

Hipercalcemia severa: diagnóstico y manejo

SESIÓN INTERDEPARTAMENTAL 30/06/2016

CRISTIAN MARCO ALACID

MIR-2 ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA

CHGUV
EYN



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA

Caso clínico

Mujer de 40 años acude a Urgencias por cuadro de **dolor en fosa lumbar izquierda**.

Acudió a Urgencias 4 días antes por clínica similar, que ante sospecha pielonefritis aguda (fiebre de 38 °C, bacteriuria intensa, Urea 41.9 mg/dL, Creatinina 1.39 mg/dL), fue tratada con augmentine, AINEs y paracetamol.

Antecedentes personales

- No hábitos tóxicos.
- Hipertensión arterial.
- Trastorno de ansiedad-depresión.
- Estreñimiento ocasional.
- Tratamiento habitual: VALSARTAN 80 mg. ½ comprimido día; SEROXAT 20 mg. ½ comprimido día; DIAZEPAM 5 mg. ½ comprimido día.

Caso clínico

Analítica Urgencias: Leucocitos 13500 (N 80.9%), Sodio 130 mEq/l, Potasio 3.1 mEq/l, Proteína C Reactiva 22.5, Urea 71.1 mg/dl, Creatinina 2.26 mg/dl. Orina: Sedimento 5-10 hematíes/campo, 8-15 leucocitos/campo.

Ecografía Urgencias: Se observan ambos riñones con aumento difuso de su ecogenicidad en relación a probable nefropatía intersticial. No se aprecian lesiones, litiasis ni ectasia de vías.

ECG: Se observa acortamiento de QT, con onda T en algunas derivaciones aplanada, incluso ausente.

Caso clínico

Se decide **ingreso en Nefrología** por: Insuficiencia renal a estudio. Probablemente nefropatía crónica agudizada por la pielonefritis y los AINEs.

Analítica Ingreso

METABOLISMO ÓSEO

Vitamina D - (25)OH D3	* 8.5	ng/mL	[30.0 - 100.0]
------------------------	-------	-------	----------------

ESTUDIO DE ANEMIAS

Vitamina B12	412	pg/mL	[180.0 - 914.0]
--------------	-----	-------	-----------------

Ácido Fólico	* 2.9	ng/mL	[3.0 - 17.24]
--------------	-------	-------	---------------

HORMONAS SANGRE

Parathormona (PTH)	* 1203	pg/mL	[12.0 - 88.0]
--------------------	--------	-------	---------------

FUNCIÓN RENAL

Urea	* 85.6	mg/dL	[17.0 - 43.0]
------	--------	-------	---------------

Creatinina	* 2.50	mg/dL	[0.66 - 1.09]
------------	--------	-------	---------------

Reserva Alcalina	27.6	mmol/L	[21.0 - 31.0]
------------------	------	--------	---------------

FG Estimado CKD-EPI	23.33	mL/min/1.73m ²
---------------------	-------	---------------------------

FGE Compatible con estadio 4

Para pacientes de raza negra multiplicar el resultado por 1,159

METABOLISMO ÓSEO

Calcio	* 18.2	mg/dL	[8.8 - 10.6]
--------	--------	-------	--------------

Fósforo	4.3	mg/dL	[2.5 - 4.5]
---------	-----	-------	-------------

Calcio Corregido a Albúmina	* 19	mg/dL	[8.8 - 10.6]
-----------------------------	------	-------	--------------

Tirotropina (TSH)	0.97	uUI/mL	[0.38 - 5.33]
-------------------	------	--------	---------------

HIPERCALCEMIA – Primer paso

Confirmar en 2ª determinación.

AJUSTAR CALCEMIA:

- 1) *Calcio corregido* =
$$\frac{\text{Ca total (mg/dl)}}{\frac{\text{Proteínas totales(g/dl)}}{18,5}}$$
- 2) *Calcio corregido* = $[\text{Ca}^{+2}] + (0,8 \times (4,0 - [\text{albúmina}]))$
- 3) *Calcio iónico*
- [Enlace web \(senefro\)](#)
- *Apps móviles.*



Rango: 8,5-10,5 (mg/dl) ó 1,8-2,6 (mmol/l)

Calcio corregido

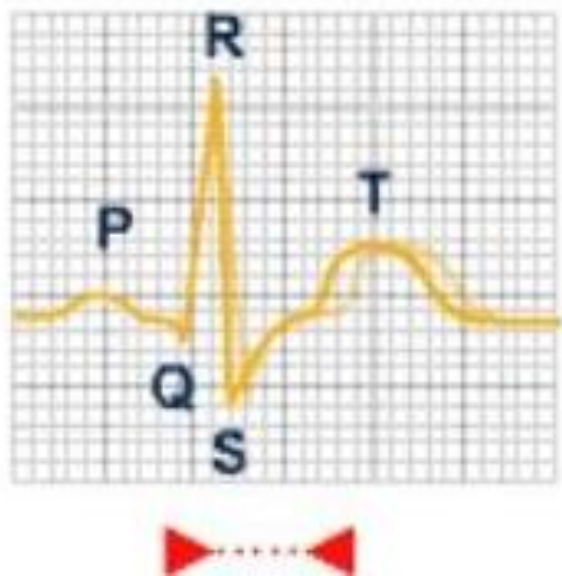
Ca:		mg/dL	Calcio corregido a Albúmina		mg/dL
Prot Tot:		g/dL	Calcio corregido a Prot		mg/dL
Albúmina:		g/dL			

BMJ 1973; 4: 643-646.

CALCULAR

CERRAR

HIPERCALCEMIA – Clínica



Gastrointestinales

- Anorexia
- Náuseas y vómitos
- Estreñimiento
- Pancreatitis

Neuropsiquiátrico

- Depresión/ansiedad
- Cefalea
- Pérdida de memoria
- Fatiga muscular
- Hiporreflexia

Cardiovascular

- Hipertensión arterial
- Arritmias ventriculares
- ECG: acortamiento QT con ST corto o ausente

Renal

- Poliuria y polidipsia
- Reducción filtrado glomerular
- Nefrolitiasis y Nefrocalcinosis



Caso clínico

A la exploración física, se encuentra a la paciente bradipsíquica, con debilidad importante en MMII.

Durante el ingreso, la anamnesis revela afonía de meses previos de evolución progresiva, junto con astenia intensa.

Se inicia medidas para el manejo de hipercalcemia, incluyendo diálisis diarias.

Juicio diagnóstico actual: Crisis hipercalcémica severa. Insuficiencia renal. Hiperparatiroidismo.

HIPERCALCEMIA SEVERA – Tratamiento

Rehidratación

- Suero isotónico a 200 ml/hora inicialmente.
- Diuréticos de asa; **no recomendados** en tratamiento agudo salvo excepciones (IR, IC).

Bifosfonatos

- Ácido zolendrónico (4 mg en 45 min, IV). Nefrotóxico. Valorable el uso de denosumab.

Corticoides

- 2ª línea. Indicación en hipercalcemia maligna.

Calcitonina

- 2ª línea.

Diálisis

- Indicado si: Ca > 18 mg/dl, clínica neurológica, fallo renal severo secundario a hipercalcemia.

FISIOLOGÍA y METABOLISMO

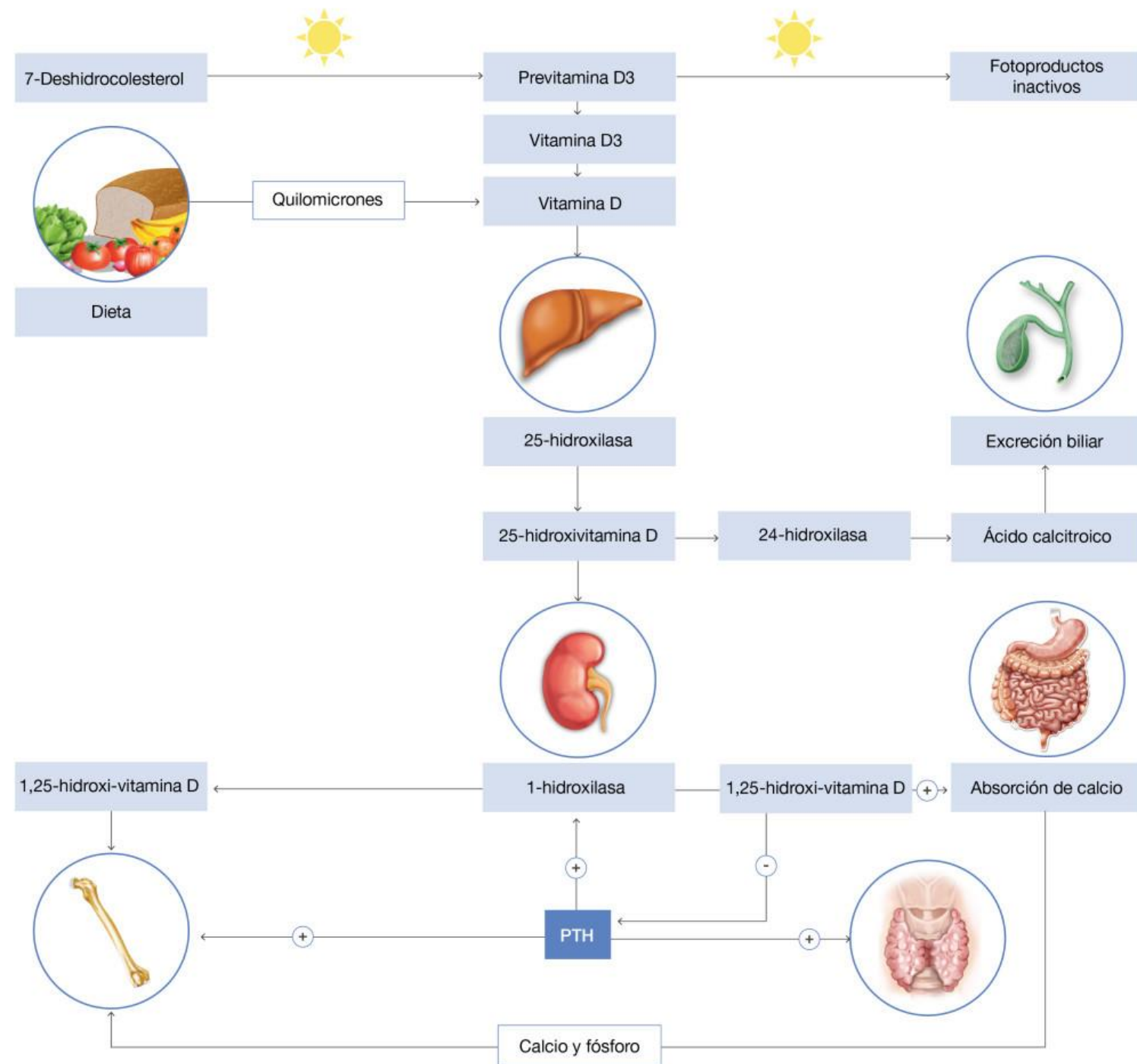
99% del Ca en hueso

1% en plasma:

- 50% ionizado
- 40% unido a albúmina
- 10% complejos

Hormonas reguladoras:

- PTH
- Vitamina D



HIPERCALCEMIA – Etiología (I)

PTH-dependientes

- Hiperparatiroidismo primario
- Hiperparatiroidismo secundario

Malignidad (50% hospitalizados)

- Aumento PTHrP (humoral)
- Tumores sólidos con metástasis óseas
- Activación de 1- α -hidroxilasa (linfomas)
- Aumento de PTHi (secreción ectópica)

Dependiente de vitamina D

- Intoxicación por vitamina D
- Enfermedades granulomatosas crónicas
- Sarcoidosis
- Beriliosis
- Tuberculosis
- Histoplasmosis
- Coccidioidomicosis
- Síndrome de Williams

Medicamentosas

- Tiazidas
- Litio
- Intoxicación por vitamina A
- Intoxicación por aluminio

Endocrinopatías

- Enfermedad de Paget
- Hipertiroidismo
- Feocromocitoma
- Insuficiencia suprarrenal
- Acromegalia

Trastornos renales

- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- Síndromes leche-alcalino
- Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda

Otras causas

- Inmovilización
- Nutrición parenteral

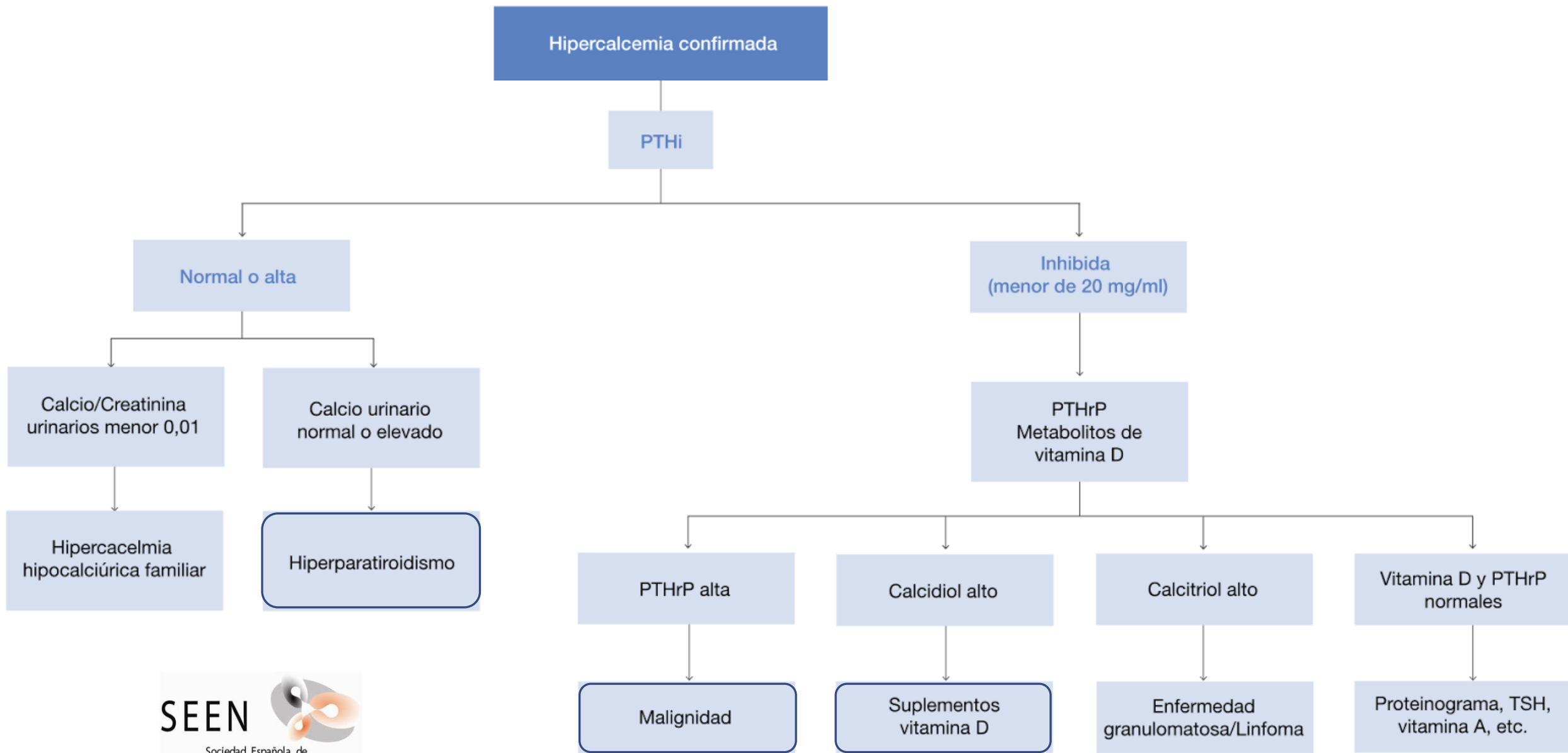
HIPERCALCEMIA – Etiología (II)

Historia clínica completa

- Hábitos dietéticos
- Consumo de fármacos
- Antecedentes de neoplasias

Ampliar estudio analítico con:

- Fósforo
- PTH
- Creatinina y urea
- Vitamina D
- Calcio y creatinina en orina 24h (cociente calcio/creatinina)
- Función tiroidea, cortisol basal, catecolaminas



HIPERPARATIROIDISMO – Hallazgos lab.

Marcador bioquímico	Hipercalcemia maligna	Hipercalcemia por osteólisis local	Hiperparatiroidismo
Hipofosfatemia	+	-	+
Fosfaturia	+	-	+
Hipocalciuria	+	-	+
Hipercalciuria	+	+	-/+
Aumento de la PTH sérica	-	-	+
Aumento de la PTHrP sérica	+	-	-
PTH: hormona paratiroidea.			

SEEN



Sociedad Española de
Endocrinología y Nutrición

HIPERPARATIROIDISMO – Definición

Hiperparatiroidismo primario (HPP): patología debida al exceso de secreción autónoma de PTH por una o varias glándulas paratiroides.

- El 80-85% de los casos, adenoma benigno de paratiroides. El 10-15% de los casos, hiperplasia de las cuatro glándulas paratiroides (esporádica, MEN1, MEN2). Carcinoma de paratiroides < 1% de los casos.

Hiperparatiroidismo secundario: patología debida al exceso de secreción de PTH secundario a hipocalcemia causado por otra afección.

- Trastornos de la vitamina D.
- Trastornos del metabolismo del fosfato.
- Deficiencia de calcio.
- Insuficiencia renal crónica.

Los niveles de PTH no predicen la gravedad de la clínica.

HPP – Manifestaciones clínicas

Manifestaciones óseas

- Osteítis fibrosa quística (muy rara en la actualidad).

Manifestaciones renales

- Nefrolitiasis, nefrocalcinosis, hipercalciuria.
- Insuficiencia renal crónica.

Alteraciones neuromusculares

- Debilidad y fatiga.

Alteraciones neuropsiquiátricas

- Letargia, ánimo depresivo, psicosis.

Manifestaciones cardiovasculares

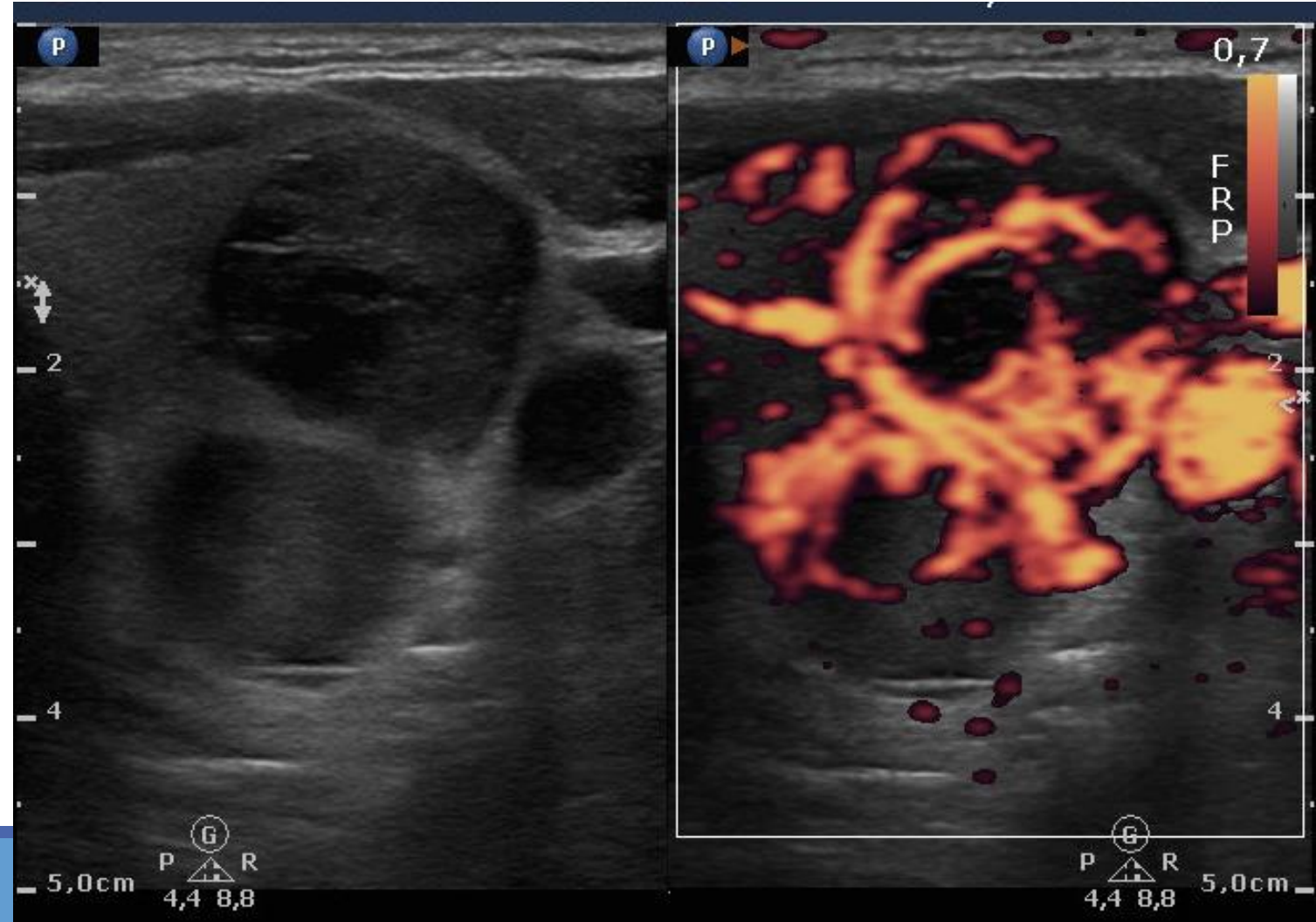
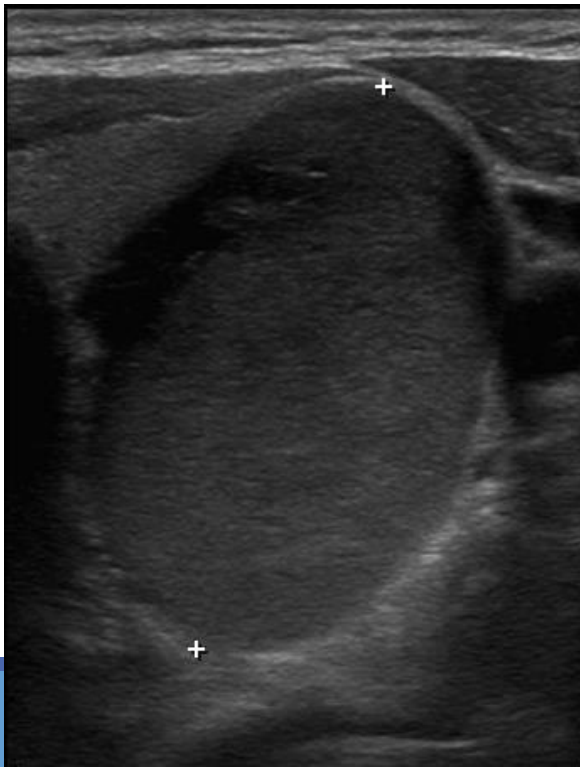
- Hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, aumento del grosor de la íntima-media carotídea y rigidez vascular.
- Se carece de evidencia de mejoría en los parámetros cardiovasculares tras paratiroidectomía.

HPP – P. complementarias (I)

Ecografía

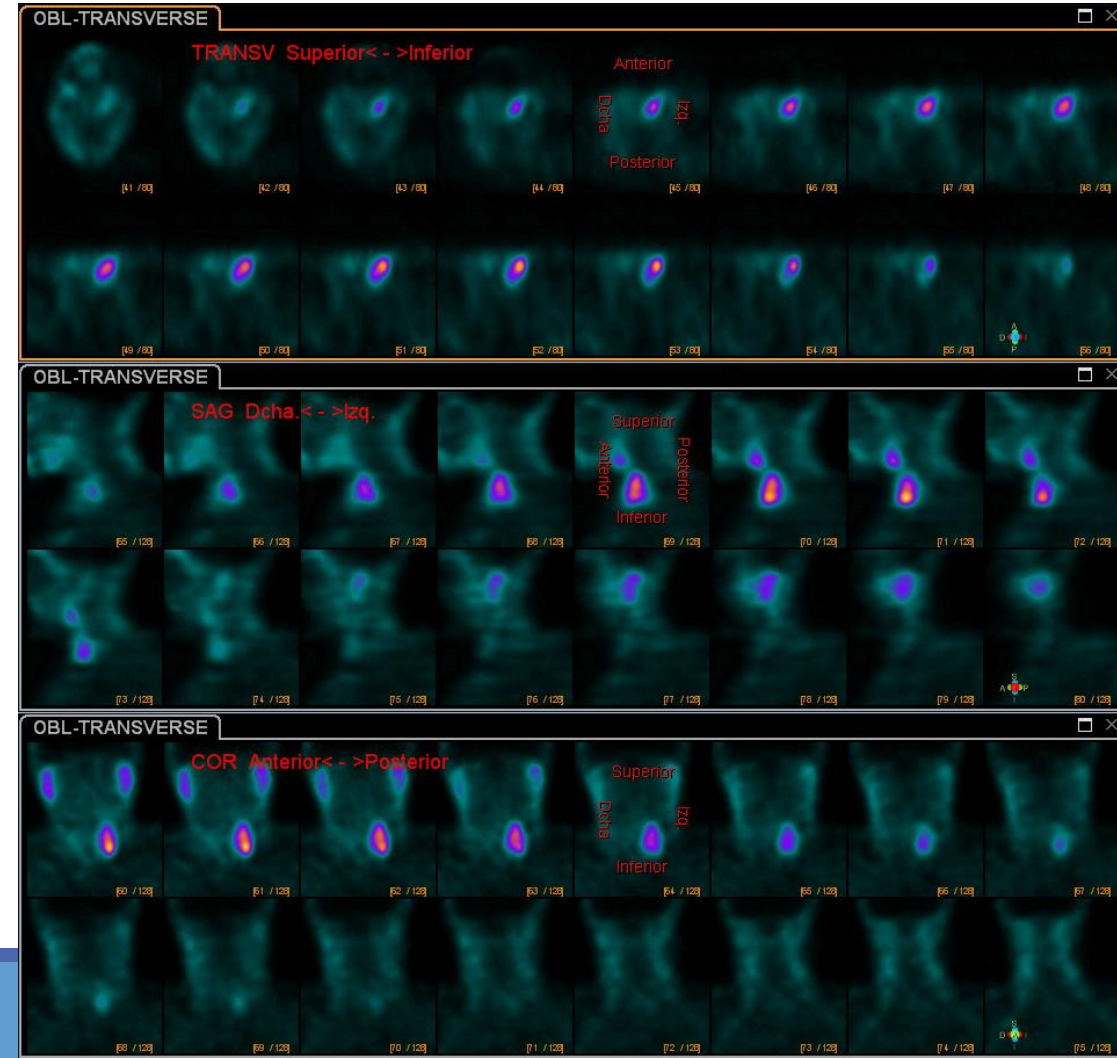
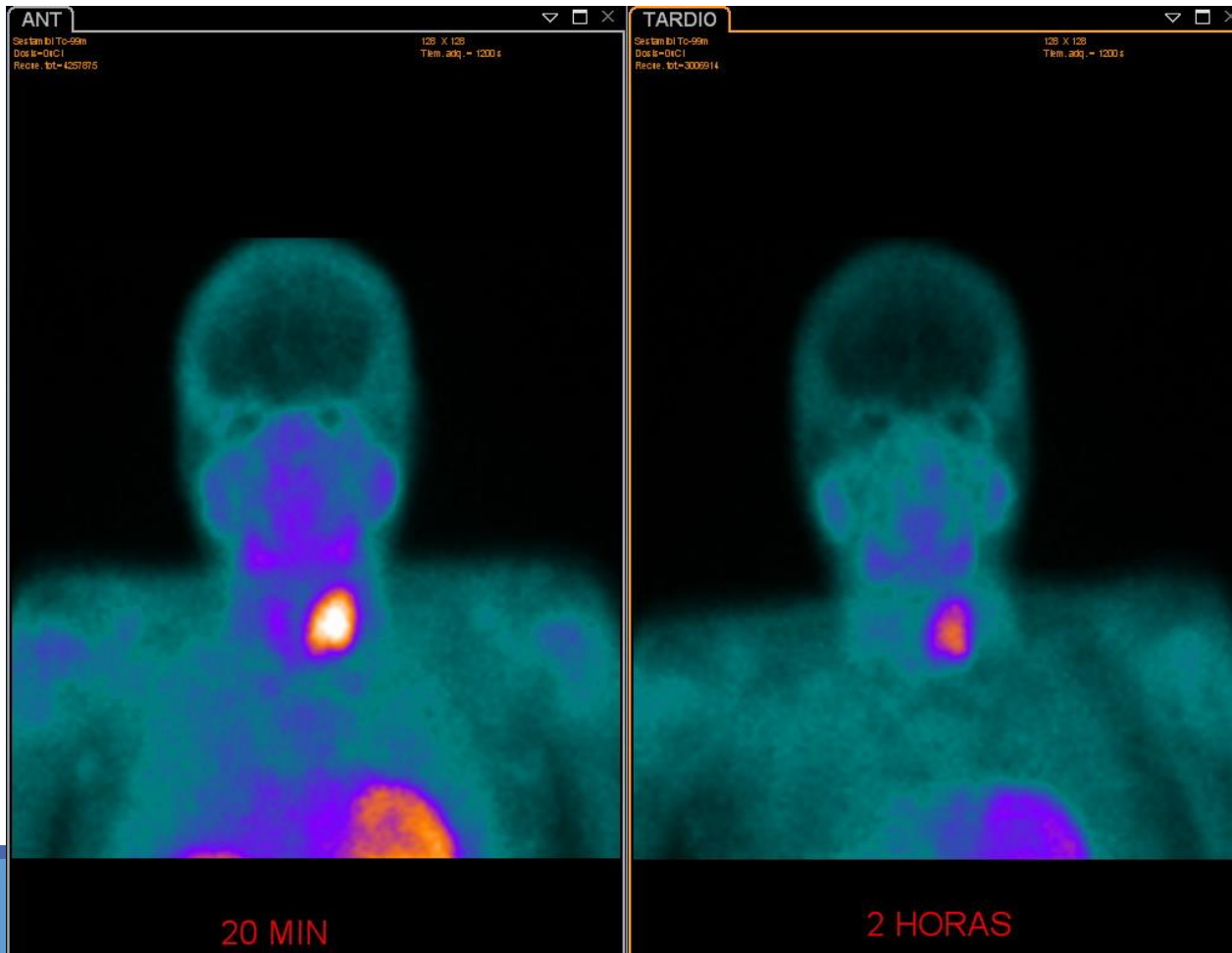
6.6cm (L) x 3.9cm (AP) x 2.7cm (T)

Doppler-color: hipervascular



HPP – P. complementarias (II)

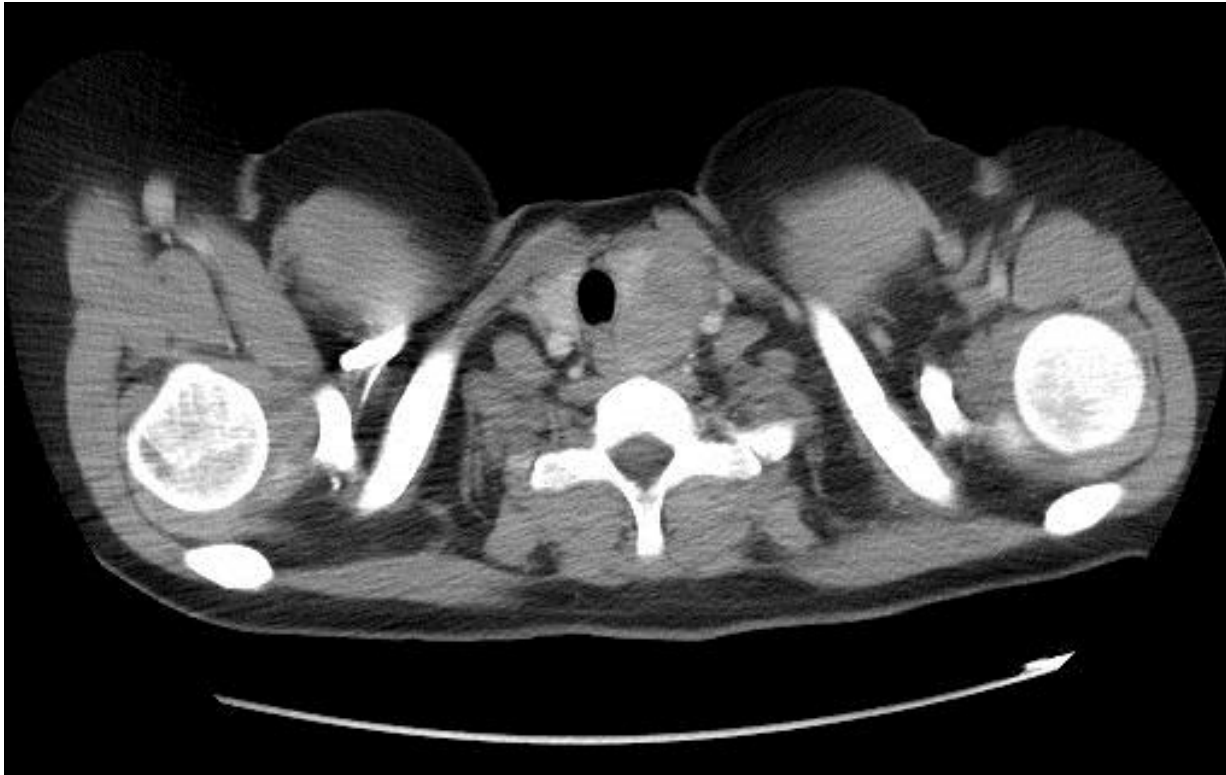
Gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI + SPECT (Paratiroides)



HPP – P. complementarias (III)

TC o RM

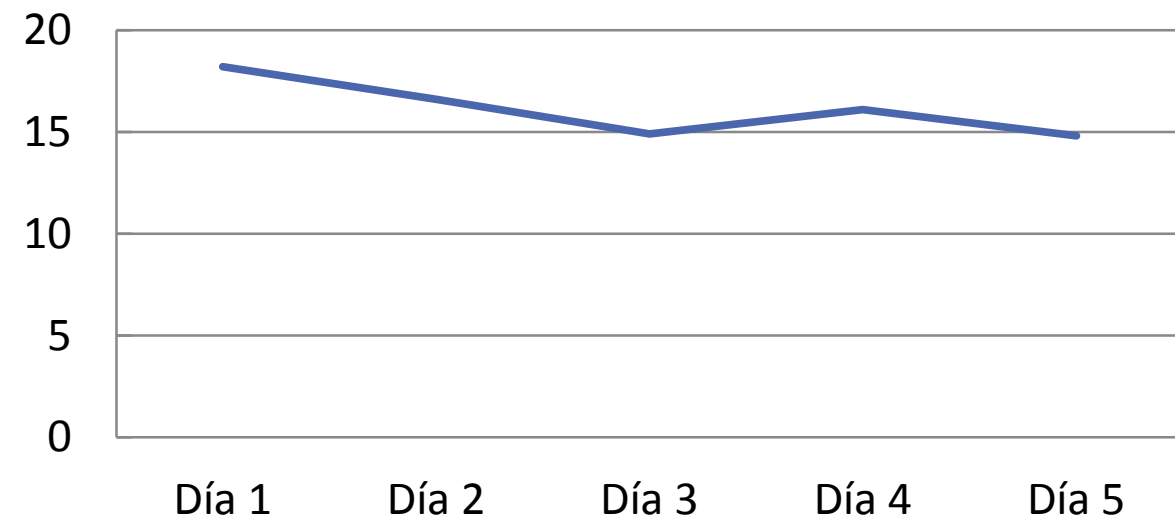
- Indicado especialmente en tejido paratiroideo ectópico.



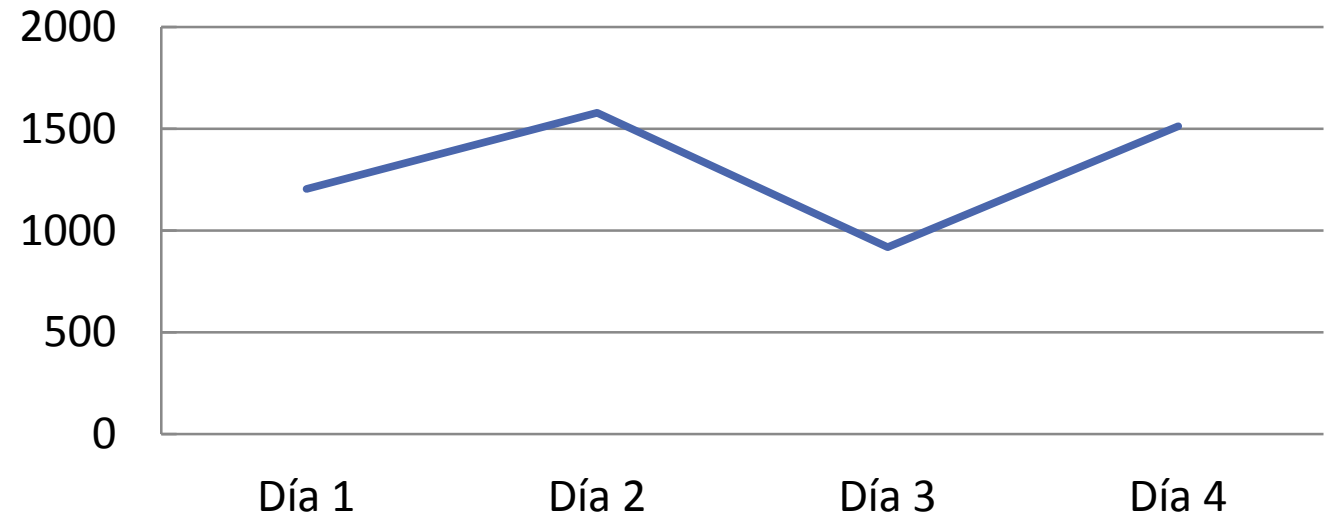
Caso clínico

Los niveles de calcemia descenden discretamente con diálisis y resto de medidas.

Calcio (mg/dl)



PTH (pg/mL)



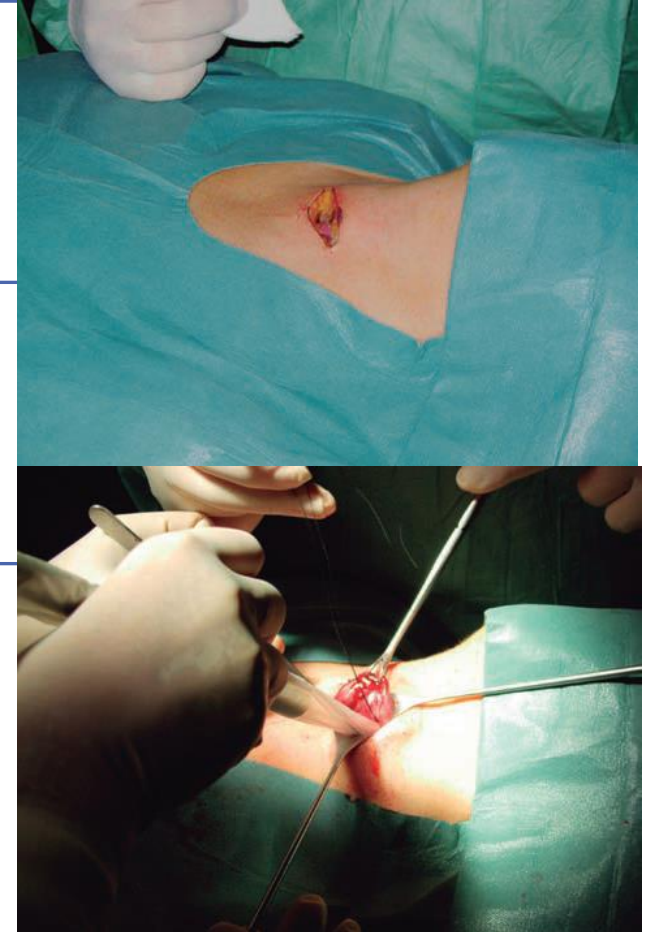
Con diagnóstico de HPP se programa cirugía.

HPP – Tratamiento (I)

La paratiroidectomía es el único tratamiento curativo del HPP.

La paratiroidectomía mínimamente invasiva, con anestesia local, es el abordaje de elección en pacientes con afectación de una sola glándula (con localización preoperatoria exitosa). Requiere medición de PTH intraoperatoria.

Si a los 10-15 minutos tras la exéresis los niveles de PTH descenden un 50% y se encuentran en el rango normal, el adenoma se ha extirpado con éxito y la cirugía finaliza.



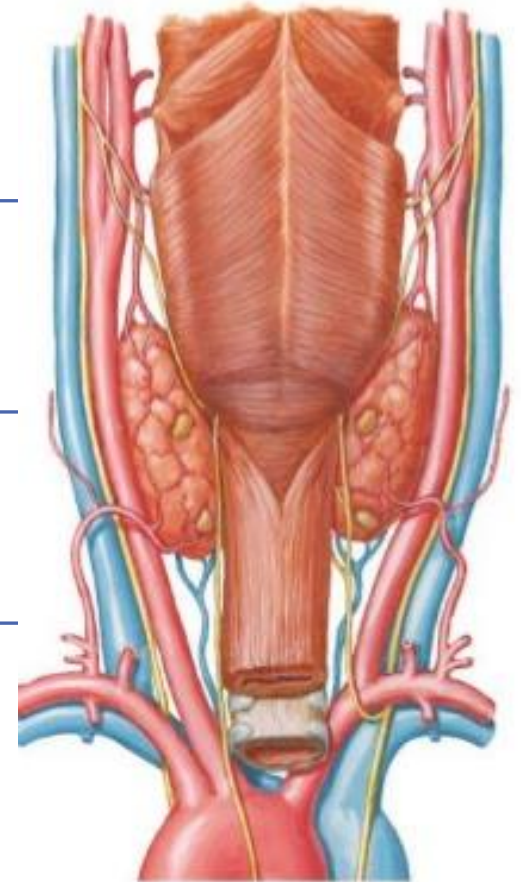
HPP – Tratamiento (II)

En caso de enfermedad multiglandular, indicado quitar todo el tejido salvo un fragmento de tejido paratiroideo que se deja *in situ* o se autotrasplanta en el antebrazo no dominante.

Las posibles complicaciones de la cirugía son la lesión del recurrente y el hipoparatiroidismo permanente.

Tras la cirugía, se normalizan los niveles de PTH, calcio y fósforo y se observa un aumento de DMO en los primeros años tras la cirugía, de hasta el 12%.

Se ha descrito hasta un 90% de reducción en la incidencia de litiasis renal tras la cirugía.



HPP – Tratamiento (III)

En los que no puede procederse a realizar la cirugía, se emplea habitualmente **cinacalcet (Mimpara®)**.

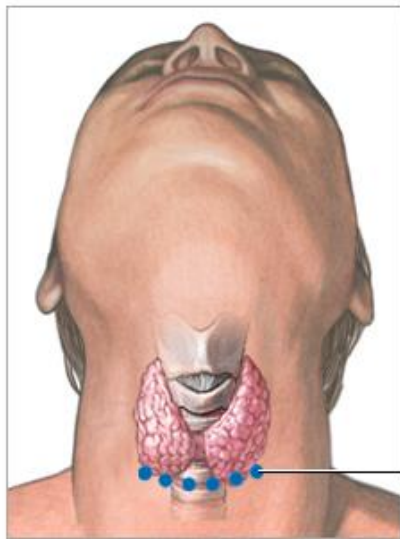
Cinacalcet: fármaco calcimimético oral que modula el receptor del calcio aumentando su sensibilidad a la calcemia y reduciendo la síntesis y liberación de PTH → disminución de PTH y de calcio séricos.

No se recomienda su uso generalizado en pacientes candidatos a paratiroidectomía.



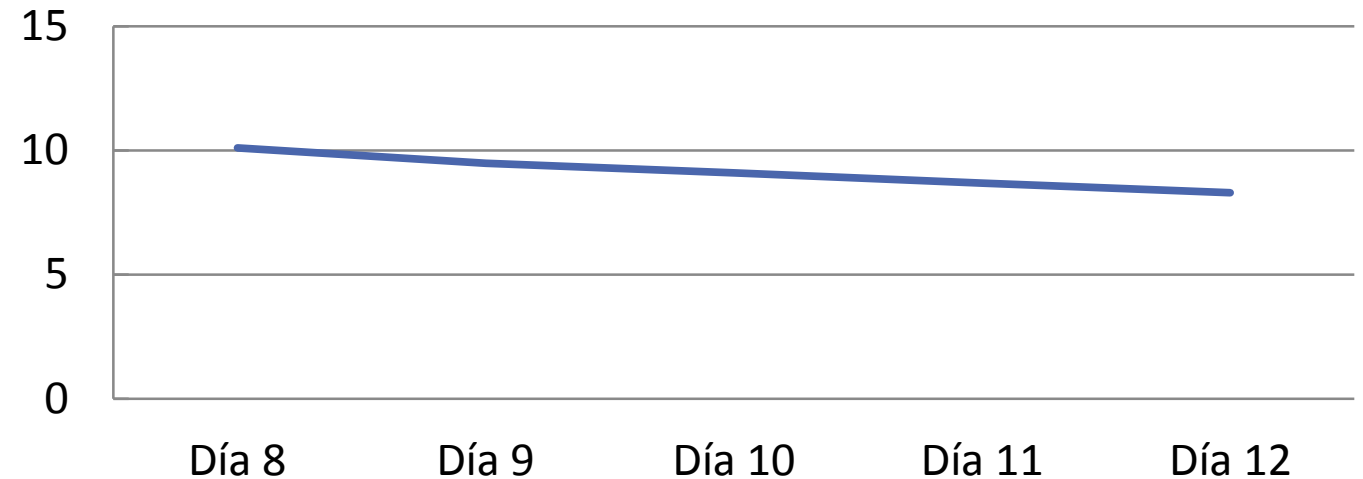
Caso clínico

Día 7; Intervención quirúrgica: Hemitiroidectomía + Paratiroidectomía izquierda.



ADAM.

Calcio (mg/dl)



Resultados biopsia pieza quirúrgica: Adenoma paratiroideo de 3 cm de diámetro mayor. Tiroides histológicamente dentro de los límites de la normalidad.

Hipoparatiroidismo postquirúrgico

En el postoperatorio puede producirse un breve periodo de hipocalcemia transitoria, debido al tiempo en que las glándulas paratiroides normales suprimidas (aturdimiento) recuperan sensibilidad al calcio.

En aquellos casos en los que se prolongase más de 6 meses, hipoparatiroidismo permanente.

Se puede pautar calcio oral profilácticamente, durante la primera semana postoperatoria.

La hipocalcemia sintomática prolongada en el postoperatorio puede deberse al llamado “síndrome de hueso hambriento”, que ocurre raramente en la actualidad y se debe a un depósito rápido de calcio y fósforo en el hueso. Estos pacientes requieren manejo con calcio intravenoso.

Caso clínico

La paciente evoluciona favorablemente durante el postoperatorio, con niveles de PTH disminuidos, y calcio en rango. Filtrado glomerular al alta: 58,43 ml/min.

Juicio diagnóstico:

- Crisis hipercalcémica severa por hiperparatiroidismo primario.
- Adenoma paratiroideo.
- Fracaso renal agudo secundario a hipercalcemia.

Tratamiento al alta:

- ROCALTROL® 0.25MCG 1 cápsula al día.
- MASTICAL® 500MG 1 comprimido cada 8 horas.
- VITAMINA D3 2000UI/ML 10 gotas al día.

Conclusiones (I)

- Hipercalcemia = clínica inespecífica.
- Sospechar en alteraciones neuropsiquiátricas, litiasis de repetición, alteraciones gastrointestinales.
- Corrección de calcio plasmático por proteínas o -preferiblemente- albúmina.
- Hidratación: pilar fundamental de tratamiento agudo.

Conclusiones (II)

- 1. Hiperparatiroidismo (primario) y malignidad: causas más frecuentes.
- 2. Hipercalcemia + PTH elevada: hiperparatiroidismo. PTH baja: descartar otras causas.
- 3. Ecografía y gammagrafía, pruebas para la localización y valoración HPP.
- 4. La cirugía es el tratamiento de elección y único curativo de HPP.