

this association is relatively infrequent. There are several theories involving genes such as SPINK1 (serine protease inhibitor Kazal type 1) or CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Some authors support the possibility that mutations on these genes may facilitate the development of this disease in situations of intense hypercalcemia. Studies are ongoing on other genes such as CASR (calcium-sensing receptor), but their role in this process is not clear yet.

CONCLUSION

In acute pancreatitis associated with hypercalcemia primary hyperparathyroidism should be suspected. Complementary explorations such as serum calcium and intact parathyroid hormone levels, and imaging techniques such as cervical ultrasounds, computed tomography and scintigraphy using ^{99m}Tc-Sestamibi, should be ordered, which will lead to confirm clinical suspicion and definitive surgical treatment.

RECOMMENDED REFERENCES

1. Carnaille B, Oudar C, Pattou F, Combemale F, Rocha J, Proye C. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Aust NZJ Surg* 1998; 68: 117-9.
2. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30(4): 343-56.
3. Younes NA, Al-Trawneh IS, Albesoul NM, Hamdan BR, Sroujeh AS. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Saudi Med J* 2003; 24: 179-83.
4. Bollo Arocena E, Bordas Rivas JM, Erro Azcarate JM, Frías Ugarte F, Santamaría Olabarrieta M, Ibáñez Aguirre FJ. Pancreatitis aguda e hiperparatiroidismo primario. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 67-8.
5. Sitges-Serra A, Alonso M, de Lecea C, Gores PF, Sutherland DE. Pancreatitis and hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1988; 75: 158-60.
6. Villafuela Cives M, Peralta Watts M, Foruny Olcina JR, Boixeda de Miquel D, Milicua Salamero JM. Pancreatitis aguda como diagnóstico debut de un hiperparatiroidismo primario. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 242-3.
7. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, Bulut K, Horn T, Lebert R, et al. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 368-74.
8. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, Bulut K, Werner I, Dekomien G, et al. Pancreatitis in primary hyperparathyroidism-related hypercalcaemia is not associated with mutations in the CASR gene. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 527-9.

Pancreatitis aguda asociada a hipercalcemia. Presentación de dos casos

J. Egea Valenzuela, E. Belchí Segura, A. Sánchez Torres y F. Carballo Álvarez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

RESUMEN

La hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo es una causa rara de pancreatitis aguda, variando entre el 1,5-7% según las series consultadas. Aunque la relación causal y la fisiopatología del proceso no están totalmente aclaradas, parece claro que la asociación no es incidental y que los niveles de calcio sérico serían un factor de riesgo mayor, desencadenándose los cuadros de pancreatitis durante las crisis de hipercalcemia. También se han descrito alteraciones en diversos genes que podrían estar implicados, justificando por qué sólo unos pocos pacientes con hiperparatiroidismo primario e hipercalcemia sufren pancreatitis aguda.

Existen muy pocas referencias en la literatura a casos como los que nos ocupan. Presentamos a continuación dos pacientes con cuadros de pancreatitis aguda asociados a hiperparatiroidismo e hipercalcemia, uno de ellos con desenlace fatal.

Palabras clave: Pancreatitis aguda. Hipercalcemia. Hiperparatiroidismo primario.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es un cuadro que puede presentar gran variedad de etiologías. Se acepta que el alcohol y la patología litiasica de la vía biliar están detrás de entre el 80-90% de los casos. Otras causas más raras pero posibles son tóxicos o drogas, obstrucciones neoplásicas de la vía biliar o del esfínter de Oddi, alteraciones metabólicas

tales como la hipertrigliceridemia o la hipercalcemia, traumas o lesiones mecánicas, procesos isquémicos, infecciones, enfermedades autoinmunes, etc. Hasta en un 10% de las ocasiones la causa subyacente queda sin determinar, recibiendo entonces el calificativo de pancreatitis idiopática.

Los pacientes con hiperparatiroidismo e hipercalcemia presentan un riesgo aumentado hasta unas 10 veces sobre la población general de padecer episodios de pancreatitis aguda. No obstante, la afectación pancreática es una complicación rara de entre las que presentan estos enfermos (aproximadamente de un 2%). La asociación de niveles elevados de calcio sérico con ciertas mutaciones en diversos genes podría ser la responsable de esta predisposición en determinados enfermos con hiperparatiroidismo. A este respecto existen estudios con los genes SPINK1 (inhibidor de la serin-proteasa Kazal tipo I), CFTR (gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) y CASR (gen de los receptores de calcio).

Aunque la asociación entre estas entidades está bien descrita y se han postulado diferentes teorías en cuanto a su patogenia, no abundan las referencias en la literatura médica a casos de pancreatitis aguda asociada a hiperparatiroidismo e hipercalcemia. Lo más frecuente es que se den en el seno de un hiperparatiroidismo ya conocido o en el postoperatorio de una paratiroidectomía, siendo más raro en los hiperparatiroidismos de debut. Presentamos en este trabajo dos casos en los que, sin confluir otros procesos, los enfermos debutaron con sendos cuadros de pancreatitis aguda en las que el único dato relevante eran cifras elevadas de calcemia que, a su vez, resultaron ser secundarias a estados de hiperparatiroidismo primario no conocidos previamente.

CASO CLÍNICO 1

Se trata de un paciente de 54 años, entre cuyos antecedentes personales únicamente destacaba que fue amigdalectomizado en la infancia y un ingreso varios años atrás por una neumonía adquirida en la comunidad. Es fumador de 10 cigarrillos al día, sin otros hábitos tóxicos y no seguía ningún tratamiento crónico.

Presentaba dolores abdominales de repetición, lo que había supuesto tres ingresos hospitalarios con cifras de amilasa elevadas y diagnóstico de pancreatitis aguda, sin que se pudiera alcanzar un diagnóstico etiológico. Por ello se estaba realizando estudio en consultas de gastroenterología. Durante este seguimiento se realizaron varias analíticas en las que las cifras de calcio plasmático rondaban los límites superiores de la normalidad (considerando los rangos de normalidad del calcio sérico entre 8,4-10,4 mg/dl), sin llegar a ser francamente patológicos en ningún caso. Es de destacar que en los ingresos previos por pancreatitis las cifras de calcio fueron siempre normales.

Ingresó nuevamente por cuadro de dolor abdominal, localizado en epigastrio y con irradiación a ambos hipocondrios. El dolor era continuo y le limitaba la ingesta. Analíticamente destacaba a su recepción:

—Hb: 13,8 g/dl; Hcto: 40%; leucocitos: 13400 (81% neutrófilos).

—Glucosa: 99 mg/dl; urea: 33 mg/dl; creatinina: 1,03 mg/dl.

—Amilasa plasmática: 1980 U/l; lipasa: 630 U/l.

—Colesterol: 210 mg/dl; triglicéridos: 98 mg/dl.

—Proteínas: 7,1 g/dl; albúmina: 4,5 g/dl.

—Calcio: 11,7 mg mg/dl; ácido úrico: 6,9 mg/dl.

Con el diagnóstico de pancreatitis aguda se realizan una ecografía abdominal primero, y una ecoendoscopia posteriormente, en las que no se evidencia presencia de litiasis, microlitiasis ni barro en la vía biliar. El TAC abdominal puso de manifiesto un páncreas edematoso y desestructurado, sin más hallazgos.

Ante la negatividad de las exploraciones en cuanto a la etiología del cuadro de pancreatitis, se postuló una posible relación del mismo con la hipercalcemia objetivada en la analítica rutinaria del paciente a su ingreso. Así, se realizó una nueva determinación de calcio plasmático y de parathormona intacta (PTHi), cuyos valores fueron respectivamente de 11,9 mg/dl y 451 pg/ml (valores normales por debajo de 9 pg/ml), confirmándose la hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo.

El paciente evolucionó favorablemente de su pancreatitis en los días ulteriores, con normalización de las cifras de amilasa y lipasa, obtención de una correcta tolerancia oral y desaparición del dolor. Cuando se hubo resuelto por completo el cuadro se realizó una gammagrafía con Tc99-Sestamibi, que puso de manifiesto una captación compatible con adenoma paratiroideo inferior derecho. Días más tarde el paciente se intervino quirúrgicamente, hallándose dicha lesión y procediéndose a su extirpación. Se comprobó intraoperatoriamente el descenso de las cifras de PTHi. La anatomía patológica de la pieza confirmó que se trataba de un adenoma paratiroideo.

Tras este episodio el paciente no volvió a referir más cuadros de dolor abdominal en las revisiones posteriores.

CASO CLÍNICO 2

Paciente varón de 73 años, diabético e hipertenso que no sigue tratamiento farmacológico. Dos años antes, había ingresado por un cuadro de hepatitis tóxica secundaria a consumo de amoxicilina-clavulánico. Desde entonces estaba en seguimiento por especialista de Aparato Digestivo. En varios controles había presentado cifras discretamente elevadas de calcio plasmático, sin que se hubiera llegado a filiar el origen de dicha alteración analítica. No seguía tratamientos crónicos y no refería hábitos tóxicos.

Ingresó por cuadro de pancreatitis aguda, con dolor epigástrico, intolerancia oral, y elevación significativa de

las cifras de amilasa y lipasa, siendo el resto de datos analíticos anodinos. La evolución es favorable en los primeros días, con mejoría del dolor y reinstauración de la dieta oral. No obstante, sufre de forma súbita un empeoramiento de su situación clínica, con aparición nuevamente del dolor abdominal y deterioro progresivo del nivel de conciencia, con episodios fluctuantes de desconexión del medio, objetivándose además, en los controles analíticos llevados a cabo esos días, elevación progresiva de las cifras de calcio total, alcanzándose niveles de 15,5 mg/dl (rangos de normalidad del calcio sérico entre 8,4-10,4 mg/dl). Se determinaron los niveles de parathormona intacta (PTHi): 311,2 pg/ml (valores de normalidad < 9 pg/ml) y se realizó una ecografía cervical que informaba de masa de aspecto quístico junto a lóbulo tiroideo izquierdo.

El paciente requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, con mala evolución en los días posteriores. No se pudo corregir la hipercalcemia a pesar de tratamiento médico intensivo y la PTHi alcanzó cifras de 1.900 pg/ml. Se intervino quirúrgicamente, extirpándose un nódulo paratiroideo dependiente de la glándula superior izquierda, tras lo que la PTHi descendió a 324,7 pg/ml, llegando a normalizarse en las horas siguientes. El calcio plasmático ionizado disminuyó igualmente, consiguiéndose valores en el límite alto de la normalidad. No obstante, y a pesar de las medidas de soporte, el paciente no pudo superar un shock refractario con intensa acidosis metabólica láctica, falleciendo por asistolia sin respuesta a las maniobras de reanimación.

DISCUSIÓN

Los estados de hiperparatiroidismo e hipercalcemia constituyen una causa rara de pancreatitis aguda de debut, representando entre el 1,5-7% de los casos. Aunque no se ha podido establecer una base fisiopatológica clara, parece que la asociación entre pancreatitis aguda e hiperparatiroidismo primario no es casual y que los niveles de calcemia serían el principal factor de desarrollo de una pancreatitis aguda en este contexto. Así, parece existir

una relación directa entre las cifras de calcio y la severidad del cuadro de pancreatitis. La hipercalcemia promovería la activación de las enzimas pancreáticas por medio de hidrolasas ácidas lisosomales, las cuales tendrían un papel decisivo en este proceso.

Es importante en estos pacientes tratar de forma intensiva la hipercalcemia y filiar a la mayor brevedad el origen de la misma. El manejo de los mismos debe llevarse a cabo en una Unidad de Cuidados Intensivos dado la gravedad de la situación, siendo deseable el apoyo de gastroenterólogos y endocrinólogos. El tratamiento definitivo es la extirpación quirúrgica del adenoma paratiroideo responsable.

Aunque los pacientes con hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo tienen aproximadamente un riesgo de sufrir un cuadro de pancreatitis aguda 10 veces mayor que la población general, vemos que esta asociación es relativamente infrecuente. Se ha postulado que las mutaciones en diversos genes, concretamente el SPINK1 (inhibidor de la serin-proteasa Kazal tipo I) y el CFTR (gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) podrían favorecer el desencadenamiento del proceso en situaciones de intensa hipercalcemia. Se sigue trabajando sobre otros genes que podrían estar implicados, como el CASR (gen de los receptores de calcio), sin que quede claro a día de hoy su papel en la patogenia de este proceso.

CONCLUSIÓN

En la pancreatitis aguda asociada a estados de hipercalcemia, debe sospecharse la existencia de un hiperparatiroidismo primario. Es pertinente llevar a cabo exploraciones complementarias tales como determinación de los niveles de calcemia y de parathormona intacta (PTHi), junto con diversas pruebas de imagen, entre las que se encuentran la ecografía cervical, la gammagrafía con Tc99-Sestamibi y la tomografía axial computerizada de cuello y tórax, que permitan confirmar la sospecha clínica y posibiliten el tratamiento quirúrgico definitivo.