



CAPÍTULO  
28

# TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO

---

*SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA*

---

*José Antonio Bermúdez de la Vega*

*Emilio Borrajo Guadarrama*

**Coordinación del Capítulo:** *Francisco Rivas Crespo*



## TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO

El 99% del calcio corporal está en el hueso. Del exíguo resto dependen las dispares funciones intracelulares (transmisión de señales y numerosas reacciones enzimáticas) y extracelulares (coagulación, secreción endocrina, conducción nerviosa, contractibilidad muscular) del calcio. El calcio plasmático consta de tres fracciones: el 46% es iónico, el 14% se une a aniones y el 40% está unido a proteínas (a albúmina en su 90%). Solo las dos primeras son difundibles y tiene función biológica directa. Por ello es preferible medir la calcemia iónica ( $\text{Ca}^{2+}$ ) a la total. Si no se dispone de ella, hay que tener en cuenta los factores que influyen al calcio sérico. Las variaciones del pH sanguíneo modifican la unión calcio-albúmina: cada décima que baja el pH lo hace 0,2 mg/dL la unión proteica (aumentando el  $\text{Ca}^{2+}$ ) y viceversa. Es decir, con calcemia normal, un individuo acidótico estará hipercalcémico mientras que uno alcalótico puede entrar en tetania hipocalcémica. Por otra parte, la calcemia total varía paralelamente 0.8 mg/dL por cada 1 g/dL que suba o baje la albuminemia. La siguiente fórmula intenta corregir estas variaciones:

$$\text{Calcio corriente} = \text{Calcio medido} + 0,8 * (4 - \text{albuminemia}).$$

El metabolismo cálcico mantiene su equilibrio dinámico entre la absorción intestinal, el nivel sanguíneo y en otros espacios y su excreción digestiva (mayoritaria) y renal. Parathormona (PTH), vitamina D (VD) y en menor grado calcitonina, regulan este equilibrio actuando sobre sus dianas: intestino, hueso y túbulo renal. Citoquinas, prostaglandinas y glucocorticoides liberan calcio óseo a otros espacios. La reabsorción tubular (el 65% proximal, junto con el sodio) juega un importante papel en este equilibrio. El 35% depende de la acción hormonal y el 65% de la calcemia: no hay calciuria si es menor de 7 mg/dL y aumenta sobre todo a partir de los 12. La alcalosis metabólica aumenta la reabsorción tubular (1).

El receptor sensible al calcio (CaSR) paratiroideo es un "calcioestato" que ajusta el 50% de la secreción máxima de PTH a la calcemia normal: 9,3 mg/dL de calcio (4,3 mg/dL de  $\text{Ca}^{2+}$ ). Cuando baja la calcemia, la PTH sube. Al llegar a 7.5 mg/dL se alcanza el valor máximo, algo más de 80 pg/mL y no subirá más aunque la hipocalcemia sea más grave. Al subir la calcemia, la PTH baja; al llegar a 11.5 mg/dL estará casi suprimida(2,3). Fuera de estos límites, la calcemia no depende de la PTH, sino del intercambio espacio extracelular hueso. También liberan PTH la hiperfosforemia, el magnesio y la acción adrenérgica, inhibiéndola la VD.

La PTH eleva la calcemia al promover la osteolisis (bomba de calcio y actividad osteoclástica), la reabsorción tubular de calcio en el asa de Henle y túbulo distal (inhibe la del fosfato, sodio, agua y bicarbonato) e inducir la hidroxilación 1 de la VD (1,2). La 1,25 VD o calcitriol, que también eleva la calcemia (estimula la absorción intestinal y la reabsorción túbulo distal) y la mineralización ósea, resulta inhibida por fosfatos y glucocorticoides. La calcitonina tiene el efecto contrario: frena la actividad osteoclástica y osteolítica y aumenta la calciuria.

La calcemia normal oscila entre 8.7 y 10.8 mg/dL (2.18-2.7 mmol/L) y la iónica entre 4.4 y 5.4 mg/dL (1.1- 1.35 mmol/L), debiendo ajustar estas referencias a las distintas edades

y a las del laboratorio propio. Para diagnosticar los trastornos de la calcemia debe determinarse también fosforemia, magnesemia, las tasas plasmáticas de PTH, 25(OH)VD y 1,25(OH)VD y la calciuria. Para comprobar la acción de la PTH sobre el riñón, se mide la reabsorción tubular de fosfato [ $RTP=100(1-(P_u \cdot Cr_s)/(P_s \cdot Cr_u))$ ], normalmente del 85 - 95%. El test de Ellsworth-Howard y la dosificación de la proteína Gs eritrocitaria diferencian los defectos de acción de PTH.

## Hipercalcemia

### Concepto.

Hipercalcemia es la tasa de 5,6 mg/dL (1,4 mmol/L) o más de  $Ca^{2+}$  plasmático. La referencia a la fracción iónica evita el riesgo de confusión con pseudohipercalcemias por variaciones de la albuminemia. Con 6 mg/dL (1,5 mmol/L) de  $Ca^{2+}$  ya pueden aparecer síntomas, predominantemente gastrointestinales y neurológicos. Desde 7-7,5 mg/dL (1,75-1,9 mmol/L) todos los casos tienen clínica. A los 8,5 mg/dL (2,13 mmol/L) precipita el fosfato cálcico en la sangre y tejidos, conduciendo al coma o parada cardíaca (1,2).

### Causas de hipercalcemia.

La etiología de la hipercalcemia en niños depende de la edad, imponiéndose su ordenamiento etario (1).

#### I. neonatos y lactantes:

Es un trastorno infrecuente a esta edad que puede descubrirse casualmente, o al estudiar su clínica inespecífica (letargia/irritabilidad, anorexia, estreñimiento, fallo de medro) y, raramente, en un estudio de riesgo familiar.

- **Causas alimentarias:** La alimentación parenteral mal formulada y la del prematuro con leche materna, pueden causar *hipofosfatemia*. Ésta estimula la hidroxilación de la VD para aumentar la absorción entérica de fosfato; pero siendo insuficiente su aporte nutricional, se absorbe más calcio, elevándose la calcemia. Debido al desbalance fosfocálcico provocado no se produce depósito óseo, sino que además, se estimula la reabsorción, elevando aun más la calcemia (4). Esta es la causa más frecuente de hipercalcemia a esta edad, que también puede aparecer por exceso de calcio o de VD (más de 50  $\mu$ g/día) que causa hipercalcemia e hiperfosfatemia (1).

- **Causa materna:** El neonato puede sufrir una sobrecarga de calcio, si su madre es hipercalcémica. Esto puede deberse a hipervitaminosis A o D, administración prolongada de tiazidas (diurético ahorrador de calcio), tirotoxicosis o hiperparatiroidismo. El hipoparatiroidismo de la gestante, induce hipocalcemia prolongada en el feto e hiperfunción paratiroidea reactiva. La hipercalcemia de este hiperparatiroidismo secundario dura unos meses, durante los que el niño requiere tratamiento con glucocorticoides, calcitonina y furosemida (1).

- **La Hipercalcemia hipocalciúrica familiar** (HHF) se debe a una rara mutación dominante (3q2) que insensibiliza al CaSR. Por ello, la producción de PTH permanece alta y solo se normaliza cuando la calcemia se eleva (no más de 14 mg/dL). La mutación del CaSR renal mantiene la calciuria normal a pesar de la hipercalcemia. Es un cuadro frecuentemente

asintomático; pero de por vida, frente al que la exéresis glandular es inútil (3).

- En el **Hiperparatiroidismo primario neonatal**, una mutación homocigota inactivante del CaSR produce hiperplasia glandular ya en el feto. En los primeros días de vida aparece una severa hipercalcemia (hasta 20 mg/dL) con hipofosfatemia que compromete la vida con afectación general, vómitos y distrés respiratorio (por hipotonía y deformidad torácica). En el lactante, la desmineralización puede causar fracturas patológicas y deformidades óseas. Exige urgente rehidratación salina, furosemida y calcitonina y la exéresis de las glándulas hiperplásicas. (1,4).

- La **Hipercalcemia idiopática infantil** es heterogénea patogénicamente. Se manifiesta durante unos meses del primer año de vida con hipercalcemia, hiperfosforemia, fosfatasa alcalina baja o normal e hipercalciuria. Algunos niños tienen tasas elevadas de 1,25 VD (intoxicación o disregulación de su hidroxilación). Otros, con el mismo cuadro, tienen tasa normal de VD (hipersensibilidad a la VD). En otros se debe a la proteína relacionada con la PTH (PrPTH). Se restringirá rigurosamente el calcio (100 mg/día) y la VD, añadiendo, si es insuficiente, hidrocortisona o calcitonina. El *Síndrome de Williams* (deleción submicroscópica en 7q11.23) asocia deleción del gen de la elastina (estenosis aórtica supraaórtica) con retraso mental y del crecimiento (2/3 nacidos con retraso intrauterino), facies dismórfica ("cara de duende" en edad infantil) e hipercalcemia, también transitoria (que puede reaparecer en la pubertad) que tiene el patrón propio de hipersensibilidad o exceso de VD (4).

- La **Necrosis grasa subcutánea** (nódulos o placas violáceas en zonas de compresión adiposa durante el parto) supone la síntesis de 1,25 VD mediada por prostaglandina E o por producción macrofágica (1). Sufren hipercalcemia de intensidad y duración relacionada con la lesión: desde unos días hasta más de un año. Si el caso tiene entidad suficiente precisará apoyo sintomático (hidratación) y prednisona.

- El **Síndrome del pañal azul** es un trastorno recesivo del transporte intestinal del triptófano. Produce hipercalcemia (con fiebre e irritabilidad), hipercalciuria y nefrocalcinosis. La degradación del triptófano por las bacterias supone una producción excesiva de indoles e indicanuria, que por oxidación produce un color azul índigo (4).

- La **Hipofosfatasa severa** (también autosómica recesiva) produce grave hipomineralización y la muerte fetal si es extrema. Los casos menos graves tienen hipercalcemia leve/moderada, con fosforemia normal y un patrón óseo de raquitismo. El déficit afecta a todos los isoenzimas (renal, óseo, hepático, leucocitario) de la fosfatasa (4).

## II. Niño mayor:

- **Causas nutricionales** semejantes a las del neonato: nutrición parenteral total o dieta deficiente en fosfatos. También el exceso de VD (más de 500 µg/día) incluso aunque la tasa de 1,25 VD en sangre sea normal (1).

- **Fármacos:** La vitamina A en dosis altas (reabsorción ósea) prescrita para el acné, los diuréticos tiazídicos (al actuar sobre el túbulo distal), la teofilina (se tratará con propranolol) y el Síndrome de Burnett (síndrome de leche y alcalinos) por administración de carbonato cálcico para tratar la hiperfosforemia del fallo renal o incluso para la osteoporosis (2).

- **Hipercalcemia secundaria** a otras enfermedades, a cualquier edad: La *tirotoxicosis* (neonato de gestante hipertiroidea o adolescentes con enfermedad de Graves), *hipotiroidismo congénito* (causa desconocida), insuficiencia adrenal (escaso aclaramiento cálcico) y en la *insuficiencia renal* (por hiperparatiroidismo secundario a la hiperfosfatemia o por tratamiento con calcitriol). *Enfermedades granulomatosas*, tuberculosis incluida, pueden causar hipercalcemia por la 1,25 VD de los macrófagos (cuya 1 hidroxilasa es autónoma) estimulados, vía interferón, por los T linfocitos. Responde bien al tratamiento con 1,5-2 mg/kg/día de prednisona (1).

- **La condrodisplasia metafisaria de Jansen** se debe a una mutación inactivante del receptor de la PTH que afecta la osificación endocondral, produciendo talla baja con piernas cortas y curvadas, patentes a los pocos años de edad. El neonato tiene fenotipo normal pero hay signos óseos metafisarios de hiperparatiroidismo, llegando a desarrollar osteítis fibrosa. Tienen calcemia entre 13 y 15 mg/dL, hipofosfatemia y 1,25 VD y fosfatasa alcalina elevadas.

- **La inmovilización prolongada** origina osteoporosis con hipercalcemia, hipertensión, hipercalciuria y hasta nefrocalcinosis. Una hipercalcemia importante puede ser responsable de encefalopatía.

- **La hipercalcemia de las enfermedades malignas** es menos frecuente en niños que en adultos. Puede deberse a la producción de PrPTH (como en la leucemia), a reabsorción ósea mediada por citoquinas (como en los tumores y metástasis óseas o el linfoma de Burkitt) o por la producción de 1,25 VD por los macrófagos en los linfomas hodkinianos o no hodkinianos. Se tratará si supera 14 mg/dL con rehidratación y prednisona(1).

- **El Hiperparatiroidismo Primario** (HPTP), pasada la edad neonatal, es muy raro antes de los 10 años. La mayoría son adenomas, aunque pueden descubrirse hiperplasias asintomáticas en un screening familiar por un caso guía. Los carcinomas son excepcionales. Produce alteración de la conducta y estreñimiento. Las formas de interés son:

a) **Hiperplasia Paratiroidea Autosómica Dominante con Hipercalciuria**. La hipercalciuria (5-6 mg/kg/día) provoca litiasis renal, nefrocalcinosis e insuficiencia renal y exige cirugía (paratiroidectomía total con autotrasplante).

b) **La Hipercalcemia Hipocalciurica Familiar (HHF)** puede encontrarse en su forma heterocigota en niños asintomáticos, al investigar la familia de un caso testigo. El cuadro es: hipercalcemia moderada persistente, PTH normal/alta y magnesemia elevada, con calciuria siempre normal.

c) La mayoría de los adultos con neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1 (Síndrome de Wermer) tienen HPTP; pero raramente los niños. Se debe a la mutación inactivante del gen tumor supresor MEN1. Como es autosómico dominante, si se identifica un caso se debe vigilar cuidadosamente a sus descendientes. El MEN 2 ó 2A (Síndrome de Sipple), debido a inactivación del protooncogen RET, también asocia HPTP aunque a edades senectas (3).

Además de la hipercalcemia, los pacientes con HPTP tienen hipercalcemia, fosfatemia baja, PTH íntegra (PTHi) elevada absoluta o relativamente y AMPc elevado. Además tienen

pérdida tubular de bicarbonato (acidosis hiperclorémica), frente a la alcalosis habitual de otras hipercalcemias (1). Hipercalciuria inconstante (salvo la HHF). La reabsorción tubular de fosfatos es baja (70 % o menos). Aminoaciduria, hidroxiprolinuria y fosfatasaemia alcalina elevadas por la afectación ósea. A diferencia de otras hipercalcemias, el HPTP no mejora al administrar 10 días de hidrocortisona oral (2mg/kg/día, tres dosis). La mayoría de los HPT secundarios no tienen hipercalcemia.

La radiología simple solo detecta casos evolucionados, con reabsorción subperióstica metafisaria de fémur y humero (50% de ellos). En casos muy avanzados, infrecuentes, la reabsorción subperióstica afecta a falanges, aparece la imagen de "sal y pimienta" en el cráneo y quistes óseos o tumores pardos. El 30% de los niños tiene imágenes de raquitismo. La densitometría detecta pérdida de hueso cortical (cuello femoral) en fases asintomáticas aún. La afectación vertebral, fundamentalmente trabecular, indica un estadio más avanzado.

## Diagnóstico:

La automatización en la analítica de rutina descubre a veces niños con hipercalcemia, aparentemente asintomáticos. La hipercalcemia leve es asintomática y no se diagnosticaría si no es por esta casualidad. Los síntomas de las formas moderadas son muy inespecíficos (**Tabla 1**) y pueden confundir al clínico poco avisado.

La etiología de la hipercalcemia se relaciona con la edad del paciente (**Figuras 1 y 2**). Siendo la PTH la responsable mayor del equilibrio calcémico, **en el diagnóstico de la hipercalcemia es esencial conocer la PTHi plasmática**. Todas las hipercalcemias por HPT tienen PTH elevada o normal, diferenciándose de las PTH-independientes (PTH suprimida). Este diagnóstico etiológico puede precisar, según la orientación clínica del caso, la determinación sanguínea de 1,25 VD, PrPTH, fosfato (elevado en el exceso de VD y tirotoxicosis y normal o bajo en el HPT y enfermedades malignas) y cloro (elevado en el HPT y bajo en otras hipercalcemias).

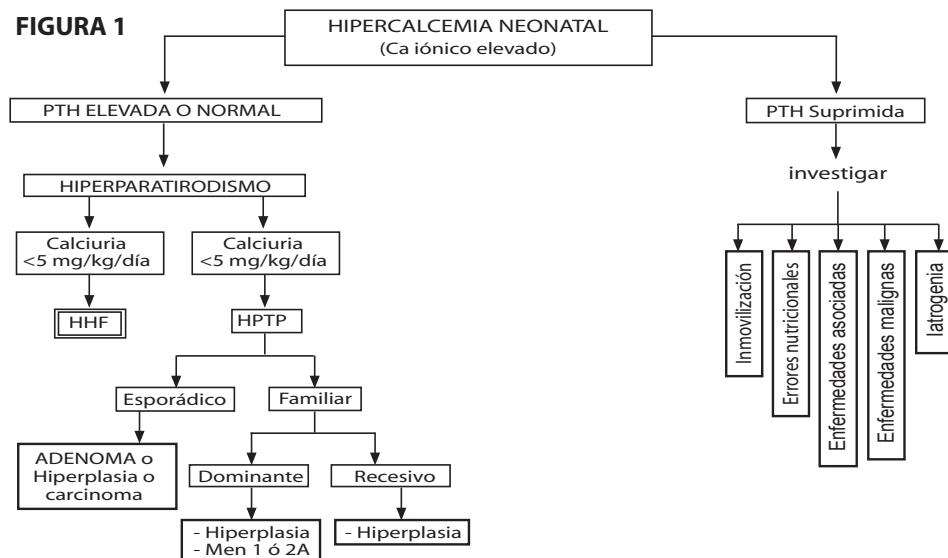
Tabla 1. CLÍNICA DE HIPERCALCEMIA.

SÍNTOMAS				SIGNOS EXPLORATORIOS
GASTROINTESTINALES	NEUROLÓGICOS	RENALES	OTROS	<u>NEUROLÓGICOS :</u>
Estreñimiento	Cambio de la conducta	Diabetes Insípida	Prurito	-Depresión sensorial. Confusión.
Calambres intestinales	Cefalea / desorientación	Litiasis renal	Calcificaciones	-Hiporreflexia / hipotonía muscular
Íleo paralítico	Alucinaciones	Insuficiencia renal	Dolor óseo	-Trastornos de la marcha
Anorexia	Marcha inestable		Conjuntivitis	<u>SIGNOS VITALES:</u>
Nauseas / vómitos	Irritabilidad			- Bradicardia
Dolor epigástrico	Depresión neurológica			- Posible hipertensión.

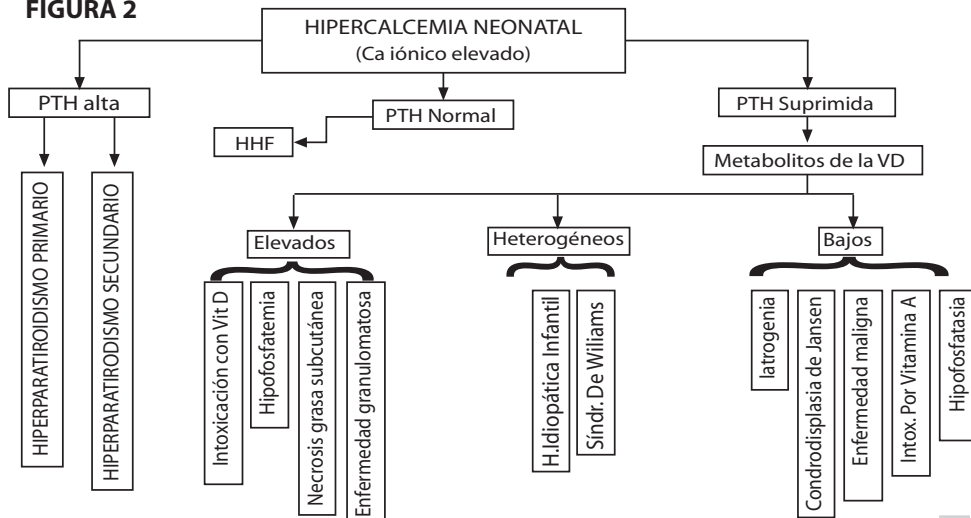
Los estudios de imagen no tienen utilidad en el diagnóstico de hipercalcemia; pero sí en la identificación y localización de la causa, cuando se ha diagnosticado HPTP. Los estudios de imagen no invasivos (ecografía, TAC, RNM o escintigrafía de sustracción talio-technecio o con sestamibi) tienen en conjunto solo el 60% de positivos ciertos, y 15% de

falsos positivos. Puesto que un cirujano experto halla la lesión en el 95% de las exploraciones quirúrgicas, su utilidad, antes de la primera intervención, es discutible(5). Sin embargo, es difícil diferenciar de visu hiperplasias moderadas o adenomas menores de 500 mgr de glándulas normales. También puede haber adenomas múltiples (el 10%, intratiroideos o mediastínicos) y coexistir adenoma e hiperplasia. Por último, el hallazgo de las cuatro paratiroides no descarta una quinta(3-5%) o ectopias. Por tanto, es posible que falle la exploración quirúrgica. En tal caso, se recurre a métodos invasivos: arteriografía selectiva de las arterias tiroideas o de la mamaria interna, biopsia intraoperatoria de todas las paratiroides o cateterización de las venas yugular interna y vertebral para medir la PTHi local (sensibilidad del 90-95%). No tenemos referencias extensas de sus resultados en edad pediátrica.

**FIGURA 1**



**FIGURA 2**





## Tratamiento:

La solución de los adenomas es la exéresis y la paratiroidectomía subtotal o total con autotransplante la de la hiperplasia (excepto HHF) (3). Hasta el 30% de los operados tiene hipocalcemia postquirúrgica, por traumatismo operatorio o por el escaso tejido residual. Es generalmente transitoria; pero se puede prolongar si la afectación ósea es grave (síndrome del hueso hambriento), siendo preciso el tratamiento con calcio y vitamina D.

El resto de las etiologías y los propios pacientes con HPTP antes de ser intervenidos, precisan tratamiento médico, para corregir la hipercalcemia y el trastorno subyacente, si es posible. Hay distintas vías de actuación (6):

### 1. Incrementar la eliminación urinaria de calcio:

- Forzar la diuresis (y el aclaramiento cálcico) corrigiendo la deplección de volumen y la natriuria con expansión de volumen. Se hará oral, con 2 litros/m<sup>2</sup>/día de líquidos y 2-3 gr. de cloruro sódico. Si no lo es, con venoclisis con suero salino en el doble de volumen de las necesidades basales. En niños cardiopatas se prevendrá la insuficiencia cardíaca por exceso hídrico. La furosemida, bloquea la reabsorción cálcica en el asa de Henle, con lo que aumenta más aun el aclaramiento cálcico. Está indicada siempre, complementando muy bien a la hidratación y minimizando sus riesgos. A las 24 h de administrar 1-4 mg/kg/día (hasta 20 mg) en fracciones cada 4 horas, la calcemia desciende cerca de 3 mg/dl. Se debe cuidar de la tendencia a la hipovolemia y a partir de las 10 h de suero + furosemida, se monitorizarán las pérdidas cada 4 horas, debiendo plantearse la sustitución de Mg, Cl, K, Na, con suero glucosado.

- La *calcitonina de salmón* (10 ui i.v. que pueden repetirse cada 4 horas o, mejor, 4-8 ui/kg/día s.c. en dosis cada 6-12 h) inhibe la reabsorción tubular cálcica, y desciende la calcemia 1-2 mg/dL en pocas horas. Suele tolerarse bien (vómitos en 10%) y no hay límite con la función renal, pero se recomienda probar su tolerancia con 1 ui intradérmica. El 20 % de los enfermos no responde.

- En situaciones especialmente graves, con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, calcemia superior a 17 mg/dL o si el tratamiento no reduce la calcemia por debajo de 14 mg/dL (riesgo de encefalopatía) se puede recurrir al aclaramiento extrarrenal: el dializado sin calcio es eficaz pero tiene importante efecto de rebote.

### 2. Disminución en la absorción cálcica.

Reduce la calcemia en días.

- Se restringe el aporte dietético de calcio y VD.
- Los corticoides (prednisolona: 1,5-2 mg/kg/día ó 3-4 mg/kg/día de hicrocortisona i.v.) reducen la producción de calcitriol (necrosis grasa, etc.). Si no es eficaz o es mal tolerado, se puede sustituir con ketoconazol o cloroquina.

- El fosfato inorgánico oral bloquea la absorción cálcica a largo plazo al formar fosfato calcico insoluble en el intestino. Además, aumenta su aposición ósea y frena la síntesis de VD. Se empieza con 0.5 gr/día, subiendo progresivamente según la tolerancia (diarrea) hasta 1 gr y evitando que la fosforemia supere los 4 mg/dL.

**3. La disminución de la reabsorción ósea** es un objetivo de tratamiento de fondo, a la vez que se plantea el tratamiento etiológico. Se dispone de varios agentes:

- La calcitonina inhibe la reabsorción osteoclástica; pero a largo plazo su efecto se desvanece (efecto "escape") por desensibilización osteoclástica (regulación a la baja de receptores), por lo que tiene menos utilidad.

- Los *inhibidores prostaglandínicos*, sobre todo si se precisan como antiinflamatorios, son útiles en los pacientes tumorales. En 3-5 días inhiben la hipercalcemia prostaglandin-dependiente.

- El efecto de la *mitramicina* (25mg/kg, i.v.; 15 en insuficiencia renal) perfundida iv en 3-6 h, es eficaz a las 24-48 horas y puede prolongarse desde días hasta más de un mes. Su administración prolongada (como la de los corticoides, que también frenan la reabsorción) conlleva unos riesgos tóxicos que aconsejan buscar otra alternativa, siempre que sea posible. La administración de varias dosis es, sin embargo, suficientemente segura y constituye un instrumento muy eficaz para combatir, en fases agudas, la hipercalcemia de procesos tumorales.

- Los bifosfonatos inhiben la acción osteoclástica, apreciándose el efecto a los 2-4 días y persistiendo prolongadamente. Son muy tolerables (excepto la buscada tendencia a la hipocalcemia), sin efectos indeseables incluso en niños. El *pamidronato* en perfusión salina de una sola dosis, durante 4-24 horas, que oscila entre 0,5 y 1 mg/kg, según la gravedad de la hipercalcemia, es el de elección (6,7). No se puede administrar en insuficientes renales, aunque es seguro y eficaz en dializados. El nuevo zolendronato parece más eficaz, a menor dosis y de efecto más duradero, pudiendo infundirse en tan solo 15 minutos (6).

- El *Nitrato de Galio* también reduce la reabsorción ósea y baja la calcemia, por lo que es eficaz en el HPTP; pero la experiencia con él es insuficiente.

**4. Acción quelante del  $Ca^{2+}$ :** El EDTA sódico o el fosfato intravenoso actúan inmediatamente; pero tienen riesgos tóxicos y han sido superados por la combinación de los recursos ya expuestos.

#### **Estrategia habitual:**

- Formas moderadas (11-12 mg/dL): se tratarán si producen hipercalcemia, por el riesgo de nefrocalcinosis. Con glucocorticoides para el exceso de VD. El fosfato oral, con buena hidratación, reduce la calcemia de 0,5 a 1 mg/dL.

- Formas sintomáticas (más de 12 mg/dL): Se hará expansión de volumen, añadiendo furosemida cuando haya empezado la diuresis. Se seguirá con calcitonina y pamidronato cada 2-3 semanas como tratamiento de fondo.

- Formas severas (18-20 mg/dL): Además de todo lo anterior, se considerará la hemodiálisis sin calcio.

## **HIPOCALCEMIA**

### **Concepto**

Es la concentración sérica de calcio iónico, menor de 4.6 mg/dL en niños y adolescentes, menor de 4.0 mg/dL en recién nacidos a término y de 5.2 mg/dL en pretérminos, ajustando estos valores para el tipo de electrodo de lectura del ión calcio usado en el análisis.

## Causas de hipocalcemia

La **Tabla 2** ordena las distintas formas etiológicas en relación a las edades pediátricas (8).

---

### TABLA 2. HIPOCALCEMIA. ETIOLOGIA

#### 1. Hipocalcemia neonatal

a. Hipocalcemia neonatal transitoria

- Precoz

- Tardía

b. Hipoparatiroidismo neonatal permanente

#### 2. Hipocalcemia después del período neonatal

2.1. Trastornos relacionados con las glándulas paratiroides

a. Hipoparatiroidismo

Autoinmune

Familiar

Idiopático

Secundario

b. Pseudohipoparatiroidismo

Tipo I

Tipo II

2.2. Trastornos relacionados con la vitamina D. Raquitismo calciopénico

a. Déficit de vitamina D

b. Malabsorción de vitamina D

c. Alteraciones del metabolismo de la vitamina D

d. Resistencia periférica a la vitamina D

e. Deficiencia de calcio

2.3. Otras causas

a. Enfermedades graves

b. Fármacos

---

### 1. Hipocalcemia neonatal

**a. Hipocalcemia neonatal transitoria.** Es la hipocalcemia más frecuente en niños.

Se reconocen dos formas:

- *Hipocalcemia neonatal precoz.* Se presenta en las primeras 24-72 horas de vida, asociada a factores de riesgo: prematuridad, asfixia perinatal, toxemia y diabetes mellitus maternas. Se trata de un descenso de la calcemia más allá de los límites fisiológicos en el 1º y 2º día de vida, relacionada con la privación súbita del aporte materno abundante de calcio y fósforo. Además puede existir una resistencia periférica transitoria a la PTH.

- *Hipocalcemia neonatal tardía.* Es más frecuente en neonatos a término. Se presenta al término de la primera semana de vida o incluso más tarde y desaparece habitualmente antes del mes de vida. Se debe generalmente al exceso de fosfatos (fórmulas lácteas, leche de vaca) e hiperfosforemia en el neonato, por su inmadurez en la excreción tubular de fosfato y el hipoparatiroidismo transitorio, también por inmadurez, que aparece entre las semanas 1 y 8 de edad. También puede deberse a hipercalcemia materna por adenoma de paratiroides. El hipoparatiroidismo materno suele ser asintomático.

**b. Hipoparatiroidismo neonatal permanente.** Es el resultado de un desarrollo tiroideo defectuoso (aplasia o hipoplasia congénita de paratiroides). El síndrome de Di George se debe a defectos en el desarrollo faríngeo-branquial. Su gravedad clínica se correlaciona con el sustrato nosológico: aplasia o hipoplasia paratiroidea, cardiopatía congénita, predominantemente del tracto de salida, aplasia o hipoplasia tímica y dismorfia facial (micrognatia, hipertelorismo, filtrum corto, fisura labial y/o palatina, orejas malformadas y de implantación baja). Suele ser esporádico pero hay casos de transmisión hereditaria (autosómica dominante y recesiva).

El síndrome CATCH 22 (deleción 22q11) incluye defectos cardiacos, anomalías faciales, hipoplasia de timo, fisura palatina e hipoparatiroidismo, pudiendo expresarse en fenotipos muy variables: síndrome de Di George, velocardiofacial, síndrome de anomalía facial y conotruncal (CAFS) o hipoparatiroidismo aislado.

Diversos síndromes genéticos pueden asociarse a hipoparatiroidismo congénito. Algunos como el de Zellweger, Vater o CHARGE pueden representar formas incompletas de síndrome de Di George. El hipoparatiroidismo congénito también se ha relacionado con el síndrome de Silver-Russel y el de Kenny-Caffey (9).

## **2. Hipocalcemia después del período neonatal**

Las causas más frecuentes son la deficiencia de PTH y de vitamina D o resistencia periférica a las mismas.

### **2.1. Trastornos relacionados con las glándulas paratiroides (10)**

#### **a. Hipoparatiroidismo:**

- El Hipoparatiroidismo autoinmune es la forma más frecuente después del período neonatal. Suele heredarse como rasgo autosómico recesivo asociándose a otras alteraciones autoinmunes. La enfermedad poliglandular autoinmune tipo I, o poliendocrinopatía autoinmune candidiasis displasia ectodérmica (APECED) asocia hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal primaria, hipogonadismo primario, diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa, candidiasis mucocutánea crónica, displasia ectodérmica (alopecia, vitíligo, hipoplasia del esmalte dental, distrofia ungueal, queratopatía) y hepatitis crónica activa. Suele iniciarse entre los 2 y 10 años de edad, aunque parte de la clínica puede tardar varias décadas. El gen mutado es el AIRE, gen para la regulación autoinmune (21q22.3).

- El Hipoparatiroidismo familiar aislado es muy infrecuente. Suele heredarse con carácter autosómico dominante. Puede manifestarse desde el lactante al de adulto joven. Se debe a una mutación en el gen del CaSR.

- Hipoparatiroidismo idiopático

- Hipoparatiroidismo secundario a la extirpación quirúrgica, radiación y menos a enfermedades infiltrativas (hemosiderosis, enfermedad de Wilson, amiloidosis, metástasis tumoral) paratiroides. La hipomagnesemia intensa puede provocar un hipoparatiroidismo funcional y resistencia periférica a la PTH.

#### **b. Pseudohipoparatiroidismo.**

Es un grupo heterogéneo de defectos en los receptores de membrana de la PTH, particularmente en el túbulo proximal renal, que suponen resistencia periférica a la PTH.

Reactivamente se elevan los niveles plasmáticos de esta hormona. Las glándulas paratiroides son normales o hiperplásicas.

Se diferencian distintas entidades, según la localización del defecto respecto a la generación de AMPc (prueba de Ellsworth-Howard modificada).

- *Pseudohipoparatiroidismo tipo I.* El defecto es proximal a la producción de AMPc: la PTH no provoca respuesta plasmática ni urinaria de AMPc, ni fosfaturia (a diferencia de lo que ocurre en el hipoparatiroidismo). La mayoría de los pacientes tienen la Osteodistrofia Hereditaria de Albright (OHA), caracterizada por talla baja, braquimetacarpianos (especialmente del cuarto) y braquimetatarsianos, facies redondeada, cuello corto y obesidad.

- El **tipo Ia** se debe a una mutación del gen GNAS inactivante de la proteína Gs que dificulta la transmisión de la señal celular de PTH y otras hormonas proteicas, suponiendo la resistencia a éstas. Se hereda de forma autosómica dominante y la clínica va poniéndose de manifiesto en la primera infancia.

- En el **tipo Ib** los hallazgos de laboratorio son los mismos que en el tipo Ia aunque la actividad de la proteína de unión Gs es normal. La mayoría de los pacientes no tienen OHA ni resistencia a otras hormonas.

- En el Pseudohipoparatiroidismo tipo II el defecto es distal a la producción de AMPc, por lo que la infusión de PTH provoca respuesta plasmática y urinaria de AMPc pero no fosfaturia. El fenotipo suele ser normal.

## **2.2. Trastornos relacionados con la vitamina D. Raquitismo calciopénico.**

La hipocalcemia secundaria al déficit de vitamina D o la resistencia a sus efectos biológicos se diferencia claramente de la asociada a hipoparatiroidismo por la clínica y los datos analíticos. El déficit o resistencia a la vitamina D impide la absorción intestinal de calcio y aumenta el aclaramiento renal de fosfato e hiperfosfatemia, con hiperparatiroidismo secundario compensatorio. Puede deberse a:

- a) *Déficit de vitamina D*, por insuficiente exposición al sol, suplementación insuficiente con vitamina D al lactante o por ambas circunstancias.

- b) *Malabsorción de vitamina D* que se produce, como con otras vitaminas liposolubles, en cualquier caso de esteatorrea: enfermedad celiaca, fibrosis quística, cirrosis biliar, insuficiencia pancreática, pancreatitis crónica o síndrome de intestino corto. También lo puede producir la colestiramina o el abuso de laxantes.

- c) *Alteraciones en el metabolismo de la vitamina D.* La administración de *anticonvulsivantes*, como el fenobarbital (inductor enzimático microsomal que reduce la VD disponible) o la fenitoína (que reduce la disponibilidad de calcio intestinal y óseo) tanto en la gestante como en el lactante, producen déficit de VD e hipocalcemia. La destrucción parenquimatosa de la *cirrosis hepática* reduce la 25 hidroxilación, suponiendo también déficit de VD con hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario. Un efecto paralelo tiene la *insuficiencia renal crónica*, que reduce la 1 $\alpha$  hidroxilación del 25(OH)VD y por tanto, la producción de calcitriol. La hipocalcemia consecuente se agrava por la hiperfosfatemia. La reducción de la globulina transportadora de VD del síndrome nefrótico aumenta su aclaramiento, lo que conduce a déficit de VD. El raquitismo vitamina D resistente tipo I es

una rara enfermedad autosómica recesiva por defecto selectivo de 1alfa-hidroxilasa.

d) *Resistencia periférica a la vitamina D.* El *raquitismo vitamina D resistente tipo II* o raquitismo resistente al calcitriol es un defecto autosómico recesivo del gen del receptor de la vitamina D (12q12-14). La resistencia al calcitriol eleva su tasa en sangre (es el único raquitismo con esta característica). La clínica raquítica, asociada frecuentemente a alopecia y otras anomalías ectodérmicas, se hace patente en los dos primeros años de vida.

e) *Deficiencia de calcio.* Puede ser un déficit nutricional, como el que se presenta en la malnutrición grave o por la exclusión selectiva de calcio dietético (ausencia de productos lácteos o su desplazamiento nutricional por refrescos de cola en adolescentes) o su quelación. La hipercalcemia de tubulopatías de tipo Síndrome de Fanconi (enfermedad de Wilson, síndrome óculo-cerebro-renal de Lowe, tirosinemia, glucogenosis hepatorenal o cistinosis) producen hipocalcemia que se agrava por la acidosis tubular renal.

### 2.3. Otras causas

- Secundaria a otras enfermedades. La *hiperfosfatemia* del síndrome de lisis tumoral, la rabdomiolisis o la insuficiencia renal crónica, favorece el depósito del complejo calcio/fósforo en los tejidos blandos, con efecto de secuestro e hipocalcemia. El *citrato*, necesario como anticoagulante en la sangre de transfusión, es quelante cálcico, peligroso sobre todo en politrasfundidos. En la *pancreatitis* aguda puede producirse saponificación del calcio por los ácidos grasos libres. La septicemia puede cursar con hipocalcemia de origen multifactorial.

- **Fármacos.** Se puede provocar hipocalcemia al administrar *fármacos hipocalcemiantes* (bifosfonatos, calcitonina, mitramicina). También pueden tener este efecto antineoplásicos como doxorrubicina, arabinósido de citosina o cisplatino, directamente o a través de una hipomagnesemia.

## Diagnóstico

La *anamnesis* dirigida de un *neonato* con hipocalcemia debe recoger enfermedades maternas, circunstancias del parto, edad gestacional y peso al nacimiento, enfermedades intercurrentes y aporte de fosfatos. Durante la lactancia interesa conocer la alimentación materna e infantil y la exposición a la luz solar. En el niño mayor y adolescente deben investigarse, en él y en su familia, enfermedades autoinmunes y otras asociadas, o el antecedente de cirugía o radioterapia.

*Clínica.* Algunos recién nacidos pretérmino con hipocalcemia neonatal precoz están asintomáticos; otros tienen una clínica inespecífica de irritabilidad, fasciculaciones musculares, inquietud, pausas de apnea e incluso crisis convulsivas. Los niños con hipocalcemia neonatal tardía suelen presentar tetania o convulsiones.

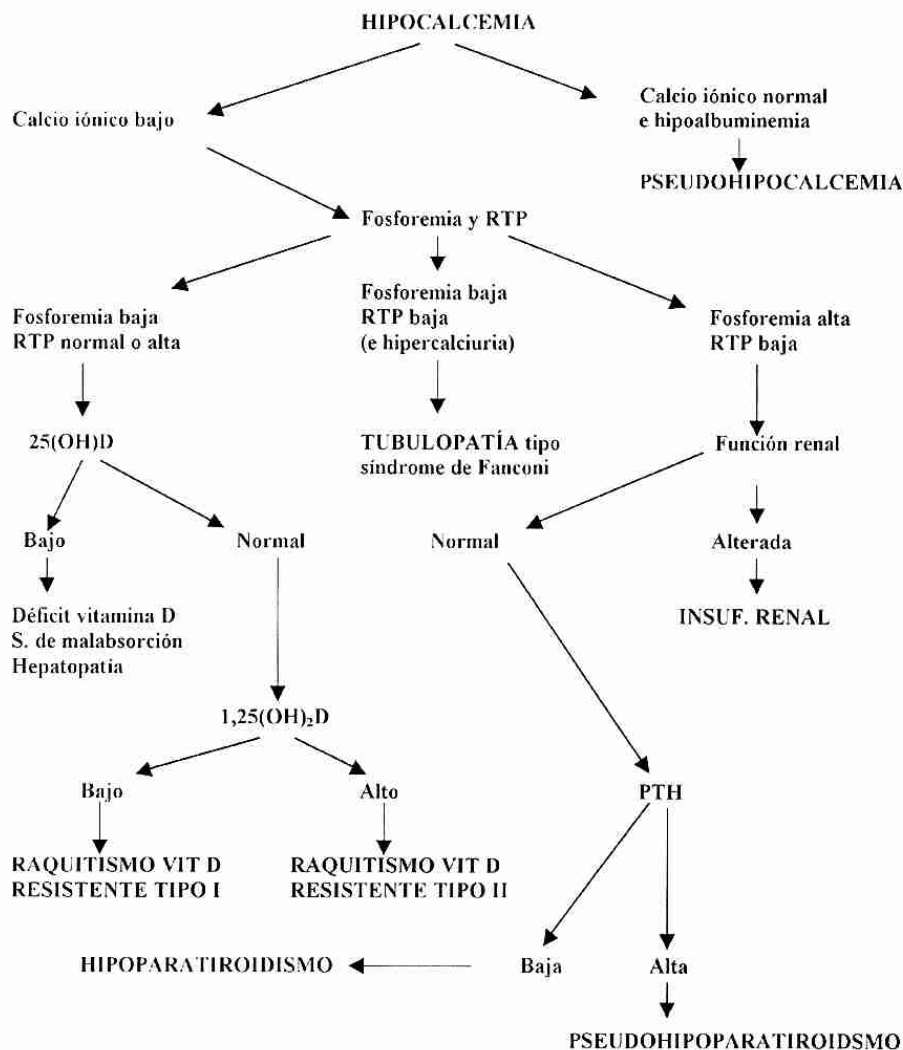
En la *niñez* y *adolescencia* la hipocalcemia es mucho menos frecuente. Suele ser asintomática y frecuentemente se detecta casualmente en un análisis solicitado por otra causa. Los síntomas se deben a un aumento de excitabilidad neuromuscular, relacionado con la magnitud y la velocidad de descenso del calcio iónico.

La clínica se inicia con parestesias periorales y en la yema de los dedos. Más adelante, aparecen hiperreflexia, calambres musculares y tetania latente (signos de Trousseau y

Chvostek) o espontánea (espasmos carpopedales, laringoespasma). La hiperexcitabilidad del sistema nervioso central se traduce en letargo, distimia depresiva, psicosis, hiperexcitabilidad y convulsiones, generalizadas o focales, sin pérdida de conciencia y con breve fase postictal. La afectación cardiovascular produce hipotensión, insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias.

La *hipocalcemia crónica* produce alteraciones ectodérmicas (sequedad de piel, aspereza del cabello, fragilidad de las uñas, hipoplasia dentaria y del esmalte), oculares (cataratas subcapsulares, papiledema) y, ocasionalmente, calcificación de los ganglios basales y signos extrapiramidales.

Figura 3. Algoritmo diagnóstico de hipocalcemia



El *examen físico* incluye la búsqueda de entidades como el síndrome de Di George o CATCH 22 o alteraciones ectodérmicas (alopecia, vitíligo, hipoplasia del esmalte, distrofia ungueal, queratopatía) asociadas a candidiasis mucocutánea: ambas sugieren hipoparatiroidismo. El fenotipo OHA es propio del pseudohipoparatiroidismo tipo I. Las deformidades raquílicas metafisarias de huesos largos y uniones costocondrales sugieren hipovitaminosis D. La alopecia asociada a hipocalcemia y raquitismo orienta hacia resistencia a la vitamina D.

*Datos complementarios.* El diagnóstico requiere la confirmación con calcemia iónica y el resto de las determinaciones básicas ya indicadas; otras se secuenciarán según un algoritmo como el de la Figura 3 (9).

## Tratamiento

El tratamiento de hipocalcemia *aguda grave* es urgente. Se administra gluconato cálcico al 10% por vía intravenosa lenta, diluido al medio en solución salina o dextrosa, a dosis de 1-2 ml/kg (9-18 mg/kg de calcio elemento) cada 6-8 horas y con la mejor técnica posible, pues la extravasación produce necrosis de partes blandas. Se hará bajo control electrocardiográfico por el riesgo de arritmias cardíacas.

El tratamiento de la hipocalcemia *crónica* producida por déficit y/o resistencia a PTH o vitamina D se basa en el aumento de la absorción intestinal de calcio. En los casos leves es suficiente con aportar suplementos de calcio oral: 0.5-1 g de calcio elemento al día (20 mg/kg/día), en forma de carbonato (el más habitual), gluconato o lactato cálcico, fraccionado en dosis administradas con las comidas para mejorar la absorción. La hipocalcemia intensa requiere administrar calcio con vitamina D. El calcitriol es el metabolito más rápido y potente. Su dosis de ataque es 0.25 mcg/día, pasando a 0.01-0.1 mcg/kg/día (máximo 2mcg/día), repartidas en dos dosis. El mantenimiento también se puede hacer con vitamina D2 (ergocalciferol): 0.1-0.5 mg/día en lactantes y niños pequeños y 1.25-2.0 mg/día en mayores (1 mg equivale a 40.000 UI). El ergocalciferol es más barato que el calcitriol y logra tasas sanguíneas más estables; pero en caso de toxicidad ésta tarda más en revertir.

En el pseudohipoparatiroidismo el tratamiento busca corregir la hipocalcemia y la hiperfosforemia, evitando la hipercalcemia e hipercalcúria. Se deben mantener valores de calcio sérico en el límite bajo de la normalidad (8-9 mg/dl). Durante el ajuste de las dosis de calcio y vitamina D hay que vigilar el calcio sérico una o dos veces por semana. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento hay que realizar determinaciones periódicas de calcio (sobre todo de calcio iónico) y fósforo séricos cada 4-6 semanas. El calcio en orina de 24 horas se controlará cada 3 meses. El tratamiento adecuado con vitamina D normaliza la calciuria, por lo que hace innecesario el suplemento cálcico. La corrección de la hipocalcemia suele normalizar la hiperfosforemia; en otro caso, se reducirán los alimentos ricos en fósforo: leche, huevos, pescado y queso. Si se produce hipercalcemia o calciuria mayor de 4 mg/kg/día se suspenderá el tratamiento con vitamina D, reinstaurándose a dosis 15-20 % más bajas tras normalizar la calcemia (8,11).



## OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una situación patológica heterogénea en su origen, caracterizada por escasa masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que supone mayor fragilidad y aumento del riesgo de fracturas. La OMS, en referencia a mujeres adultas, refiere osteoporosis si la densidad ósea (DO) es menor de  $-2.5$  desviaciones estándar (DE) para una mujer joven y osteopenia si está entre  $-1$  y  $-2,5$  DE. En niños, la distribución gaussiana del parámetro define como normales a los situados entre  $\pm 2DS$ . Por tanto es osteoporosis la DO inferior a  $-2DS$  y osteopenia la situada entre  $-1$  y  $-2 DS$  (12).

Durante el crecimiento el hueso se adapta estructural y morfológicamente a las fuerzas mecánicas que actúan sobre él: es la *modelación* ósea. El *remodelado* es el proceso de renovación continua del hueso combinando de forma secuencial lisis y renovación. Un millón de pequeños equipos de células (*unidad básica multicelular*) actúan en todo el esqueleto, renovando el espesor del hueso cortical a su través y el esponjoso a lo ancho de su gran superficie (por lo que la renovación en éste es más rápida). En un primer tiempo retiran el tapizado celular superficial, exponiendo hueso viejo o lesionado a la acción lítica de los osteoclastos (*reabsorción ósea*). Detrás de ellos, desde el fondo de la cavidad creada, los osteoblastos van dejando bajo sí mismos tejido osteoide (*formación*) que después se mineralizará a hueso nuevo. Alcanzada la superficie ósea, algunos se aplanan para reponer el tapizado, otros (50-70%) desaparecen por apoptosis (igual que los osteoclastos), mientras que otros han quedado atrapados en la matriz, como osteocitos, que quedan encargados de informar de las necesidades de remodelado del hueso. El frente de osteoclastos avanza  $10\mu\text{m}/\text{día}$  y tarda 120 días en completar su ciclo (13,14).

El fenotipo óseo (tamaño, densidad y características del ciclo), en cualquier momento de la vida, está determinado genéticamente al 70%. Destacan los genes BMND1(11q13.4) y BMND2 (1q21-q23) o "genes de la densidad ósea" y el COL1A1 (7q 22.1), codificador de la cadena  $\alpha 1$  del colágeno tipo I. Un polimorfismo de este gen da lugar al alelo "s" cuyos portadores tienen menor DO. Las vértebras de niñas prepúberes sanas con genotipo sS y ss son el 6.7% y 49.4% respectivamente menos densas que en niñas "SS"(no portadoras)(15). La expresión de los genes de los receptores de la vitamina D, estrógenos, PTH, calcitonina, de los factores de crecimiento TGF $\beta$ , TGF $\beta$ 1 e IGF-I, de la apoproteína E y de las interleukinas 4 y 6, también determinan el fenotipo óseo puesto que estas moléculas son responsables del equilibrio entre ambas fases de la remodelación(14). El 30% restante depende de la actividad física del niño y su buena nutrición (vitaminas C,D y K, calcio y fósforo) (13). Durante el crecimiento, el balance es favorable a la formación ósea, propiciando ganancia neta de hueso que, tras la pubertad, alcanzará el pico máximo de masa ósea. La osteoporosis se debe a una secuencia inadecuada en el remodelado óseo, con desventaja absoluta o relativa para la formación ósea.

### Clasificación:

La infrecuente osteoporosis pediátrica incluye trastornos óseos primarios, aunque la mayoría son secundarios (Tabla 3). Osteogénesis imperfecta (OI) y osteoporosis idiopática juvenil (OIJ) son de manifestación pediátrica; pero las que destacan casuísticamente son la

osteoporosis por inmovilización, la yatrogenia glucocorticoide y últimamente la debida a anorexia nervosa (12).

## Diagnóstico

El método de referencia actual para *medir la masa ósea* es la absorciometría de rayos X con doble foco (DXA), que mide la DO en gramos/cm<sup>2</sup> de hidroxapatita. Esta lectura bidimensional no refleja la realidad tridimensional de las vértebras lumbares o cuello femoral, por lo que debe ajustarse a la talla y peso (más que a la edad), puesto que tamaño óseo y estatura se correlacionan, o bien utilizarse un factor de conversión para el ajuste volumétrico de la medida. Hay referencias específicas para neonatos con distinta edad de gestación (16), generales pediátricas de niños españoles (17) y una opción on-line de la Universidad de Stanford para calificar automáticamente la DO en diversas etnias (<http://www-stat-class.stanford.edu/pediatric-bones/>). Tomografía axial computarizada cuantitativa y ultrasonidos miden la DO con base física distinta a la DXA, no permitiendo su comparación. De las indicaciones de la FDA para esta exploración en adultos (13) podemos extrapolar las de los niños: a) aplastamientos o fracturas vertebrales, propias de osteoporosis. b) nosologías causantes de osteoporosis (Tabla 3); c) tratamiento corticoide equivalente a 4,3 mg/m<sup>2</sup> o más de prednisona o de 3 meses o más. d) monitorización de un tratamiento contra la osteoporosis.

*Los marcadores bioquímicos* indican la actividad remodeladora ósea; pero no la cantidad de hueso. La excreción urinaria de hidroxiprolina, de piridinolina y deoxipiridinolina (más específica del colágeno I) y las del telopéptido amino terminal, todos ellos restos de colágeno (que es el 90% de la matriz ósea), son índice de reabsorción ósea. Fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina séricas (de síntesis osteoblástica) indican formación ósea. La pérdida de calcio óseo, especialmente alta en la inmovilización, eleva la calcemia y la calciuria (13).

La osteoporosis es asintomática hasta llegar a las fracturas, aplastamientos y deformidades óseas. Por tanto, el diagnóstico debe plantearse desde conocimiento o sospecha de las entidades causales. La heterogeneidad patogénica y evolutiva requiere tratarlas por separado.

*La Osteogénesis imperfecta (OI)* se debe a una mutación en el gen COL1A1 (17q21.31-q22). Produce en 1/20000 neonatos, múltiples fracturas con deformidades óseas, osteoporosis (excesiva reabsorción endosteal) y baja talla, proporcional a la intensidad de la osteoporosis. Hay cuatro tipos genéticos; pero su gravedad varía ampliamente entre personas, aun con el mismo tipo genético y en la misma familia. La genética (imposible hoy) molecular posibilitaría el consejo genético. Los tipos II (el más grave y mortal) y III tienen fracturas prenatales, siendo identificables por una ecografía en el 2º trimestre de gestación. El tipo IV que, como los anteriores se debe a un colágeno estructuralmente anómalo, asocia hipoprecimiento y fracturas con deformidades óseas desde la edad prepuberal. El tipo I tiene colágeno normal aunque insuficiente (alelo $\alpha$ 1 nulo). Es el más común y menos grave: fracturas, la mayoría prepuberales, sin deformidades, con talla normal, hipotonía muscular y escleras azules. Es el que menos inmovilizaciones requiere y, por tanto, menos afecto de

las complicaciones renales (litiasis, calcinosis) por la hipercalcemia-hipercalciuria de los niños en reposo.

*La Osteoporosis Idiopática Juvenil (OIJ)* es aun más rara y de causa desconocida. Afecta a chicos de 8 a 14 años produciendo dolor de espalda, caderas, rodillas y pies, dificultando o impidiendo la marcha. En los 2 primeros años, el chico no crece y sufre fracturas patológicas en vértebras y metáfisis de huesos largos (sobre todo de carga), con moderada hipercalciuria. A veces, en las zonas de formación ósea aparece un típico hueso nuevo osteoporótico: la "porosis neo-ósea". La OIJ no tiene diagnóstico directo, por lo que la anamnesis investigará otras causas de osteoporosis. Después debe descartarse selectivamente una infiltración ósea neoplásica y se esmerará el diagnóstico diferencial con la OI (Tabla 4) (18). La OIJ se autolimita a unos 4 años; pero las fracturas y aplastamientos vertebrales y en menor grado otras deformidades óseas, son un riesgo en sí mismos que requieren atención específica.

**Tabla 4. Diagnóstico diferencial entre osteoporosis idiopática juvenil y osteogénesis imperfecta.**

	<b>Osteoporosis idiopática juvenil</b>	<b>Osteogénesis imperfecta</b>
Historia familiar	Negativa	Puede ser positiva (~ 75%)
Inicio	Prepuberal	Neonato o niño pequeño.
Duración	1-5 años	De por vida.
Clínica	Fracturas metafisarias	Algunos, escleras azul/gris/púrpura. Fracturas de huesos largos Hiperlaxitud ligamentosa Dentinogénesis imperfecta Posible sordera
Velocidad de crecimiento	Normal	Normal o disminuida
Balance cálcico	Puede ser negativo en fase aguda	Positivo
Radiología	Compresión vertebral Neo-hueso	Cortical estrecha. Huesos wormianos en el cráneo Costillas finas.
Tejido conectivo	----	La mayoría, anomalías en el colágeno

*La osteoporosis por glucocorticoides*, mayoritariamente yatrogénica dada la rareza del Cushing endógeno, se debe a la supresión de la osteoblastogénesis y la apoptosis de osteoblastos y osteocitos. Son fármacos frecuentemente insustituibles en enfermedades oncológicas, inflamatorias crónicas, asma bronquial o síndrome nefrótico, por lo que es una de las causas más frecuentes de osteoporosis. Las dosis relativamente elevadas y la prolongación del tratamiento, hace difícil evitar este problema, frente al que hay una muy dispar tolerancia individual. Se vigilará la aparición de osteoporosis con tratamientos de varias semanas y siempre que se supere la producción fisiológica de cortisol más de 3 meses (13,19).

En la *artritis reumatoide*, la osteoporosis es una expresión extraarticular de la enfermedad, a la que se suma la inmovilidad y el tratamiento corticoide. La malabsorción de vitamina D y calcio en los pacientes con enfermedad celiaca sin exclusión del gluten, reduce la DO. Inflamación y malabsorción se suman en la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (13).

La *inmovilización* aumenta la reabsorción (reclutamiento de osteoclastos) con pérdida de masa ósea y liberando calcio a la sangre (hipercalcemia) y orina (hipercalciuria). En pocos días el balance de calcio es negativo siendo máximo a las 5 semanas, perdiendo el 0,5% del calcio corporal por día. Una inmovilización de hasta 10 semanas es recuperable. A los 6-18 meses, se alcanzará el equilibrio metabólico del “hueso en reposo” pero la osteoporosis será ya un hecho, frecuentemente con nefrolitiasis y/o nefrocalcinosis. Esta osteoporosis avanza de pies a cabeza, afectando más al hueso de extremidades inferiores (con carga corporal), esponjoso (calcáneo) (19). La hipercalcemia suele ser responsables de anorexia y pérdida de peso, que agravará la osteoporosis.

La *anorexia nervosa* provoca la pérdida precoz de masa ósea (el 25% de la DO espinal). Se debe a déficit cálcico nutricional, hipercortisolismo y déficit esteroideo gonadal. La edad a la que aparece la anorexia –la pubertad- y su duración impiden que la mayoría de los pacientes alcance un adecuado pico máximo óseo. La recuperación del peso permite la función gonadal y la DO en una parte de los casos; otros tendrán DO insuficiente de por vida.

### **Prevención y Tratamiento:**

El ejercicio físico al aire libre y dieta adecuada para la edad son la base de un desarrollo óseo adecuado. La **Tabla 5** ofrece orientaciones certeras para prevenir la osteoporosis en niños, coincidiendo con lo propuesto por la mesa de expertos que hace suyo el NIH norteamericano (20) y con la sabia recomendación de la abuela a los niños: “*tómate tu leche y sal fuera a jugar*” (12).

Todo tratamiento debe basarse en una nutrición correcta y movilidad física adecuada al caso, puesto que las cargas mecánicas determinan el desarrollo óseo. Diversos fármacos están en fase preliminar, respecto al tratamiento en niños. Se están utilizando bifosfonatos crecientemente en los últimos años, una vez comprobada su escasa toxicidad pero aún no hay estudios aleatorizados, no se ha establecido si hay diferencias entre las distintas moléculas y las dosis infantiles referidas en distintas casuísticas son erráticas. La prometedora PTH 1-34 recombinante está finalizando su fase III en adultos (FDA) y tampoco hay aún experiencia en niños. Otros fármacos, como las estatinas, y combinaciones entre ellos, están en fase preliminar, sin experiencia terapéutica en niños.

#### **Tabla 5. Recomendaciones para la prevención de la osteoporosis en niños y adolescentes.**

1. Ingesta diaria de calcio de 800-1200 mg/día en niños y 1200-1500 en jóvenes, mejor con la dieta. En su defecto, con suplemento. Los vegetarianos tienen un riesgo considerable de déficit de calcio y proteico.
2. Desaconsejar el exceso de sodio, proteínas, fitatos y fibras, fósforo y bebidas carbónicas.
3. Desaconsejar el alcohol, la cafeína y el tabaco.
4. Aconsejar la exposición veraniega al sol. Si es insuficiente, suplementar con vitamina D.
5. Recomendar la actividad física (de resistencia y saltos); pero desaconsejar la exhaustiva como el sedentarismo.
6. Controlar el comienzo y desarrollo puberales.
7. Controlar el peso (el mantenimiento de menstruación requiere una proporción grasa corporal del 22%)
8. Identificar y tratar las afecciones y tener en cuenta los fármacos que interfieren la adquisición de masa ósea.

La diversidad en el origen, gravedad, pronóstico y complicaciones de la osteoporosis, obliga a un planteamiento específico en cada forma de osteoporosis infantil.

La **OI** hoy no tiene cura. En algunos casos las fracturas son tantas y el dolor y la invalidez tan grave, que debe considerarse cualquier tratamiento que los mejore. La buena nutrición y terapéutica física continua dirigida, con ortopedia selectiva si es preciso, reducen las fracturas y deformidades aumentando la movilidad. La deformidad de extremidades inferiores puede corregirse con el "rodding" o enclavamiento intramedular de huesos largos. Calcitonina, magnesio y fluoruro sódico son ineficaces. Los bifosfonatos (inhibidores de la reabsorción) sí parecen útiles y su uso prolongado, seguro. Sin confirmación aleatorizada aún, el pamidronato i.v. (empleado también para la hipercalcemia) a 6-8 mg/kg/año en varias fracciones (21) (0,5 mg/kg trimestral, dan el mismo resultado) aumenta el 40% la DO y reduce las fracturas, el dolor crónico (en sí mismo objetivo terapéutico) y la movilidad en niños con OI grave. La sustitución de los osteoblastos mutados mediante trasplante de médula ósea, ya aplicada en niños, es apenas incipiente. Otras terapéuticas genéticas, aún no son opción clínica.

En la **OIJ** la estrategia terapéutica es evitar el colapso vertebral, principalmente con terapéutica física y ortopedia (muletas y evitar cargas). Su rareza y remisión espontánea no ha permitido experiencias terapéuticas significativas. Parece que el calcitriol y los bifosfonatos positivizan el balance cálcico y reducen las fracturas(18,19). Esta indicación está actualmente en estudio en el NIH en un ensayo multicéntrico con alendronato abierto a la incorporación de pacientes (Dra. Rachel I Gafni: gafnir@cc1.nichd.nih.gov). En la evolución de estos pacientes se suma un componente de inmovilización o pérdida de peso, que supondrá un riesgo que sí debe tratarse.

En la **inmovilización** el paciente puede presentar un complejo cuadro de hipercalcemia-anorexia/pérdida de peso-osteoporosis-hipercalciuria y, eventualmente, calcinosis renal, todos ellos causalmente relacionados. El objetivo terapéutico común es invertir el balance negativo en la remodelación ósea. Su base es la terapéutica física con carga programada en los huesos: movilización pasiva (y si es posible activa) de miembros inferiores durante el reposo, cama basculante y bipedestación progresiva, llegado el caso. También se indica la estimulación funcional muscular eléctrica (19), todo ello a cargo de rehabilitadores. La eficacia del tratamiento de la hipercalcemia (ya referida) con pamidronato i.v. es innegable, mejorando también la anorexia y la osteoporosis.

En la **Anorexia** la dieta equilibrada no tiene efecto en sí, sino en la medida en que se recupere el peso, que es el objetivo terapéutico: la menstruación no se alcanza hasta que la paciente no tenga el 90% del peso ideal. El ejercicio físico solo está indicado si es moderado, debiendo evitarse el compulsivo (baile), por el balance energético negativo que conlleva. Se desconoce la eficacia del tratamiento sustitutivo (estrogénico o androgénico) que en todo caso sería complementario al de ganar peso. Obviamente, la ganancia de peso no se logra sin tratar el trasfondo básico del problema.

La FDA (19) recomienda en adultos con tratamiento de más de dos meses de corticoides, practicar una DXA y administrar alendronato, en caso de osteoporosis. No hay indicaciones paragonables en niños.

## **Bibliografía:**

1. Claudius IA, Fattal O, Nakamoto J. Hypercalcemia. *eMedicine J* 2001;2(11) <http://www.emedicine.com/ped/topic1062.htm>
2. Agus ZS, Savarese DMF. Treatment of hypercalcemia. *UpToDate in Endocrinology and Diabetes*. 2001. The Endocrine Society. Septiembre. 2001.
3. Marx SJ. Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Disorders. *N Engl J Med* 2000; 343: 1863-1875.
4. Rodd C, Goodyer P. Hypercalcemia of the newborn: etiology, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 542-547.
5. Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *NIH Consens Statement Online* 1990 Oct 29-31; 8(7): 1-18.
6. Agus AS, Fuleihan GE-H. Preoperative localization and surgical therapy of primary hyperparathyroidism. *UpToDate in Endocrinology and Diabetes*. 2001. The Endocrine Society. Septiembre. 2001.
7. Lteif A, Zimmerman D. Bisphosphonates for treatment of childhood hypercalcemia. *Pediatrics* 1998; 102:990-993.
8. Graves L. Hipocalcemia. En: Rakel RE, editor. *Saunders. Manual de Práctica Médica*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, 1997; 753-755.
9. Hochberg Z. Hypocalcemia. En: Hochberg Z, editor. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*. Basel: S. Karger AG, 1999; 68-69.
10. González I, Gracia R. Metabolismo fosfocálcico (II). Hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Segunda edición. Barcelona: Doyma, 2000; 1143-1154.
11. Aarskog D, Harrison H. Disorders of Calcium, Phosphate, PTH and Vitamin D. En: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, editores. *Wilkins. The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. Fourth Edition. Springfield: Charles C Thomas Publisher, 1994; 1029-1092.
12. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors, and prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001 Jul-Aug;14(7):833-859.
13. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis. En: Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. (eds) *Harrison's Online*. McGraw-Hill. <http://www.harrisonsonline.com/>

14. Eisman JA. Genetics of Osteoporosis. *Endocrine Reviews* 1999; 20(6): 788–804.
15. Sainz J, Tornout JM, Sayre J, Kaufman F, Gilsanz V. Association of Collagen Type 1 a1 Gene Polymorphism with Bone Density in Early Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 853–855.
16. Salle BL, Braillon P, Glorieux FH, Brunet J, Cavero E, Meunier PJ. Lumbar bone mineral content measured by dual energy X-ray absorciometry in newborns and infants. *Acta Paediatr* 1992; 81:953-958.
17. Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D, Del Rio L, Audí L. Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence. *Acta Paediatr* 1995; 411 (Suppl.): 18-23.
18. Krassas GE. Idiopathic Juvenile Osteoporosis. *An NY Acad Sciences* 2000; 900:409-412.
19. National Institutes of Health. Osteoporosis and Related Bone Diseases. <http://www.osteoporosis.org/>
20. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C. Peak bone mass. *Osteoporos Int.* 2000;11(12):985-1009.
21. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanque G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Eng J Med* 1998; 339: 947-952.