

Metabolismo fosfocálcico en el periodo neonatal

E. Narbona Lopez; F. Contreras Chova; R. Pérez Iañez; F. García Iglesias; María José Miras Baldo.

Servicio de Neonatología. Unidad de Gestión Clínica Pediatría.
Hospital Universitario San Cecilio Granada

INTRODUCCION

El calcio y el fósforo son, junto al magnesio y el zinc, minerales que juegan un papel fundamental en la formación del hueso. Ya desde el período de desarrollo fetal se produce un complejo sistema de regulación mineral destinada tanto al favorecimiento de la formación de tejido óseo como al mantenimiento de niveles estables de calcio extracelular, para lo que juega un papel clave la unidad fetoplacentaria. En este período, a la regulación propia de la PTH y otras hormonas calciotrópicas se une la acción de otros péptidos hormonales, como el PTHrP (péptido relacionado a la hormona paratiroidea) que tiene entre otras misiones fundamentales el estímulo tanto de la síntesis de calcitriol como de la absorción intestinal de calcio por parte de la madre, fuente primordial de calcio y fósforo del feto. El acúmulo fundamental de calcio total se realiza en el tercer trimestre de gestación, sobre todo mediante la acreción de aquél al esqueleto en formación. Al nacimiento, un recién nacido posee aproximadamente 20-30 gramos de calcio y 16 gramos de fósforo, de los que la mayoría (98% y 80%, respectivamente) están depositados en el hueso. El calcio es un mineral fundamental en el organismo por dos razones fundamentales: a la ya citada misión de formación de sales de calcio (fundamentalmente hidroxapatita) para conformar la integridad estructural ósea, se añade el papel vital que el ión calcio (Ca^{++}) no unido al hueso, presente tanto en el líquido

celular como en el extracelular, juega en diversos procesos bioquímicos, entre ellos la comunicación celular, la contracción muscular o la coagulación sanguínea.

Existen tres formas de calcio en suero: el calcio iónico, que constituye el 50% del calcio no unido a tejido óseo, el unido a proteínas (40%) y el calcio unido a complejos aniónicos, como el fosfato o el citrato. La regulación principal de la homeostasis del ión calcio plasmático, y de manera secundaria del fósforo, viene regulada por la actividad de:

- Hormona paratiroidea (PTH), cuya misión es provocar el aumento del nivel sérico de calcio, manteniendo constante o disminuyendo el nivel de fósforo
- Vitamina D ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$): Su principal función es aumentar la absorción intestinal de calcio y fosfato, así como movilizar ambos compuestos a partir del hueso
- Calcitonina, de efecto hipocalcemiante mediante la inhibición de la actividad osteoclástica y aumentando la excreción urinaria de calcio
- Receptor extracelular de calcio (siglas inglesas CaSR), con función reguladora de la secreción de PTH y de la reabsorción renal de calcio.

El Calcio total en sangre de cordón alcanza valores de 12 mg/dl. En las primeras 24-48 horas de vida extrauterina estos valores disminuyen hasta alcanzar un mínimo de 7,5-

8,5 mg/dl, para su posterior estabilización durante la primera semana de vida. Existe correlación entre los niveles de calcio y la edad gestacional.

HIPOCALCEMIA NEONATAL

Se denomina hipocalcemia a la concentración de calcio sérico total menor de 8 mg/dl (iónico 4 mg/dl) en el recién nacido a término y menor de 7 mg/dl en el prematuro. Se trata de un trastorno metabólico mucho más frecuente en el período neonatal que en cualquier otro momento de la vida del niño, siendo una causa común de convulsiones neonatales. En ella se ven envueltos diferentes factores favorecedores, entre los que destacan:

1. Prematuridad y bajo peso al nacer: Los valores de calcio sérico se relacionan directamente con la edad gestacional, por lo que los lactantes más inmaduros tienen una mayor probabilidad de padecer hipocalcemia. Se trata también de un proceso más frecuente en niños con retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), con independencia de la edad gestacional del recién nacido.
2. Ingesta insuficiente de leche durante los primeros días de vida, motivada habitualmente por la falta de volumen lácteo materno suficiente.

Se distinguen, desde un punto de vista cronológico, dos tipos fundamentales:

Hipocalcemia de comienzo precoz. Durante las primeras 72 horas de vida.

Etiología:

- Prematuridad, ya comentada anteriormente, es la causa fundamental, se da

sobre todo en pacientes de muy bajo peso al nacer, con distrés respiratorio o que hayan recibido aportes intravenosos de bicarbonato sódico (p.ej. tras corrección de acidosis metabólica y durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar), por ascenso brusco del PH.

- Hijos de madre diabética, fundamentalmente aquéllos cuyas madres han estado mal controladas durante la gestación.
- Asfisia perinatal, en la que el daño renal, la acidosis derivada o la desregulación tanto de la secreción de PTH como de la sensibilidad a la misma originan hipocalcemia e hiperfosfatemia
- Hiperparatiroidismo materno, que origina un hipoparatiroidismo transitorio en el neonato.

Hipocalcemia de comienzo tardío. Menos común que la anterior, ocurre más frecuente en los primeros 5-10 días de vida, habiéndose descrito excepcionalmente casos de manifestaciones clínicas que se han retrasado incluso varias semanas de vida extrauterina. En el pasado muy relacionada con la alimentación a base de leche de vaca entera en el período neonatal, en la actualidad son otros los desencadenantes, describiéndose la etiología principal en la tabla I, siendo el hipoparatiroidismo, con sus diversas causas, la razón más frecuente.

Manifestaciones clínicas

Habitualmente muy inespecífica en el período neonatal, sus potenciales complicaciones graves, como las convulsiones, el laringoespasmio o las arritmias cardíacas hacen que esta entidad deba ser tenida en cuenta y buscada habitualmente en todo neonato susceptible de padecerla, sobre todo prematuros y

Tabla I. Etiología de hipocalcemia neonatal

Tabla I. Etiología de hipocalcemia neonatal	
<p>• <i>De inicio precoz</i></p> <p>A) <i>Relacionadas con el recién nacido</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prematuridad 2. Asfixia perinatal 3. Retraso del crecimiento intrauterino 4. Hipomagnesemia 5. Hiperbilirrubinemia 6. Distress respiratorio 7. Sepsis neonatal <p>B) <i>Relacionadas con enfermedades maternas</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Diabetes materna insulín-dependiente 9. Hiperparatiroidismo materno 10. Toxemia 	<p>• <i>De inicio tardío</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Hiperfosfatemia</i> 2. <i>Hipoparatiroidismo</i> 3. <i>Malabsorción intestinal de calcio</i> 4. <i>Déficit de vitamina D</i> 5. <i>Diuréticos (furosemida)</i> 6. <i>Alcalosis</i> 7. <i>Hipomagnesemia</i> 8. <i>Transfusiones de sangre citratada</i> 9. <i>Fototerapia</i>

RCIU. En general, la hipocalcemia leve y/o la de comienzo precoz suele cursar de manera asintomática, en tanto que la de inicio tardío suele debutar con convulsiones.

Entre la clínica sugerente de hipocalcemia destacan: agitación, temblores y convulsiones, aumento del tono muscular extensor, estridor. La tetania o el espasmo carpopedal, más frecuentes en otras edades, son excepcionales en el neonato. Hay que recordar que la clínica puede ser más o menos significativa dependiendo de la severidad y de la cronicidad de los niveles de calcio.

Diagnóstico

Mediante la determinación del calcio total y/o calcio iónico, con los valores anteriormente citados. En la hipocalcemia tardía deben monitorizarse también los niveles de fósforo, magnesio y creatinina, así como la

determinación de la calciuria y otras exploraciones complementarias (ECG, radiografía de tórax, determinación de PTH, gaseometría, etc) según la sospecha etiológica.

Es fundamental, como ya se ha reseñado con anterioridad, la monitorización de los niveles de calcio de manera periódica, tanto de forma preventiva como para evaluar la eficacia del tratamiento una vez que esta patología se haya instaurado.

Tratamiento

En recién nacidos a término, asintomáticos y con hipocalcemia de comienzo precoz, niveles de calcio total superiores a 6,5 -7 mg/dl pueden ser bien tolerados, requiriendo solamente monitorización y seguimiento estrechos. Si el nivel sérico de calcio total desciende por debajo de 6,5 mg/dl, se iniciará una perfusión continua de calcio (habi-

tualmente 5 ml/kg/día de gluconato calcico al 10%), estableciendo como objetivo la consecución de unos niveles de 7-8 mg/dl de calcio total. En el recién nacido asintomático, con riesgo de hipocalcemia, puede considerarse la adición de calcio vía oral (4-8 ml/kg/día), disuelto en la toma de biberón, con posterior reducción de la dosis en 5-7 días.

- Tratamiento de las crisis hipocalcémicas con convulsiones, apnea y/o tetania:

1º Administrar 100-200 mg/kg de gluconato calcico al 10% (1-2 ml/kg) i.v. en 5-10 minutos, monitorizando la frecuencia cardíaca. Si no hay respuesta positiva puede repetirse la dosis los 10 minutos. Si hay respuesta positiva, pasar a tratamiento de mantenimiento. La perfusión debe ser lenta, con dilución al 50% (suero glucosado al 5%) y monitorización de la frecuencia cardíaca, PA y ECG. Si la respuesta a estas medidas fuese insuficiente, debe sospecharse una alteración añadida de los valores de magnesio (por exceso o defecto), que deberá a su vez ser corregida.

Entre los riesgos del tratamiento con calcio intravenoso figuran las arritmias (más fre-

cuentes cuando se administra en bolo o directamente al corazón a través de un catéter incorrectamente situado, la necrosis grasa subcutánea y la calcificación extraósea en caso de extravasación. No se puede administrar por vía intramuscular. Es preferible su infusión a través de una vía central. Recordemos, llegados a este punto, que las soluciones intravenosas que contienen calcio son incompatibles con el bicarbonato sódico, por el riesgo de precipitación de éste.

HIPERCALCEMIA NEONATAL

Menos frecuente que la hipocalcemia, se presenta cuando los niveles de calcio sérico total son mayores de 11 mg/dl (calcio iónico >5,4 mg/dl). En la edad pediátrica, la hipercalcemia habitualmente se clasifica como leve (<12 mg/dl), moderada o grave (>15 mg/dl). La clínica más grave se habitualmente cuando los valores se sitúan por encima de 14 mg/dl. Cabe señalar que es la concentración de calcio iónico y no la concentración total de calcio sérico la que resulta fisiológicamente significativa.

Las causas de hipercalcemia durante el período neonatal son múltiples (Tabla II), inter-

Tabla II. Etiología de la hipercalcemia neonatal

NEONATAL	
2. Hipervitaminosis A/D	9. Sd Williams
3. Hipotiroidismo	10. Rabdomiolisis, en su fase de recuperación
4. Hiperparatiroidismo congénito	11. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
5. Diuréticos tiazídicos	12. Hipofosfatasa severa infantil
6. Necrosis grasa subcutánea	13. Nefroma mesoblástico congénito
7. Hipercalcemia materna	14. ECMO
8. Hipofosfatemia	

viniedo en la fisiopatología del proceso diversos factores, como la desregulación del equilibrio entre el calcio presente en sangre y el almacenado en tejido óseo, y el captado a través del intestino o mediante la reabsorción renal.

Manifestaciones clínicas

Las formas leves o moderadas pueden cursar, al igual que en la hipocalcemia, de manera asintomática. La hipercalcemia también presenta síntomas bastante inespecíficos aunque potencialmente graves. Entre ellos destacan la disminución de la ingesta, vómitos, irritabilidad y fallo de medro. Si las cifras de calcio son muy elevadas se pueden acompañar de arritmias ventriculares, hipotonía, encefalopatía, convulsiones, hipertensión arterial o distrés respiratorio.

Diagnóstico

Debe descartarse este trastorno siempre que en la historia clínica haya elementos predisponentes, como alteraciones del metabolismo fosfocálcico de la madre, alteraciones paratifoideas o ingesta excesiva de vitamina A y D por parte de la madre durante el período de gestación. Ya a la cabecera del paciente, determinados hallazgos pueden hacernos sospechar un trastorno por hipercalcemia concomitante, como el bajo peso, la cara de elfo y el soplo cardíaco presentes en el síndrome de Williams, lesiones rojo-azuladas induradas típicas de la necrosis grasa subcutánea, etc.

Además de la determinación de calcio sérico, y si es posible, del calcio iónico, otros parámetros a estudiar deben ser los niveles de PTH, fósforo, fosfatasa alcalina y vitamina D, así como la excreción urinaria de calcio, fósforo y la relación calcio/creatinina.

Mediante la determinación de los niveles de PTH podremos establecer ciertas orientaciones etiológicas:

- Niveles bajos de PTH: Bien por excesivo aporte de calcio, bien por aumento de la absorción intestinal o de la liberación ósea. Acontece en la hipervitaminosis D, la hipercalcemia idiopática, la acidosis tubular renal distal, el síndrome de Williams o la necrosis grasa subcutánea, entre otros.
- Niveles de PTH aumentados: Presente en el hiperparatiroidismo primario grave neonatal, causado por mutaciones que alteran el gen del receptor extracelular de calcio.

Niveles de PTH normales: si se acompañan de disminución de la excreción urinaria de calcio pueden ser hallazgos secundarios a la hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Tratamiento

Siempre que sea posible, eliminar la causa subyacente (ej. Paratiroidectomía urgente en caso de hiperparatiroidismo neonatal grave) que la origina.

En formas leves y asintomáticas, así como en formas crónicas puede bastar con la disminución de aportes de calcio y la monitorización cuidadosa de sus niveles séricos.

En formas graves, con niveles de calcio >14 mg/dl o sintomáticas, el tratamiento debe adquirir carácter de urgencia médica por sus potencialmente letales complicaciones. Debe reexpandirse con suero fisiológico (10-20ml/kg en 15-30 minutos), para posteriormente mantener un estado de hiperhidratación del recién nacido (de dos a tres veces las necesidades basales). La administración de furosemida, mediante el aumento de la calciuria, contribuirá a disminuir los niveles de

calcio, pudiendo administrarse cada 4-6 horas, si es preciso. La diuresis requerirá incrementar los aportes de magnesio, para evitar la posible depleción de sus niveles. En caso de hipofosfatemia severa ($<1,5$ mg/dl) se puede aportar fosfato inorgánico, por vía oral (de elección) o parenteral.

Otras alternativas terapéuticas incluyen al aporte de glucocorticoides, en caso de hipervitaminosis A/D y en la necrosis grasa subcutánea. Su acción principal se ejerce sobre la absorción intestinal de calcio. La calcitonina, útil en hipercalcemias refractarias, no posee aún la experiencia en su manejo y perfil de seguridad para su uso habitual en neonatos.

HIPOFOSFOREMIA NEONATAL

Se define por niveles plasmáticos de fósforo inferiores a $2,5$ mg/dl

Etiología

- El aumento de secreción de insulina, la alcalosis, o después de la administración de corticosteroides, se puede producir un fenómeno de redistribución, es decir, el paso de fosfatos al interior celular.
- Una disminución del aporte fósforo en la dieta, o enfermedades que cursan con malabsorción intestinal y el uso antiácidos provocan una disminución de la absorción intestinal de este.
- El hiperparatiroidismo provoca un aumento de la eliminación de fósforo a través de la orina.
- Déficit de vitamina D.

Clínica

En la gran mayoría de casos la hipofosfatemia es de intensidad leve moderada y no origina manifestaciones clínicas. Los síntomas suelen ser bastante inespecíficos y fundamentalmente debidos al déficit ocasionado de ATP y la hipoxia tisular por disminución del 2,3 DPG intraeritrocitario: debilidad muscular incluida parálisis, alteraciones neurológicas (coma, convulsiones), cardíacas (bajo gasto) y especialmente frecuentes hemólisis, alteración de la función plaquetaria y leucocitaria.

Tratamiento

Se basa, primero, si es posible, en la solución de la causa subyacente, y segundo en la normalización de los niveles de calcio.

Se debe reponer el fósforo por vía parenteral, en forma de fosfato potásico, disuelto en suero glucosado al 5% hasta conseguir una fosforemia mayor a 2 mg / dl. En pacientes hipercalcemicos (> 12 mg / dl) está contraindicado, debido a la posibilidad de producir calcificaciones extraesqueleticas, la administración de fosfatos, salvo en hipofosfatemias graves. Debemos tener en cuenta que el fósforo, en su mayor parte, se trata de un ion intracelular, lo que hace interpretar con precaución sus niveles sericos precisando una monitorización plasmática estrecha durante su tratamiento (4-12 horas).

- Fosforemia $0,5 - 1$ mg / dl. Depleción aguda. Perfusión $0,4 - 0,6$ mg / kg / hora.
- Fosforemia < 1 mg / dl. Depleción crónica. Perfusión $0,8 - 1, 2$ mg / kg / hora.

Entre los efectos secundarios más importante se encuentran: hipotensión, hipocalcemia, hiperkaliemia, deshidratación por diuresis osmótica y calcificaciones metastasicas.

HIPERFOSFOREMIA NEONATAL

Se define como hiperfosforemia neonatal niveles plasmáticos de fósforo $>7,1$ mg/dl.

Etiología

- En la insuficiencia renal derivado de un descenso en la eliminación del fósforo
- Hipoparatiroidismo.
- Administración exógena, enemas, empleo de fármacos citotóxicos, ingesta excesiva de Vitamina D.
- En situaciones donde se produzcan una liberación de fosfatos al espacio extracelular como ocurre en la rabdomiolisis, lisis tumoral, sepsis, hemólisis, hepatitis fulminante, acidosis, hipotermia y la hipertermia maligna.
- Hipofosfatasa (displasia ósea autosómica recesiva).

Clínica

Los síntomas son debidos a la hipocalcemia acompañante y a la calcificación ectópica de los tejidos blandos (vasos, córnea, piel, riñones etc.). La calcificación metastásica ocurre cuando el producto calcio y fósforo oscila entre 60–75.

Tratamiento

Se basa en la corrección de la causa subyacente y la normalización del calcio.

En los casos con aumento de liberación de fosfatos al espacio extracelular es útil la re-expansión con suero fisiológico a 4–8 ml / kg / hora y la administración de diuréticos, como, la furosemida a 1–2 mg / kg / dosis.

La hiperfosforemia puede precisar la disminución de los aportes de fósforo en la dieta, utilizándola lactancia materna, para ali-

mentar al lactante por vía enteral o la utilización de formulas bajas en fósforo, así como, el uso de calcio oral para reducir su absorción intestinal. Si existe déficit de Vitamina D, deberemos corregirlos con aportes extras de esta vitamina. Debido al riesgo de neurotoxicidad debemos evitar el de hidróxido de aluminio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Narbona E, Maldonado J, Miras JM, Molina M, Molina JA. Patología de la mineralización ósea en el recién nacido. XX Congreso Español Extraordinario de Pediatría. An Esp Pediatr 1998; Libro de Actas (1): 134-137.
2. Diaz Naderi, R, Suárez Ortega L. Metabolismo fosfocálcico. An Pediatr (Barc). 2007;66 (Supl 1):46-52.
3. Huttner KM. Hipocalcemia, hipercalcemia e hipermagnesemia. En: Cloherty JP y Stark, AR. Manual de Cuidados Neonatales. Masson S.A. Barcelona 2002, 3ª ed. 624-635.
4. Greenbaum LR. Trastornos electrolíticos y ácido-básicos. En: Berhman RE, Kliegman, RM y Jonson, HB (eds). Tratado de Pediatría. Elsevier, 2005, 17ª edición. 208-217.
5. Rodríguez-Soriano J. Neonatal hypercalcaemia. J Nephrol 2003;16:606-608.
6. Prentice, A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother. J Nutr 2003;133:1693S-1699S
7. Zaloga GP, Chernow B. Divalent ions: calcium, magnesium and phosphorus. In: Chernow B (editor). The pharmacologic approach to the critically ill child. 3ª ed. Baltimore-Williams and Wilkins; 1994. p. 777-804
8. Shiber JR, Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department J. Emerg Med. 2002;23:395-400.

9. Narbona E. Trastornos metabólicos frecuentes. Protocolos neonatología AEPED 2002. (Consultado 20-1-2007). Disponible en <http://www.aeped.es/protocolos/neonatologia/index.htm>
10. Llana I, García San Miguel M. Alteraciones del metabolismo del calcio, fosforo y magnesio. En Vento M, moro M. Manual de guardia en neonatología. Eds. ERGON. 2003. 181-6