los cambios metabólicos resultantes de la hipercalcemia pueden tardar en resolverse hasta 6-12 meses, y muchas de las alteraciones clínicas sólo revierten ligeramente (22).

4. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La crisis hipercalcémica es una complicación inusual del HPTP, y es aún menos frecuente su aparición como el debut de un hiperparatiroidismo primario, alcanzando el 1-2% de los casos. Tan solo hay pequeñas series de casos reportadas en la literatura (19,20).

En las crisis hipercalcémica los niveles séricos de calcio son superiores a 14 mg/dl de calcio pudiendo llegar a valores cercanos a los 26 mg/dl. El acúmulo de calcio plasmático excede la capacidad del sistema renal para depurarlo dando lugar a un cuadro tóxico agudo que puede llegar a desencadenar la muerte por fallo cardíaca, fallo renal o encefalopatía cálcica (19).

El diagnóstico precoz y el tratamiento intensivo, junto a una paratiroidectomía urgente una vez estabilizado el paciente asocia excelentes resultados a largo plazo. No obstante, la sintomatología con la que se presenta la crisis hipercalcémica es muy inespecífica y es necesario un alto índice de sospecha para identificar a estos pacientes, pudiendo atribuirse los síntomas a otras múltiples causas. Un diagnóstico tardío o un tratamiento inadecuado puede predisponer a una muerte temprana y, por ello, es mandatorio establecer medidas intensivas para devolver el calcio a sus niveles plasmáticos normales. Sin embargo, existen pocos datos en la literatura científica que apoyen una estrategia terapéutica unificada (19,31,37–39).

En definitiva, mediante este trabajo se tratará de revisar el manejo, diagnóstico y tratamiento de cuatro pacientes que desarrollan una crisis hipercalcémica, así como las peculiaridades de esta, comparándolo con la evidencia científica disponible hasta el momento.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

1. Presentar 5 casos clínicos de pacientes con crisis hipercalcémica por HPTP junto a una revisión bibliográfica.

5.2 Objetivos Específicos

1. Evaluar las características clínico-patológicas, así como los aspectos más controvertidos, y los resultados terapéuticos de 5 pacientes afectados de crisis hipercalcémica aguda causados por un HPTP subyacente.
2. Comparar la actuación realizada con las recomendaciones presentes en la literatura científica sobre el abordaje de las crisis hipercalcémicas.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Tipo de Estudio

Este trabajo de fin de grado consiste en la presentación de cinco casos clínicos de pacientes que sufrieron una crisis hipercalcémica aguda secundaria a un hiperparatiroidismo primario y su discusión mediante una revisión bibliográfica. Estos pacientes fueron atendidos en el Hospital General Universitario de Valencia. Se ha obtenido de las historias clínicas de estos pacientes toda la información respecto a su atención hospitalaria, necesaria para describir las actuaciones diagnósticas y terapéuticas, así como la evolución de los pacientes.

Toda esta información ha sido recabada protegiendo la intimidad y asegurando el anonimato de todos y cada uno de los pacientes incluidos en esta revisión. Asimismo, se ha obtenido el consentimiento informado para la toma de toda información de carácter personal de sus historias clínicas. Tras hablar con los responsables del comité de ética de investigación (CEI) de la Fundación de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia, no han visto necesario que este trabajo sea evaluado por un CEI, por no considerarlo un proyecto de investigación ya que contiene menos de 6 casos clínicos.

6.2 Fuentes bibliográficas

En cuanto a la realización de la búsqueda bibliográfica, se ha realizado una primera búsqueda sobre la homeostasis y fisiología del calcio en el organismo. Además, se ha realizado

una búsqueda general acerca de la epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento del hiperparatiroidismo primario. Una vez plasmada la información relevante de esta enfermedad se ha desarrollado una búsqueda bibliográfica más precisa acerca de la infrecuente presentación del hiperparatiroidismo primario en forma de crisis hipercalcémica. De esta forma, se ha podido concretar el procedimiento a seguir, según la evidencia científica disponible, sobre la actuación médica imprescindible para abordar a pacientes con una crisis hipercalcémica secundaria a un HPTP subyacente.

Para la búsqueda de artículos, la base de datos bibliográficos utilizada, disponible en internet, ha sido PubMed.

6.113 Ecuaciones de Búsqueda

En la Base de Datos PubMed/MEDLINE se usó como fórmula de búsqueda:

- Search: (((((((((((Hypercalcemic crisis) OR (para thyrotoxicosis)) OR (hyperparathyroid crisis)) OR (hyperparathyroid crisis)) OR (parathyrotoxicosis)) AND (primary hyperparathyroidism)) NOT (Pediatric)) NOT (Gestation)) NOT (Paediatric)) NOT (Pregnancy)) NOT (Neoplasia)) NOT (Carcinoma)) NOT (Tumor)) NOT (Children).

6.4 Criterios de inclusión

En esta revisión bibliográfica a propósito de cinco casos se ha realizado una selección de las publicaciones científicas que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos de tipo revisión sistemática que ofrezcan una visión general sobre la Fisiología y Homeostasis del Calcio.
- Artículos científicos de revisiones bibliográficas donde aparezca información general del Hiperparatiroidismo Primario: epidemiología, fisiopatología, etiología, clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

- Artículos de tipo revisión sistémica, metaanálisis, estudios de cohortes, ensayos clínicos o estudios de casos que describen pacientes diagnosticados de Hiperparatiroidismo Primario que presenten una Crisis Hipercalcémica secundaria.

6.5 Criterios de exclusión

Los criterios por los cuales han sido excluidos diversos estudios son:

- Estudios que incluyan pacientes pediátricos.
- Estudios que incluyan pacientes embarazadas.
- Estudios con errores metodológicos.
- Artículos de revisión sistémica, ensayos clínicos o estudios de casos que no incluyan a pacientes con hiperparatiroidismo primario.

6.6 Estrategia de Búsqueda

Para la recopilación de artículos se diseñaron las siguientes estrategias de búsqueda:

1. Primero se realizó una búsqueda inicial en PubMed para encontrar las características generales de la fisiología y homeostasis del calcio. También, se realizó una búsqueda de las características generales (definición, etiología y fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento) del Hiperparatiroidismo Primario con el objetivo de establecer una visión global de esta patología. Esta primera búsqueda ha permitido una aproximación al volumen de información y a su calidad.
2. En segundo lugar se realizó una búsqueda sistemática en PubMed de aquellos artículos que relatan el diagnóstico, el manejo y el tratamiento de la Crisis Hipercalcémica dentro de un Hiperparatiroidismo primario.
3. En tercer lugar, se realizó una búsqueda manual en PubMed de la bibliografía incluida en los artículos seleccionados y otras fuentes de conveniencia, con el fin de localizar estudios adicionales.

Una vez finalizada la búsqueda bibliográfica e identificados los artículos relevantes para el tema de la revisión, se procedió a realizar a una selección de los mismos y evaluar si cumplen los criterios de inclusión y exclusión prefijados. El cómputo total de artículos seleccionados es de 47 artículos.

7. Caso clínicos

7.1 Caso 1

Mujer de 84 años con antecedentes de epilepsia en tratamiento desde hace unos 20 años. Fue remitida a urgencias por médico de atención primaria (MAP) para estudio de HPTP por un calcio corregido con proteínas (CaCP) de 15,2 mg/dl detectado en analítica rutinaria. El cansancio era la única sintomatología referida por la paciente. Durante el ingreso se trató con fluidoterapia y bifosfonatos intravenosos. La analítica de la urgencia reveló una PTH basal de 338 pg/ml con función renal normal y un déficit de Vitamina D (niveles de 25-OH D3 de 3,5 ng/ml) asociado.

Tras ser estabilizada en la urgencia fue remitida al servicio de endocrinología. En este momento refería seguir con la fatiga, a lo que se le suma la aparición de dolores óseos y molestias oculares tales como dolor con sensación de cuerpo extraño. No presentaba náuseas ni vómitos. Sin embargo, afirmó una mejoría del estreñimiento crónico tras tratarle la hipercalcemia en la urgencia. La analítica revela un CaCP 11.4 mg/dl. Se pautó hidratación, junto a 1 ampolla de Hidroferol® (calcidiol) cada semana. Se solicita analítica, Ecografía cervical y Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m.

Un mes después tras buena tolerancia al tratamiento la analítica mostró un CaCP de 12 mg/dl, un fósforo 2 mg/dl, una PTH 192 pg/ml y una Vitamina D en rangos de normalidad de 44,2 ng/ml.

En la ecografía (Figura 4) se observó una imagen nodular en la cara postero-inferior del lóbulo tiroideo derecho (LTD) bien delimitada de estructuras vecinas cuya localización y eco-estructura pertenecía a un adenoma de la glándula paratiroides inferior derecha. La glándula tiroides era normal y no se detectaron adenopatías cervicales.

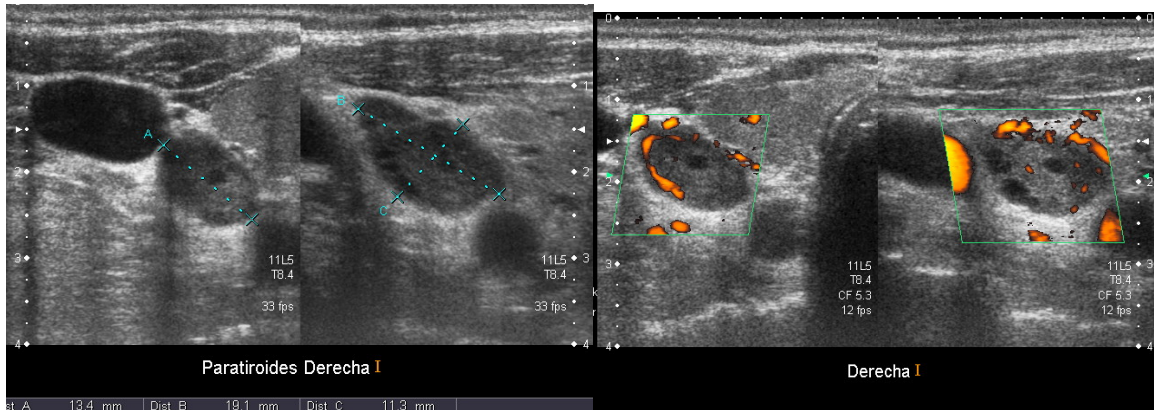


Figura 4: La ecografía (Figura 4) muestra en la cara postero-inferior del lóbulo tiroideo derecho (LTD) una imagen nodular y ovalada de 14x11x19 mm de diámetro, sólida, con imágenes quísticas en su interior, abundantemente vascularizada, bien delimitada de estructuras vecinas cuya localización y eco-estructura pertenecía a un adenoma de la glándula paratiroides inferior derecha. La glándula tiroides era normal y no se detectaron adenopatías cervicales.

La Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m (18 mCi de 99mTc-MIBI) (Figura 5) mostró una localización del adenoma paratiroides inferior derecho por lo que se consideró que la imagen de la gammagrafía con Sestamibi-Tc99m se correspondía con la paratiroides y por tanto era concordante con la imagen ecográfica.

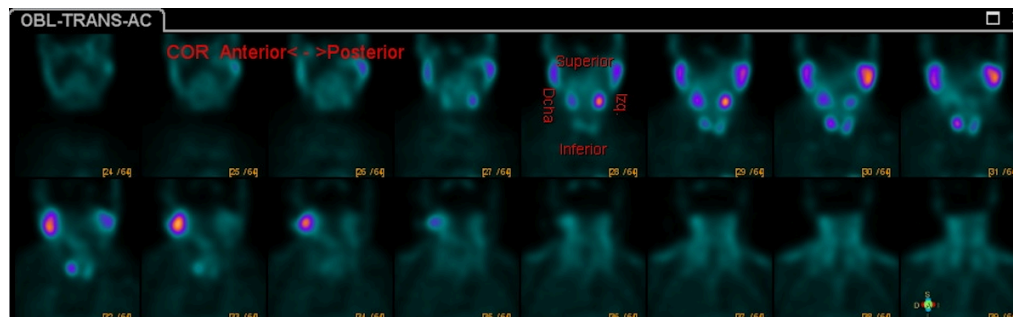


Figura 5: Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m en la que se observa la evolución de la captación cervical del trazador (20mCi de 99mTc-MIBI). Durante la fase precoz se visualiza

captación fisiológica del trazador en el lóbulo izquierdo de la glándula tiroidea. Durante la fase tardía, tras 2 horas después de la inyección del trazador, detectamos persistencia de actividad en polo inferior del LTD. Existe una retención fisiológica del mismo en glándulas salivares.

Cinco meses después se realizó PMI selectiva inferior derecha. Se practicó una incisión mínimamente invasiva cervical derecha de 2 cm localizando el adenoma paratiroideo de 2x1,5 cm, se realiza determinación de la PTHio pre-exéresis (1476 pg/ml) y 12 minutos post-exéresis (148 pg/ml) y se confirmó mediante estudio anatomopatológico intraoperatorio el diagnóstico de adenoma paratiroideo.

El posoperatorio cursó sin complicaciones siendo dado de alta a las 24 horas con CaCP de 7,4 mg/dl y PTH de 7 pg/ml. Fue dado de alta a las 24 horas con tratamiento sustitutivo (Carbonato de calcio 1000 mg/8h) (Mastical®) por hipocalcemia transitoria. En la semana posterior la analítica se encontraba en rangos normales con una PTH de 48 pg/ml y un Calcio de 9.3 pg/ml por lo que se retiró progresivamente el tratamiento oral.

	Ca ²⁺ corregido, mg/dl (8,8-10,6)	Creatinina, mg/dl (0,66-1,09)	PTH, pg/ml (12-88)	PTHio pre exéresis, pg/ml	PTHio post exéresis, pg/ml
Día 1	15,2	-	338	-	-
1º mes	12	0,58	192	-	-
3º mes	12,8	0,64	293	-	-
5º mes	13,2	0,67	-	1476	148
Cirugía					
Día 1 post cirugía	7,4	-	7	-	-
1 semana Post cirugía	9,3	-	48	-	-

Tabla 3: Refleja los niveles de calcio, Hormona Paratiroidea (PTH), y hormona paratiroidea intraoperatoria (PTHio) respecto a los días en que fue realizada la analítica desde el comienzo del cuadro.

7.2 Caso 2

Varón de 76 años con antecedentes cardiacos por fibrilación auricular anticoagulado con Dabigatrán (Pradaxa®) en seguimiento por cirugía por bocio multinodular, tratado quirúrgicamente con una hemitiroidectomía derecha e istmectomía un año antes. Clínicamente el paciente refería intensa astenia y anorexia junto a dolor articular con imposibilidad para la deambulación mantenida. En la analítica se observaba un CaCP de 14,5 mg/dl, una PTH de 703 pg/ml y unos niveles de Vitamina D de 18 ng/ml. Después de revisar el histórico de las analíticas se objetivó una hipercalcemia desde 3 años antes.

Se remitió al paciente al hospital de día para administración de Ácido Zolendrónico (Zometa®) 2 mg (1/2 ampolla) intravenoso en 30-60 min. Tras la administración de Ácido Zolendrónico se evidenció mejoría y se redujeron los niveles de CaCP de 14,5 a 12 mg/dl. Tras un mes de seguimiento el paciente mantuvo una adecuada hidratación con una ingesta diaria de 1,5 a 2 litros de agua al día. Tras un ligero aumento de la calcemia a 12,5 mg/dl se le administró de nuevo Ácido Zolendrónico (Zometa®) 2 mg (1/2 ampolla) intravenoso y se pone en lista de espera para cirugía.

Se solicitó estudio de imagen paratiroidea, ecografía renal y la DMO. La ecografía paratiroides no es capaz de identificar las glándulas paratiroides aumentadas de tamaño. Sin embargo, la Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m (Figura 6) mostró un foco de captación en el polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo compatible con tejido paratiroideo funcional, por lo que no existe concordancia de la imagen ecográfica y gammagráfica. La ecografía renal es normal y la DMO revela una osteoporosis con T-score inferior a 2 desviaciones estándar a nivel femoral.

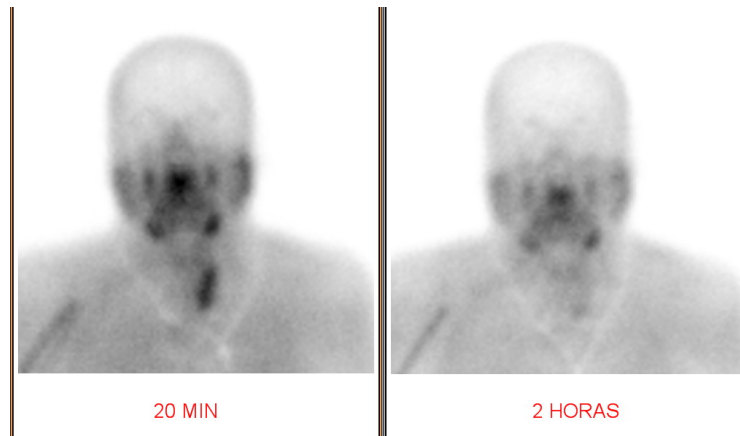


Figura 6: Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m a los 20 minutos y 2 horas tras administración intravenosa del trazador (20mCi de 99mTc-MIBI). Se visualiza captación fisiológica del mismo en el lóbulo izquierdo de la glándula tiroidea. A las 2 horas tras la inyección del trazador detectamos persistencia de actividad en polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo. Existe una retención fisiológica del mismo en glándulas salivares y cavidad bucal.

El paciente acudió de nuevo a consulta tras 1 mes de evolución. Clínicamente se notaba ligeramente asténico, con boca seca y con poca estabilidad para la marcha. No refería sintomatología muscular, ni disminución de apetito, ni aumento de los edemas. En la analítica se evidenció un ligero aumento de la calcemia a 12,8 mg/dl y unos niveles de PTH de 322 pg/ml. Por ello, se pautó 1 comprimido oral de Cinacalcet (Mimpara®) 30 mg cada 24 horas subiendo la frecuencia de dosis a 1 comprimido cada 12 horas en dos semanas junto a hidratación abundante.

Sin embargo, 2 meses más tarde acudió a urgencias del hospital refiriendo un mareo con giro de objetos que le ha ocasionado múltiples caídas en los dos últimos días, produciéndole un traumatismo craneoencefálico leve sin pérdida de conciencia. Asociaba clínica de nerviosismo y agitación con temblores en reposo. Además, no había tolerado el tratamiento oral por vómitos. En la exploración física destacaba una marcha inestable con necesidad de ayuda para deambular con aumento de la base de sustentación con prueba de Romberg positiva a la derecha, y prueba de Barany positiva a la derecha. La analítica mostraba un CaCP de 14.7 mg/dl. Se inició

tratamiento con suero fisiológico 3000 ml, 2 mg Ácido Zolendróico, 20 mg de Furosemida cada 8 horas y Cinacalcet (Mimpara®) 30 mg cada 12 horas. La analítica de control reveló un descenso leve del CaCP a 14.4 mg/dl. Por lo tanto, se decidió administrar Calcitonina consiguiendo reducir el calcio plasmático a valores de 11,6 mg/dl, por lo que se decide dar el alta a domicilio a la espera de la cirugía.

Tras 2 semanas se practicó la extirpación del adenoma paratiroideo inferior izquierdo mediante PMI. Se realiza incisión mínimamente invasiva cervical izquierda localizando el adenoma paratiroideo de 2,5x1,5 cm. Se realizó determinación de PTHio pre-exéresis (3507 pg/ml) y a los 12 minutos post-exéresis (1000 pg/ml) y se confirmó mediante estudio anatomopatológico intraoperatorio el diagnóstico de adenoma paratiroideo.

El posoperatorio cursó sin complicaciones siendo dado de alta a las 24 horas con Ca corregido de 9,9 mg/dl y PTH de 9 pg/ml. No se administró tratamiento sustitutivo postoperatorio. En el control al mes de la intervención presentaba una calcemia 9,85 mg/dl, y una PTH de 74 pg/ml.

	Ca ²⁺ corregido, mg/dl (8,8-10,6)	PTH, pg/ml (12-88)	PTHio pre exéresis, pg/ml	PTHio post exéresis, pg/ml
Día 1	14,5	703	-	-
2 semanas	12,5	322	-	-
1 mes	12,8	556	-	-
3 meses	14,4	328	-	-
Analítica tratamiento médico	11,6	542	-	-
Día 1 cirugía	10,9	-	> 3507	1000
Día 2 post cirugía	9,9	9	-	-
1 mes post cirugía	9,3	74	-	-

Tabla 4: Refleja los niveles de calcio, Hormona Paratiroidea (PTH), y hormona paratiroidea intraoperatoria (PTHio) respecto a los días en que fue realizada la analítica desde el comienzo del cuadro.

7.3 Caso 3

Mujer de 60 años con antecedentes de histerectomía con doble anexectomía por adenocarcinoma de endometrio en seguimiento por endocrinología por calcemias de 12.8 mg/dl, fósforo de 2.3mg/dl y PTH 561 pg/ml. Ante la sospecha diagnóstica de HPTP se derivó a consulta de cirugía para intervención quirúrgica. Además, se solicitó DMO, que reveló osteopenia en columna lumbar, y una Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m (Figura 7) que resultó patológica demostrando un tejido paratiroideo hiperfuncionante adyacente al polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo. La ecografía (figura 8) demostró un hallazgo similar en el LTI compatible adenoma paratiroideo.

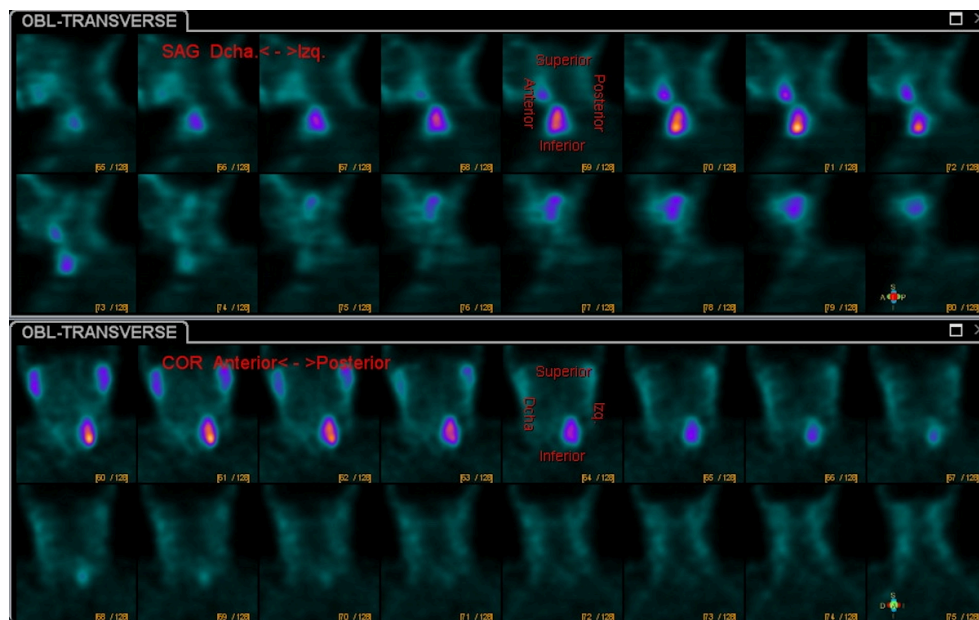


Figura 7: Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m en el que se muestra la evolución de la captación cervical del trazador (20mCi de 99mTc-MIBI). En fase precoz visualizamos captación fisiológica del mismo en glándula tiroidea izquierda. En las imágenes a las 2 horas tras la inyección del trazador detectamos persistencia de actividad en polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo junto a retención fisiológica del mismo en glándulas salivares y cavidad bucal.

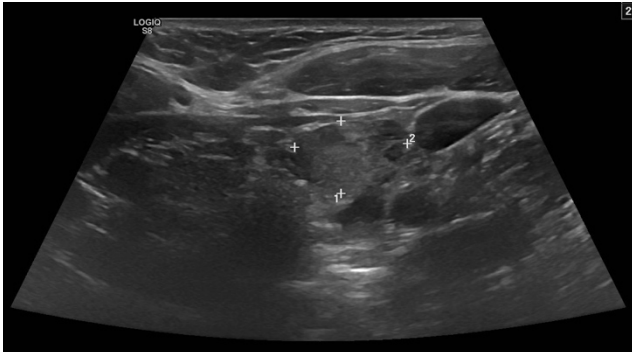


Figura 8: Ecografía que muestra lesión ocupante de espacio sólida en polo inferior del LTI compatible con adenoma paratiroideo.

Se le pautó Cinacalcet (Mimpara®) 30 mg al día a la espera de intervención quirúrgica. Un mes después se aumentó la dosis de Cinacalcet (Mimpara®) a 30 mg cada 12 horas por persistencia de cifras altas de calcio en analítica de control (13,1 mg/dl).

Después de 2 semanas acudió a urgencias por vómitos asociados a náuseas y cefaleas de 15 días de evolución, sin asociar debilidad ni cuadro confusional, manteniendo una vida normal. Ha seguido una adecuada cumplimentación de la medicación (Mimpara®) y adecuada hidratación hasta el día previo al ingreso, ya que las náuseas le impedían tomar el fármaco. En la analítica de urgencia destacó un aumento de la creatinina (1.21 mg/dl) respecto a analíticas anteriores, un CaCP de 16.2 mg/dl y un magnesio de 1,5 mg/dl.

El tratamiento médico en puerta de urgencia estaba formado por 3000 ml de suero fisiológico cada 24 horas, 20 mg de Furosemida intravenosa cada 12 horas, control de diuresis, 2 mg (1/2 ampolla) de Ácido Zolendrónico, 1 ampolla intravenosa de Metoclopramida (Primperan®), 40 mg cada 12 horas de Metilprednisolona (Urbason®) junto a Omeprazol. Debido a los altos niveles de calcio (15,5 mg/dl) y de PTH (1094 mg/dl) a pesar de tratamiento médico se decidió intervención durante el ingreso.

La cirugía consistió en una PMI selectiva inferior izquierda junto a monitorización intraoperatoria de PTH. Durante la intervención se localizó una glándula paratiroides inferior izquierda aumentada de tamaño (3 cm) que se disecó. Se produjo un descenso de los valores de PTH mayor al 50% de su valor basal, desde los 1094 pg/ml hasta los 411 pg/ml tras los 12

minutos post exéresis, confirmando la curación bioquímica. El paciente recibe el alta a domicilio con una calcemia de 9 mg/dl, en ausencia de corrección de la PTH. El análisis histopatológico confirmó que se trataba de un adenoma paratiroideo.

Un mes tras la cirugía, la analítica de control se mantuvo alterada mostrando un CaCP de 11.8 mg/dl y PTH 373 pg/mL, no evidenciándose la curación del HPTP. Por lo tanto, se solicitó una nueva Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m (Figura 8) que mostró actividad persistente en polo inferior del LTD. En este caso no se realizó estudio ecográfico.

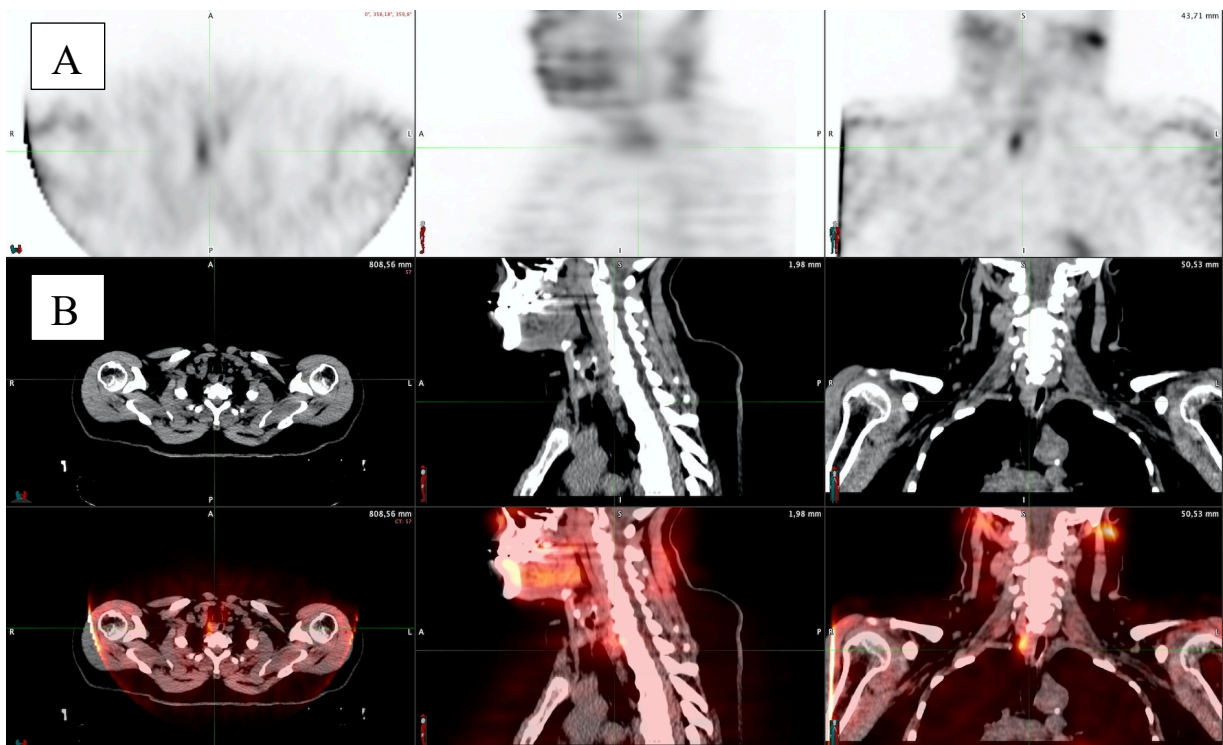


Figura 9: A: Se muestra Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m durante la fase tardía (2 horas) tras la administración intravenosa del trazador (20mCi de ^{99m}Tc -MIBI) donde detectamos, únicamente persistencia de actividad en polo inferior del LTD. **B:** Se muestra fusión Gammagrafía con SPECT/TAC donde detectamos de actividad en polo inferior del lóbulo tiroideo derecho. Se observa también la retención fisiológica del trazador en glándulas salivares y cavidad bucal.

A la espera de una nueva cirugía se le pautó a la paciente una dosis menor de Mimpara® 30 mg 1 cada 24h asociada a Domperidona (Motilium®) para evitar las náuseas. La analítica de control tras tratamiento con Mimpara destacó unos valores de CaCP de 12,1 mg/dl y una PTH 348 pg/ml. La Vitamina D se encuentra en rangos normales (24,7 ng/ml).

Se decidió reintervenir a la paciente, pero esta vez se realizó una exploración paratiroidea cervical bilateral, empezando por la glándula paratiroides inferior derecha, con monitorización de la PTH intraoperatoria. Se evidenció una glándula paratiroides aumentada de tamaño (2x3 cm). Se confirmó la curación bioquímica con descenso de más del 50% de los valores de PTHio (pre-exéresis: 870 pg/ml a 164 pg/ml) y el estudio anatomopatológico intraoperatorio confirmó que se trataba de un adenoma. Posteriormente, se exploró la glándula paratiroidea superior derecha de forma que se evidenciaba un aumento de tamaño de la glándula (1x2 cm). Se practicó una exéresis subtotal (mitad) de dicha glándula paratiroides que se remitió a estudio AP intraoperatorio confirmando que se trataba de tejido paratiroideo benigno (adenoma). Los valores de PTHio post exéresis a los 12 minutos se encontraban en valores normales (40 pg/ml). Por último, se exploró la celda paratiroidea superior izquierda identificando la glándula paratiroidea aumentada de tamaño (2x2,5) que se extrajo y se remitió a estudio anatomopatológico diferido demostrando otro adenoma paratiroideo. Se practicó junto a la exéresis de dicha glándula una analítica de sangre para determinación de PTHio a los 12 minutos de la misma, observándose una reducción de la PTHio desde los 40 pg/ml hasta los 8 pg/ml.

Dos días tras la intervención acudió a urgencia por sensación intermitente de parestesias en la región de la cara y manos que se iniciaron 12h antes junto a malestar abdominal de características mal definidas. La analítica reflejó un CaCP de 8,9 mg/dl, pero dada la clínica de la paciente se pautan 2 comprimidos de Mastical D® (500mg/800UI de calcio/colecalciferol) cada 12h, por calcio en el límite bajo de la normalidad.

En el control al mes de la intervención la paciente se encontraba asintomática con unos niveles de calcio de 9,2 mg/dl, una PTH 66 pg/ml y unos niveles de vitamina D 28,5 ng/ml. Se ajustó el Mastical D® a 1 pastilla al día de Mastical D® por Vitamina D disminuida durante 2 semanas más para para posteriormente retirarlo. Acudió tras analítica de control con Calcio: 9.9 mg/dl y PTH de 57 pg/ml y no notó ninguna sintomatología. El calcio y la PTH a los 6 meses tras paratiroidectomía se encontraban en valores normales por lo que se dio el alta a la paciente para seguir controles con su endocrino.

	Ca ²⁺ corregido, mg/dl (8,8-10,6)	PTH pg/ml (12-88)	PTHio pre exéresis, pg/ml	PTHio post exéresis, pg/ml
Día 1	12,8	563	-	-
15 días	16,2	-	-	-
16 días	15,7	1094	-	-
Tratamiento médico				
1º cirugía	9,3	-	900	412
2 semanas post cirugía	11,8	373	-	-
2º cirugía				
Extirpación glándula PID	11,5	348	872	164
2º cirugía				
Extirpación glándula PSD	10	-	164	40
2º cirugía				
Extirpación glándula PII	9,1	-	40	8
Post cirugía	8,9	14	-	-
2 semanas post cirugía	9,5	46	-	-
1 mes post cirugía	9,2	66	-	-
1,5 mese post cirugía	9,9	57	-	-

Tabla 5: Refleja los niveles de calcio, Hormona Paratiroidea (PTH), y hormona paratiroidea intraoperatoria (PTHio) respecto a los días en que fue realizada la analítica desde el comienzo del cuadro. PSD: Paratiroides Superior Derecha. PID: Paratiroides Inferior Derecha, PII: Paratiroides Inferior Izquierda.

7.4 Caso 4

Mujer de 50 años, fumadora con tendencia a hiperglucemia, que acudió a Urgencias por cuadro clínico de 4 días de evolución consistente en: náuseas y emesis de contenido gástrico esporádico, estreñimiento, polidipsia, temblor, calambres, inestabilidad de la marcha, deterioro del estado general, y baja concentración con tendencia a la somnolencia de instauración aguda. Como antecedentes médicos cabe destacar que estaba diagnosticada de neuralgia del trigémino en tratamiento con Eslicarbazepina, Gabapentina, Amitriptilina, Duloxetina y Diazepam.

A la exploración física se detectó una tensión arterial (TA) de 150/100 mmHg. Se encontraba consciente, orientada, con bradipsiquia, habla enlentecida, acúfenos en ambos oídos y una ligera palidez mucocutánea. Presentaba una fuerza y sensibilidad conservada en ambos miembros con una marcha con aumento de la base de sustentación y ligera inestabilidad con simetría y diadococinesia conservada. Se le practicó una TAC craneal que resulta normal descartando patología intracraneal. Por tanto, tras consultar con neurología se concluyó que la clínica descrita podía estar en relación con los efectos secundarios de la medicación pautaada. En este sentido, se retiró el Diazepam y se sustituyó por Lidocaína para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, siendo dada de alta a su domicilio.

No obstante, acudió al día siguiente por empeoramiento de la clínica descrita junto a deterioro generalizado y desorientación temporo-espacial. A la exploración presentó un aumento de la tensión arterial (170/100 mmHg) con respecto al día anterior además de náuseas, espasmos musculares espontáneos y marcha con dificultad a pasos cortos con tendencia a caída hacia delante. Se le solicitó una analítica sanguínea que reveló un CaCP de 20,8 mg/dl y una creatinina de 1,87 mg/dl. Debido a la hipercalcemia se le amplió el estudio hormonal del metabolismo óseo mostrando un déficit de Vitamina D (Niveles de 25-OH Vitamina D de 14.5 ng/ml), una PTH de 1742 pg/mL y un fósforo de 7 mg/dl.

Se decidió su ingreso y se pautó tratamiento médico con bolo de suero fisiológico 500 ml y suero glucosado 40% a 200 ml/h, 1 ampolla intravenosa de Metoclopramida (Primperan®),

1 ampolla intravenosa de Omeprazol, 1 gr intravenoso de Ceftriaxona, 240 U cada 12 h de Calcitonina, 20 mg de Furosemida intravenosa cada 8 horas y hemodiálisis urgente consiguiendo un descenso de los niveles de Creatinina y Calcio a 1.12 mg/dl y 13.7 mg/dl, respectivamente.

A las 4 horas se realizó una segunda analítica de control que reveló un agravamiento de los parámetros clínicos mostrando un calcio de 19,8 mg/dl, un potasio de 3.9 y una creatinina de 1.87 mg/dl. La PTH alcanzó valores de 2488 pg/ml. Ante esta hipercalcemia severa se indicó un nuevo ciclo de hemodiálisis.

Tras finalizar la sesión de hemodiálisis hubo una mejoría del nivel de consciencia, con desaparición de la bradipsiquia y del mareo. La paciente informó de una cefalea leve holocraneal que no precisó de analgesia. El resto de la exploración física era normal y TA ha vuelto a rangos normales (124/87 mmHg). La bioquímica post hemodiálisis informó de una disminución del calcio a valores de 12 mg/dl y una Cr 1.12mg/dl. El Potasio es de 2.9mg/dl que se suplementó con potasio oral y con 20 mEq IV junto a fluidoterapia.

Ante persistencia de hipercalcemia con un calcio en rangos altos de 19.8 mg/dl refractario a hemodiálisis diaria se decidió iniciar Denosumab, y se indicó realizar pruebas de diagnóstico topográfico mediante ecografía cervical para proceder a una cirugía paratiroidea urgente. La Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m no se pudo realizar por indisponibilidad en el hospital.

La ecografía cervical mostró una masa posterior al lóbulo tiroideo derecho, bien delimitada de 23x21x42 mm de ecogenicidad heterogénea, con área hipoecoica quística necrótica central e hipervascularización de porción sólida sugestiva de adenoma paratiroideo. Finalmente, a los 5 días del ingreso se decidió intervención quirúrgica urgente para controlar el origen de la hipercalcemia.

Se realizó incisión de Kocher y se le practicó una paratiroidectomía inferior derecha extrayéndose un gran adenoma paratiroideo benigno de 4x4 cm de diámetro y aspecto solidocístico que se confirmó mediante estudio anatomopatológico. Se monitorizaron los niveles de PTH intraoperatoria constatando la curación bioquímica, pasando de unos niveles de PTH de 3400 pg/ml pre exéresis a 800 pg/ml a los 12 minutos post exéresis. El ECG intraoperatorio mostró un descenso del ST en II, III y aVF y de V3-6, con elevación del mismo en V1-2 y aVR. Tras la intervención la paciente fue ingresada en UCI. La anatomía patológica de muestra quirúrgica informó de ausencia de malignidad de la pieza quirúrgica obtenida.

Al ingreso en UCI la paciente estaba consciente y desorientada bajo los efectos residuales de la anestesia general. El ECG a la llegada a UCI persistió alterado en ausencia de sintomatología típica, pero a medida que pasaban las horas se va corrigiendo a excepción de la elevación del ST en aVR. Las troponinas se encontraban elevadas hasta 10.180 ng/l por lo que se programó realizar un cateterismo coronario cuyo resultado no fue patológico.

Además, se produjo un fracaso renal agudo secundario a hipercalcemia con tendencia a la hipopotasemia y un aumento de los valores de creatinina a 3.77 mg/dl. La paciente se encontraba con fiebre mayor a 38° C por lo que se solicitaron hemocultivos y cultivo de orina, y se inició antibioterapia con Amoxicilina-Clavulánico y Vancomicina intravenosa. Ante el deterioro de la función renal se pautó hemodiálisis continua con heparina tras realización de cateterismo. La PTH sufrió un descenso importante respecto a días previos hasta llegar a valores de 41 pg/mL, y encontrándose el CaCP en torno a los 14,7mg/dl.

A los tres días post cirugía el calcio se estabilizó en rangos normales (10,4 mg/dl). Sin embargo, la paciente comienza a desestabilizarse. La saturación de O₂ disminuyó y fue necesario realizar una intubación orotraqueal con ventilación mecánica invasiva junto a sedación. La radiografía de tórax mostró una condensación basal derecha sospechándose una neumonía nosocomial, por lo que se ajustó la pauta antibiótica.

En los días posteriores, la paciente desarrolló un cuadro de sepsis con tendencia a hipoxemia por neumonía, una anemia, trombopenia y una coagulopatía precisando de vitamina K, Fondaparinux, 1 concentrado de Hematíes, eritropoyetina y hierro intravenoso. Además, hay un empeoramiento de la función renal por lo que precisó de terapia renal sustitutiva con hemodiálisis intermitente. También desarrolló un shock séptico por lo que fue hemodinámicamente mantenida con drogas vasoactivas (Noradrenalina).

Los niveles de vitamina D se encontraban muy disminuidos, en torno a los 4,5 ng/ml lo que originó un posible aumento de los niveles de PTH hasta los 194 pg/ml. El calcio se encontraba en valores bajos en torno a los 7 ng/ml por un posible “síndrome del hueso hambriento”. Por tanto, se inició tratamiento con colecalciferol y calcio intravenoso para reponer el déficit.

A pesar de todas las medidas, la paciente continuó empeorando y presentaba mal estar general, tiritona, hipoxemia, una fibrilación auricular rápida a 150 latidos por minuto y una crisis hipertensiva. La TAC practicada reveló un daño alveolar difuso en contexto de un Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto precisando de ventilación mecánica invasiva. Además, desarrolló una anasarca generalizada lo que obligó a intensificar la terapia de reemplazo renal empleando heparina sódica de manera concomitante. En consecuencia, se produjo una trombopenia inducida por heparina con anticuerpos antiplaquetares y una trombosis venosa profunda de miembro inferior derecho que acabó precipitando en un tromboembolismo pulmonar.

Los niveles de calcio y PTH se acercaron a rangos normales, sin embargo, tras 22 días desde la operación la paciente falleció por muerte cerebral constada clínicamente y por pruebas de imagen. El TAC informó de un ictus isquémico cortico-subcortical extenso que afecta a la circulación anterior, media y posterior de los hemisferios cerebrales, asociado a hemorragia en hemisferio cerebeloso izquierdo.

	Ca ²⁺ corregido, mg/dl (8,8-10,6)	Fosforo mg/dl (4,5 – 2,5)	Magnesio mg/dl (1,9-2,5)	Hb g/dl (12,5- 14,3)	Creatinina, mg/dl (0,66-1,09)	PTH pg/ml (12- 88)	PTHio pre exéresis, pg/ml	PTHio post exéresis, pg/ml
Día 1 Ingreso	20,8	7	2,0	14,7	1,87	1742	-	-
Día 1 Post tratamiento médico	13,8	6,8	2,0	11,9	1,12	2341	-	-
Día 2 Pre Denosumab	19,8	6,1	-	11,9	1,87	2488	-	-
Día 2 Post Denosumab	12	4,4	-	12	1,12	2972		
Día 1 cirugía	19,3	2,1	1,8	10,1	2,31	-	3400	880
Día 2 UCI	14,4	3,2	2,2	10,8	2,75	41	-	-
Día 5 UCI	11,9	3,8	1,9	8,7	3,77	28	-	-
Día 11 UCI	7,2		1,4	7,8	1,68	194	-	-
Día 18 UCI	7	3,7	1,6	6,5	1,23	336	-	-
Día 20 UCI	8	3,5	1,9	8,4	0,52	182	-	-

Tabla 6: Refleja los niveles de calcio, hormona paratiroidea (PTH), y hormona paratiroidea intraoperatoria (PTHio) respecto a los días en que fue realizada la analítica desde el comienzo del cuadro.

7.5 Caso 5

Mujer de 40 años con antecedentes de hipertensión arterial y depresión, valorada en urgencias y dada de alta por dolor abdominal inespecífico. Ingresó a los 5 días por persistencia y empeoramiento del dolor abdominal, asociando náuseas, vómitos y estreñimiento. A la exploración presentaba temblor, ansiedad, taquicardia y dolor en el hipocondrio y la fosa renal izquierda.

En la analítica al ingreso destacó un CaCP de 19.2 mg/dl y una PTH de 1503 pg/ml, con alteración del ionograma y de la función renal. Se inició tratamiento con 4000 ml solución salina al 0.9% cada 24 h y 20 mg furosemida cada 8 h. Además, se administraron 100 UI de calcitonina cada 8 h, 30 mg de cinacalcet hidrocloreuro cada 12 horas y 40 g de metilprednisolona cada 12 horas. A las 24 horas se indicó hemodiálisis por persistencia de la hipercalcemia, bradipsiquia y alteraciones en el electrocardiograma (acortamiento del intervalo del QT y onda T aplanada).

Se completó el diagnóstico con un estudio de imagen mediante ecografía y gammagrafía 18mCi de ^{99m}Tc-MIBI (Figuras 9 y 10). El resultado fue concordante y sugestivo de adenoma de paratiroides en lóbulo tiroideo izquierdo. También, se practicó una punción aspiración con aguja fina cuyo resultado anatomopatológico reveló un adenoma/hiperplasia de paratiroides con ausencia de atipias.

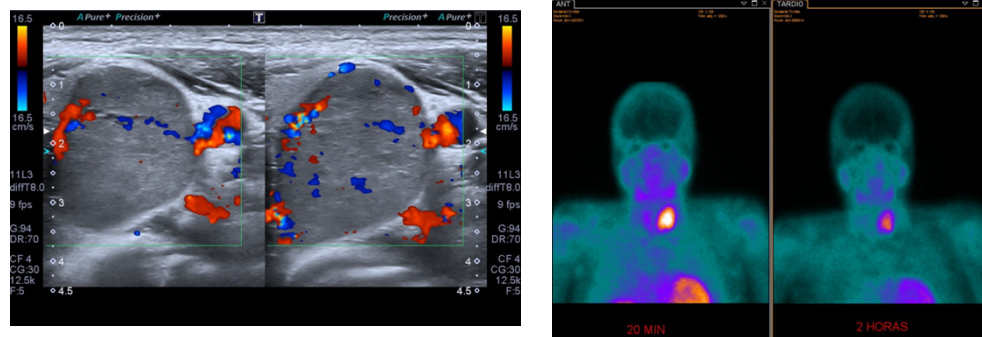


Figura 10 y Figura 11: En la imagen de la izquierda podemos observar la ecografía cervical en la que se detecta un nódulo hipoeoico, bien delimitado, de 3x3.5 cm, con vascularización intranodular y perinodular, en el polo inferior del lóbulo tiroideo derecho, sugestivo de adenoma de paratiroides. En la imagen de la derecha se muestra la gammagrafía se detecta la persistencia de captación en el LTI a las 2 horas de la administración intravenosa de 18 mCi de ^{99m}Tc-MIBI, concordante con la localización ecográfica y sugestiva de adenoma.

Durante el ingreso se practicó una analítica para descartar un MEN, con medición de catecolaminas libres en orina de 24 horas (noradrenalina 33 µg/24 h (0-97), adrenalina < 10 µg/24 h (0-27) (<10), dopamina 430 µg/24 h (0-500)), metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas (normetanefrinas 0.1 mg/24 h (0-0.49), metanefrinas 0.225 mg/24 h (0.02-0.345), 3-metoxitiramina 150 µg/24 h (100-300)) y calcitonina (3.5 pg/ml (2-11.5)).

A mayores se realizó un TAC toracoabdominal, por niveles de Dímero D altos en analítica, que muestra un defecto de repleción de las arterias pulmonares lobares inferiores derecha e izquierda con extensión a arterias segmentarias en relación con probable TEP asintomática. anticoagulación con heparina sódica intravenosa, ajustada según los tiempos de coagulación. La heparina sódica se retiró al sexto día previo a realizar la cirugía urgente, puesto que se mantenía la hipercalcemia (16.2 mg/dl) a pesar del tratamiento médico y la hemodiálisis.

La cirugía consistió en una hemitiroidectomía y paratiroidectomía izquierda en bloque, con determinación de PTH intraoperatoria (Tabla 7) y estudio anatomopatológico intraoperatorio que descartó carcinoma. El estudio anatomopatológico diferido fue de adenoma paratiroideo de 3x3 cm y tiroides sin lesiones. En el posoperatorio se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular y calcio oral e intravenoso en función de las analíticas. Progresivamente se normalizaron la PTH, el calcio y la función renal como se muestra en la tabla 7. La paciente fue dada de alta a los 15 días con calcio oral, calcitriol y prednisona, que se retiraron progresivamente. A los 6 meses está asintomática, remitió el cuadro depresivo y solo mantiene tratamiento para la hipertensión arterial.

	Ca ²⁺ corregido, mg/dl (8,8-10,6)	Creatinina, mg/dl (0,66-1,09)	PTH pg/ml (12-88)	PTHio pre exéresis, pg/ml	PTHio post exéresis, pg/ml
Día 0 Ingreso	19,2	2,26	1503	-	-
Día 1 Hemodiálisis	19	2,5	1203	-	-
Día 2	15,9	2,3	919	-	-
Día 6 cirugía	16,2	2,29	-	1699	207
Día 8	11,8	3,4	4	-	-
Día 15 Alta	7,8	1,17	205	-	-
Día 45	8,0	0,92	252	-	-
Día 90	10,25	0,96	38	-	-

Tabla 7: Refleja los niveles de calcio, PTH, PTHio respecto al tiempo

8. DISCUSIÓN

La crisis hipercalcémica es una complicación potencialmente mortal con una incidencia estimada en la práctica clínica según diferentes estudios del 1,6-6% de los HPTP. A pesar de que no hay una definición precisa, lo más aceptado es considerar una crisis hipercalcémica a partir de un nivel de calcio sérico corregido con albúmina mayor de 14 mg/dl asociada a disfunción multiorgánica. Todos nuestros pacientes cumplían criterios de hipercalcemia tóxica siendo cuatro de los cinco pacientes mujeres, lo que concuerda con la mayor prevalencia de HPTP descrita en el sexo femenino (19,21–23).

El adenoma único de paratiroides constituye la causa más frecuente de crisis hipercalcémica secundaria a HPTP, hasta un 80-85%. La hiperplasia de paratiroides representa un 12-16% de los casos, forma más frecuente de presentación en los casos de MEN I y II. En un 2-5% el HPTP 1º es originado por adenomas múltiples y en un 0.5-2% por un carcinoma paratiroideo. El diagnóstico diferencial hiperplasia-adenoma se efectúa a nivel macroscópico en función del número de glándulas afectas, ya que anatomopatológicamente es muy complicado diferenciarlas. Se considera hiperplasia paratiroidea en aquellos pacientes con alteración de 4 glándulas. La paciente del caso 3 fue intervenida en dos ocasiones detectando afectación de las 4 glándulas paratiroides por lo que posiblemente se trate de un caso de hiperplasia y no de adenomas múltiples. Los demás pacientes presentaron un único adenoma paratiroideo. En el caso 5, a pesar de que el análisis histopatológico reveló un adenoma paratiroideo único también se realizó un análisis de orina (catecolaminas y metanefrinas) de 24 horas y calcitonina sérica para descartar síndrome MEN debido a la corta edad de presentación de la crisis respecto a la que nos tiene acostumbrados (mayores de 55-60 años) (22,23,37).

La forma de presentación más frecuente de una crisis hipercalcémica es la de un paciente con hipercalcemia leve y asintomática de larga evolución, derivada de un HPTP, que presenta una descompensación aguda con una hipercalcemia marcada. En nuestro caso, solo dos de los cinco pacientes presentaban este patrón de presentación. El resto de los pacientes, caso 1, 4, y 5 debutaron con una crisis hipercalcémica de inicio. Quizás, estos tres pacientes presentaban cifras

elevadas de base, sin un adecuado seguimiento de los niveles de calcio por no presentar sintomatología hipercalcémica alguna hasta el momento del debut (22,24).

La sintomatología acompañante a la crisis hipercalcémica es muy inespecífica y puede dificultar el diagnóstico, como les ocurrió a las pacientes del caso 4 y 5. La sintomatología de la paciente del caso 4 fue asociada, en una primera visita a urgencias, a un efecto adverso de la medicación usada para el tratamiento de la neuralgia del trigémino que padecía. Los síntomas de la pacientes del caso 5 se atribuyeron a un dolor abdominal inespecífico. Por ello, al día siguiente ambas pacientes reingresaron tras el alta hospitalaria con clínica más específica. Es posible que los síntomas no se atribuyan inmediatamente a las elevadas concentraciones de calcio, y la asociación sólo se percibe en retrospectiva cuando los síntomas se resuelven con el tratamiento. Cannon et al. afirma que los síntomas acompañantes más frecuentes a la crisis hipercalcémica son la fatiga, la debilidad, las náuseas y vómitos y la bradipsiquia, todos ellos presentes en nuestros pacientes (18,19,21,22).

Los síntomas típicos de la crisis hipercalcémica son secundarios al fallo orgánico en los diferentes aparatos y sistemas más sensibles a la hipercalcemia, como puede ser la encefalopatía metabólica, la insuficiencia renal, las alteraciones gastrointestinales y alteraciones cardiovasculares. Así ocurrió en la evolución posterior de la paciente del caso 4 que desarrolló un cuadro de alteración de la conciencia, insuficiencia renal aguda, hipertensión grado II y náuseas junto a una fibrilación auricular y un SCASEST. La paciente del caso 5, presentó las alteraciones electrocardiográficas típicas de la hipercalcemia: acortamiento del intervalo del QT y onda T aplanada (18,19,21).

Es de destacar que ninguno de los pacientes que debutaron con una crisis hipercalcémica (caso 1, 4 y 5) presentaba la sintomatología propia de la hipercalcemia crónica como dolor osteoarticular, nefrolitiasis, osteoporosis o fracturas patológicas. Sin embargo, aquellos pacientes que presentaban un HPTP reconocido subyacente (caso 2 y 3) sí que presentaron síntomas tales como dolor óseo, osteopenia y osteoporosis documentada en DMO (18,19,21,23).

Los pacientes con crisis hipercalcémicas por HPTP presentan concentraciones de PTH que suelen superar hasta 10 veces el rango normal de PTH, sin embargo, no todos los enfermos con niveles muy elevados de PTH desarrollan crisis hipercalcémicas. Los altos niveles de calcio con cifras muy elevadas de PTH se han descrito en pacientes jóvenes asociadas a neoplasias paratiroides, Ante nuestros pacientes del caso 4 y 5, con 50 y 40 años respectivamente, calcemias cercanas a los 20 mg/ml y PTH muy elevada nuestra primera sospecha sería un origen maligno. Por consiguiente, es mandatorio descartar patología maligna mediante análisis de la pieza quirúrgica extraída (11,20,22).

Los criterios anatomopatológicos de un carcinoma paratiroideo incluyen la presencia de bandas fibrosas, actividad mitótica, invasión capsular e invasión vascular, siendo esta última la más específica, aunque sólo ocurre en un 10-15% de los casos. Muchos autores han subrayado la importancia de la extirpación completa en bloque de los tumores paratiroides porque la ruptura de la cápsula o la extirpación subtotal puede conducir a la recurrencia local. Por ello, tal y como afirma Walker et al., no es conveniente realizar la BAAF preoperatoria ya que podría provocar una diseminación neoplásica local al romper la cápsula tumoral. En definitiva son, los indicios durante el acto quirúrgico, la presencia de adherencias e infiltración de las estructuras adyacentes por el tumor, los indicadores más valiosos de que podemos estar ante un carcinoma(11,23,37).

A la hora de hacer el estudio de un paciente con hipercalcemia hay que plantear la posibilidad de otros diagnósticos alternativos, como hiperparatiroidismos secundario al déficit de Vitamina D (el déficit vitamínico más frecuente de la población) o a patología maligna. Es frecuente que los pacientes con HPTP asocien un déficit de 25 hidroxivitamina D (caso 1, 3, 4 y 5) , por aumento de la conversión a 1,25 dihidroxivitamina D , que es necesario reponer ya que puede agravar el HPTP (9,12,15).

Por otro lado, las hipercalcemias relacionadas con neoplasias presentan niveles de PTH suprimidos, ya que determinados tumores pueden secretar polipéptidos con estructura similar a la PTH (PTHrp). De esta manera, nuestra paciente del caso 3, tiene antecedentes de

adenocarcinoma de endometrio, asociado en distintos estudios con hipercalcemias paraneoplásicas. Sin embargo, los altos niveles de calcio de esta paciente asocian niveles elevados de PTH (1094 mg/dl), lo que descarta una posible recurrencia o metástasis del adenocarcinoma (9,45,46).

El manejo de las crisis hipercalcémicas deber ser enfocado con un abordaje mixto médico-quirúrgico. El abordaje médico debe estar encaminado, a disminuir la concentración sérica de calcio, corregir la deshidratación y estabilizar al paciente. Para ello es indispensable la administración rápida de fluidos, diuréticos como la Furosemida, bifosfonatos o de calcimiméticos, y calcitonina. Una vez estabilizado al paciente conviene realizar una exéresis del tejido paratiroideo hiperfuncionante para curar definitivamente al paciente.

El tratamiento base de todos nuestros pacientes fue la rehidratación mediante infusión de Suero Fisiológico 0,9% NaCl a 3000-4000 ml/24 horas asociando diuréticos de asa (Furosemida 20 mg/8 horas) para prevenir la sobrecarga de fluidos e inhibir la reabsorción de calcio en el asa de Henle. Los diuréticos de asa, a pesar de tener un efecto calciurético no producen una excreción significativa de calcio renal, y pueden agravar el estado de hipovolemia del paciente si no se corrige esta antes. Es por ello que muchos autores ponen en duda el uso sistemático de diuréticos de asa en el manejo de la crisis hipercalcémica, debiendo limitarse a los pacientes que están en riesgo de sobrecarga de fluidos (19,22,36,40).

Los bifosfonatos constituyen la primera línea terapéutica por su rapidez de acción, siendo el Ácido Zolendrónico el fármaco de elección. La dosis de infusión recomendada es de 4 mg/24 horas durante un tiempo de infusión de al menos 15 minutos. Los bisfosfonatos son fármacos nefrotóxicos dosis dependientes siendo la toxicidad renal reversible tras su suspensión. Así pues, es imprescindible el control de los valores séricos de creatina y del filtrado glomerular. En nuestro caso, los pacientes de los tres primeros casos fueron tratados con una dosis de 2mg/24 horas de Ácido Zolendrónico. El uso de bisfosfonatos ha demostrado disminuir el intervalo de tiempo entre el ingreso y la realización de una paratiroidectomía (22,36,37).

La hipercalcemia puede provocar un daño renal agudo contraindicando el uso de bifosfonatos. Así ha ocurrido en nuestros pacientes del caso 4 y 5. Dado el importante deterioro de la función renal al diagnóstico (Creatinina 1.87 mg/dl y 2,26 mg dl, respectivamente) llegando a requerir terapia hemodialítica de urgencia, se decidió sustituir los bifosfonatos por 240 UI y 100 UI de calcitonina, respectivamente, cada 12 horas debido a la gravedad de la hipercalcemia. La calcitonina reduce los niveles séricos de calcio de forma inmediata y es eficaz a las 2-4 horas de su administración. Por otro lado, la hemodiálisis es muy útil para reducir temporalmente el nivel sérico de calcio, aunque las diálisis repetidas parecen no aportar un beneficio significativo en el HPTP, ya que el tratamiento definitivo sigue siendo la exéresis del tejido paratiroideo hiperfuncionante (22,36,37,47).

El cinacalcet (Mimpara[®]) es el único fármaco aprobado para el tratamiento del HPTP y secundario cuando la cirugía de las glándulas paratiroides no es posible, siendo posible su utilización en pacientes con insuficiencia renal. Se administra en dosis de 30 mg/12 horas. El cinacalcet solo ha demostrado ser eficaz en la reducción del calcio ante elevaciones leves (<12,7 mg/dl) del calcio en pacientes con HPTP. En pacientes con hipercalcemia grave con hiperparatiroidismo no dependiente de PTH, ha provocado un descenso modesto del calcio. Aunque, el rápido inicio de acción y el éxito puede sugerir un papel extrapolable a pacientes con crisis hipercalcémica HPTP, en combinación con otros fármacos. El efecto adverso más frecuente son las náuseas. La paciente del caso 3 tuvo que dejar de tomar el cinacalcet mientras esperaba la cirugía por esta sensación nauseosa, lo que le pudo producir la exacerbación de las cifras de calcio plasmático. En posteriores tomas fue necesaria la administración concomitante con Domperidona (36,38,43,44).

En la paciente del caso 4, a pesar de no obtener respuesta, tras dos ciclos de hemodiálisis y ante la persistencia de una hipercalcemia severa se decide administrar 60 mg Denosumab. Tras la administración de este fármaco se consiguió reducir los niveles de calcio 7,8 mg/dl aproximando la calcemia a rangos de normalidad y estabilizando la función renal de la paciente (creatinina 1,12 mg/dl).

El denosumab es un anticuerpo monoclonal que se une al ligando RANKL inhibiendo la maduración, activación y función de los osteoclastos siendo segura su utilización en paciente con insuficiencia renal grave. Actualmente, este fármaco solo tiene indicación en el tratamiento de la osteoporosis y la pérdida ósea asociada a glucocorticoides o a supresión hormonal. Sin embargo, el denosumab se postula como un potente reductor de las cifras de calcio en el paciente con hipercalcemia severa resistente a otros tratamientos. Además, provoca un beneficio extra mejorando significativamente la función renal, como así lo demuestra el siguiente estudio retrospectivo realizado por Eremkina et al. en 2020 y corroborado en nuestra paciente (36,42).

El tratamiento médico agresivo de la hipercalcemia debe ser acompañando de una rápido diagnóstico topográfico de la glándula paratiroidea hiperfuncionante. Para ello, se realiza una ecografía y una Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m (18 mCI de 99mTc-MIBI). La combinación de ambas pruebas mejora la sensibilidad diagnóstica y fueron realizadas en todos los pacientes, a excepción del caso 4 en el que no se pudo realizar la gammagrafía por indisponibilidad técnica. En los distintos pacientes la unión de ambas pruebas consiguió localizar la glándula afecta, ya que si no era detectada mediante ecografía era detectada por la gammagrafía (19,21,34).

Sin embargo, en el caso 3, la paciente presentaba una enfermedad multiglandular. La sensibilidad de la ecografía y la gammagrafía en la detección de adenomas múltiples e hiperplasias es baja, razón por la cual es posible que no se detectaran los adenomas del polo superior del LTD y del polo inferior del LTI. En este supuesto, hubiese sido conveniente realizar, como afirma Insogna et al., un TAC dinámico en 4 dimensiones o una Resonancia Magnética, por su marcada sensibilidad para detectar múltiples adenomas. Asimismo, la paciente ya había sido intervenida de un adenoma en el polo inferior del LTI, aumentando la dificultad localizadora por la fibrosis generada debido a la cirugía previa. Por todo ello, se reafirma la necesidad de realizar un TAC o una RM previa a la cirugía en aquellos casos de mayor dificultad diagnóstica (15).

El diagnóstico localizador preoperatorio es indispensable para realizar una Paratiroidectomía Mínimamente Invasiva (PMI). En función de la concordancia del estudio radiológico, el riesgo quirúrgico, la existencia de patología tiroidea concomitante o de la presencia de la enfermedad multiglandular se opta por realizar un abordaje mediante cervicotomía con exploración cervical bilateral (ECB) o una PMI. Sin embargo, el 85% de los pacientes presentan un adenoma paratiroideo único, cuya resección produce una curación duradera, por lo que la PMI con previo estudio imagen hace que sea el método idóneo de intervención. Este tipo de intervención permite unas tasas de curación elevadas reduciendo la extensión de la cirugía, la longitud de la incisión (figura 11), las molestias y el tiempo de recuperación postquirúrgico (18,19,21,34).

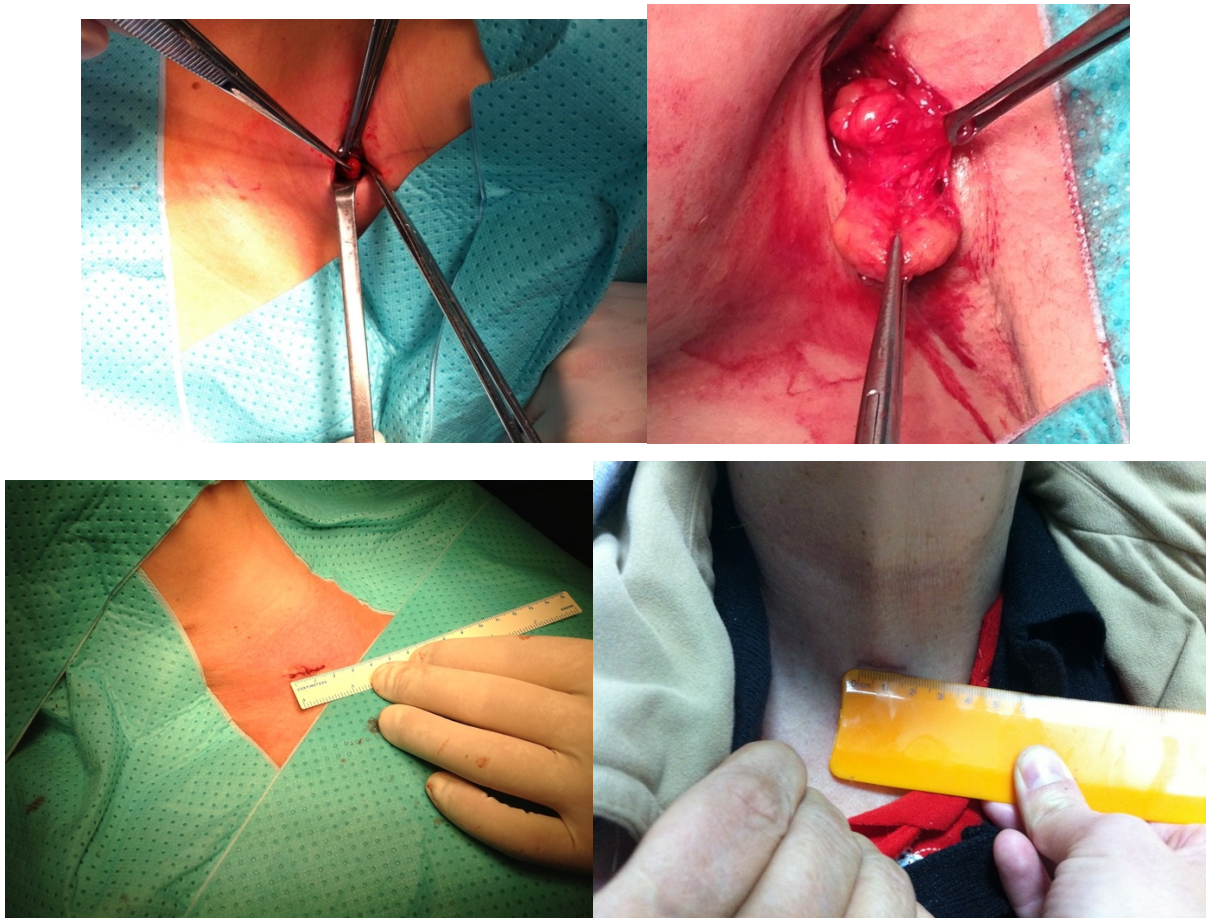


Figura 12: Se observa el procedimiento de una paratiroidectomía mínimamente invasiva, donde se observa la extracción de un adenoma paratiroideo. La longitud de la incisión es menor a 2 cm dejando una cicatriz mínimamente visible con buenos resultados estéticos.

Los pacientes de los tres primeros casos fueron intervenidos mediante PMI. Por el contrario, en la paciente del caso 3, tras un primer intento con paratiroidectomía selectiva y ante la persistencia de calcemias elevadas con sospecha de enfermedad multiglandular, se decidió realizar una segunda intervención mediante ECB. Igualmente, las pacientes del caso 4 y 5 fueron intervenidas mediante abordaje central dado el tamaño del adenoma, la urgencia y riesgo del cuadro. En la paciente del caso 5, además de una paratiroidectomía se realizó una hemitiroidectomía en bloque por la sospecha de infiltración de la glándula tiroides que asociadas a cifras tan elevadas de PTH podría tratarse de un carcinoma de paratiroides. En el estudio anatomopatológico definitivo no se presentó tal infiltración por lo que el diagnóstico fue de adenoma.

En todos nuestros pacientes, se aplicaron los criterios de Miami para constatar la curación bioquímica confirmando la exéresis completa tras gradientes de caída de PTHi $> 50\%$ en los 12 primeros minutos, como se muestra en la tabla 7. Si durante la PMI, la MIP sugiere que hay tejido residual, está justificada la conversión a una ECB consiguiendo tasas de curación equivalentes a las de la ECB planificada. Hay un consenso general por parte de multitud de autores en realizar la intervención quirúrgica junto a una Monitorización Intraoperatoria de la PTH (MIP). Esto se debe a que la PMI puede lograr la curación en el 97% al 99% de los pacientes seleccionados cuando se utiliza complementaria la MIP y se cumplen los criterios de Miami para confirmar la idoneidad de la resección (34,35).

La consecución de los criterios de Miami también se relaciona con una menor persistencia o recurrencia del HPTP a los 6 meses tras la cirugía, algo que no ocurrió en la paciente del caso 3, ya que hubo que reintervenir ante la persistencia de un HPTP subyacente por adenomas múltiples, a pesar de un descenso de la PTHio mayor del 50% (de 900 a 412 mg/dl) (35).

Caso	PTHio basal pg /dl	PTHio 12 minutos post exéresis (pg/dl)
1	1476	148
2	> 3507	1000
3 *		
1° cirugía	900	412
2° cirugía	872	8
4	3400	880
5	1699	207

Tabla 8: Refleja lo niveles de hormona paratiroidea intraoperatoria (PTHio) antes y a los 12 minutos post paratiroidectomía en los distintos pacientes. *: La paciente del caso 3 precisó de 2 intervenciones por hiperplasia de las cuatro glándulas, no detectada en una primera cirugía.

Algunos grupos consideran que tras estabilizar la calcemia no es necesaria una cirugía urgente. En nuestro caso, dos de los pacientes (caso 1 y 2) fueron intervenidos de forma diferida en un segundo tiempo tras un buen control de las cifras de calcio, por debajo de los 13 mg/dl al alta, mediante un tratamiento médico agresivo. Sin embargo, en el resto de los pacientes (caso 3, 4 y 5) debido a la falta de respuesta al tratamiento médico se consideró que estaba indicada la cirugía urgente (47).

Los pacientes tras una paratiroidectomía por HPTP agudo pueden llegar a desarrollar una hipocalcemia transitoria como ha ocurrido en los pacientes del caso 1, 4 y 5. El déficit de vitamina D y el síndrome del hueso hambriento suelen ser las etiologías más frecuentes. También, determinados autores afirman que el uso de bifosfonatos preoperatoriamente pueden ser un factor contribuidor a la hipocalcemia transitoria, aunque otros estudios lo ponen en duda. Ya que, por ejemplo, los pacientes del caso 4 y 5 no fueron tratados con bifosfonatos y padecieron una hipocalcemia post cirugía debida a un déficit de vitamina D (37).

Existen pocos estudios que examinen el tratamiento óptimo de la hipocalcemia tras la cirugía. Por ello, la mayoría de las recomendaciones se basan en la experiencia clínica habitual mediante el uso de dosis profilácticas de vitamina D y calcio oral, controlando los niveles de

calcio sérico. La paciente del caso 3, a pesar de tener los niveles de calcio y vitamina D en rangos de normalidad fue tratada con suplementos de calcio y vitamina D. Ya que, visto el contexto de la paciente y los síntomas que presentaba, propios de niveles bajos de calcio plasmático, orientaban hacia una hipocalcemia transitoria (19,21,37).

En nuestra paciente del caso 4 fueron monitorizados los niveles de magnesio al ingreso observándose un magnesio en límite bajo de la normalidad que durante la evolución posterior se transforma en un déficit de magnesio, correlacionándose con el desarrollo de la anemia y del agravamiento clínico posterior. También, en la paciente del caso 3, se detectó una hipomagnesemia durante el primer ingreso. En un reciente estudio se ha observado que la hipomagnesemia es un trastorno electrolítico frecuente en los pacientes con HPTP asociándose con mayores niveles de calcio y PTH. Además, se ha podido observar que los pacientes con HPTP con hipomagnesemia tenían una mayor prevalencia de osteoporosis, anemia y crisis hipercalcémica. Estos hallazgos sugieren que la hipomagnesemia podría ser un potencial predictor de la gravedad de la hipercalcemia. Sin embargo, dicho estudio no analiza si la corrección de la hipomagnesemia con suplementos de magnesio en pacientes con HPTP reduciría la progresión de la enfermedad, lo que quizás podría ser una nueva línea de investigación a explotar de cara a evitar posibles crisis hipercalcémicas (29).

En definitiva, tras una paratiroidectomía efectiva nuestros tres primeros pacientes y el quinto siguieron una evolución normal del HPTP permaneciendo asintomáticos. Sin embargo, nuestra paciente del caso 4, presentaba una hipercalcemia severa de 20,8 mg/dl atribuido a un adenoma primario de la glándula paratiroides. De este modo, tras una paratiroidectomía, la paciente continuó con una evolución tórpida desarrollando un SCASEST intraoperatorio con fibrilación auricular, un fracaso renal agudo con necesidad de hemodiálisis venosa continuada y un SDRA con necesidad de intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva. Al mismo tiempo, la paciente desarrolló un shock séptico con necesidad de Noradrenalina, un TEP por trombosis venosa profunda y una trombopenia inducida por heparina. Por último, la paciente desarrolla una isquemia cerebral aguda cortico-subcortical extensa causándole la muerte encefálica.

En la literatura científica reciente hay descritos pocos casos de pacientes con crisis hipercalcémica secundaria a HPTP que desarrollan una SDRA, similar a lo ocurrido en nuestro paciente del caso 4. Y es que nuestra paciente, encaja en el perfil clínico descrito en los estudios: paciente con niveles de calcio de 20,8 mg/dl, con un producto fosfo-calcio elevado de 145,6 mg²/dl², PTH de 3400 mg/dl, con fracaso renal agudo y bajo terapia hemodialítica. Por consiguiente, el origen de su insuficiencia respiratoria podría ser debido al propio efecto tóxico del calcio sobre el pulmón. Quizás, a pesar del descenso de los niveles de calcio tras cirugía el daño estructural sobre el parénquima pulmonar ya estaba instaurado. Pero, tampoco podemos descartar otras etiologías del SDRA como la neumonía nosocomial, el fracaso renal agudo con anasarca o el shock séptico puesto que no se le realizó una autopsia clínica. A pesar de todas las complicaciones producidas por la hipercalcemia, fueron las complicaciones postoperatorias asociadas a la coagulopatía inducida por heparina las que le causaron la defunción a nuestra paciente (25,26,28).

9. CONCLUSIONES

1. La crisis hipercalcémica es una emergencia endocrina potencialmente mortal que exige un diagnóstico precoz, ya que se presenta con una sintomatología inespecífica que puede llevarnos a un diagnóstico erróneo y a un tratamiento tardío.
2. La piedra angular del tratamiento médico se basa en fluidoterapia intensa, furosemida, bisfosfonatos o calcitonina y cinacalcet. En caso de refractariedad estaría disponible la hemodiálisis y el Denosumab.
3. El diagnóstico de localización mediante Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m y ecografía cervical es indispensable para realizar un tratamiento quirúrgico. Sin embargo, en aquellos pacientes que presentan una complejidad diagnóstica mayor (cirugía tiroidea previa o enfermedad multiglandular) sería conveniente realizar un SPECT/TAC, un TAC 4D o una RM.
4. La paratiroidectomía es el único tratamiento curativo disponible. Es imprescindible que durante la cirugía se realice una monitorización de los niveles intraoperatorios de la PTH siguiendo los criterios de Miami.

5. El magnesio se postula como un posible predictor de la gravedad de los HPTP, pero se necesitan más estudios acerca de si la corrección profiláctica de la hipomagnesemia reduciría la progresión del HPTP hacia una crisis hipercalcémica.
6. El SDRA es una rara complicación de una crisis hipercalcémica, posiblemente causado por el efecto directo del calcio sobre las células endoteliales pulmonares.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Matikainen N, Pekkarinen T, Ryhänen EM, Schalin-Jäntti C. Physiology of Calcium Homeostasis: An Overview. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2021 Dec 1;50(4):575–90.
2. Chang WTW, Radin B, McCurdy MT. Calcium, magnesium, and phosphate abnormalities in the emergency department. Vol. 32, *Emergency Medicine Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2014. p. 349–66.
3. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Frontiers of Hormone Research*. 2018;50:1–13.
4. Moe SM. Calcium homeostasis in health and in kidney disease. *Compr Physiol*. 2016 Oct 1;6(4):1781–800.
5. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015 Jul 1;10(7):1257.
6. Schöfl C. Update-Kalziumstoffwechsel. *Dtsch Med Wochensch*. 2019;144:1125–32.
7. Fleet JC. The Role of Vitamin D in the Endocrinology Controlling Calcium Homeostasis. Vol. 453, *HHS USA*. 2017. p. 36–45.
8. Suva LJ, Friedman PA. PTH and PTHrP Actions on Bone. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 27–45.
9. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018 Sep 1;68(5):377–86.
10. Muñoz-Torres M, García-Martín A. Primary hyperparathyroidism. Vol. 150, *Medicina Clínica*. Ediciones Doyma, S.L.; 2018. p. 226–32.

11. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. Vol. 14, Nature Reviews Endocrinology. Nature Publishing Group; 2018. p. 115–25.
12. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. Vol. 391, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018. p. 168–78.
13. Cordellat IM. Hiperparatiroidismo: ¿primario o secundario? Reumatología Clínica. 2012 Sep;8(5):287–91.
14. Masi L. Primary Hyperparathyroidism. Frontiers of Hormone Research. 2018;51:1–12.
15. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. Solomon CG, editor. New England Journal of Medicine. 2018 Sep 13;379(11):1050–9.
16. Muñoz Torres M, Jodar Gimeno E, Reyes Garcia R, Martínez Diaz Guerra G, Amado JA, Gaztambide S, et al. Results from a national survey on the management of primary hyperparathyroidism. Journal of Endocrinological Investigation. 2012 Dec;35(11):957–63.
17. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: An update on the changing epidemiology of the disease. Journal of Bone and Mineral Research. 2006 Jan;21(1):171–7.
18. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli & R, Bollerslev & J, Young JEM, Rejnmark & L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. Osteoporos Int. 2017;28:1–19.
19. Cannon J, Lew JI, Solórzano CC. Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes. Surgery. 2010 Oct;148(4):807–13.
20. Gómez Palacios A, García Carrillo M, Barrios Treviño B, Gutiérrez Rodríguez MT, Gómez Zabala J, Expósito Rodríguez A, et al. Hiperparatiroidismo primario y crisis hipercalcémica aguda tóxica. Cirugía Española. 2012 Dec;90(10):660–6.
21. Lew JI, Solorzano CC, Iii G. Long-term Results of Parathyroidectomy for Hypercalcemic Crisis. Vol. 141, Arch Surg. 2006.
22. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: A clinical review. American Journal of Medicine. 2015 Mar 1;128(3):239–45.

23. Starker LF, Björklund P, Theoharis C, Long WD, Carling T, Udelsman R. Clinical and histopathological characteristics of hyperparathyroidism- induced hypercalcemic crisis. *World Journal of Surgery*. 2011 Feb;35(2):331–5.
24. Ntaios G, Savopoulos C, Chatzinikolaou A, Kaiafa G, Hatzitolios A, Karamitsos D. Parathyroid crisis as first manifestation of primary hyperparathyroidism. *European Journal of Internal Medicine*. 2007 Nov;18(7):551–2.
25. Ikegaki S, Otoshi T, Hirai T, Hirabayashi M. A rare case of parathyroid crisis with respiratory failure successfully treated using extracorporeal membrane oxygenation. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2020 Jan 1;30.
26. Zagkotsis G, Markou M, Papanikolaou P, Sabanis N. Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Parathyroid Storm. *Cureus*. 2021;13(12881).
27. Ma YB, Hu J, Duan YF. Acute pancreatitis connected with hypercalcemia crisis in hyperparathyroidism: A case report. *World Journal of Clinical Cases*. 2019;7(16):2367.
28. Yoshihara S, Kobayashi H, Otsuki Y, Tamashima S. Lethal Visceral Calcinosi s in Fulminant Hypercalcemic Crisis. *Intern Med*. 2018;57:281–2.
29. Na D, Tao G, Shu-Ying L, Qin-Yi W, Xiao-Li Q, Yong-Fang L, et al. Association between hypomagnesemia and severity of primary hyperparathyroidism: a retrospective study. *BMC Endocrine Disorders*. 2021;21–170.
30. Soledad Librizzi M, Salas Jarque J, Trujillo Cuéllar H, Guadalix Iglesias S, Hernández Martínez E. Trastornos del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. In: Suarez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarque J, Losada Galván I, de Miguel Campo B, Catalán Martín PM, et al., editors. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica –Hospital Universitario 12 de Octubre*. 8º Edición. Madrid: Hospital Universitario 12 de Octubre; 2017. p. 1052–66.
31. Turner JJO. Hypercalcaemia – presentation and management. Vol. 17, *CME ENDOCRINOLOGY Clinical Medicine*. 2017.
32. Gómez Palacios Á, Gómez Zábala J, Gutiérrez MT, Expósito A, Barrios B, Zorraquino Á, et al. Utilidad del MIBI, la ecografía y la tomografía computarizada en el diagnóstico topográfico preoperatorio del hiperparatiroidismo. *Cirugia Espanola*. 2006;80(6):378–84.

33. Fang WL, Tseng LM, Chen JY, Chiou SY, Chou YH, Wu CW, et al. The management of high-risk patients with primary hyperparathyroidism - Minimally invasive parathyroidectomy vs. medical treatment. *Clinical Endocrinology*. 2008 Apr;68(4):520–8.
34. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American association of endocrine surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surgery*. 2016 Oct 1;151(10):959–68.
35. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2009 Sep;394(5):843–9.
36. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. Vol. 30, *Journal of Intensive Care Medicine*. SAGE Publications Inc.; 2015. p. 235–52.
37. Singh DN, Gupta SK, Kumari N, Krishnani N, Chand G, Mishra A, et al. Primary hyperparathyroidism presenting as hypercalcemic crisis: Twenty-year experience. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2015 Jan 1;19(1):100.
38. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth international workshop on the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2014. p. 3607–18.
39. Sala TD, Mureşan S, Roman R, Lazăr A, Ion R, Paşcanu I. Hypercalcaemic Crisis Due to Primary Hyperparathyroidism: Report of Two Cases. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2019;5(1):34–9.
40. Legrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative Review: Furosemide for Hypercalcemia: An Unproven yet Common Practice. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149:259–63.
41. Phitayakorn R, McHenry CR. Hyperparathyroid Crisis: Use of Bisphosphonates as a Bridge to Parathyroidectomy. *J Am Coll Surg*. 2008 Jun;206(6):1106–15.

42. Eremkina A, Krupinova J, Dobрева E, Gorbacheva A, Bibik E, Samsonova M, et al. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. *Endocrine Connections*. 2020;9(10):1019–27.
43. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, et al. Cinacalcet Hydrochloride Reduces the Serum Calcium Concentration in Inoperable Parathyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(10):3803–8.
44. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, et al. Cinacalcet HCl Reduces Hypercalcemia in Primary Hyperparathyroidism across a Wide Spectrum of Disease Severity. *Clinical Research Center of Reading (MB), LLP*. 2081;
45. Mitchell E, Ciccone M, Zhang B, Tsai A, Brunette LL. Paraneoplastic Cushing's syndrome and hypercalcemia arising from metastatic endometrioid endometrial adenocarcinoma: A case report. *Gynecologic Oncology Reports*. 2019 Aug 1;29:58–60.
46. Richmond B. Life-Threatening Hypercalcemia due to Ectopic Intact Parathyroid Hormone Secretion from a Poorly Differentiated Endometrioid Carcinoma.
47. Ziegler R. Hypercalcemic Crisis. *J Am Soc Nephrol*; 2001.



Universidad
**Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

CRISIS HIPERCALCÉMICA AGUDA EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Introducción

La crisis hipercalcemia es una complicación grave y potencialmente mortal definida por unos niveles séricos de calcio superiores a 14 mg/dl y causada, en la mayoría de los casos, por un HPTP subyacente. El acúmulo de calcio en el organismo puede dar lugar un cuadro tóxico afectando a aquellos órganos más sensibles al calcio, pudiendo llegar a desencadenar la muerte por fallo cardíaco, fallo renal o encefalopatía cálcica.

Objetivos

Presentar 5 casos clínicos de pacientes con crisis hipercalcémica por HPTP junto a una revisión bibliográfica.

Objetivos Específicos:

- Evaluar las características clínico-patológicas, los resultados terapéuticos y los aspectos más controvertidos de 5 pacientes afectados de crisis hipercalcémica por un HPTP subyacente.
- Comparar la actuación realizada con las recomendaciones presentes en la literatura científica.

Resultados

- 1 Mujer de 84 años, con fatiga, estreñimiento. Niveles de Ca^{2+} : 15,5 mg/dl. Tratamiento: fluidos, zoledronato y furosemida. Se realiza PMI con MIP. Al alta precisó de calcio por hipocalcemia transitoria (HT).
- 2 Varón de 76 años, diagnosticado de HPTP con astenia, anorexia, dolor articular y osteopenia. Ca^{2+} : 14,4 mg/dl. Se estabiliza con fluidos, zoledronato, furosemida y cinacalcet. Se realiza PMI con MIP. Asintomático al alta.
- 3 Mujer de 60 años con HPTP. Presenta vómitos, y náuseas. Ca^{2+} : 16,3 mg/dl. Tratamiento: fluidos, zoledronato, furosemida, metoclopramida y corticoides e intervenida de urgencia con PMI asociado a MIP. Ante persistencia de calcio alto tras cirugía se reinterviene mediante ECB con MIP por hiperplasia de 4 glándulas. Al alta precisó de calcio y vitamina D por HT.
- 4 Mujer de 50 años con náuseas, vómitos, polidipsia, crisis HTA. Ca^{2+} : 20,8 mg/dl. Tratamiento: fluidos, calcitonina, furosemida, hemodiálisis y denosumab. Se decide cirugía urgente junto a MIP. En la UCI, desarrolla una SDRA, un fracaso renal agudo, un shock séptico, una TVP un TEP y, finalmente, un ICTUS extenso con muerte encefálica.
- 5 Mujer de 40 años con clínica intestinal. Ca^{2+} : 19,2 mg/dl. Tratamiento: fluidos, furosemida, calcitonina, cinacalcet, glucocorticoides y hemodiálisis. Se indica hemitiroidectomía en bloque con MIP. Al alta precisó de calcio y vitamina D por HT.

Conclusiones

- La crisis hipercalcémica es una emergencia endocrina que exige un diagnóstico y tratamiento precoz, pese a la inespecificidad de su sintomatología. La hipomagnesemia podría predecir el desarrollo de una crisis hipercalcémica.
- La piedra angular del tratamiento médico se basa en fluidoterapia intensa, bifosfonatos, calcitonina y cinacalcet. Terapias adicionales son la hemodiálisis y el denosumab.
- Dx. por Gammagrafía con Sestamibi-Tc99m y ecografía cervical. Si mayor complejidad diagnóstica es preferible una TAC 4D o una RM.
- La paratiroidectomía es un tratamiento curativo definitivo. Para asegurar el éxito se recomienda monitorizar los niveles intraoperatorios de la PTH (MIP) siguiendo los criterios de Miami.
- El SDRA es una complicación muy rara de una crisis hipercalcémica

Justificación del trabajo

- La sintomatología de la hipercalcemia aguda es inespecífica y muy variable.
- Un alto índice de sospecha permite establecer un diagnóstico precoz y tratamiento dirigido, médico y quirúrgico, que normalice los niveles plasmáticos de calcio evitando complicaciones graves o la muerte.
- Sin embargo, existen pocos datos en la literatura científica que apoyen una estrategia terapéutica unificada.

