

HIPERCALCEMIA E HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Sara Seguí Otero R2 MFyC

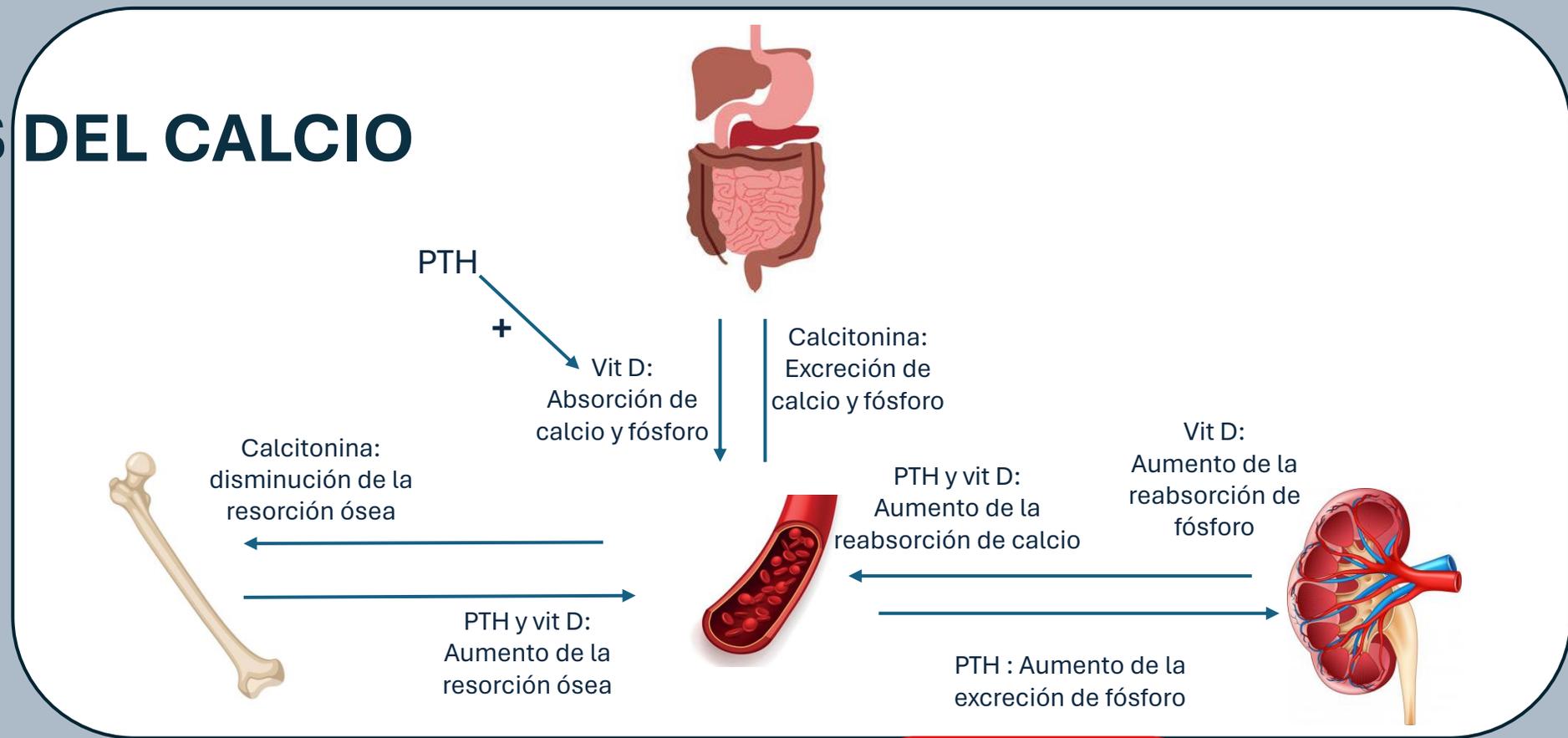
ÍNDICE

- **HOMEOSTASIS DEL CALCIO**
- **HIPERCALCEMIA**
 - Etiología
 - Clínica
 - Diagnóstico diferencial
 - Tratamiento
- **HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO**
 - Generalidades
 - Clínica clásica y no clásica
 - Diagnóstico
 - Tratamiento

HOMEOSTASIS DEL CALCIO

- El calcio se distribuye en nuestro cuerpo en compartimentos entre los que existen constantes flujos de intercambio sometidos a complejos mecanismos de regulación
- En el compartimento óseo se encuentra más de 98% del calcio, del cual un 1% se intercambia de forma libre con el LEC
- Entre el 40 y el 45% del calcio sérico está unido proteínas séricas, sobre todo a albúmina , por lo que su concentración puede variar el resultado de la concentración de calcio sérico libre.

HOMEOSTASIS DEL CALCIO



	DIGESTIVO	RIÑÓN	HUESO	EFECTO GLOBAL
PTH	Efecto indirecto estimulando la acción de la Vit. D	Reabsorción Ca Excreción P Aumento de síntesis de Vitamina D	Resorción	HiperCa HipoP
CALCITONINA	Excreción Ca Excreción P	Excreción Ca Excreción P	Disminución de la resorción	HipoCa HipoP
Vitamina D	Absorción Ca Absorción P	Reabsorción Ca Reabsorción P	Resorción	HiperCa HiperP

HIPERCALCEMIA

Calcio >10,5 CORREGIDO POR ALBÚMINA

(Valores normales: 8,5-10,5)

$$\text{Calcio} + (4 - \text{Albúmina}) \times 0,8$$

Valores de calcio ionizado (referencia para gasometrías venosas):

- Normal: 4.8-5.6 mg/dl
- Hipercalcemia leve: 5.6-8 mg/dl
- Moderada: 8-10 mg/dl
- Grave: 10-12 mg/dl

ETIOLOGÍA

- MEDIADA POR PTH:
 - **Hiperparatiroidismo primario** aislado o en contexto de síndromes MEN1 y MEN2
 - Hiperparatiroidismo terciario (insuficiencia renal)
 - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- NO MEDIADA POR PTH:
 - **Neoplasias** (secreción tumoral de PTHrp, sobre todo en neo de pulmón y mama)
 - Metástasis líticas
 - Intoxicación por vitamina D
 - Intoxicación por vitamina A
 - Inmovilización
 - Enfermedades granulomatosas
 - Linfoma
 - Mieloma múltiple
- MEDICAMENTOSA
 - Tiazidas
 - Litio
 - Teriparatida
 - Toxicidad por teofilina

CLÍNICA

- Depende de la gravedad de la hipercalcemia y su velocidad de instauración.
- Valores comprendidos entre 10,5 y 12 gr/dL no suelen provocar síntomas.
- No está establecido un orden de aparición de la sintomatología, ni su correspondencia con los valores de calcemia.

CLÍNICA

Renal:

- Poliuria
- Polidipsia
- Nefrolitiasis
- Nefrocalcinosis
- Acidosis tubular tipo 1 (distal)
- Resistencia a vasopresina
- Insuficiencia renal

Gastrointestinal:

- Anorexia, náuseas, vómitos
- Estreñimiento por hipomotilidad intestinal
- Pancreatitis
- Úlcera péptica

Cardiovascular:

- Acortamiento QT
- Bradicardia
- HipoTA
- Arritmias

Músculo-esquelética:

- Debilidad muscular
- Dolor óseo
- Osteopenia/osteoporosis

Neuropsiquiátrica:

- Disminución de la concentración
- Fatiga
- Ansiedad
- Confusión
- Estupor, coma

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: PISTAS CLÍNICAS

- Mujer postmenopáusica
- Hipercalcemia de larga evolución con valores estables
- Asintomática (o cólicos nefríticos de repetición, dolor óseo, osteoporosis...)
- Sospecha de MEN

HIPERPARATIROIDISMO
PRIMARIO

- Varón joven
- Hipercalcemia de larga evolución de valores variables
- Antecedentes familiares

HIPERCALCEMIA
HIPOCALCIÚRICA
FAMILIAR

- Elevación acentuada y acelerada de calcio
- Pacientes hospitalizados
- Síndrome constitucional
- Neoplasia conocida (pulmón, mama)

HIPERCALCEMIA
MALIGNA

Revisar dieta y fármacos:

Tiazidas

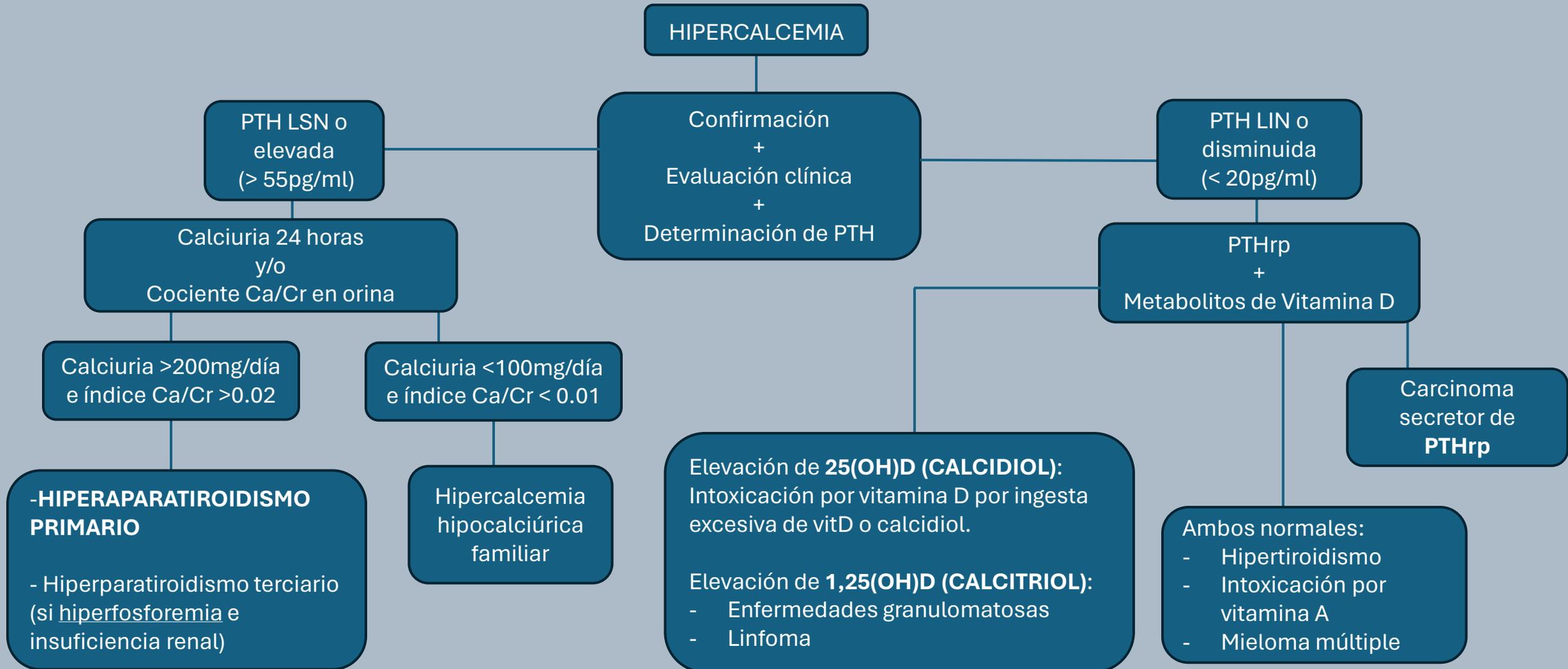
Litio

Teriparatida

Teofilina

Suplementos de vitamina D o calcio

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



TRATAMIENTO

HIPERCALCEMIA LEVE (10,5-12mg/dL)

- Asintomáticos o levemente sintomáticos (estreñimiento, ansiedad, disminución de la concentración...).
- No requiere tratamiento específico.
- Medidas generales:
 1. Hidratación abundante
 2. Tratamiento de la causa subyacente
 3. Evitar factores agravantes de la hiperCa:
 - Tiazidas
 - Litio
 - Hipovolemia
 - Inmovilización prolongada
 - Suplementos de calcio o vitamina D

TRATAMIENTO

HIPERCALCEMIA MODERADA (12-14mg/dL)

- Puede ser bien tolerado de forma crónica, si es asintomática: mismas medidas que en hipercalcemia leve.
- Un aumento agudo puede causar cambios marcados y provocar clínica propia de las hipercalcemias graves. En caso de presentación aguda o sintomática:
 - Hidratación salina
 - Bifosfonatos

TRATAMIENTO

HIPERCALCEMIA GRAVE (>14mg/dL)

Generalmente es sintomática, de origen maligno y requiere tratamiento agresivo:

- **Suero salino fisiológico iv:** reducción sustancial de la calcemia entre 12-48h. La velocidad de administración depende de la gravedad, edad y presencia de insuficiencia renal o cardíaca (se añadirá furosemida en estos casos).
- **Calcitonina:** vía intramuscular o subcutánea. A una dosis inicial de **4U/kg**. Reevaluar calcio a las 6h, si se observa respuesta hipocalcémica, continuar **cada 12h** hasta las 24-48h. Si no se observa respuesta: doblar la dosis a 8U/kg pudiendo administrarla cada 6h.
- **Bifosfonatos (Ácido Zolendrónico de elección) 4 mg iv** (efecto máximo a los 2-4 días)
→ si refractariedad, alergia o ERC severa: **DENOSUMAB 60mg sc**
- Si hipercalcemia MUY GRAVE (>18-20), síntomas neurológicos o fallo renal → **HEMODIÁLISIS**
- En casos de hipercalcemia tumoral o enfermedades granulomatosas: **glucocorticoides**

CONSIDERACIONES PREVIAS AL TRATAMIENTO:

- **VITAMINA D:** si está disminuida (<20ng/dL) debemos reponerla antes de iniciar tratamiento con bifosfonatos o denosumab por un mayor riesgo de hipocalcemia posterior.
- **CREATININA:** en caso de FR alterada, infundir bifosfonato a ritmo más lento (2mg durante 30 minutos) y dosis reducida.
- Si función renal gravemente alterada o insuficiencia cardíaca avanzada, no se puede asegurar la administración segura de sueroterapia: **DIÁLISIS** como último recurso.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

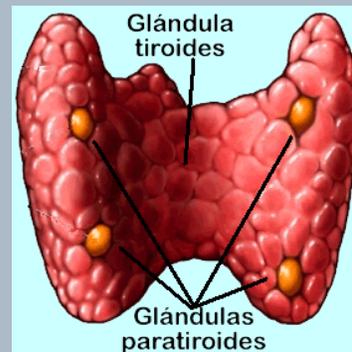
GLÁNDULAS PARATIROIDES

4 glándulas ovoides de unos 35-40mg

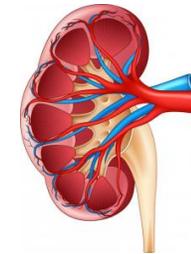
Derivan del epitelio endodérmico, de los arcos faríngeos

Presentan dos tipos de células:

- Principales: producen la hormona paratiroidea (PTH)
- Oxífilas: Expresan genes relevantes para las paratiroides que se encuentran en las células principales. Tienen el potencial de producir factores paracrinos adicionales.

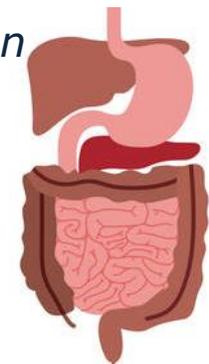


Activa los osteoclastos elevando el calcio y el fósforo en sangre.



Eleva la reabsorción de calcio en los túbulos renales y excreción de fósforo.

Promueve la activación de la vitamina D: eleva la absorción de calcio de la ingesta en el íleon.



HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Definición:

Anomalía del tejido paratiroideo que produce una secreción inapropiada de PTH causando:

- Reabsorción excesiva de calcio: hipercalcemia e hipercalciuria
- Fosfaturia: hipofosfatemia
- Aumento de resorción ósea: pérdida de hueso cortical

Mayor incidencia en mujeres mayores de 45 años



Etiología:

- Adenoma (75-80%)
- Hiperplasia difusa (20%)
- Carcinoma (1-2%)

FORMAS FAMILIARES

FORMAS SINDRÓMICAS	FORMAS NO SINDRÓMICAS
<p>MEN 1 Hiperparatiroidismo primario (90%) + Tumores pancreáticos + Tumores hipofisarios</p>	<p>Hiperparatiroidismo primario familiar aislado Base genética heterogénea (30% mutación incompleta en MEN1 o CDC73, o pérdida de función gen CaSR).</p>
<p>MEN 2A Hiperparatiroidismo primario (10%) + Carcinoma medular de tiroides + Feocromocitoma</p>	<p>Hipercalcemia hipocalciúrica familiar - HAD que afecta al receptor de Calcio (CaSR) en paratiroides y riñones. - HiperCa leve asintomática, PTH normal o leve aumentada, excreción urinaria de calcio baja. - No requiere paratiroidectomía</p>
<p>Síndrome de hiperparatiroidismo – tumor mandibular (HPP-JT) Adenomas o carcinomas (15%) paratiroides + Fibromas osificantes mandibulares + Tumores renales y uterinos</p>	

CLÍNICA CLÁSICA

AFECTACIÓN ÓSEA:

Aumento generalizado de la resorción ósea osteoclástica acompañado de sustitución fibrovascular y aumento de la actividad osteoblástica (**osteítis fibrosa quística**):

- Engrosamiento trabecular
- Resorción subperióstica → falanges en dientes de sierra
- Quistes óseos (diáfisis de metacarpianos, costillas o pelvis)
- Fracturas patológicas
- Cráneo en sal y pimienta
- Dolor óseo
- Arqueamiento de hombros, cifosis, pérdida de altura, tórax en quilla

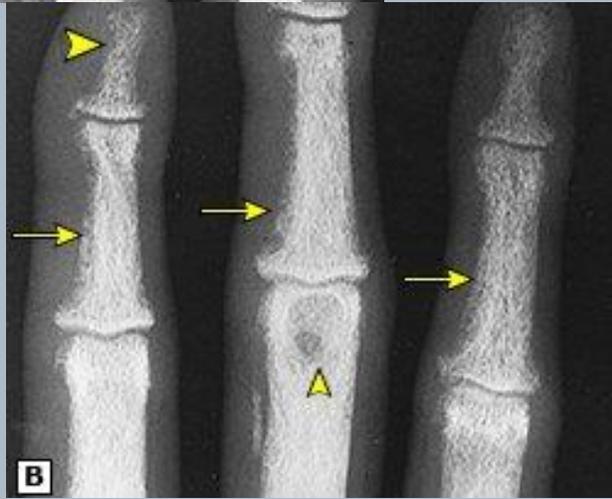
AFECTACIÓN RENAL:

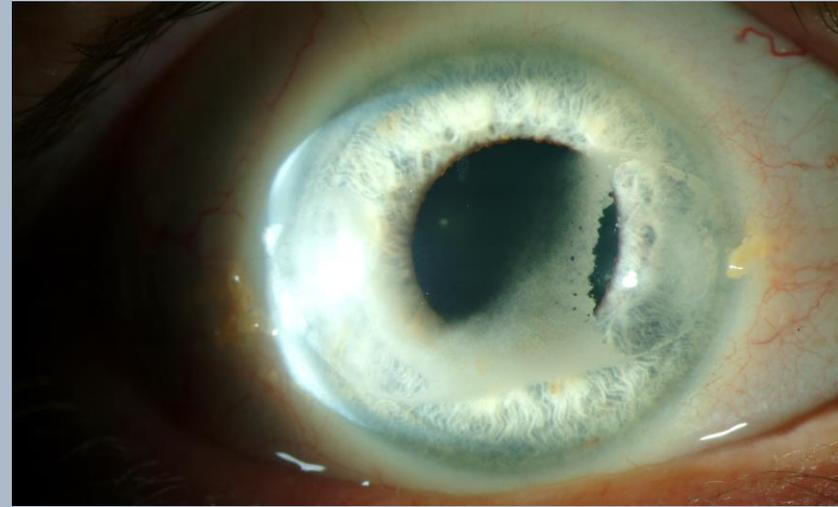
- **Nefrolitiasis** recurrente
- **Nefrocalcinosis**
- Deterioro de la función renal

OTROS SÍNTOMAS CLÁSICOS:

- Calcificaciones conjuntivales
- Queratopatía en banda
- **Miopatía proximal**: debilidad proximal de MMII y atrofia
- Gastrointestinal: anorexia, náuseas/vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, pancreatitis, úlcera péptica.

Lo más frecuente: **ASINTOMÁTICA**





CLÍNICA NO CLÁSICA

Neuropsiquiátrica:

- Obnubilación
- Depresión
- Aislamiento social
- Déficit cognitivo

Cardiovascular:

- Hipertensión
- Arterioesclerosis
- Calcificación valvular
- Hipertrofia ventricular

Neuromuscular:

- Debilidad
- Calambres musculares
- Parestesias
- Fatiga

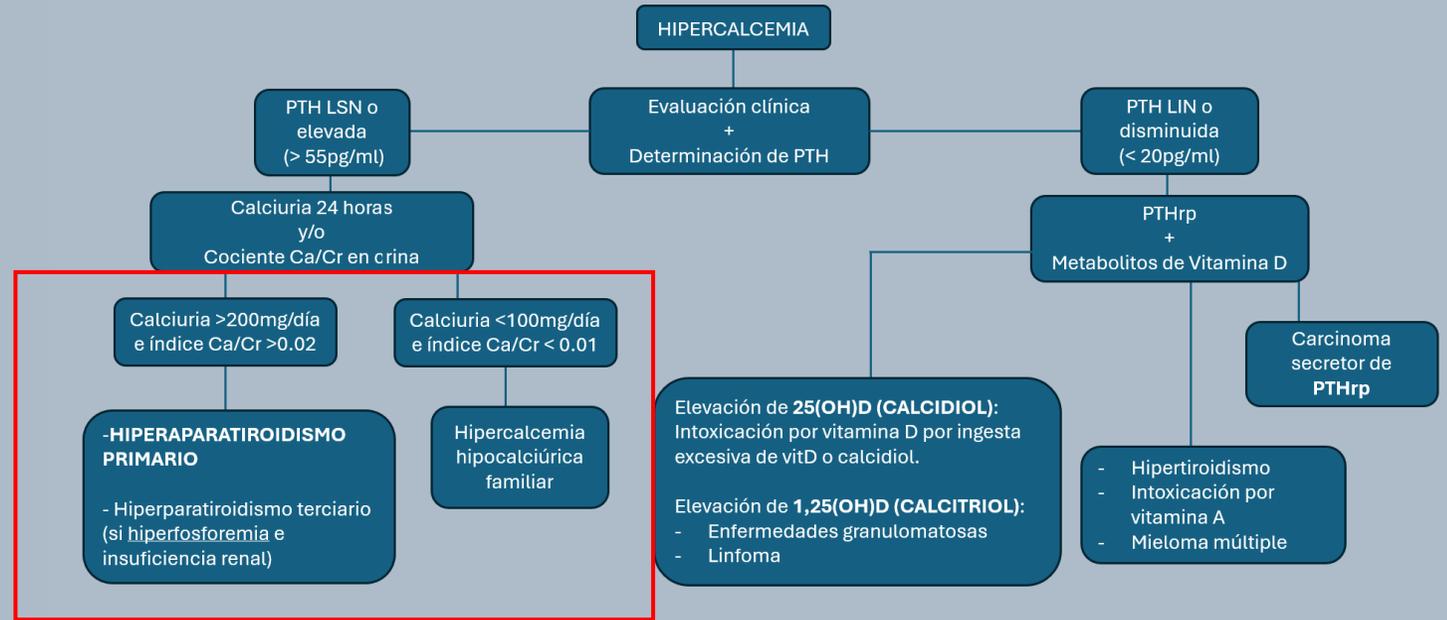
CRISIS PARATIROIDEA:

- Hipercalcemia grave (>15) sintomática.
- Puede ser la primera manifestación u ocurrir en HPT conocido.
- Causas:
 - Depleción de volumen
 - Infarto de adenoma paratiroideo
 - Carcinoma de paratiroides,
 - Hipercalcemia maligna + HPT

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico bioquímico:

Calcio elevado
PTH elevada
Fosfato disminuido
Calciuria elevada
Vitamina D normal



PTH > 2 x LSN

Hiperparatiroidismo primario muy probable

PTH < 2 x LSN
o
mitad superior del rango de normalidad

Hiperparatiroidismo primario probable. Diagnóstico diferencial con HHF

PTH baja (<20pg/ml) o LIN

Hiperparatiroidismo primario improbable. Descartar causas no mediadas por PTH

EVALUACIONES TRAS DIAGNÓSTICO

→ EVALUACIÓN ÓSEA:

Densitometría ósea (radio distal, cadera y columna lumbar).

→ EVALUACIÓN RENAL:

Función renal (aclaramiento de creatinina mejor que filtrado glomerular).

Calciuria (hiper >250-300 mg/día)

Ecografía renal para valorar litiasis o nefrocalcinosis

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico (único CURATIVO):

1. Hiperparatiroidismo primario sintomático
2. Hiperparatiroidismo primario asintomático si:
 - Calcio sérico > 1 mg/dL por encima del LSN
 - Afectación ósea:
 1. Fractura vertebral por prueba de imagen
 2. T-score < -2.5 en cualquier localización (lumbar, femoral o tercio distal del radio)
 - Afectación renal:
 1. FG estimado < 60 ml/min
 2. Nefrocalcinosis o nefrolitiasis en ecografía, radiografía o TC
 3. Hipercalciuria (>250 mg/día en mujeres; >300 mg/día en hombres)
 - Edad < 50 años
 - En ausencia de criterios previos, por voluntad del paciente siempre en acuerdo con el cirujano.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico: si no hay indicaciones quirúrgicas o existe alto riesgo quirúrgico

Hidratación

Colecalciferol: dosis de 2800 UI diarias

Bifosfonato: alendronato 10mg/día vo

Denosumab: 60mg/6m sc

Cinacalcet: 30mg/día vo

CONSIDERACIONES PERIOPERATORIAS

Localización prequirúrgica:

- No es imprescindible
- Minimiza la extensión quirúrgica
- Facilita la detección de tejido ectópico
- Ecografía, gammagrafía con Tc99 (con o sin SPECT) o PET-colina

Complicaciones postquirúrgicas:

- Hipocalcemia transitoria.
- Hipoparatiroidismo permanente. El tratamiento incluirá calcio y calcitriol.
- Lesión de nervio laríngeo recurrente (<1%) Más probable en reintervenciones.
- Síndrome del hueso hambriento:
 - Hipocalcemia sintomática prolongada por un depósito acelerado de calcio y fósforo en el hueso.
 - Más frecuente en hiperparatiroidismo grave (osteítis fibrosa quística) y enfermedad renal crónica.
 - Bioquímica: hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hiperpotasemia.
 - Tratamiento: calcio intravenoso, vitamina D activa (calcitriol), diálisis.
 - Prevención: tratamiento preoperatorio con calcitriol y cinacalcet

IDEAS CLAVE:

- El diagnóstico de hipercalcemia requiere **comprobación, corrección por albúmina** y descartar causas farmacológicas.
- El **90%** de las hipercalcemias se producen por **hiperparatiroidismo primario y neoplasias**, siendo su forma de presentación muy diferente (asintomática vs hipercalcemia grave).
- La hipercalcemia maligna es una **emergencia médica** que debemos tratar en medio hospitalario con sueroterapia, calcitonina y fármacos antirresortivos.
- **Algoritmo de diagnóstico diferencial** (dependiente o no de PTH, calciuria, vitamina D y PTHrp)
- Tener en mente la **clínica clásica** del hiperparatiroidismo primario (osteítis fibrosa quística, dolor óseo, litiasis renales, nefrocalcinosis), aunque su presentación es **asintomática** en la actualidad.
- Recordar los **criterios quirúrgicos** del hiperparatiroidismo: sintomáticos y/o menores de 50 años se operan siempre, el resto si afectación ósea o renal (por eso es importante su valoración tras diagnóstico) o calcemia mayor de 1 punto sobre el LSN.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *afp* [Internet]. 2003 [citado el 27 de mayo de 2024];67(9):1959–66. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2003/0501/p1959.html>
2. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A review. *JAMA* [Internet]. 2022;328(16):1624. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.18331>
3. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, Brandi ML, Clarke BL, Hannan FM, et al. Epidemiology, pathophysiology, and genetics of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2020;37(11):2315–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4665>
4. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: A clinical review. *Am J Med* [Internet]. 2015;128(3):239–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.09.030>
5. Sánchez-Marcos AI, Corrales-Hernández JJ, Herrero-Ruiz A, Iglesias-Lopez RA, Mories-Alvarez MT. Tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario. *Rev ORL* [Internet]. 2019;11(3):361–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14201/orl.21312>
6. El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cipriani C, Eastell R, Karonova T, Liu J-M, et al. Classical and nonclassical manifestations of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2020;37(11):2330–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4679>
7. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Lykkeboe S, Handberg A, Steinkohl E, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020;8(5):407–17. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30063-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30063-2)
8. Myriam Partida M, Miguel GA, Díaz-Guerra GM. Hiperparatiroidismo primario sintomático, asintomático y normocalcémico. Manual de endocrinología y nutrición (SEEN). 2024. ..\Downloads\Manual-de-Endocrinología-y-Nutrición-de-la-SEEN_Hiperparatiroidismo-primario-sintomático,-asintomático-y-normocalcémico.pdf