

PATOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL CALCIO

D Yeste, A Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Yeste D, Carrascosa A. Patología del metabolismo del calcio. Protoc diagn ter pediatr.

2011;1:177-92

El calcio es el catión más abundante en el organismo y aunque prácticamente la totalidad del calcio corporal total (98%) se encuentra depositado en el tejido óseo, la fracción libre presente en los líquidos corporales desempeña un papel biológico muy importante como cofactor enzimático en un gran número de procesos biológicos y actividades hormonales imprescindibles para mantener la integridad del organismo. La calcemia está regulada con enorme precisión por la actividad de la hormona paratiroidea (PTH) y de la vitamina D. Cuando disminuye el calcio ionizado, las acciones concertadas de la PTH y la vitamina D incrementan la absorción intestinal de calcio, la liberación de calcio del esqueleto y la conservación renal del mineral.

Las concentraciones normales de calcio sérico en el recién nacido oscilan entre 7,6 y 10,5 mg/dl (2,1-2,6 mmol/l). Durante la infancia, los valores normales del calcio sérico total son discretamente más elevados que los valores correspondientes a un sujeto adulto. La concentración plasmática normal de calcio está comprendida entre 8,8 y 10,4 mg/dl (2,2-2,6 mmol/l) y prácticamente no varía con la edad durante la infancia y la adolescencia. Las concentraciones normales de calcio iónico están entre 4,4 y 5,2 mg/dl (1,1-1,3 mmol/l).

HIPOCALCEMIA

Clínica

Las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia varían según la edad del paciente, de la causa y del tiempo de evolución de la misma. Su intensidad es variable y los síntomas pueden ser intermitentes. Habitualmente, los síntomas suelen aparecer cuando el calcio iónico disminuye por debajo de 2,5 mg/dl (0,63 mmol/l), equivalente a una calcemia inferior a 7,5 mg/dl.

El cuadro clínico general determina fundamentalmente crisis de tetania (espasmos carpopedales, laringoespasma y crisis convulsivas focales o generalizadas) y una amplia sintomatología neuromuscular (temblores localizados, hiperreflexia, parestesias, calambres, contracturas musculares). En los estados de tetania latente no existen manifestaciones espontáneas de tetania, aunque se ponen de manifiesto ante situaciones de isquemia o estimulación eléctrica o mecánica de los nervios motores. Los signos exploratorios más característicos son el signo de Chvostek, que determina la contractura de la musculatura facial al percutir suavemente el nervio facial por delante del conducto auditivo externo, y el signo de Trousseau, que consiste en la provocación

de un espasmo del carpopedal después de producir isquemia del antebrazo, comprimiendo la circulación con el manguito del esfigomanómetro durante tres minutos o menos.

Los estados de hipocalcemia crónica y de larga evolución pueden determinar un amplio abanico de manifestaciones oftalmológicas (cataratas subcapsulares, edema de papila), cutáneas (piel seca, depilación de cejas, fragilidad ungueal), dentales (retraso en la aparición de la dentición, hipoplasia dental, alteraciones del esmalte), cardiovasculares (intervalo QT alargado, insuficiencia cardiaca), neurológicas (pseudotumor cerebral, pérdida de memoria, síndromes regresivos y sintomatología psicótica) y abdominales (abdominalgias, diarreas).

Diagnóstico diferencial

La etiología de la hipocalcemia es amplia y se debe diferenciar entre aquellas que se presentan en el periodo neonatal de las que se manifiestan en el lactante y el niño mayor (tabla 1).

Exploraciones complementarias

Calcemia

En el plasma, el calcio está presente de tres formas (libre o ionizado, unido a proteínas plasmáticas o formando complejos de unión con el citrato y el fosfato) que mantienen el equilibrio dinámico. El calcio ionizado, que representa aproximadamente el 40-50% de la calcemia total, es la fracción biológicamente activa y su determinación debe acompañar siempre a la de la calcemia total. Dado que

prácticamente el 45% del calcio sanguíneo circula unido a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (80%), las variaciones en la concentración de la albúmina determinan variaciones notables en la concentración del calcio sérico total, sin que por este motivo se produzcan cambios significativos en la concentración del calcio ionizado plasmático. En general, por la disminución de cada g/dl de albúmina la fracción de calcio unida a proteínas se reduce 0,8 mg/dl. Asimismo, la calcemia está influenciada por el pH sanguíneo; los estados de acidosis la incrementan, mientras que la alcalosis la disminuye.

Fosforemia

Los niveles de fósforo sérico están sujetos a una regulación fisiológica más laxa que los niveles de calcio. En contraposición al calcio, que experimenta muy estrechas variaciones a lo largo del día, el fósforo presenta variaciones en relación al aporte y contenido del fósforo de la dieta y presenta un ritmo circadiano. El fósforo circula prácticamente libre en la sangre (85%) y está escasamente influenciado, por tanto, por la concentración sérica de las proteínas plasmáticas. Las concentraciones sanguíneas de fósforo son significativamente más altas en los primeros años de la vida y disminuyen progresivamente con la edad. Los valores medios normales en plasma en recién nacidos prematuros son de 7,9 mg/dl (2,6 mmol/l); en recién nacidos a término, 6,1 mg/dl (2,0 mmol/l); en niños y adolescentes, 4,6 mg/dl (1,5 mmol/l), y en adultos, 3,5 mg/dl (1,1 mmol/l).

Magnesemia

Las concentraciones de magnesio en la infancia no difieren excesivamente de los valores de

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la hipocalcemia.**I. RECIÉN NACIDO****1. Hipocalcemia neonatal precoz:**

- Prematuridad y bajo peso
- Asfixia
- Hijos de madre diabética
- Hiperparatiroidismo materno

2. Hipocalcemia neonatal tardía (RN > 72 horas):

- Déficit materno de vitamina D
- Iatrogenia (administración de bicarbonato, fosfato o furosemida), transfusiones
- Hipoparatiroidismo (asociado al síndrome de DiGeorge y otros síndromes)
- Hipomagnesemia
- Alcalosis crónica

II. LACTANTE-NIÑO MAYOR**1. Hiperparatiroidismo****1.1. Síntesis o liberación disminuida de PTH:**

- Genéticos:
 - Herencia autosómica dominante, recesiva o ligada X
 - Síndrome HDR o Barakat (asociado a sordera y displasia renal). Mutación gen GATA3
 - Síndrome de DiGeorge (aplasia o hipoplasia paratiroidea asociada a defectos cardíacos, dismorfia facial, hipoplasia tímica, fisura palatina). Microdelección en el cromosoma 22q11.2
 - Síndrome HRD o Sanjad-Sakati (asociado a retraso mental, facies dismórfica y retardo de crecimiento. Poblaciones de origen árabe). Mutación gen TBCE
 - Síndrome de Kenny-Caffecy (fenotipo menos marcado que HRD con otoesclerosis e infecciones bacterianas de repetición). Mutación gen TBCE
 - Enfermedades mitocondriales:
 - Síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía, degeneración pigmentaria retina y cardiomiopatía)
 - Síndrome MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes vasculares)
 - Síndrome de déficit de proteína mitocondrial trifuncional (defecto oxidación ácidos grasos, neuropatía periférica y retinopatía pigmentaria)
- Autoinmunes:
 - Síndrome autoinmune poliglandular tipo 1 (APECED). Mutaciones gen AIRE. Asociado a insuficiencia suprarrenal y candidiasis crónica recurrente
- Adquiridos:
 - Cirugía tiroidea o paratiroidea
 - Talasemia mayor (depósito férrico)
 - Enfermedad Wilson (depósito cúprico)
 - Infecciones (sepsis gramnegativos, síndrome *shock* tóxico, sida)

1.2. Mutaciones del receptor-sensor del calcio (CaSR):

- Hiperparatiroidismo autosómico dominante: aunque algunos pacientes inician la sintomatología clínica en el periodo neonatal, no es infrecuente que permanezcan asintomáticos con grados moderados de hipocalcemia, y que en situaciones de estrés, como en procesos febriles, manifiesten convulsiones y crisis de tetania, y que sean falsamente etiquetados de estar afectados de convulsiones febriles.

1.3. Resistencia a la acción de la PTH (pseudohiperparatiroidismo):

- Tipo I: determinado por mutaciones del gen GNAS1 que codifica la subunidad alfa de la proteína G acoplada al receptor de la PTH. En esta forma, la síntesis de AMPc en respuesta a la PTH está disminuida.
 - Tipo IA: herencia autosómica dominante. Está determinada por la incapacidad de activar la actividad adenilciclasa tras la unión de la PTH a su receptor. Presentan fenotipo característico de osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) caracterizado por facies redondeada, cuello corto, talla baja, obesidad, cuarto y quinto metacarpianos cortos, calcificaciones subcutáneas y retardo psicomotor. Puede estar presente resistencia a otras hormonas acopladas a proteínas G (TSH, LH, FSH, GnRH).
 - Pseudopseudohiperparatiroidismo: presentan fenotipo OHA. La calcemia es normal y no presentan resistencia del túbulo renal a la acción de la PTH.

Continúa en pág. siguiente

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la hipocalcemia.

<p>– Tipo IB: presentan hipocalcemia sin acompañarse de las anomalías fenotípicas de OHA. La resistencia está confinada exclusivamente al riñón. La herencia es autosómica dominante y se debe a microdeleciones en el gen STX16 que produce pérdida de metilación en el exón A/B del gen GNAS1</p> <p>– Tipo IC: hace referencia a un grupo de mutaciones que afectan a la unión de la proteína G al receptor de PTH, de tal manera que la actividad intraeritrocitaria de subunidad α es normal. Presentan fenotipo idéntico al IA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipo II: no presentan fenotipo de OHA. Respuesta de AMPc urinario normal o incluso elevado tras la administración de PTH. No es conocido el defecto molecular. <p>2. Hipovitaminosis D:</p> <p>2.1. Estados carenciales (raquitismo carencial): ingesta o absorción escasa de vitamina D o síntesis disminuida por exposición solar insuficiente</p> <p>2.2. Incremento del catabolismo hepático de la vitamina D o de sus metabolitos (anticonvulsivantes)</p> <p>2.3. Errores congénitos del la síntesis de los metabolitos de la vitamina D:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raquitismo dependiente de vitamina D o tipo I. Determinado por mutaciones del gen 1-hidroxilasa CYP27B1 que cataliza la síntesis de calcitriol, el metabolito activo de la vitamina D • Resistencia hereditaria a la vitamina D o tipo II. Mutaciones del gen codificador del receptor de la vitamina (típicamente presentan alopecia) <p>3. Hipomagnesemia</p> <p>4. Hiperfosforemia</p> <p>5. Miscelánea: pancreatitis, administración IV de líquidos que contienen citratos, diuréticos, enemas de fosfato, insuficiencia renal</p>

los adultos, aunque durante los dos primeros años de la vida pueden estar ligeramente más elevadas. Los niveles normales de magnesio en el suero oscilan entre 1,6 y 2,4 mg/dl o 0,7-1,0 mmol/l.

Índice calcio urinario/creatinina

El cálculo de este índice permite estimar de forma indirecta el manejo renal de calcio, y es de gran utilidad para monitorizar la respuesta al tratamiento de las enfermedades y estados que determinan hipocalcemia. En los recién nacidos, y durante el primer año de vida, los valores medios de este índice pueden llegar a superar el valor de 0,6. Después del primer año de vida se estima que un cociente superior a 0,2 incrementa el riesgo de depósito de sales cálcicas en el tracto urinario o en el parénquima renal (nefrocalcinosis). Se aconseja efectuar esta determinación en la primera micción

de la mañana después del descanso nocturno y en ayunas.

Hormonas calciotropas

Determinación de PTH plasmática

El principal problema metodológico de la determinación de PTH en el suero humano es la heterogeneidad de formas circulantes y fragmentos de la hormona que varían en relación a su actividad biológica e inmunoreactividad (PTH intacta o nativa, fragmentos aminoterminales, fragmentos carboxiterminales). Actualmente, la técnica más empleada para su dosificación es el de la PTH nativa o intacta utilizando un método inmunoradiométrico con doble anticuerpo. Los valores normales de niños y adolescentes de edades comprendidas entre dos y 18 años son de 15-60 ng/l.

Determinación de los metabolitos de la vitamina D

Los precursores de la vitamina D (colecalfiferol, ergocalciferol y dihidrotaquisterol) no poseen por sí mismas, y en dosis fisiológicas, actividad biológica. De forma similar, a sus formas principales circulantes de la hormona 25(OH)D2 (ergocalciferol) y 25(OH)D3 (colecalfiferol), no se les conoce una actividad específica. Estas últimas moléculas y los metabolitos precursores de vitamina D se consideran las principales formas de almacenamiento y depósito de vitamina D en el organismo. Estos compuestos precisan su conversión en metabolitos activos, y especialmente en 1,25(OH)2D, para ejercer sus efectos biológicos en los tejidos diana. Las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D2 y 25(OH)D3 están primariamente determinadas por la exposición al sol y su aporte alimentario. En las regiones templadas del planeta, las concentraciones medias son de aproximadamente 30 ng/ml (rango 10-50 ng/ml), aunque deben tenerse en cuenta variaciones estacionales, con concentraciones más altas a final de verano y más bajas a final de invierno. Los valores inferiores a 15 ng/ml son indicativos de un estado deficitario de vitamina D. En niños normales, la concentración plasmática de 1,25(OH)2D está comprendida entre 25 y 85 pg/ml, con niveles más altos en el lactante y adolescente,

reflejo del incremento de las necesidades de absorción intestinal de minerales en estas épocas de crecimiento rápido. La concentración plasmática de 1,25(OH)2D no varía en relación a la exposición solar.

Pruebas funcionales

Los escasos estudios funcionales que actualmente son precisos en el diagnóstico etiológico de los estados hipocalcémicos se limitan al estudio de la respuesta del órgano renal a la acción de la PTH, permitiéndonos diferenciar los estados de hipoparatiroidismo del pseudohipoparatiroidismo. En la **tabla 2** se muestra la clasificación del pseudohipoparatiroidismo (PHP) y sus hallazgos diferenciales.

Test de Ellsworth-Howard

Su objeto es el estudio de la sensibilidad del receptor renal a la acción de la PTH. Valora la respuesta fosfatúrica tras la inyección de un extracto de PTH.

Dosificación de la actividad de la proteína Gs eritrocitaria

La respuesta de las células diana a la PTH depende de la integridad de un receptor localizado en la membrana de dichas células. La unión

Tabla 2. Diagnóstico Diferencial del pseudohipoparatiroidismo.

Tipo	Respuesta AMPc orina a PTH	Respuesta Fosfatúrica a PTH	Resistencia otras hormonas	Fenotipo Albright	Patofisiología
PHP IA	↓	↓	Sí	Sí	Mutación Gsα
Pseudo-PHP	Normal	Normal	No	Sí	Mutación Gsα
PHP IB	↓	↓	No	No	¿? Mutación Gsα-proteínas relacionadas
PHP IC	↓	↓	Sí	Sí	¿? Mutación Gsα-proteínas
PHP II	↓	↓	No	No	Proteínas dependientes AMPc

de la PTH a este receptor activa la enzima adenilciclase y genera la formación intracelular de AMP cíclico. Este efecto está mediado por la proteína Gs, que es una proteína de membrana. La dosificación del AMPc formado a partir de membranas de hematíes puede ser de utilidad para diferenciar el pseudohipoparatiroidismo IA del IB. Los pacientes afectos de pseudohipoparatiroidismo tipo IA muestran una reducción inferior al 75% de esta actividad enzimática.

Estudio genético de las diferentes formas de hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo y alteraciones del metabolismo de la vitamina D

Véase la **tabla 3**.

Algoritmo diagnóstico (figura 1)

1. En la evaluación de un paciente con hipocalcemia, en primer lugar es preciso confirmar la disminución de la fracción iónica de la calcemia y determinar la albúmina plasmática, especialmente en aquellos pacientes que no presentan tetania. El descenso de la calcemia total puede ser simplemente el reflejo de la reducción de la concentración de proteínas séricas (pseudohipoparatiroidismo). Los pacientes que manifiestan hipoalbuminemia (malnutrición, hepatopatías, enteropatías con pérdida de proteínas y síndrome nefrótico, entre otros) suelen presentar una disminución del calcio sérico total, sin desarrollar manifestaciones clínicas de hipocalcemia. Debe hacerse especial énfasis en la anamnesis clínica (antecedentes familiares, antecedentes de cirugía, posibles enfermedades asociadas) y en el examen físico (fenotipo sugestivo de pseudohipoparatiroidismo, existencia de alopecia en el raquitismo resistente a la vitamina D).
2. Siempre hay que tener en cuenta la posibilidad de que exista una hipomagnesemia asociada, especialmente si la hipocalcemia no responde al tratamiento de forma adecuada.
3. En presencia de concentraciones plasmáticas de fósforo y magnesio normales, debe determinarse el índice de reabsorción tubular de fosfatos. Si este índice está disminuido debe descartarse la existencia de una tubulopatía renal. Cuando el fósforo urinario es normal o bajo debe considerarse el origen nutricional de la hipocalcemia, por déficit en el aporte de calcio, fósforo (especialmente frecuente en recién nacidos prematuros) o de vitamina D.
4. En este punto es preciso dosificar la concentración plasmática de 25(OH)D. En el raquitismo carencial los niveles de 25(OH)D están disminuidos, mientras que en los raquitismos resistentes a vitamina D la concentración sérica de 25(OH)D es normal.
5. En el raquitismo vitamina D resistente tipo I (por déficit de la enzima 25(OH)D-1-alfa-hidroxilasa) los niveles circulantes de 1,25(OH)₂D están disminuidos o virtualmente ausentes, mientras que en la resistencia hereditaria a la vitamina D (resistencia de los órganos diana) sus niveles están muy aumentados.
6. En presencia de hipocalcemia e hiperfosforemia es preciso evaluar la función renal. La concentración sérica de urea y creatinina

normal excluye a un amplio grupo de pacientes que presentan hipocalcemia e hipofosforemia debidas a insuficiencia renal.

7. Los hallazgos de laboratorio característicos del hipoparatiroidismo incluyen disminución del calcio sérico y niveles prácticamen-

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia.

I. RECIÉN NACIDO

1. Hipocalcemia materna
2. Disfunción paratiroidea:
 - Hiperparatiroidismo:
 - Hiperparatiroidismo neonatal severo (mutaciones inactivadoras en homocigosis del receptor-sensor del calcio)
 - Hiperparatiroidismo secundario
 - Hipercalcemia familiar hipocalciúrica (benigna)
 - Condrodisplasia metafisaria de Jansen (mutaciones receptor PTH)
3. Trastornos relacionados con la vitamina D:
 - Hipercalcemia neonatal idiopática
 - Intoxicación vitamina D
 - Necrosis grasa subcutánea
4. Miscelánea:
 - Iatrogenia
 - Síndrome de Williams
 - Hipofosfatasa
 - Hipofosforemia
 - Síndrome pañal azul (malabsorción de triptófano)

II. LACTANTE-NIÑO MAYOR

1. Hiperparatiroidismo primario:
 - No familiar
 - Adenoma único
 - Adenomas múltiples
 - Hiperplasia paratiroidea esporádica
 - Carcinoma
 - Síndromes paraneoplásicos (tumores no paratiroideos secretores de PTH)
 - Familiar
 - Adenomatosis paratiroidea familiar quística
 - Neoplasias endocrinas múltiples (MEN) (autosómica dominante)
 - Tipo I (síndrome de Wermer)
 - Tipo IIA (síndrome de Sipple)
 - Mutaciones gen del receptor-sensor del calcio (autosómica dominante)
 - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (mutación heterocigota)
2. Hiperparatiroidismo secundario:
 - Insuficiencia renal
 - Déficit de vitamina D
 - Defectos metabolismo vitamina D (raquitismos vitaminorresistentes)
 - Síndrome de malabsorción intestinal
 - Tubulopatías renales
 - Inmovilización prolongada
 - Fármacos: diuréticos, fenobarbital, hidantoínas
3. Hipercalcemia con PTH normal:
 - Intoxicación vitamina D
 - Hipercalcemia tumoral
 - Necrosis grasa subcutánea
 - Enfermedades granulomatosas (tuberculosis, sarcoidosis)

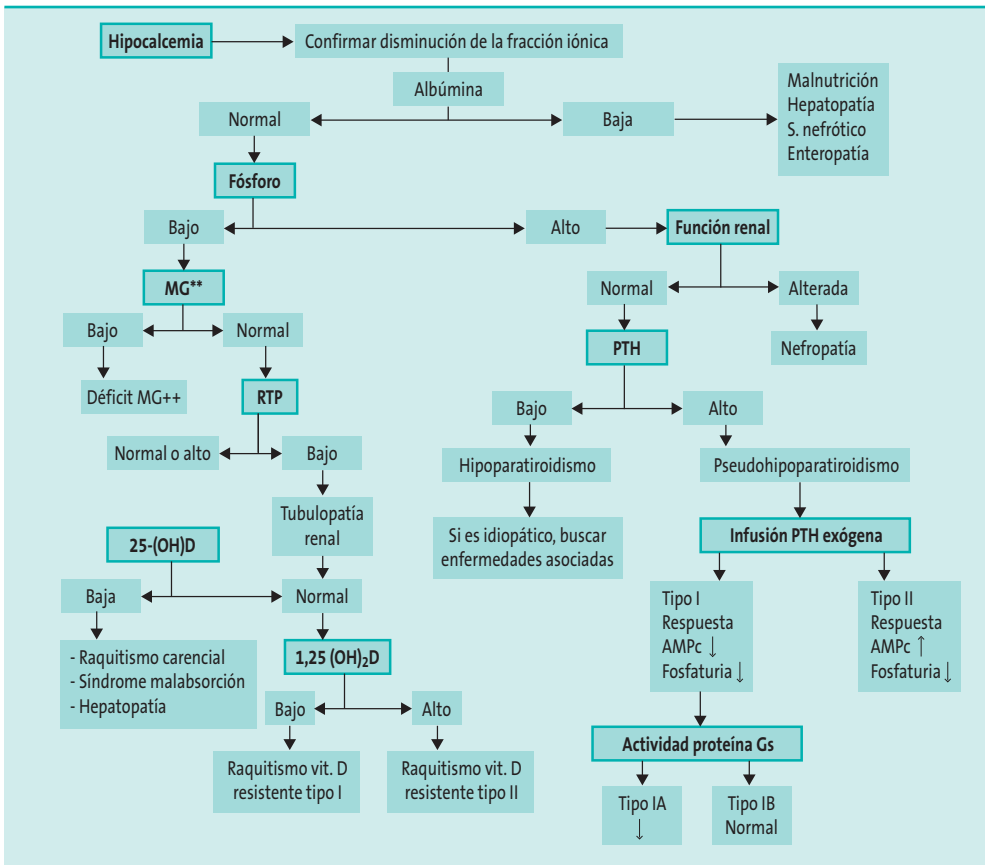
te normales de fósforo sérico, en un paciente con función renal normal. Generalmente, los niveles de PTH están disminuidos o son indetectables en el hipoparatiroidismo.

- La presencia de niveles detectables de PTH en un paciente hipocalcémico e hiperfosfatémico con función renal normal debe, no obstante, hacernos pensar en otra posibilidad diagnóstica alternativa: el pseudohipoparatiroidismo. En esta enfermedad, la hipocalcemia y la hiperfosforemia reflejan una resistencia del órga-

no diana (riñón y hueso) a la acción de la PTH, más que un déficit de la función glandular.

- Es posible distinguir el hipoparatiroidismo primario del pseudohipoparatiroidismo, midiendo la respuesta renal a la infusión de PTH exógena.
- Asimismo, es posible distinguir entre el pseudohipoparatiroidismo tipo IA y IB dosificando la actividad de la proteína Gs en eritrocitos.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la hipocalcemia



Tratamiento

En el tratamiento de la hipocalcemia hay que considerar dos situaciones claramente diferenciadas; la hipocalcemia aguda grave y el tratamiento de la hipocalcemia crónica.

Hipocalcemia aguda

Sintomática (convulsiones, tremulación constante, hallazgos electrocardiográficos): bolo intravenoso de gluconato cálcico al 10% diluido al medio con suero glucosado al 5%, preferentemente por vía venosa central, en dosis de 1-2 ml/kg de peso (1 ml = 8,5 mg de calcio elemento), máximo 20 ml/bolo, o cloruro cálcico al 10% (1 ml = 27 mg calcio elemento) en dosis de 0,2 ml/kg, máximo 10 ml/bolo, a pasar lentamente en diez minutos con monitorización cardiaca. Se puede repetir este bolo hasta que cese la clínica.

Una vez estabilizado el paciente, se recomienda una perfusión continua de gluconato cálcico 10% en suero glucosado al 5% (en neonatos al 10%) a la dosis de 40 mg/kg/día en neonatos y de 1000 mg/m²/día pasado el periodo neonatal, teniendo en cuenta, que el volumen de gluconato cálcico al 10% no supere el 50% del volumen a administrar con suero glucosado. Si el paciente presenta buena tolerancia oral, inmediatamente se iniciará tratamiento con calcitriol (Rocaltrol®) a la dosis de 1 µg/m²/día (repartido en dos dosis) durante 48 horas, para ir descendiendo progresivamente en función de la calcemia y calciuria a 0,25 µg/m²/día. Se recomienda la administración temprana y a dosis altas de calcitriol para ir aumentando la calcemia progresivamente y, paralelamente, disminuir el aporte intravenoso sin posibilidad de recidivas.

En situaciones de hipocalcemia resistentes al tratamiento, hay que descartar hipomagnesemia. Si esta se presenta, hay que administrar sulfato de magnesio al 50% en dosis entre 25 y 50 mg/kg, a pasar lentamente en 20-30 minutos, pudiéndose repetir cada seis horas.

Hipocalcemia crónica

- **Hipocalcemia leve:** es suficiente la administración de suplementos orales de calcio (dosis: 0,5-1 g de calcio elemento al día). El calcio puede ser aportado en forma de carbonato cálcico, gluconato cálcico o lactato cálcico, en dosis fraccionadas administradas con las comidas para mejorar la absorción.
- **Hipocalcemia moderada:** además de suplementos orales de calcio (0,5-1 g/día) se pautará tratamiento con calcitriol (Rocaltrol® comprimidos 0,25 y 0,5 µg) en dosis de 0,02-0,04 mg/kg/día repartidas en dos dosis. Otra posibilidad es el alfalcidol (Etalpa® gotas, 2 µg/ml), cuya rapidez de acción es menor al calcitriol, pero con la ventaja de tener una vida media mayor (se administra cada 24 horas). En ambos casos es preciso ajustar la dosis de calcitriol, según los niveles de calcio sérico y urinario, que deben mantenerse en el rango bajo de la normalidad con objeto de evitar el desarrollo de hipercalciuria, nefrocalcinosis y litiasis renal. En presencia de hipercalcemia y de calciuria superior a 4 mg/kg/día debe suspenderse el tratamiento con vitamina D y reinstaurarlo en dosis un 20% más bajas cuando se haya normalizado la calcemia.

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia se define como la presencia de concentraciones de calcio sérico superiores a 10,5-11,0 mg/dl, y está, en general, determinada por el incremento de la afluencia del calcio procedente del tracto gastrointestinal o del tejido óseo al espacio extracelular que llega a superar la capacidad de excreción renal, o por situaciones en las que existe un incremento de la reabsorción renal tubular de calcio. Aunque el riñón y el aparato digestivo, mediante la actividad de la PTH y de la vitamina D, están muy directamente involucrados en la regulación de la homeostasis fosfocálcica del organismo, el incremento neto de la liberación del calcio depositado en el tejido óseo es habitualmente la causa primaria de la hipercalcemia. Son excepcionales los trastornos que determinan hipercalcemia por hiperabsorción de calcio a nivel intestinal o renal.

El diagnóstico de la hipercalcemia es en general difícil, ya que la sintomatología clínica es en general vaga y poco específica, por lo que no es inhabitual que su identificación sea producto de su hallazgo casual en una analítica sanguínea de rutina. Los estados de hipercalcemia infradiagnosticados tienen importantes consecuencias clínicas, incluso las formas moderadas de hipercalcemia (concentraciones plasmáticas entre 11 y 12 mg/dl), ya que determinan complicaciones a largo plazo (nefrocalcinosis, osteopenia y fracturas patológicas). Por este motivo es importante reconocer, tratar y seguir adecuadamente a estos pacientes.

La hipercalcemia afecta a todos los grupos de edad pediátrica. La incidencia actual de hipercalcemia en los niños es desconocida, aunque es mucho menos frecuente que en los adultos.

Clínica

La intensidad de los síntomas de la hipercalcemia está estrechamente relacionada con el grado de esta y con la velocidad a la que se instala. Como norma general, la hipercalcemia suele ser asintomática por debajo de 12 mg/dl y sintomática por encima de 14 mg/dl. Entre estos dos valores la condición clínica del paciente es difícil de prever. Debe tenerse en cuenta que gran parte de las manifestaciones son bastante inespecíficas, de manera que es difícil decidir si se deben a ella o a la enfermedad de base que la determina. Las manifestaciones digestivas (estreñimiento, anorexia, náuseas y vómitos, pirosis retroesternal, úlcera péptica, pancreatitis) son, en general, las primeras en aparecer. En orden de frecuencia les siguen las manifestaciones renales (poliuria, nicturia, polidipsia, hipercalciuria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis y, en caso de larga evolución, insuficiencia renal), los síntomas neuromusculares (hipotonía muscular, astenia), los musculoesqueléticos (mialgias, artralgias, osteopenia, fracturas patológicas, osteitis fibrosa quística), los cardiovasculares (hipertensión arterial, palpitaciones, arritmia, electrocardiograma con onda T ancha e intervalo QT corto) y las manifestaciones somáticas (pérdida de peso, retardo de crecimiento).

Diagnóstico diferencial

La etiología de la hipercalcemia es muy amplia y difiere ampliamente en relación con la edad de presentación, siendo aconsejable diferenciar las causas que se manifiestan en el periodo neonatal de las que se presentan en el niño mayor y adolescente (tabla 3). La hipercalcemia neonatal es poco frecuente, aunque puede ser causa de importantes y graves secuelas

(parálisis cerebral, fracturas óseas). Las manifestaciones clínicas varían ampliamente, puede ser completamente asintomática o asociarse a situaciones que comprometen la vida del paciente (arritmias, coma, fracturas múltiples).

La causa más frecuente de hipercalcemia neonatal es la iatrogénica, y en general por el aporte excesivo de suplementos de calcio por vía parenteral. Esta forma de hipercalcemia es transitoria y de intensidad moderada.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia.

<p>I. RECIÉN NACIDO</p> <p>1. Hipocalcemia materna</p> <p>2. Disfunción paratiroidea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatiroidismo: <ul style="list-style-type: none"> – Hiperparatiroidismo neonatal severo (mutaciones inactivadoras en homocigosis del receptor-sensor del calcio) – Hiperparatiroidismo secundario • Hipercalcemia familiar hipocalciúrica (benigna) • Condrosplasia metafisaria de Jansen (mutaciones receptor PTH) <p>3. Trastornos relacionados con la vitamina D:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipercalcemia neonatal idiopática • Intoxicación vitamina D • Necrosis grasa subcutánea <p>4. Miscelánea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iatrogenia • Síndrome de Williams • Hipofosfatasia • Hipofosforemia • Síndrome pañal azul (malabsorción de triptófano)
<p>II. LACTANTE-NIÑO MAYOR</p> <p>1. Hiperparatiroidismo primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No familiar • Adenoma único • Adenomas múltiples • Hiperplasia paratiroidea esporádica • Carcinoma • Síndromes paraneoplásicos (tumores no paratiroideos secretores de PTH) • Familiar • Adenomatosis paratiroidea familiar quística • Neoplasias endocrinas múltiples (MEN) (autosómica dominante) • Tipo I (síndrome de Wermer) • Tipo IIA (síndrome de Sipple) • Mutaciones gen del receptor-sensor del calcio (autosómica dominante) • Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (mutación heterocigota) <p>2. Hiperparatiroidismo secundario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal • Déficit de vitamina D • Defectos metabolismo vitamina D (raquitismos vitaminorresistentes) • Síndrome de malabsorción intestinal • Tubulopatías renales • Inmovilización prolongada • Fármacos: diuréticos, fenobarbital, hidantoínas <p>3. Hipercalcemia con PTH normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intoxicación vitamina D • Hipercalcemia tumoral • Necrosis grasa subcutánea • Enfermedades granulomatosas (tuberculosis, sarcoidosis)

Exploraciones complementarias

Metabolismo fosfocálcico

Normalmente, el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario se establece detectando un nivel PTH elevado en un paciente con hipercalcemia asintomática, aunque en algunos pacientes la hipercalcemia puede ser leve o incluso intermitente. Los valores de calcio ionizado están casi siempre elevados, aunque la calcemia se encuentra a veces discretamente elevada o en el límite superior de la normalidad. El fosfato sérico suele ser bajo, pero puede tener un valor normal, especialmente si existe insuficiencia renal. Es frecuente una acidosis metabólica hiperclorémica. Otras características bioquímicas incluyen el incremento de la actividad de la fosfatasa alcalina y de las concentraciones circulantes de 1,25-dihidroxi-vitamina D, un aumento de la excreción urinaria de AMPc nefrogénico y una disminución de la reabsorción tubular de fosfato.

En los pacientes en los que se sospeche la posibilidad de hipercalcemia de origen tumoral, se debe de determinar la proteína relacionada con la PTH (PTHrP).

En los pacientes portadores de mutaciones en el gen que codifica el receptor-sensor del calcio, las concentraciones plasmáticas de PTH son inapropiadamente elevadas para las concentraciones de calcemia, dato que nos permite diferenciar esta forma de hiperparatiroidismo de otras etiologías de hipercalcemia.

Radiología

En la hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo, los signos radiológicos más habitua-

les son la presencia de erosiones subperiósticas en las falanges, quistes solitarios o múltiples en la osteítis fibrosa y reabsorción de la lámina dura de los alvéolos dentarios. En la bóveda craneal son frecuentes los focos de rarefacción con aspecto ganulado (cráneo en “sal y pimienta”). Cuando la enfermedad está evolucionada puede observarse desmineralización ósea generalizada, fracturas patológicas y deformidades esqueléticas.

Otras técnicas de imagen

La ecografía cervical de alta resolución, la resonancia magnética, la tomografía computarizada y la gammagrafía con tecnecio^{99m}-sestamibi son técnicas que permiten la localización de las glándulas paratiroides si se sospecha la existencia de hiperplasia o de un adenoma paratiroideo. Si estas metodologías no ponen de relieve la existencia de estas lesiones puede plantearse la práctica de cateterismo venoso de los vasos tiroideos y mediastínicos para la determinación de PTH y la práctica de angiografía digital.

Estudio del gen del receptor-sensor del calcio (CaSR)

El hiperparatiroidismo grave neonatal se debe a la herencia en homocigosis de dos alelos mutados del gen del receptor sensor del calcio situado en el cromosoma 3. Estas mutaciones son causa de la pérdida de función (inactivadoras) de estos receptores situados en la membrana de las células principales paratiroides y de los túbulos renales y que en última instancia son responsables del ajuste minuto a minuto de la secreción de PTH a las concentraciones de la calcemia. Los recién nacidos portadores de formas homocigotas presentan

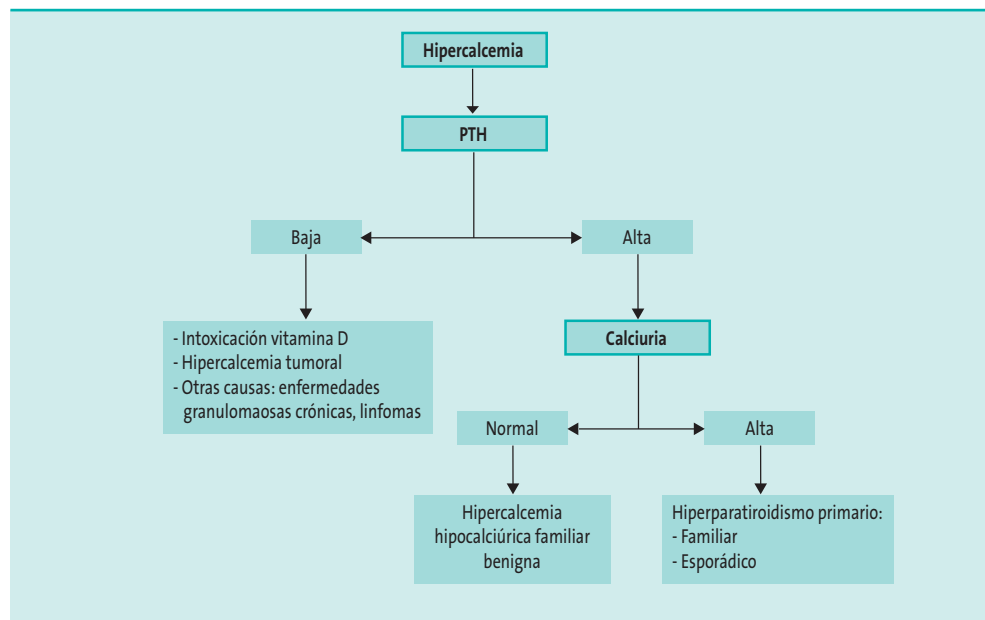
las formas clínicas más severas, alcanzando concentraciones de calcio total potencialmente letales (14-20 mg/dl), y manifiestan un cuadro clínico caracterizado por hipotonía severa, desmineralización ósea y retraso de crecimiento. Por el contrario, el estado heterocigoto en estos loci determina un cuadro clínico de mejor pronóstico conocido como hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Hasta la actualidad se han identificado 25 mutaciones, principalmente en el dominio de unión al calcio extracelular del receptor, que reduce su afinidad por el calcio. Debido al descenso del número y función de estos receptores, se eleva el punto de ajuste para la supresión por el calcio de la secreción de PTH. De esta forma, las concentraciones de calcio total (11-12 mg/dl) y de calcio ionizado son altas, mientras que las concentraciones séricas de PTH suelen ser normales. En el túbulo renal, el descenso en el nú-

mero y función de estos receptores produce hipocalciuria, pero la capacidad de concentración urinaria se acerca a la normal.

Estudio del gen *MEN1* y del protooncogén *RET*

En los pacientes diagnosticados de hiperparatiroidismo primario y con riesgo de desarrollar neoplasia endocrina múltiple debe explorarse la existencia de hipertensión arterial, de feocromocitoma y de carcinoma medular de tiroides y efectuar estudio genético mutacional del gen *MEN*. El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (*MEN-1*) está causado por mutaciones en el gen *MEN1* y es una endocrinopatía que se caracteriza por la hiperplasia de las células paratiroides y tumores de la hipófisis anterior (no funcionantes o secretores de prolactina, hormona de crecimiento o ACTH) y de las células insulares pancreáticas. El síndrome

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la hipercalcemia



MEN-IIA está determinado por mutaciones en el protooncogén RET y comprende el carcinoma medular de tiroides, el feocromocitoma y, ocasionalmente, el hiperparatiroidismo. Cada uno de estos síndromes MEN se hereda con carácter autosómico dominante.

Algoritmo diagnóstico (figura 2)

1. En la evaluación del paciente con hipercalcemia, la herramienta diagnóstica más importante es la determinación de la concentración plasmática de PTH. Los niveles disminuidos de PTH sugieren la posibilidad de intoxicación por vitamina D, la existencia de patología tumoral o de otras enfermedades como la sarcoidosis. El diagnóstico diferencial no es usualmente difícil y se basa en la anamnesis, en el examen clínico y en determinaciones específicas de laboratorio.
2. El diagnóstico del hiperparatiroidismo primario se confirma por la existencia de niveles muy elevados de PTH y de hipercalcemia, que es un factor de riesgo para la formación de litiasis renal. La combinación de hipercalcemia y de concentraciones plasmáticas de PTH elevadas en presencia de hipo- o normocalciuria orienta el diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna.

Tratamiento

La urgencia de decidir el inicio del tratamiento en el paciente con hipercalcemia va a depender de la intensidad de la elevación de la calcemia, de la presencia de sintomatología clínica (signos de afectación cardíaca, gastrointestinal o del sistema nervioso central) y de la causa subyacente. Cuando la hipercalcemia es

moderada y el paciente se encuentra asintomático, se puede diferir el inicio del tratamiento hasta que se haya establecido el diagnóstico etiológico. Sin embargo, la presencia de concentraciones plasmáticas de calcio superiores a 14 mg/dl representan una seria amenaza para la vida del paciente, por lo que el tratamiento médico debe iniciarse sin demora, aun en ausencia de diagnóstico definitivo.

Primer escalón

Debido a que los pacientes con hipercalcemia presentan de forma invariable depleción del volumen extracelular debido a la anorexia y la poliuria mantenida, la primera medida a adoptar debe estar dirigida a conseguir la rehidratación del paciente, preferentemente con suero salino isotónico al 0,9% con un volumen de aporte que prácticamente doble las necesidades basales de líquidos del paciente (3000 ml/m²) durante las primeras 24-48 horas. Esta medida inicial tiene como objeto restaurar el volumen vascular, incrementar la filtración glomerular renal y conseguir la dilución del calcio plasmático. Conseguida la expansión inicial del volumen vascular es preciso iniciar la administración de diuréticos de asa como la furosemida en dosis de 1-2 mg/kg/dosis cada 4-6 horas, con objeto de no solo promover la eliminación urinaria de sodio y de calcio, sino para prevenir la sobrecarga hídrica. Se debe prestar especial atención a la posibilidad de que se produzcan desequilibrios electrolíticos, por lo que es preciso monitorizar periódicamente las concentraciones plasmáticas de Na⁺, K⁺, Cl⁻ y Mg⁺⁺ y plantear sus oportunas correcciones. En general, la reducción de la calcemia en respuesta a este tratamiento es modesta (puede oscilar entre 0,5 y 2 mg/dl), por lo que, en general, es preciso recurrir a otras medidas terapéuticas.

Segundo escalón

Administración de agentes con capacidad para bloquear de forma efectiva la reabsorción del calcio depositado en el tejido óseo, como la calcitonina en dosis de 4-8 UI/kg cada 6-12 horas por vía SC o IM, o los corticoides (metilprednisolona IV en dosis de 2 mg/kg/día) o mediante una combinación de ambos. El efecto hipocalcémico de la calcitonina puede ser transitorio por el desarrollo de taquifilaxia y desaparece al cabo de unos días, aunque sus efectos se pueden prolongar si se administra simultáneamente con corticoides. Entre los efectos secundarios que se derivan del uso de la calcitonina se citan náuseas, sensación de malestar y erupciones cutáneas. Junto con estas medidas, debe restringirse el aporte dietético de calcio y de vitamina D. El empleo de corticoides es de especial interés cuando el mecanismo de producción de la hipercalcemia se debe al aumento de la síntesis de vitamina D (activación de macrófagos) como en la sarcoidosis y en la necrosis del tejido celular subcutáneo.

Tercer escalón

Aunque en términos generales estas medidas suelen ser eficaces y suficientes para controlar la hipercalcemia, cuando se estime que la respuesta no ha sido la adecuada se puede plantear la administración de bifosfonatos como el pamidronato (dosis única IV de 0,5 a 1,0 mg/kg en infusión continua de 4-6 horas) o el etidronato (7,5 mg/kg/día). Existen otras posibilidades terapéuticas en las que se tiene menor experiencia: administración de sales de fosfato por vía IV en dosis de 5-10 mg/kg cada seis horas, de mitramicina (25 µg/kg IV) o finalmente de ketoconazol (disminuye las con-

centraciones plasmáticas de calcitriol) en dosis de 3-9 mg/kg/día en tres tomas.

Cuarto escalón

En situaciones de especial gravedad, con insuficiencia renal o cardiaca o en caso de que el tratamiento no reduzca la calcemia por debajo de 14 mg/dl, se puede recurrir a la hemodiálisis o diálisis peritoneal con dializados exentos de calcio. Esta maniobra puede determinar inestabilidad hemodinámica y cardiovascular, por lo que se debe efectuar bajo monitorización continua en un área de cuidados intensivos.

Tratamiento quirúrgico

En el hiperparatiroidismo primario está indicada la práctica de una paratiroidectomía subtotal o total con autotransplante heterotópico. Debe tenerse en cuenta que pueden existir glándulas paratiroideas en situación ectópica (timo o mediastino), y que su número puede ser superior a cuatro elementos en un pequeño porcentaje de casos. En el postoperatorio inmediato, cerca del 30-40% de los pacientes puede presentar hipocalcemia postquirúrgica que en general es transitoria y que puede atribuirse a la atrición tisular que determina el propio acto quirúrgico o a la existencia de un escaso tejido residual funcional, siendo preciso administrar gluconato cálcico por vía endovenosa (1000 mg/m²/día en perfusión continua) y efectuar controles seriados de calcemia. Si esta se prolonga por el depósito acelerado de calcio y fósforo en un tejido óseo muy desmineralizado (síndrome del hueso hambriento [*hungry bone*]), puede ser preciso el tratamiento sustitutivo crónico con calcio y vitamina D (véase tratamiento

del hipoparatiroidismo). En los niños con adenomas paratiroides debe practicarse la resección quirúrgica de la glándula afecta. Debido a que la diferenciación visual operatoria

de las glándulas paratiroides normales o patológicas puede ser muy difícil, se recomienda la práctica de biopsia intraoperatoria de todas las glándulas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Hochberg Z, Tiosano Z. Disorders of mineral metabolism. En: Pescovitz O, Eugster E (eds.). *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, manifestations and management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 614-40.
- Kruse K. Vitamin D and parathyroid. En: Ranke MB (ed.). *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*, 3rd ed. Basel: Karger; 2003. p. 241-58.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122:398-417.
- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359:391-403.
- Singh J, Moghal N, Pearce SH, Cheetham T. The investigation of hypocalcaemia and rickets. *Arch Dis Child*. 2003;88:403-7.
- Xu W. Hypercalcemic disorders. En: Moshang TH (ed.). *Pediatric Endocrinology. The requisites in pediatrics*. Mosby; 2005. p. 227-39.
- Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo. En: Pombo M (ed.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2009. p. 445-57.