

## NOTA TÉCNICA

### Hipocalcemia severa postquirúrgica secundaria a síndrome de huesos hambrientos e hipovitaminosis D



Ana María Cerezo Arillo<sup>a,\*</sup>, David Martín Iglesias<sup>b</sup>, Sara López Martínez<sup>a</sup>,  
Mubarak Alramadan<sup>b</sup> y Javier Pérez-Crespo Cano<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

<sup>b</sup> Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

Recibido el 26 de julio de 2013; aceptado el 2 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 18 de junio de 2014

#### PALABRAS CLAVE

Síndrome de huesos hambrientos;  
Hipocalcemia severa;  
Vitamina D

#### KEYWORDS

Hungry bone syndrome;  
Vitamin D;  
Severe hypocalcaemia

**Resumen** El síndrome de huesos hambrientos es actualmente una complicación poco frecuente en el postoperatorio del hiperparatiroidismo primario debido al diagnóstico temprano de la enfermedad.

Exponemos el caso de una mujer de 76 años que presentaba bocio multinodular e hiperparatiroidismo primario asintomático y que tras la extirpación de un adenoma paratiroideo presentó hipocalcemia severa sintomática debida a síndrome de huesos hambrientos e hipovitaminosis D. La paciente ha requerido hospitalización en varias ocasiones y tratamiento con altas dosis de calcio por vía intravenosa y metabolitos activos de la vitamina D.

El déficit de 25-OH vitamina D agrava la hipocalcemia postquirúrgica en severidad y duración y ha sido propuesto como un importante factor de riesgo del síndrome de huesos hambrientos. © 2013 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**Severe post-purgical hypocalcaemia secondary to hungry bone syndrome and vitamin D deficiency**

**Abstract** The hungry bone syndrome is still a rare post-surgical complication of primary hyperparathyroidism due to the earlier diagnosis of disease.

The case is presented of a 76 year- old woman with multinodular goiter and an asymptomatic primary hyperparathyroidism, who after removal of a parathyroid adenoma developed severe symptomatic hypocalcaemia due to a hungry bone syndrome. The patient has required hospitalization several times, as well as treatment with high doses of intravenous calcium and active metabolites of vitamin D.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [amcerezorillo@yahoo.es](mailto:amcerezorillo@yahoo.es) (A.M. Cerezo Arillo).

25-OH vitamin D deficiency increases the severity and duration of post-operative hypocalcaemia, and has been proposed as an important risk factor for the development of hungry bone syndrome.

© 2013 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es la principal causa de hipercalcemia en la población sana adulta y se presenta cuando una o más glándulas paratiroides, secretan la hormona paratiroidea (PTH) en exceso, siendo un adenoma único la situación más común hasta en un 85%<sup>1</sup>. El HPP constituye el tercer desorden endocrino, con una mayor incidencia entre los 50 y 60 años y es más frecuente en la mujer, con una relación de 3:1<sup>1</sup>. La presentación clínica ha cambiado sustancialmente en las tres últimas décadas y la forma asintomática de la enfermedad es la más prevalente. Las severas, con cálculos renales y trastornos metabólicos óseos, son poco frecuentes, significando el 5% de los casos de HPP<sup>2</sup>. La resección del adenoma es el tratamiento definitivo<sup>1,3</sup>.

Los pacientes sometidos a paratiroidectomía experimentan un rápido descenso de los niveles de calcio después de la exéresis exitosa de la glándula. Habitualmente el descenso es transitorio y se resuelve en los cuatro días siguientes a la cirugía<sup>4</sup>. Durante el periodo postquirúrgico puede presentarse un requerimiento alto de calcio por los huesos, originando crisis hipocalcémicas severas y prolongadas. Esta situación, denominada «síndrome de huesos hambrientos» (SHH), está relacionada con un desequilibrio entre la formación y la resorción ósea, debida principalmente al estado de hipoparatiroidismo funcional o relativo postparatiroidectomía. La repentina bajada de la PTH induce la parada en la resorción ósea por los osteoclastos sin afectar a la actividad osteoblástica. Consecuentemente se produce un incremento de la captación ósea de calcio, fosfato y magnesio, originando hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia<sup>4-6</sup>.

Generalmente este proceso es transitorio porque las glándulas paratiroides recuperan su función rápidamente (aproximadamente en una semana). Se consideran factores de riesgo de SHH los adenomas grandes (> 5 cm), la edad > 60 años, y los niveles preoperatorios elevados de PTH, calcio y fosfatasa alcalina (ALP)<sup>5-7</sup>.

## Caso clínico

Exponemos el caso de una mujer de 76 años con antecedentes de bocio multinodular tóxico, que fue tratada con 15 mCi de I-131 y con antitiroideos, manteniéndose normotiroidea en revisiones posteriores.

Doce años después la paciente presentó un bulto cervical derecho, sin clara disfagia. En la analítica destacaban niveles elevados de PTH: 733 pg/mL (15-65); hipercalcemia: 13,6 mg/dL (8,5-10,5); hipofosfatemia: 1,9 mg/dL (2,5-4,8); hipercalcemia: 0,52 g/24horas (0,10-0,30) y ALP elevada: 169 U/L (35-104); normofunción tiroidea y renal

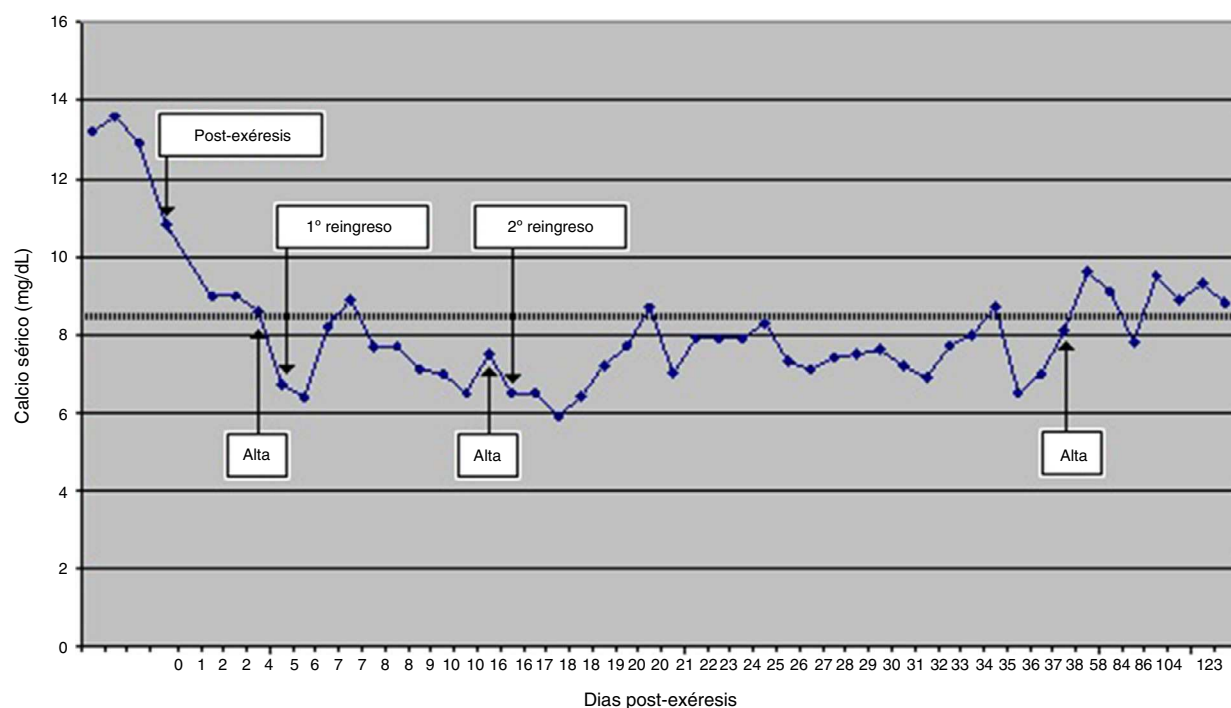
(filtrado glomerular > 60 mL/min). Posteriormente se realizó una ecografía cervical que reflejó múltiples nódulos quísticos y mixtos bilaterales, el mayor en el lóbulo derecho de 3,7 x 5 cm ocupando prácticamente su totalidad. No se visualizaron adenopatías patológicas en las cadenas laterocervicales. La citología por punción con aguja fina de dicho nódulo tiroideo resultó negativa para malignidad.

La gammagrafía paratiroidea con 99 Tc-sestamibi no evidenció depósitos sugerentes de tejido hiperfuncionante, la tomografía axial computarizada cervical confirmó el bocio multinodular identificando componente intratiroideo a expensas del lóbulo derecho y la ecografía transesofágica no localizó tejido paratiroideo en otras localizaciones.

La paciente fue derivada al Servicio de Cirugía y se le practicó tiroidectomía total con presunción de adenoma paratiroideo intratiroideo. Se encontraron las 2 glándulas paratiroides izquierdas de aspecto y tamaño normal, y una inferior derecha, que se dejó in situ. El estudio patológico describió varios nódulos tiroideos fuertemente calcificados en ambos lóbulos, así como un adenoma de paratiroides de 3,9 cm de diámetro mayor, con patrón trabecular y sólido, y degeneración quística y hemorrágica, adherido al lóbulo tiroideo derecho (intratiroideo). Los niveles de PTH preexéresis fueron 1.558 pg/mL y postexéresis de 81 pg/mL. Se monitorizó la calcemia cada 12 horas obteniéndose valores normales y la paciente recibió el alta el cuarto día del postoperatorio estando normocalcémica (8,6 mg/dL). (fig. 1). Se pautó levotiroxina de 75 mcg/día.

Al transcurrir 24 horas del alta, la paciente presentó hipocalcemia severa sintomática (calcio: 6,7 mg/dL), con temblores y parestesias en miembros superiores e inferiores que requirieron hospitalización. Se pautó una perfusión intravenosa de gluconato cálcico (10 mL/8 horas) hasta estabilización de la calcemia, objetivándose un déficit de 25-OH vitamina D: 4,0 ng/mL (< 20). Al cuarto día se instauró el tratamiento con carbonato cálcico oral (10 g/día) y calciol (1,5 mcg/día). La paciente permaneció asintomática, procediéndose al alta hospitalaria en el décimo día del postoperatorio.

Una semana después la paciente ingresó de nuevo por referir los mismos síntomas que fueron confirmados por el signo de Trousseau positivo y la calcemia de 6,5 mg/dL. Se instauró nuevamente el tratamiento con gluconato cálcico por vía intravenosa a dosis más altas (30 mL/8 horas). Al tercer día del ingreso se procedió a disminuir paulatinamente la velocidad de perfusión del gluconato y a reinstaurar progresivamente el calcio oral, pero la paciente presentó nuevamente los síntomas, con calcemias bajas y se retomó la dosis inicial de gluconato añadiendo suplementos de magnesio.



**Figura 1** Evolución de los valores séricos de calcio. El tiempo cero corresponde al día de la cirugía y la línea más oscura señala el límite inferior del valor de referencia del calcio.

Habiendo descartado las principales causas de malabsorción realizando gastroscopia y la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa IgA, se disminuyó paulatinamente el tratamiento con gluconato cálcico y se retomó, a dosis más altas, el carbonato cálcico (12,5 g/día) y el calcitriol (3 mcg/día) manteniendo el magnesio (1,5 g/día). Tras tres días sin calcio por vía intravenosa la paciente logró mantener la calcemia normal (8,1 mg/dL) con el calcio oral y sin síntomas de hipocalcemia, siendo dada de alta 38 días después de la cirugía.

Tres semanas después, en una revisión ambulatoria, la paciente presentaba niveles séricos de calcio: 9,6 mg/dL; ALP: 120 U/L; PTH: 10,4 pg/mL y 25-OH vitamina D: 7 ng/mL. Se redujo la dosis de calcio que probablemente suprimía la secreción de PTH (valor anterior 17 pg/mL). En controles posteriores la analítica reflejaba valores de PTH, ALP, calcio y fósforo dentro de rango, pero la vitamina D se mantenía en niveles de insuficiencia (figs. 2 y 3).

## Discusión

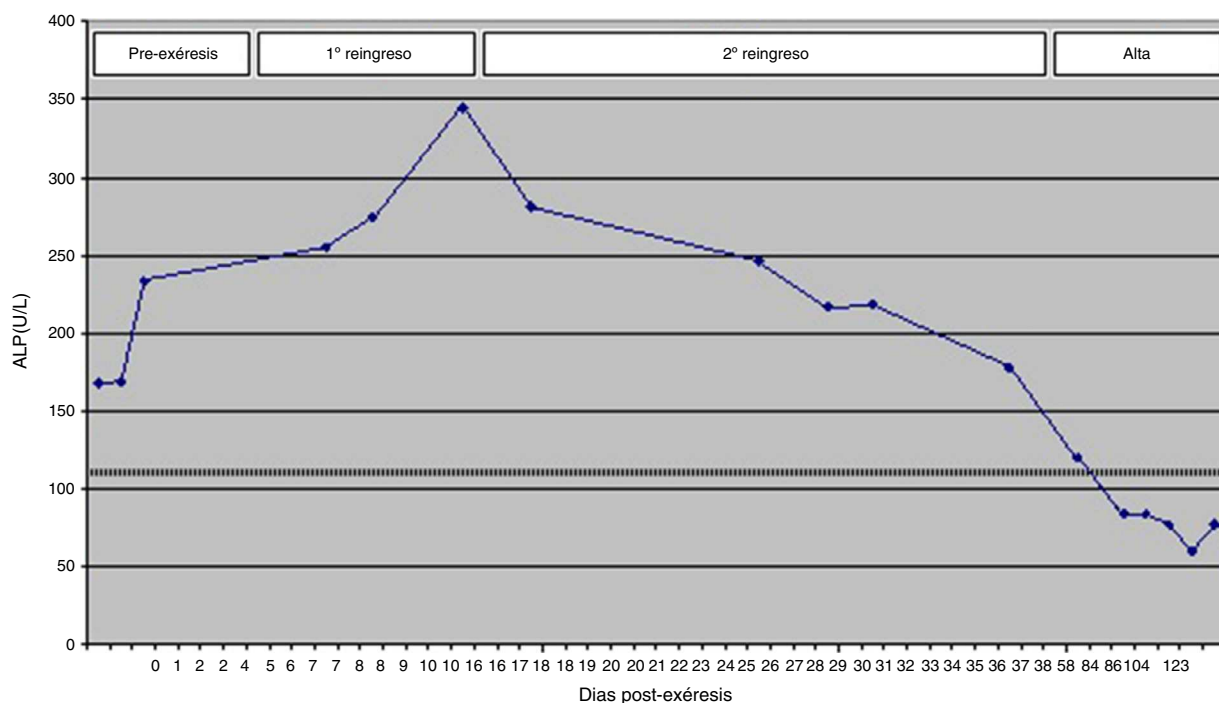
La hipocalcemia severa postparatiroidectomía persistente durante más de 4 días puede deberse a un hipoparatiroidismo transitorio por compromiso vascular o a un hipoparatiroidismo definitivo. En estas situaciones la hipocalcemia se acompaña de hiperfosfatemia. Alternativamente se puede originar una hipocalcemia con compromiso esquelético severo por remineralización ósea, que va acompañada de valores normales o bajos de fósforo y magnesio, como ocurre en el SHH<sup>6</sup>.

El SHH es una complicación presente en el 12-13% de los pacientes tras la cirugía paratiroidea<sup>4,6,7</sup>. Con el incremento de la detección del HPP en estadio asintomático, por

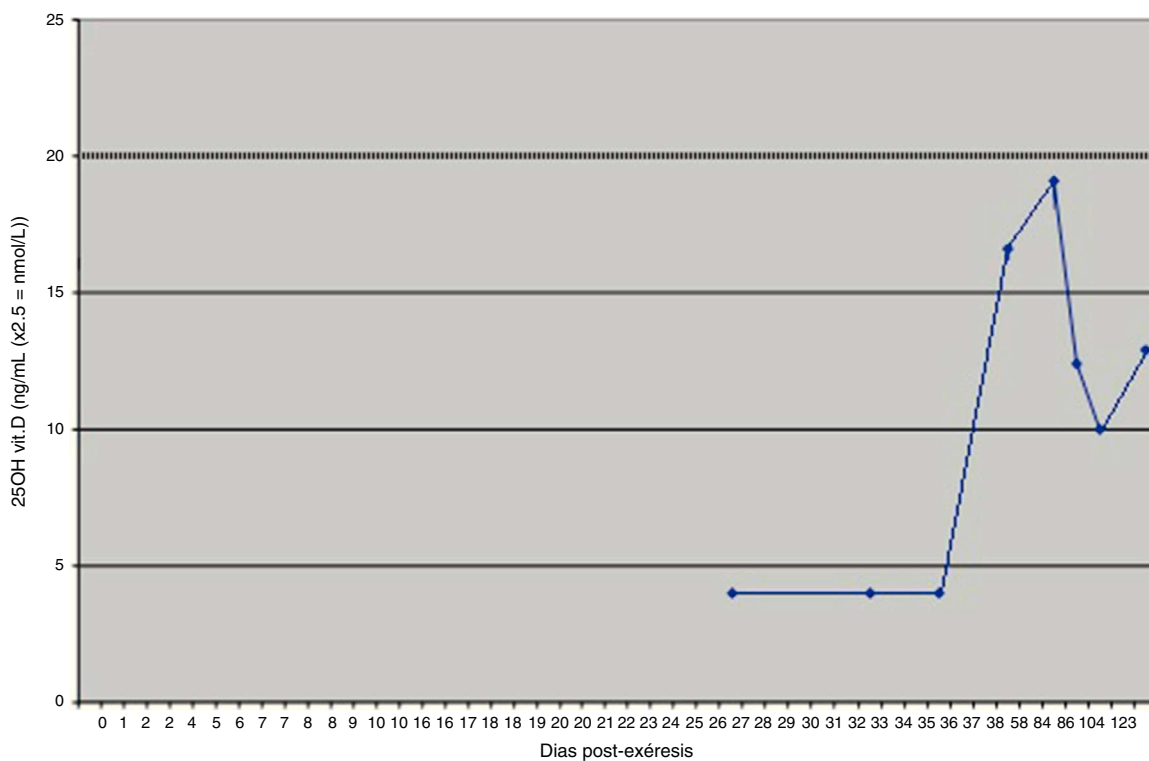
la determinación rutinaria de la calcemia, los pacientes son tratados antes de desarrollar enfermedad paratiroidea ósea y la incidencia del SHH ha disminuido, siendo más frecuente en el hiperparatiroidismo intenso debido a grandes adenomas o a carcinomas paratiroides asociados con un alto remodelado óseo<sup>4,7</sup>. El diagnóstico se basa en hipocalcemia sintomática (<8,5 mg/dL) postparatiroidectomía, junto con valores normales o bajos de fósforo ( $\leq 3$  mg/dL), y elevación de la ALP<sup>6,7</sup>. En nuestro caso la ALP continuó elevándose después de la intervención, durante los 2 reingresos, y no estuvo dentro de rango hasta 2 meses después de la paratiroidectomía, indicando normalización de la actividad osteoblástica.

La hipocalcemia aguda está asociada a irritabilidad neuromuscular manifestándose con espasmos carpopedales (Trousseau positivo) y parestesias como las observadas en nuestra paciente en los 2 reingresos posteriores a la paratiroidectomía. El magnesio desempeña un papel importante en la velocidad de normalización de la calcemia. El déficit de magnesio puede determinar disminución de la secreción de la PTH y resistencia a su acción en los receptores<sup>8</sup>. En nuestro caso aunque la concentración de magnesio sérico se mantenía dentro de rango: entre 0,73-0,83 mmol/L (0,69-1,03), al ser este un ión intracelular, las cifras de magnesio en sangre no reflejan el contenido total en el organismo (solo el 1%)<sup>9,10</sup> y se decidió administrar suplementos del mismo en el segundo reingreso.

Un factor de riesgo importante para presentar el SHH es la edad en el momento de la cirugía. Mayor edad está con frecuencia asociada a déficit de vitamina D, debido al descenso de la actividad 1 <math>\alpha</math> hidroxilasa renal, y a una menor ingesta de calcio<sup>4,6</sup>. Estos factores contribuyen potencialmente a un balance negativo del calcio y a enfermedad ósea clínica.



**Figura 2** Evolución de los valores séricos de la fosfatasa alcalina (ALP). El tiempo cero corresponde al día de la cirugía y la línea más oscura señala el límite superior del valor de referencia de la ALP.



**Figura 3** Evolución de los valores séricos de 25-OH vitamina D postparatiroidectomía. El tiempo cero corresponde al día de la cirugía y la línea más oscura señala el límite inferior del rango de déficit de 25-OH vitamina D.

Los bajos valores de 25-OH vitamina D que presentaba la paciente en el caso expuesto después de la paratiroidectomía sugieren que existía un déficit preoperatorio. Los pacientes con HPP tienen mayor riesgo de presentar déficit

de vitamina D que los eucalcémicos. Por un lado la PTH elevada estimula la hidroxilación renal y a su vez el alto nivel de calcitriol resultante induce la enzima D-24hidroxilasa (CYP24), que se expresa en casi todos los tejidos y que

constituye la principal vía de inactivación de los metabolitos de la vitamina D<sup>11,12</sup>. Bajas concentraciones de vitamina D pueden representar un factor de riesgo para desarrollo del SHH independiente de la edad y el déficit de vitamina D ha sido propuesto como el más significativo factor de riesgo<sup>4</sup>.

El HPP con déficit de vitamina D asociado presenta una mayor severidad de la enfermedad, manifestándose con unos valores séricos de calcio, ALP y PTH más altos, así como adenomas de mayor tamaño<sup>13</sup>. En los últimos años se ha propuesto la administración preoperatoria de calcitriol durante 5-10 días, que puede disminuir la concentración de PTH sin incrementar la calcemia o el uso de bifosfonatos, que inhiben la resorción ósea, pudiendo así reducir la severidad y la duración de la hipocalcemia postparatiroidectomía, e incluso influir en la evolución postoperatoria<sup>4,14,15</sup>.

## Bibliografía

1. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374:145–58.
2. Ajmi S, Sfar R, Trimeche S, Ben Ali K, Noura M. Scintigraphic findings in hungry bone syndrome following parathyroidectomy. *Rev Esp Med Nucl*. 2010;29:81–3.
3. Utiger D. Treatment of primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 1999;341:3001–2.
4. Witteveen J, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy N. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism. A systemic review of literature. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:45–53.
5. Moure Rodríguez MD, Luque Ramírez M, López Gallardo G, López Iglesias M, Gómez-Pan A. Síndrome del hueso hambriento relacionado con hipertiroidismo. *An Med Interna*. 2006;23:326–8.
6. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med*. 1988;84:654–60.
7. Bhattacharyya A, Buckler HM, New JP. Hungry bone syndrome - Revisited. *J R Coll Physicians Edinb*. 2002;32:83–6.
8. Araya Q V, Oviedo G. S, Amat V. J. Síndrome de «huesos hambrientos»: experiencia clínica en su diagnóstico y tratamiento. *Rev méd Chile*. 2000;128:80–5.
9. Piñero E, Ruibal JL. Hipomagnesemia o hipocalcemia como causa de tetania C [réplica de carta]. *An Esp Pediatr*. 1996;44:185–6.
10. Ghosh. AK, Joshi SR. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. *JAPI*. 2008;56:613–21.
11. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
12. Negri AL, Fradinger E. Nuevos factores que intervienen en la regulación de la 1 alfa hidroxilasa renal de la vitamina D. *Nefrología*. 2005;25:602–7.
13. Untch BR, Barfield ME, Dar M, Dixit D, Leight GS, Olson JA. Impact of 25-hydroxyvitamin D deficiency on perioperative parathyroid hormone kinetics and results in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2007;142:1022–6.
14. Smith D, Murray BF, Mc Dermott E, O' Shea D, McKenna MJ, McKenna TJ. Hungry bones without hypocalcaemia following parathyroidectomy. *J Bone Miner Metab*. 2005;23:514–5.
15. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IA. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2122–6.