

## ORIENTACIÓN MIR

El número de preguntas sobre este tema ha aumentado en las últimas convocatorias. Se debe prestar especial atención al diagnóstico y tratamiento de la hipercalcemia y a los criterios quirúrgicos del hiperparatiroidismo primario asintomático. También es recomendable estudiar el diagnóstico diferencial de la hipocalcemia.

## 8.1. Hipercalcemia

### Etiología

La **hipercalcemia** es relativamente frecuente y puede producirse por un **aumento del recambio (resorción) óseo**, una **excesiva absorción de calcio a nivel gastrointestinal**, o una **disminución de la excreción renal** de calcio. En algunas etiologías se combinan varios de los mecanismos anteriores (**Tabla 1**). Las causas más comunes son el hiperparatiroidismo primario (causa más frecuente en el medio ambulatorio) y las enfermedades malignas (causa más común en el medio hospitalario), que explican el 90% de los casos.

Mediada por PTH (PTH elevada o inadecuadamente normal en presencia de hipercalcemia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperparatiroidismo primario (adenoma, hiperplasia, carcinoma)</li> <li>Hiperparatiroidismo terciario</li> <li>Tratamiento con litio</li> <li>Hipercalcemia hipocalciúrica familiar</li> </ul>
PTH independiente (PTH baja)	Hipercalcemia tumoral: <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediada por PTHrP: carcinoma epidermoide</li> <li>Osteólisis: mama, mieloma...</li> <li>Paraneoplásica por vitamina D: linfomas</li> </ul>
	Exceso de vitamina D: <ul style="list-style-type: none"> <li>Intoxicación por vitamina D</li> <li>Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis...)</li> <li>Síndrome de Williams (hipercalcemia de la infancia)</li> </ul>
	Medicaciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiazidas (producen hipercalcemia sólo en pacientes con HPP)</li> <li>Exceso de vitamina A y retinoides</li> <li>Teofilinas</li> <li>Teriparatida</li> </ul>
	Endocrinopatías: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertiroidismo</li> <li>Feocromocitoma</li> <li>Insuficiencia suprarrenal</li> </ul>
	Miscelánea: <ul style="list-style-type: none"> <li>Inmovilización prolongada</li> <li>Nutrición parenteral</li> <li>Síndrome de leche-alcalinos (intoxicación por carbonato de calcio)</li> </ul>

**Tabla 1.** Causas de hipercalcemia

### Recuerda

La causa más frecuente de hipercalcemia en la población general es el hiperparatiroidismo primario por adenoma de paratiroides, y en el paciente hospitalizado las neoplasias malignas.

### Recuerda

La causa más frecuente de hipercalcemia en la población general es el hiperparatiroidismo primario por adenoma de paratiroides, y en el paciente hospitalizado las neoplasias malignas.

### Clínica

La hipercalcemia, independientemente de su causa, produce **cansancio, depresión, confusión mental, anorexia, náuseas y vómitos, estreñimiento, hipotonía, letargia, defectos reversibles del túbulo renal, diabetes insípida nefrogénica, alteraciones electrocardiográficas (acortamiento QT) y, a veces, arritmias cardíacas**. La **hipercalcemia persistente**, asociada a niveles normales o altos de fosfatos, puede producir **calcificación** en vasos, articulaciones, córnea, riñón. Suele existir hipercalcemia sintomática con niveles de calcio entre 11,5-12,5 mg/dl; la hipercalcemia grave (> 15 mg/dl) constituye una urgencia médica. A continuación, se desarrollarán algunas de las causas más frecuentes de hipercalcemia.

### Hiperparatiroidismo primario

#### A. Etiología

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es la causa más frecuente de hipercalcemia en el medio ambulatorio. La prevalencia en población adulta es > 1%. Puede aparecer en cualquier edad y sexo, pero se diagnostica más frecuentemente en mujeres mayores de 50 años. Está causado por un **adenoma** paratiroideo único o múltiple en un 85% de los casos, mientras que la **hiperplasia** se encuentra en un **10-15%** de los casos, y el **carcinoma** de paratiroides en menos del **1%**. La mayoría de los HPP se presentan de forma esporádica. Entre un 1-5% se asocia a trastornos hereditarios (**MEN-1, MEN-2A, hiperparatiroidismo familiar**) y síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular).

#### B. Clínica

La mayoría de los casos diagnosticados en la actualidad son asintomáticos, descubriéndose la hipercalcemia como un hallazgo analítico incidental. Existe HTA en el 50-70% de los pacientes. Aunque controvertido, la prevalencia de úlcera péptica y gastritis están aumentadas. Puede existir pancreatitis aguda y colestasis. Sin embargo, de manera clara, los dos grupos más representativos de manifestaciones clínicas son los siguientes:

- Enfermedad ósea.** La **forma más grave (osteítis fibrosa quística)** es actualmente **poco frecuente**. Se caracteriza por la aparición de quistes óseos en los huesos largos o "tumores pardos". Otros cambios son **osteopenia** (que puede ser **generalizada o circunscrita [cráneo en sal y pimienta]**) y **fenómenos de resorción subperióstica** (zona radial de la

- falange media de los dedos de la mano) o global (clavícula). La resorción ósea **afecta** de manera **más** importante **al hueso cortical que al esponjoso** (Figura 1). La afectación ósea puede ser silente o producir dolor local e, incluso, fracturas patológicas.
- **Afectación renal.** Puede existir **nefrolitiasis** (cálculos de oxalato y fosfato cálcico) y **nefrocalcinosis** (por depósitos de cristales cálcicos que, a largo plazo, puede producir insuficiencia renal y trastornos de la concentración urinaria) (Figura 2).

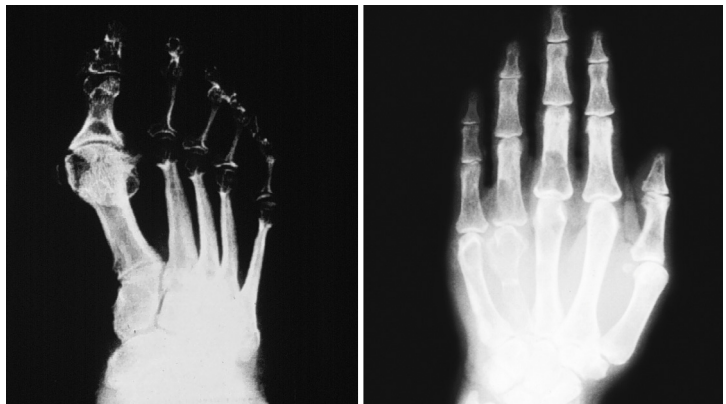


Figura 1. Lesiones óseas en el hiperparatiroidismo primario



Figura 2. Nefrocalcinosis en el hiperparatiroidismo primario

Recuerda

En la actualidad, la mayoría de los hiperparatiroidismos primarios se diagnostican antes de que comiencen a producir sintomatología, como hipercalcemia en una analítica rutinaria.

C. Diagnóstico

Diagnóstico bioquímico

- El paciente presentará **hipercalcemia acompañada de PTH elevada** (o inadecuada-

- mente normal en presencia de hipercalcemia) o niveles de calcio en el límite superior de la normalidad acompañados de PTH elevada (hiperparatiroidismo normocalcémico) (Figura 3).
- Puede existir **hipofosfatemia** (menos frecuente si existe afectación renal) y **acidosis metabólica** (por eliminación de bicarbonato a nivel renal).
  - Los niveles de **25(OH)D** serán **normales** (o bajos si existe un déficit de vitamina D) y los niveles de **1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D** serán **normales o altos** (activación de la hidroxilación renal por efecto de la PTH).
  - Existe **hipercalcinuria** por hiperfiltración renal de calcio. El **índice calcio/creatinina en orina** es **> 0,02** y es un parámetro de gran ayuda para diferenciar el HPP de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Diagnóstico de localización

No es obligatoria la realización de ninguna prueba de imagen previa a la cirugía, ya que la exploración bilateral del cuello bajo anestesia general (abordaje quirúrgico clásico) por un cirujano experto tiene mejor sensibilidad que cualquiera de las pruebas de imagen. Sin embargo, la localización previa a la cirugía con pruebas de imagen permite la realización de una cirugía mínimamente invasiva, con reducción del tiempo quirúrgico y, más recientemente, el abordaje unilateral con anestesia local. Las **pruebas de imagen sólo** deben solicitarse **si el paciente cumple criterios quirúrgicos**:

- **Ecografía cervical y gammagrafía con Tc-sestamibi.** En la actualidad, la combinación de ambas técnicas ofrece la **mayor rentabilidad diagnóstica**.
- **Otras técnicas,** como **SPECT-TC, RM o arteriografía cervical con cateterismo venoso selectivo,** se reservan para la localización de adenomas en **pacientes ya intervenidos** con recidiva o persistencia de enfermedad.
- **Localización intraoperatoria.** Introducción de sondas con isótopos radiactivos intraoperatoriamente, ecografía intraoperatoria o determinación intraoperatoria de PTH **para constatar la resección con éxito** son otras opciones en esta patología.

D. Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es el **único tratamiento curativo del HPP**. Es el tratamiento de elección en pacientes con HPP sintomáticos o con complicaciones (Tabla 2). Si con las técnicas de imagen se ha podido localizar un adenoma, podrá reali-

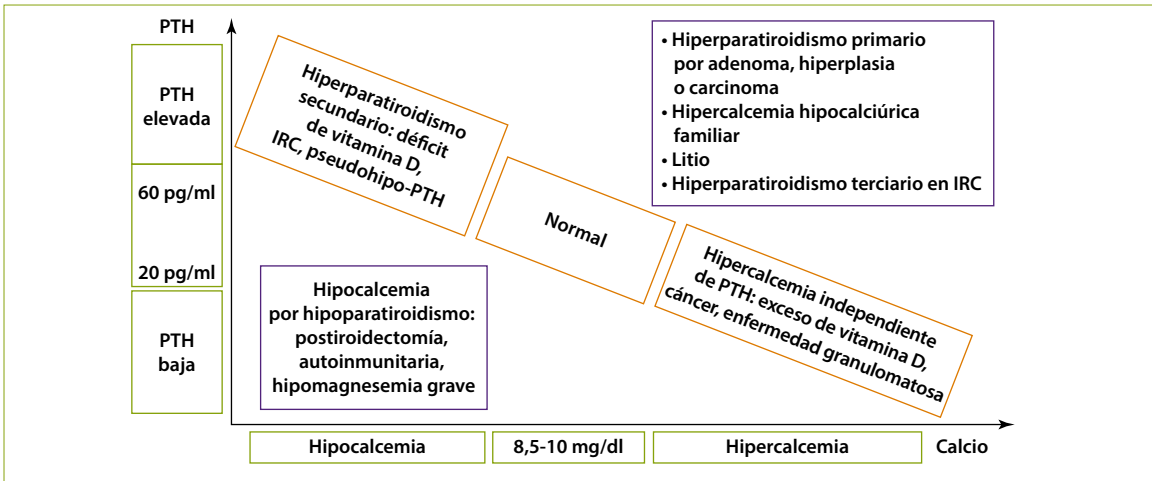


Figura 3. Relación calcio-PTH en las alteraciones del metabolismo del calcio (IRC: insuficiencia renal crónica)

zarse una paratiroidectomía mínimamente invasiva. Si las pruebas de imagen no son concluyentes, se realizará la exploración bilateral del cuello bajo anestesia general para localizar las cuatro glándulas paratiroides y extirpar aquélla o aquéllas que se consideren patológicas. En caso de hiperplasia se suele realizar una paratiroidectomía total con implante posterior de una de ellas en los músculos del antebrazo o esternocleidomastoideo.

HPP: indicaciones de cirugía
Indicaciones en pacientes asintomáticos:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad menor de 50 años</li> <li>• Calcio plasmático <math>\geq 11,5</math> mg/dl</li> <li>• Complicaciones renales: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aclaramiento de creatinina <math>&lt; 60</math> ml/min</li> <li>- Calciuria en orina de 24 horas <math>&gt; 400</math> mg/día</li> <li>- Nefrolitiasis o nefrocalcinosis (RX, ecografía o TC)</li> </ul> </li> <li>• Complicaciones óseas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Osteoporosis (T-score en columna, cuello femoral o radio distal por debajo de 2,5 DS)</li> <li>- Fracturas vertebrales en pruebas de imagen</li> </ul> </li> </ul>
Cualquier hiperparatiroidismo primario que presente signos o síntomas relacionados con la hipercalcemia presenta indicación quirúrgica

**Tabla 2.** Indicaciones de cirugía en el hiperparatiroidismo primario asintomático (Workshop, 2014)

Las complicaciones del tratamiento quirúrgico pueden ser:

- **Hiperparatiroidismo persistente** (1-20%). Dependerá de que se trate de un adenoma aislado, adenomas múltiples o hiperplasia y de la experiencia del cirujano.
- **Hipocalcemia posoperatoria transitoria o permanente** (1-20%). Después de la cirugía, el calcio sérico suele disminuir en un plazo de 24 horas (la hipocalcemia transitoria puede ser un indicador de buen resultado de la cirugía), normalizándose a los 3-5 días. En el hipoparatiroidismo posquirúrgico se observa hipocalcemia e hiperfosfatemia. El tratamiento, cuando es leve, requiere suplementación oral con calcio y vitamina D. El tratamiento parenteral con calcio es necesario cuando aparece hipocalcemia sintomática, signos de Trousseau y Chvostek positivos y calcio inferior a 8 mg/dl. Siempre es necesario monitorizar los niveles de magnesio, ya que su déficit puede afectar a la secreción de PTH.
- **Síndrome del hueso hambriento.** Se produce hipocalcemia grave e hipofosfatemia debido al depósito de calcio y fósforo en el hueso tras la normalización de los niveles de PTH en un paciente con HPP de larga evolución y osteítis fibrosa quística (MIR 11-12, 90).
- **Lesión del nervio laríngeo recurrente y hemorragia.** Complicaciones comunes con la cirugía de tiroides.

#### Tratamiento médico (Figura 4)

En los pacientes de más de 50 años asintomáticos, con mínima elevación del calcio, con función renal normal y masa ósea prácticamente normales, puede estar justificada la vigilancia. A estos pacientes se les debe recomendar una hidratación abundante para minimizar el riesgo de nefrolitiasis, una ingesta mode-

rada en calcio (1.000 mg/día), mantener un aporte suficiente de vitamina D (400-1.000 UI/día) para conseguir niveles de 25(OH)vitamina D mayores de 20 ng/ml y evitar situaciones que puedan agravar la hipercalcemia (tratamiento con litio o tiazidas, depleción de volumen, inactividad).

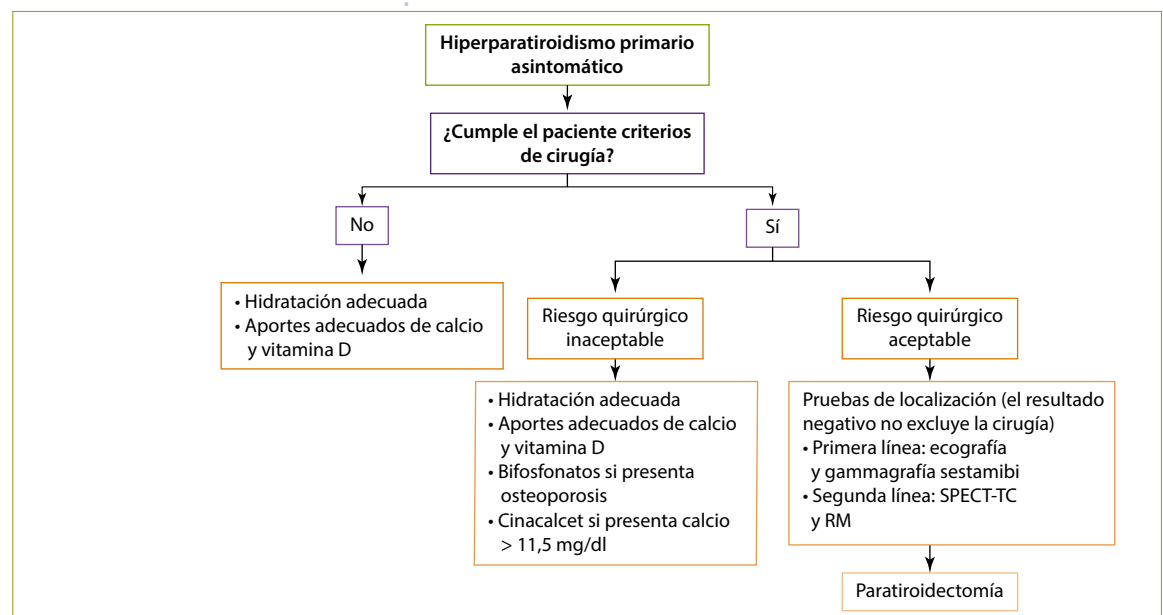
En aquellos pacientes con osteoporosis y alto riesgo quirúrgico se puede emplear bisfosfonatos (de preferencia, alendronato). Los estrógenos aumentan la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas, no obstante, no se consideran como terapia de primera elección, debido al escaso efecto para el control de la hipercalcemia y los efectos secundarios asociados.

En los pacientes con hipercalcemia  $\geq 11,5$  mg/dl con alto riesgo quirúrgico por comorbilidades acompañantes, es posible utilizar un calcimimético (cinacalcet), que incrementa la afinidad del calcio circulante por su receptor, produciendo un descenso significativo de los niveles de calcio y PTH. Otra indicación es el tratamiento previo a la cirugía de paratiroides en pacientes con hipercalcemia grave y de la hipercalcemia refractaria del carcinoma paratiroideo. Sus principales efectos secundarios son las molestias gastrointestinales y la hipocalcemia.

#### Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) o hipercalcemia benigna familiar es un trastorno hereditario con herencia autosómica dominante (cromosoma 3) que se confunde con frecuencia con el HPP. Se debe a una mutación en el receptor sensor de calcio de las paratiroides y del túbulo renal que les confiere una insensibilidad a la calcemia. El cuadro se sospecha con historia familiar de hipercalcemia, presencia de hipercalcemia en niños y paratiroidectomías no curativas. La HHF puede simular un HPP, pero en este caso no está indicado el tratamiento médico ni quirúrgico.

Las características bioquímicas de este cuadro son hipercalcemia leve acompañada de PTH ligeramente elevada (o inadecuadamente normal en presencia de hipercalcemia), junto a excreción urinaria de calcio baja (índice Ca/Cr en orina  $< 0,01$  y calcio en orina de 24 h  $< 100$  mg). Los niveles de PTH son, a igualdad de hipercalcemia, menores que en el HPP (MIR 13-14, 100). No es recomendable la cirugía ni tampoco el tratamiento médico para reducir el calcio, ya que la mayoría son asintomáticos y las medidas anteriores



**Figura 4.** Actitud ante el hiperparatiroidismo primario (MIR 18-19, 93)

no suelen corregir la hipercalcemia, a no ser que se produzca hipoparatiroidismo posquirúrgico.

Hipercalcemia neoplásica

La hipercalcemia ocurre en el 20-30% de las neoplasias. Es la causa más frecuente de hipercalcemia en el medio hospitalario. Los tumores que más comúnmente se asocian a hipercalcemia son el carcinoma de mama, pulmón y el mieloma múltiple. Su patogenia es multifactorial, se relaciona con la enfermedad maligna subyacente y, cuando se desarrolla, suele ser un signo de mal pronóstico en enfermedades avanzadas. Como en otros trastornos, la inmovilización y la deshidratación pueden contribuir al desarrollo y empeoramiento de la hipercalcemia.

Recuerda

La hipercalcemia tumoral es un signo de mal pronóstico y suele aparecer en enfermedades neoplásicas avanzadas. Salvo producción ectópica de PTH, lo que es extremadamente raro, cursa con niveles de PTH suprimidos.

A. Fisiopatología

Los mecanismos implicados en la aparición de la hipercalcemia tumoral son:

- Destrucción ósea local.** Los tumores sólidos (sobre todo, el cáncer de mama) producen hipercalcemia por destrucción osteolítica mediada por productos tumorales secretados de forma local. El mieloma múltiple y otras enfermedades malignas hematológicas que invaden la médula ósea también producen destrucción ósea por mediadores diferentes a los tumores sólidos.
- Mediación humoral.** La PTHrP parece ser la responsable de la hipercalcemia asociada a tumores epidermoides de pulmón, riñón y aparato genitourinario y algunos tumores mamarios. Algunos linfomas, sobre todo los de células B, muestran niveles aumentados de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, que pueden ocasionar hipercalcemia.
- Producción ectópica de PTH** por algunos tumores (extremadamente raro).

B. Diagnóstico

El diagnóstico de la hipercalcemia secundaria a un tumor no es difícil, porque, en la mayoría de los casos, los síntomas relacionados con el tumor (pérdida de peso, fatiga, debilidad) se manifiestan antes del descubrimiento de la hipercalcemia. Los datos bioquímicos más característicos son hipercalcemia con niveles de PTH bajos o indetectables (la hipercalcemia inhibe la secreción de PTH), concentraciones normales o bajas de 25(OH)D (excepto si se produce por el tumor) y niveles de PTHrP elevados (si es el caso). El tratamiento de la hipercalcemia para-neoplásica va dirigido al control del tumor. El tratamiento convencional de la hipercalcemia se puede aplicar en los casos más graves y agudos.

Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia

Debido a que el calcio está unido a proteínas plasmáticas (fundamentalmente albúmina), la concentración de calcio total puede verse alterada por trastornos que modifiquen los niveles de proteínas, no reflejando de forma adecuada el calcio ionizado (calcio libre).

Por ello, ante un cuadro clínico de hipercalcemia siempre se debe utilizar fórmulas de corrección. El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia (Figura 5) se debe establecer, en primer lugar, de acuerdo a criterios clínicos. Los aspectos clínicos más importantes son:

- Presencia o ausencia de síntomas.** En la hipercalcemia asociada a cáncer suelen existir síntomas del cáncer y de la hipercalcemia; el HPP cursa con hipercalcemia asintomática en más del 90% de los casos.
- Datos de cronicidad.** Si la hipercalcemia dura más de 1 año, habitualmente se puede descartar un tumor maligno como causa.
- El diagnóstico definitivo de la causa de hipercalcemia se realizará, no obstante, de acuerdo con los **datos de laboratorio (MIR 15-16, 88).**

Tratamiento médico

- Hipercalcemia leve.** Los pacientes con hipercalcemia asintomática o paucisintomática (calcio < 12 mg/dl) no requieren tratamiento inmediato. Se debe dar recomendaciones para evitar situaciones que agraven la hipercalcemia: evitar la deshidratación, inmovilización prolongada, aportes excesivos de calcio (> 1.000 mg/día) y fármacos que empeoran la hipercalcemia (litio o tiazidas).
- Hipercalcemia grave.** Pacientes con calcemia > 14 mg/dl o hipercalcemia sintomática requieren tratamiento inmediato. Normalmente precisa la instauración de medidas con distinto mecanismo hipocalcemiante (Tabla 3):
  - La administración de suero salino isotónico es la medida inicial más importante para tratar la deshidratación asociada a la hipercalcemia. En pacientes con insuficiencia renal o cardíaca asociada puede ser de utilidad el empleo de diuréticos de asa (furosemida IV) siempre asociados a la sueroterapia. En ausencia de estas complicaciones su utilización no se recomienda por potenciales complicaciones asociadas.

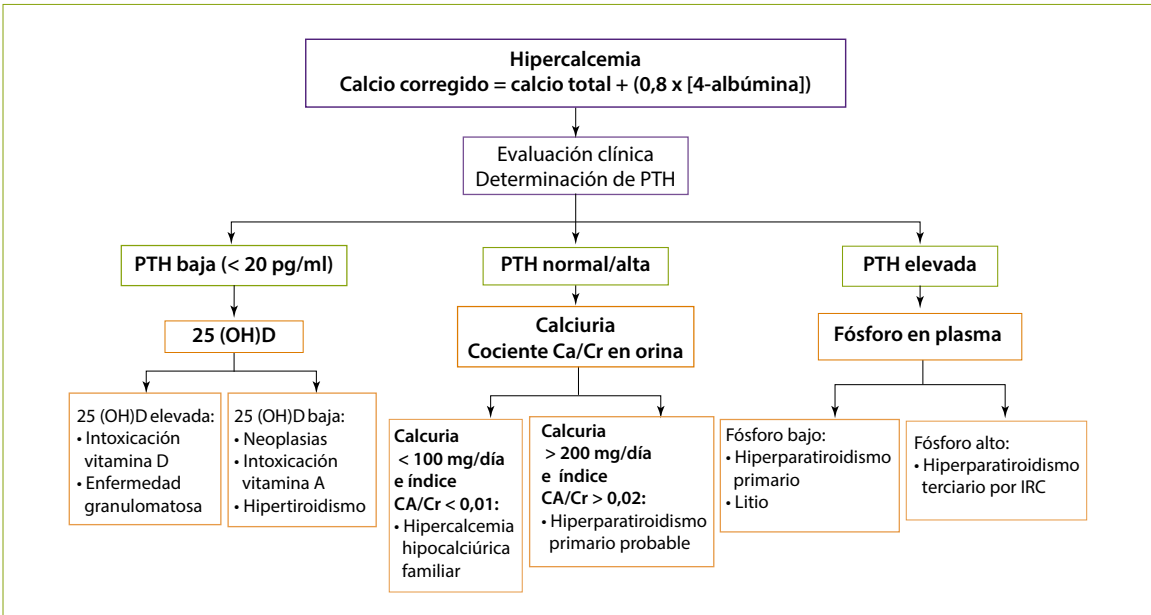


Figura 5. Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia



Tratamiento	Comienzo de acción	Duración	Mecanismo de actuación	Observaciones
Suero salino isotónico i.v.	Horas	Durante infusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>Corrige la deshidratación</li> <li>Aumento de pérdidas urinarias de calcio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Siempre es necesaria</li> <li>Acción rápida</li> </ul>
Furosemida acompañada de suero salino isotónico	Horas	Durante infusión	Aumento de las pérdidas urinarias de calcio	<ul style="list-style-type: none"> <li>No usar de forma rutinaria</li> <li>Empleo en IC e IR</li> <li>Vigilar electrolitos y depleción de volumen</li> </ul>
Calcitonina (i.m, s.c.)	4-6 horas	48 horas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de las pérdidas urinarias de calcio</li> <li>Disminuye resorción ósea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acción rápida, indicado en hipercalcemia grave y sintomática junto a sueroterapia y bisfosfonatos</li> <li>Taquiflaxia</li> </ul>
Bisfosfonatos (i.v.): ácido zoledrónico o pamidronato	24-72 horas	2-4 semanas	Disminuye resorción ósea al inhibir la acción del osteoclasto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alteraciones del fósforo</li> <li>Fiebre (20%)</li> <li>Precaución en IRC (valorar denosumab en ese caso)</li> </ul>
Denosumab s.c.	4-10 días	4-15 semanas	Inhibe la resorción ósea vía inhibición de RANKL	No se elimina vía renal (seguro en IRC)
Glucocorticoides (i.v., v.o.)	2-5 días	Días, semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acción antiinflamatoria y control del tumor de base (mieloma, linfoma)</li> <li>Disminuye la absorción intestinal de calcio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No efectivos cuando depende de PTH o PTHrp</li> <li>Útil en hipercalcemia tumoral (metástasis líticas) o exceso de vitamina D</li> </ul>
Calcimiméticos	2-3 días	Durante el tratamiento	Agonista del receptor de calcio (disminuye calcio y PTH)	Indicado en la hipercalcemia del HPP, carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo secundario a IRC
Hemodiálisis	Horas	Durante su uso	Extraer calcio dializado	Indicado en hipercalcemia grave (18-20 mg/dl) y sintomática o hipercalcemia con IR asociada

Tabla 3. Tratamiento médico de la hipercalcemia

- La administración de calcitonina de salmón subcutánea o intramuscular puede ayudar a controlar la hipercalcemia a corto plazo. Su empleo junto con la sueroterapia suele conseguir el control de la hipercalcemia en 12-48 horas.
- Los bisfosfonatos intravenosos (ácido zoledrónico y pamidronato) se pueden utilizar para el control de la hipercalcemia a largo plazo. Su efecto aparece a los 2-4 días.
- Denosumab subcutáneo puede utilizarse en casos refractarios al tratamiento con bisfosfonatos.
- En hipercalcemias muy graves (calcio de 18-20 mg/dl) con clínica neurológica asociada, o en la hipercalcemia complicada con fallo renal, estaría indicada la hemodiálisis.

Existe una serie de consideraciones del tratamiento de la hipercalcemia en relación a la patología que la produce:

- El hiperparatiroidismo primario produce típicamente una hipercalcemia moderada (< 12 mg/dl) y su tratamiento se dirige a la corrección de la causa y el control de sus complicaciones.
- Los tumores malignos producen típicamente hipercalcemias más graves (> 14 mg/dl) y sintomáticas. Una vez controlado el proceso agudo, muchos pacientes precisarán la administración periódica de bisfosfonatos i.v.
- En los pacientes con linfomas, sarcoidosis u otras enfermedades granulomatosas con aumento de síntesis de calcitriol es de utilidad la administración de corticoides para el control de la hipercalcemia.
- La hipercalcemia en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar suele ser leve y asintomática, no precisando tratamiento en la mayoría de los casos.

## Recuerda

La sueroterapia intravenosa es la medida más importante y urgente en el manejo de la hipercalcemia grave.

La administración de glucocorticoides está indicada en las hipercalcemias de origen tumoral (metástasis líticas) y por exceso de vitamina D. No es útil su administración en las secundarias a hiperparatiroidismo primario o dependiente de PTHrp (carcinoma epidermoide).

## 8.2. Hipocalcemia

### Etiología

La hipocalcemia crónica es mucho menos frecuente que la hipercalcemia. Las causas de hipocalcemia incluyen problemas con la PTH, vitamina D y problemas que conllevan la disminución del calcio iónico en sangre por depósito en el espacio vascular o en los tejidos (Tabla 4).

Hipocalcemia: etiología
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PTH baja</b> (hipoparatiroidismo): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoparatiroidismo hereditario (síndrome pluriglandular autoinmunitario tipo 1 y síndrome de DiGeorge) o adquirido (tiroidectomía)</li> <li>- Hipomagnesemia primaria o secundaria (déficits nutricionales, malabsorción intestinal, enfermedades renales, uso de diuréticos)</li> </ul> </li> <li>• <b>PTH elevada</b> (hiperparatiroidismo secundario en respuesta a la hipocalcemia): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit de vitamina D: escasa exposición solar, bajo aporte dietético, malabsorción intestinal, anticonvulsivos</li> <li>- Raquitismo dependiente de vitamina D tipo I (alteración de la hidroxilación renal) o tipo II (defecto del receptor de vitamina D)</li> <li>- Resistencia a la PTH (pseudohipoparatiroidismo)</li> <li>- Enfermedad renal crónica</li> </ul> </li> <li>• Pérdida de calcio de la circulación (hiperfosfatemia, lisis tumoral, pancreatitis aguda, alcalosis respiratoria, sepsis o enfermedad severa aguda)</li> <li>• Fármacos: inhibidores de la resorción ósea (bisfosfonatos, denosumab, calcitonina), calcimiméticos (cinacalcet), quelantes del calcio (EDTA, citrato, fosfato), foscarnet (formación de complejos con el calcio)</li> </ul>

Tabla 4. Causas de hipocalcemia

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas neuromusculares y neurológicos constituyen las manifestaciones más frecuentes de la hipocalcemia crónica y comprenden espasmos carpopedales, espasmos musculares, parestesias periorales y, en los casos más extremos, espasmos laríngeos y convulsiones. Se ha descrito la posibilidad de parada cardiorrespiratoria y el aumento de la presión intracraneal con papiledema. Las alteraciones intelectuales crónicas consisten en irritabilidad, trastornos de la memoria, obnubilación, depresión y psicosis

(MIR 18-19, 87). El intervalo QT del ECG se prolonga y la onda T se invierte. Los signos de Trousseau y de Chvostek sirven para confirmar una tetania latente. La manifestación ocular más común en la hipocalcemia crónica es el desarrollo de cataratas. Otra característica de la hipocalcemia crónica es la calcificación de los tejidos blandos, de los ganglios basales y la exostosis.

Hipoparatiroidismo (Tabla 5)

La causa más frecuente de hipoparatiroidismo en el adulto es el posquirúrgico, pudiendo ser transitorio (dura días, semanas o meses) o permanente. Otras causas de hipoparatiroidismo son:

- **Destrucción autoinmunitaria de las paratiroides.** Suele estar asociada al síndrome pluriglandular autoinmunitario tipo 1 (candidiasis mucocutánea de repetición, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal) o ser una destrucción autoinmunitaria aislada de las paratiroides.
- **Genéticas.** Síndrome de DiGeorge (aplasia/hipoplasia de paratiroides, junto con aplasia tímica, alteraciones cardíacas y facies característica), hipoparatiroidismo autosómico recesivo, síndrome HDR (hipoparatiroidismo asociado a sordera neurosensorial y displasia renal), síndrome de Kenny-Caffney tipo 1 (hipoparatiroidismo, retraso mental, facies dismórfica y retraso de crecimiento), mutaciones en el receptor del calcio y enfermedades mitocondriales, entre otras.
- **Infiltración de las paratiroides.** Procesos inflamatorios, metástasis, depósitos de hierro (hemocromatosis) y de cobre (enfermedad de Wilson).
- **Posterior al tratamiento ablativo con radioyodo.**
- **Síndrome del hueso hambriento.**
- **Infección por VIH y sepsis por gramnegativos.**

Las características analíticas del hipoparatiroidismo incluyen hipocalcemia con niveles bajos de PTH, hiperfosfatemia (está disminuida la eliminación renal de fósforo) e hipocalciuria (el filtrado renal de calcio está disminuido). Existe tendencia a la alcalosis metabólica por falta de eliminación renal de bicarbonato.

Tipo	Hipocalcemia e hiperfosfatemia	PTH	Respuesta de AMPc en orina tras estímulo con PTH	Respuesta del fósforo en orina tras estímulo con PTH	Alteración de la subunidad G
Hipo-PTH	Sí	Baja	+	+	No
SHPIa	Sí	Alta	-	-	Sí
SHPIb	Sí	Alta	-	-	No
SHPII	Sí	Alta	+	-	No
SSHP	No	Normal	+	+	Sí

Tabla 5. Características diferenciales del hipoparatiroidismo y el pseudohipoparatiroidismo

Pseudohipoparatiroidismo (Tabla 5)

El término pseudohipoparatiroidismo (SHP) se emplea para describir varios trastornos hereditarios en los que existe una resistencia en el órgano diana a la acción de la PTH. Existen dos formas principales de este trastorno, los tipos SHP tipo I (Ia y Ib) y el SHP tipo II (Figura 6). El test de infusión de PTH (test de Ellsworth-Howard) permite diferenciar los diferentes tipos de SHP; en este test se mide el aumento en la eliminación renal de AMPc y fosfato en respuesta al estímulo con PTH.

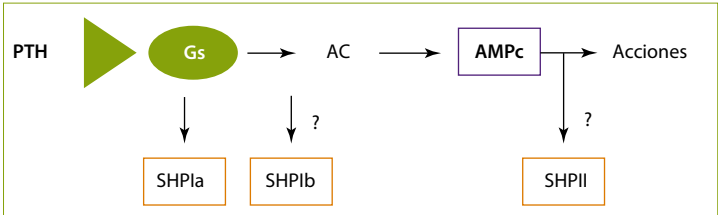


Figura 6. Alteraciones en la vía de acción de la PTH en el SHP

A. Pseudohipoparatiroidismo tipo Ia

Es la forma más frecuente de SHP. Este trastorno se caracteriza por la presencia de anomalías somáticas características conocidas como osteodistrofia hereditaria de Albright que incluyen estatura baja, cara redondeada, obesidad, pseudopterigium colli y acortamiento del 4.º y 5.º metacarpiano (Figura 7). Se debe a un defecto genético que afecta al gen que codifica la proteína Gs. Dado que muchos otros péptidos actúan por esa vía, no es infrecuente que se asocien otros defectos hormonales: hipotiroidismo por resistencia a TSH, amenorrea por resistencia a GnRH, diabetes insípida nefrogénica por resistencia a ADH.

En el pseudopseudohipoparatiroidismo (SSHP) los pacientes presentan la misma alteración genética pero, al tratarse de una enfermedad con impronta genética, la alteración a nivel del metabolismo del calcio no se manifiesta si la enfermedad se ha heredado por vía paterna (los pacientes presentan el fenotipo característico y pueden presentar alteraciones en estos otros receptores hormonales).



Figura 7. Acortamiento del 4.º y 5.º metacarpianos típico de la osteodistrofia hereditaria de Albright

B. Pseudohipoparatiroidismo tipo Ib

Las manifestaciones bioquímicas son similares al tipo Ia, pero carecen de las características somáticas asociadas con la osteodistrofia. Las determinaciones de proteína G son normales, pero existe también una incapacidad para sintetizar AMPc nefrogénico en respuesta a PTH.

C. Pseudohipoparatiroidismo tipo II

Este trastorno es bastante raro. Los pacientes no presentan tampoco las características somáticas del morfotipo Albright; tienen hipocalcemia con hiperfosfatemia y PTH alta, pero son capaces de inducir la producción de AMPc nefrogénico sin respuesta fosfática tras la infusión de PTH, lo que indica que el defecto para la acción de la hormona reside en un lugar situado más allá de la producción de AMPc.

## Hipomagnesemia

La hipomagnesemia grave y mantenida se asocia a hipocalcemia grave. El restablecimiento de los niveles de magnesio es imprescindible para conseguir la normalización de los niveles de calcio. Existen dos mecanismos por los que la hipomagnesemia puede producir hipocalcemia: alteración de la secreción de PTH y disminución de la respuesta periférica a ésta.

### Recuerda

La hipomagnesemia leve estimula la secreción de PTH, mientras que la grave y mantenida impide la liberación de PTH y produce resistencia a su acción.

Las causas más frecuentes de hipomagnesemia grave y mantenida son el alcoholismo crónico con ingesta nutricional pobre, los síndromes de malabsorción intestinal y la utilización de nutrición parenteral sin aporte de magnesio. El tratamiento consiste en la administración de magnesio por vía intravenosa en los déficits graves o con hipocalcemia grave, junto con suplementos orales de magnesio.

## Diagnóstico

La hipocalcemia crónica ocurre en pocos trastornos, generalmente por ausencia o resistencia a la PTH (hipoparatiroidismo y SHP). La hipocalcemia de inicio reciente en un adulto sugiere déficits nutricionales, enfermedades renales o alteraciones intestinales que provocan ineficacia de la vitamina D. El diagnóstico bioquímico de la hipocalcemia inicialmente se basa en los niveles de calcio y fósforo (Figura 8 y Tabla 6).

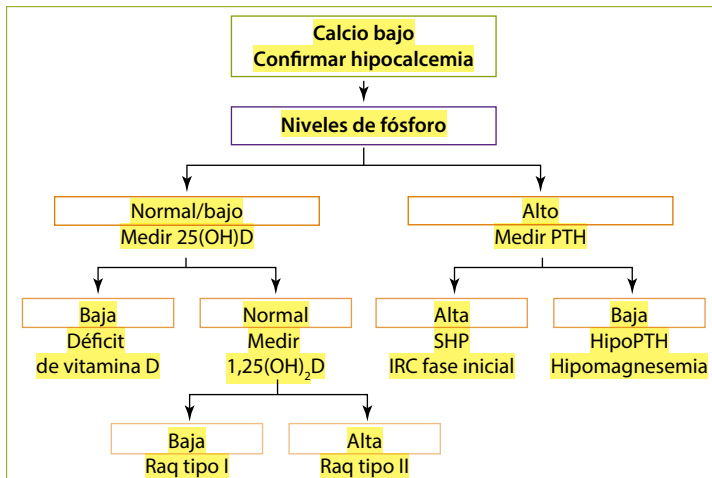


Figura 8. Diagnóstico diferencial de la hipocalcemia

	Calcio	Fósforo	PTH	Magnesio	25(OH)D	1,25(OH) <sub>2</sub> D	Cr
Hipoparatiroidismo	↓	↑	↓	N	N	N/↓	N
Hipomagnesemia	↓	↑/N	↓/N	↓	N	N	N
Pseudohipoparatiroidismo	↓	↑	↑	N	N	N	N
Insuficiencia renal crónica	↓/N	↑	↑	N/↑	N/↓	↓	↑
Déficit de vitamina D	↓/N	N/↓	↑	N	↓	N	N
Raquitismo tipo I	↓	↓	↑	N	N	↓	N
Raquitismo tipo II	↓	↓	↑	N	N	↑	N

Tabla 6. Características analíticas diferenciales

En aquellos pacientes con niveles bajos de ambos electrolitos, en lo primero que se debe pensar es en un déficit de vitamina D (tratamiento anticonvulsivo, malabsorción intestinal, malnutrición), que se confirmará determinando sus niveles.

En los pacientes con niveles de calcio bajo con fósforo elevado se debe determinar inicialmente la concentración de PTH. Si ésta se encuentra elevada, se estará ante una insuficiencia renal o un SHP, que se diferenciarán por el contexto clínico. Si la PTH se encuentra disminuida, el diagnóstico será un hipoparatiroidismo.

### Recuerda

La osteomalacia (raquitismo en la infancia) es un defecto de mineralización de la matriz ósea debida habitualmente a un déficit severo de vitamina D. Presenta calcio y fósforo plasmáticos disminuidos con elevación de fosfatasa alcalina (con GGT normal) e hiperparatiroidismo secundario. Clínicamente produce dolor óseo importante en zonas de presión como las rodillas o tobillos. Factores de riesgo para este déficit serán edad avanzada, inadecuada exposición solar e ingesta, malabsorción intestinal y uso de anticonvulsivos o corticoides.

La osteoporosis es la causa más frecuente de fracturas patológicas (habitualmente indolora hasta que se produce la fractura) y puede ser una manifestación clínica de múltiples patologías del sistema endocrino (hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipercortisolismo, hipogonadismo).

## Tratamiento

El tratamiento crónico del hipoparatiroidismo (hereditario o posquirúrgico) y del SHP se basa en el uso de suplementos de calcio (2-3 g de calcio elemental por día) y 1,25(OH)<sub>2</sub>D (el déficit de PTH impide la activación de la 25(OH)D y es necesario utilizar el metabolito activo). Otro grupo de fármacos utilizados son los diuréticos tiazídicos, que reducen la eliminación urinaria de calcio, permitiendo disminuir la dosis de calcio y vitamina D; este tratamiento protege de la formación de cálculos renales.

### Preguntas MIR

MIR 18-19, 87, 93  
MIR 15-16, 88  
MIR 13-14, 100  
MIR 11-12, 90

Ideas  
**Clave**

- ✓ Las causas de la hipercalcemia son múltiples, sin embargo, el 90% de los pacientes presentan un hiperparatiroidismo primario por adenoma paratiroideo (causa más frecuente en el medio ambulatorio) o una hipercalcemia tumoral (causa más frecuente en el medio hospitalario).
- ✓ Los tumores pueden producir hipercalcemia por osteólisis (mama, mieloma), secreción de PTHrP (carcinomas epidermoides), o por exceso de vitamina D (linfomas y enfermedades granulomatosas).
- ✓ Ante un paciente con hipercalcemia, la primera prueba a solicitar es la determinación de PTH intacta, para descartar un hiperparatiroidismo primario.
- ✓ Cualquier paciente con signos (p. ej., nefrolitiasis) o síntomas de hipercalcemia presenta indicación quirúrgica. Las indicaciones de cirugía en el hiperparatiroidismo primario asintomático son: edad < 50 años, calcio sérico > 11,5 mg/dl, disminución del aclaramiento de creatinina (< 60 ml/min), hipercalciuria, existencia de osteoporosis en columna lumbar, cadera, cabeza femoral o radio, o una fractura previa por fragilidad.
- ✓ La medida más importante para el tratamiento de la hipercalcemia grave es la administración de suero salino.
- ✓ La causa más frecuente de hiperparatiroidismo es el posquirúrgico.
- ✓ Ante la presencia de una hipocalcemia con fósforo bajo, se debe sospechar la existencia de un déficit de vitamina D. Si el fósforo se encuentra elevado, se debe solicitar la PTH intacta, para distinguir entre un hipoparatiroidismo o un pseudohipoparatiroidismo.
- ✓ La hipomagnesemia grave y mantenida se asocia a un descenso en la secreción de PTH intacta que conlleva la aparición de hipocalcemia. Para corregir la hipocalcemia, es fundamental la administración inicial de magnesio intravenoso, en los casos más graves, o suplementos orales.

Casos  
**Clínicos**

Varón de 58 años con antecedentes personales de hipertensión arterial de 5 años de evolución en tratamiento con hidroclorotiazida que en estudio de cólicos nefríticos de repetición presenta el siguiente estudio bioquímico: calcio plasmático, 11,9 mg/dl; fósforo plasmático, 1,6 mg/dl; creatinina sérica, 1,2 mg/dl; EFG, 66 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; albúmina, 4,6 g/dl; PTHi, 185 pg/ml; 25(OH)D, 19 ng/ml; calciuria, 290 mg/24 horas; índice Ca/Cr en orina 24 horas, 0,031. ¿Cuál es el diagnóstico del paciente?

- 1) Hipercalcemia secundaria al empleo de tiazidas.
- 2) Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
- 3) Hiperparatiroidismo 3.º en insuficiencia renal.
- 4) Hiperparatiroidismo 1.º.

**RC: 4**

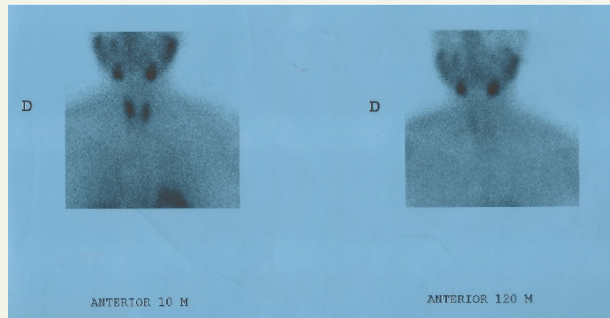
Ante los antecedentes personales, clínica y bioquímica del paciente, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- 1) Cirugía.
- 2) Reposición de niveles de vitamina D y bisfosfonatos.
- 3) Cinacalcet.
- 4) Hidratación abundante y vigilancia.

**RC: 1**

Mujer de 65 años que es derivada desde atención primaria por hipercalcemia de 12 mg/dl. En el estudio analítico solicitado posteriormente se objetiva

calcio 11,8 mg/dl, fósforo 2,1 mg/dl, 25(OH)D 20 ng/ml y determinación de PTH 165 pg/ml. Entre los antecedentes personales de la paciente destaca una osteoporosis en columna lumbar por lo que está recibiendo tratamiento con alendronato. Respecto al resultado de la técnica de imagen que se solicita a continuación, qué no haría:



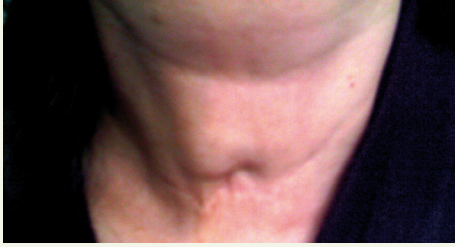
- 1) La cirugía de elección en una cirugía mínimamente invasiva.
- 2) Podría considerarse el tratamiento con cinacalcet previo a la cirugía para el control de los niveles de calcio.
- 3) Se debe recomendar una abundante ingesta hídrica.
- 4) Podríamos considerar otras pruebas de imagen como la ecografía cervical y la SPECT-TC.

**RC: 1**

Paciente de 45 años que acude al servicio de Urgencias consultando por parestesias periorales y espasmos musculares. Ante la exploración cervi-



cal que presenta, ¿cuál sería la etiología más probable de su sintomatología?



- 1) Hipomagnesemia en el contexto de alcoholismo crónico.
- 2) Hipocalcemia secundaria a déficit de vitamina D.
- 3) Hipocalcemia en el contexto de pseudohipoparatiroidismo tipo Ib.
- 4) Hipocalcemia por hipoparatiroidismo 1.º posquirúrgico.

**RC: 4**

Ante la sospecha clínica planteada se solicita una bioquímica sanguínea. ¿Cuál sería el perfil bioquímico y hormonal que presentaría la paciente?

- 1) Calcio y fósforo disminuido con niveles de PTH disminuidos y 25-OH-vitamina D disminuida, hipocalciuria y acidosis metabólica.
- 2) Calcio disminuido y fósforo aumentado con niveles de PTH disminuidos, 25-OH-vitamina D normal y 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamina D disminuida, hipocalciuria y tendencia a la alcalosis metabólica.
- 3) Calcio disminuido y fósforo y PTH aumentada, calciuria aumentada y tendencia a la alcalosis metabólica.
- 4) Calcio disminuido, fósforo aumentado, PTH disminuida, hipocalciuria y acidosis metabólica.

**RC: 2**

¿Cuál es el tratamiento más adecuado de esta paciente?

- 1) Ergocalciferol más suplementos de calcio.
- 2) PTH recombinante más suplementos de calcio.
- 3) Cinacalcet más suplementos de calcio.
- 4) Calcitriol, suplementos de calcio.

**RC: 4**