

Patología del metabolismo del calcio

Diego Yeste, Ariadna Campos, Anna Fábregas, Laura Soler, Eduard Mogas, María Clemente

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona..

Yeste D, Campos A, Fábregas A, Soler L, Mogas E, Clemente M. Patología del metabolismo del calcio.
Protoc diagn ter pediatri. 2019;1:217-37.



RESUMEN

La hipocalcemia es uno de los trastornos más frecuentes del metabolismo mineral en la infancia. Sus causas son muy numerosas, aunque las más frecuentes son la deficiencia de vitamina D, el hipoparatiroidismo y los defectos del receptor-sensor del calcio. Las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia varían según la edad del paciente, su causa y el tiempo de evolución, y su espectro clínico incluye desde formas asintomáticas hasta otras que ponen en riesgo la vida del paciente (crisis de tetania). El tratamiento varía en función de la gravedad, de la rapidez con que se instaura y de la causa subyacente.

La hipercalcemia es un trastorno menos frecuente que la hipocalcemia en la edad pediátrica. El hiperparatiroidismo primario y las enfermedades neoplásicas son sus causas más prevalentes. En la mayoría de los casos diagnosticados la clínica es poco expresiva y se descubre de forma casual. El enfoque terapéutico depende de la intensidad de la elevación de la calcemia, de la existencia de síntomas clínicos y de su origen.

En este capítulo se revisan los avances más recientes y significativos con relación a estos trastornos y se ofrece una aproximación práctica y clínica a su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: hipocalcemia; hipercalcemia; infancia.

Pathology of calcium metabolism

ABSTRACT

Hypocalcemia is one of the most frequent mineral metabolism disorders in childhood. Vitamin D deficiency, hypoparathyroidism and calcium receptor-sensor defects are the most prevalent

causes. The clinical presentation is wide and includes from asymptomatic forms to severe tetany crises. The treatment varies depending on the severity, the speed of onset of hypocalcemia and its underlying cause.

Hypercalcemia is less frequent than hypocalcemia in the pediatric age. Primary hyperparathyroidism and secondary to neoplastic diseases are the most prevalent causes. The clinical symptomatology is not very expressive and it is usually a casual finding. The therapeutic approach depends on the intensity of the elevation of the calcemia, presence of clinical symptoms and their origin.

In this chapter the authors review the most recent and significant advances regarding these disorders and offer a practical and clinical approach to their diagnosis and treatment.

Key words: hypocalcemia; hypercalcemia; childhood.

1. INTRODUCCIÓN

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 pequeña 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.

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 fosfato) que se mantienen en equilibrio dinámico. El calcio ionizado que aproximadamente representa el 40-50% de la calcemia total es la fracción biológicamente activa. Dado que casi el 45% del calcio sanguíneo circula unido a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (80%), los cambios 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. Por el contrario, las variaciones del pH sanguíneo influyen de forma muy directa en sus concentraciones ya que modifica el porcentaje del calcio unido a las proteínas plasmáticas; los estados de acidosis lo incrementan, mientras que la alcalosis lo disminuye.

El mantenimiento de la homeostasis del calcio depende de la actividad de la hormona paratiroidea o paratohormona (PTH) y de la vitamina D que, de forma coordinada y precisa, regulan 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 mg/dl y 10,5 mg/dl. Durante la infancia, los valores normales del calcio sérico total son discretamente más elevados que los valores correspondientes a un individuo adulto. La concentración plasmática normal de calcio está comprendida en-

tre 8,5 y 10,4 mg/dl y prácticamente no varía con la edad durante la infancia y la adolescencia. Las concentraciones normales de calcio iónico se sitúan entre 4,4 y 5,2 mg/dl (1,1-1,3 mmol/l).

2. HIPOCALCEMIA

2.1. Definición

La hipocalcemia se define como la disminución del calcio sérico por debajo del límite inferior de la normalidad (menos de 8,5 mg/dl en el caso del calcio total y menos de 4 mg/dl de calcio iónico). Las manifestaciones clínicas generalmente aparecen con valores inferiores a 7,2 mg/dl, aunque algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos con niveles mucho más bajos.

2.2. Etiología y fisiopatogenia

La disminución de las concentraciones plasmáticas del calcio iónico extracelular inhibe el receptor-sensor del calcio (CaSR) situado en la membrana de las células paratiroides y determina la secreción de la PTH que ejerce sus acciones biológicas a través de receptores específicos acoplados a proteínas G presentes en las células del túbulo renal distal y en los osteoclastos del tejido óseo. El principal efecto de la PTH es facilitar la entrada de calcio al espacio extracelular a partir del riñón, del hueso y del intestino. El efecto más rápido se produce en el riñón, donde actúa aumentando la reabsorción tubular del calcio filtrado e inhibiendo la reabsorción tubular de fosfato. En el tejido óseo estimula la actividad de los osteoclastos y la reabsorción ósea, movilizándolo el calcio depositado en el hueso hacia la circu-

lación. La PTH aumenta la absorción intestinal de calcio indirectamente al activar la 1 α -hidroxilasa del túbulo renal proximal que convierte el calcidiol o 25(OH)D en su metabolito activo, el calcitriol o 1,25(OH) $_2$ D.

Aunque desde el punto de vista patogénico, las causas más prevalentes de hipocalcemia pueden categorizarse atendiendo a las alteraciones de los principales agentes reguladores de la calcemia plasmática: la PTH, la vitamina D y el receptor sensor del calcio, una aproximación más práctica desde un punto de vista clínico orienta el origen de la hipocalcemia con relación a las concentraciones plasmáticas de la PTH. En la **Tabla 1** se resumen las causas más frecuentes de hipocalcemia en el recién nacido y en el lactante y el niño mayor.

2.3. Hipocalcemia con paratohormona baja o indetectable

2.3.1. Hipoparatiroidismo neonatal transitorio

Una causa relativamente frecuente de hipoparatiroidismo neonatal está determinada por la existencia de hipercalcemia materna durante la gestación, que en general es secundaria a hiperparatiroidismo primario materno por un adenoma paratiroideo. Las manifestaciones clínicas suelen presentarse a partir del cuarto día de vida, para desaparecer en semanas o meses, con recuperación posterior total.

2.3.2. Hipoparatiroidismo congénito

El hipoparatiroidismo congénito ha sido relacionado con mutaciones en los genes que regulan la síntesis, el procesamiento y la secreción de la PTH, o con el propio desarrollo de la glándula paratiroidea. Pueden presentarse de forma ais-

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la hipocalcemia

Recién nacido
<p>1. Hipocalcemia neonatal precoz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prematuridad y bajo peso • Asfixia • Hijos de madre diabética • Hiperparatiroidismo materno
<p>2. Hipocalcemia neonatal tardía (recién nacido de más de 72 horas)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia materna de vitamina D • Iatrogena (administración de bicarbonato, fosfato o furosemida) o transfusiones • Hipoparatiroidismo (asociado con el síndrome de DiGeorge y otros síndromes) • Hipomagnesemia • Alcalosis crónica
Lactante-niño mayor
<p>1. Hiperparatiroidismo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntesis o liberación disminuida de PTH: <ul style="list-style-type: none"> – Genéticos – Autoinmunes – Adquiridos: cirugía o enfermedades infiltrativas • Mutaciones del gen <i>CaSR</i>: hiperparatiroidismo autosómico dominante • Resistencia a la acción de la PTH: pseudohiperparatiroidismo • Acrodisostosis
<p>2. Hipovitaminosis D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estados carenciales (raquitismo carencial): ingesta o absorción escasa de vitamina D o síntesis disminuida por exposición solar insuficiente • Incremento del catabolismo hepático de la vitamina D o de sus metabolitos (anticonvulsivantes) • Errores congénitos de la síntesis de los metabolitos de la vitamina D: <ul style="list-style-type: none"> – Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 1 (mutaciones del gen 1α-hidroxilasa <i>CYP27B1</i>) – Resistencia hereditaria a la vitamina D o tipo 2 (mutaciones del gen del receptor de la vitamina D)
<p>3. Hipomagnesemia</p>
<p>4. Hiperfosforemia</p>
<p>5. Miscelánea</p> <p>Pancreatitis, administración intravenosa de líquidos que contienen citratos, diuréticos, enemas de fosfato e insuficiencia renal</p>

CaSR: receptor-sensor del calcio; **PTH:** hormona paratiroidea.

lada o asociados a otros defectos embriológicos y ser esporádicos o familiares, en cuyo caso muestran distintos patrones de herencia. Las manifestaciones clínicas suelen estar presentes ya en el periodo neonatal, aunque su inicio puede demorarse a etapas más tardías de la infancia.

Las mutaciones en homocigosis del gen que codifica la preproPTH (11p15) y del gen que codifica el factor de transcripción denominado *glial cell missing* (*GCMB*) (6p23) y que es esencial para el desarrollo de la glándula paratiroidea son de herencia autosómica recesiva. En las formas de herencia autosómica dominante la mutación en la secuencia del péptido señal de la preproPTH impide el procesamiento y translocación de la PTH al retículo endoplasmático y a la membrana celular para su exocitosis. En las familias con hipoparatiroidismo de transmisión ligada al sexo se ha localizado el defecto en las regiones cromosómicas 2p25.3 y Xq27.1. Se trata de una delección/ inserción de ADN cercana al gen *SOX3* y que afecta a su actividad funcional. El gen *SOX3* codifica un factor de transcripción que es preciso para el desarrollo de la glándula paratiroidea. En general, estos defectos genéticos no se asocian a otros trastornos de la embriogénesis.

Las formas de hipoparatiroidismo asociadas a otras malformaciones incluyen el síndrome HDR o de Barakat, de herencia autosómica dominante, en el que, junto con el hipoparatiroidismo, los pacientes manifiestan retraso de crecimiento, sordera neurosensorial y displasia renal. Este cuadro sindrómico está determinado por mutaciones del gen que codifica el factor de transcripción *GATA3* (10p14-10pter), que es crítico para el desarrollo de la paratiroides, el riñón y la vesícula ótica. Otro síndrome que incluye hipoparatiroidismo, microcefalia, retraso mental y de crecimiento y malformaciones

oculares es el síndrome de Sanjad-Sakati, de herencia autosómica recesiva. El defecto genético se ha localizado en el cromosoma 1q42-q43 y se ha identificado como responsable el gen *TBCE*, que codifica una chaperona específica que regula el desarrollo del sistema microtubular del citoplasma celular. El síndrome de Kenny-Caffey incluye talla baja, osteoesclerosis y anomalías oculares. Se han descrito dos patrones de herencia, uno recesivo asociado a defectos del gen *TBCE* y una forma dominante asociada a mutaciones del gen *FAM111A*. Finalmente, algunas enfermedades mitocondriales se asocian a hipoparatiroidismo congénito. Entre ellas, el síndrome de Kearns-Sayre, que se caracteriza por oftalmoplejia externa progresiva, cardiomiopatía y bloqueo auriculoventricular, encefalopatía, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares, y el síndrome de deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial, que determina un defecto en la oxidación de los ácidos grasos, neuropatía periférica y retinopatía pigmentaria. Estas enfermedades son el resultado de defectos en genes mitocondriales y su herencia es, por tanto, de origen materno.

El síndrome de delección 22q11 o de DiGeorge es el síndrome asociado a hipoparatiroidismo congénito mejor caracterizado y conocido. Es la causa más frecuente de los síndromes de delección cromosómica, con una prevalencia estimada de 1/4000-5000 recién nacidos vivos, y tiene su origen en un defecto embrionario en la formación de la tercera y cuarta hendiduras branquiales, que da lugar a la ausencia o hipoplasia de las glándulas paratiroides y a otros defectos del desarrollo embrionario. Este síndrome, previamente también conocido como CATCH 22 (acrónimo de *cardiac defect, abnormal face, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia*) se asocia a un fenotipo facial característico (hiper-

telorismo, micrognatia, hipoplasia malar, implantación baja de las orejas), a hipoplasia timpánica, fisura palatina y defectos cardiacos conotruncales. La mayor parte de los casos son esporádicos, aunque se han descrito formas familiares de herencia autosómica dominante. El defecto genético es secundario a una delección de 3 megabases (30 genes) en la región cromosómica 22q11 y que configura el síndrome de DiGeorge tipo 1. No obstante, cuando el hipoparatiroidismo está presente, es frecuente la presencia de una mutación en el gen *TBX1* que codifica para un factor de transcripción implicado en el desarrollo de los arcos faríngeos y las vesículas óticas. La hipocalcemia se presenta en el 60% de los casos en el periodo neonatal, aunque se han descrito casos de recurrencia o presentación más tardía. Recientemente, se han descrito delecciones en un segundo locus, 10p13 (síndrome de DiGeorge tipo 2).

2.3.3. Hipoparatiroidismo de origen autoinmune

Aunque se han descrito casos de hipoparatiroidismo de origen autoinmune de forma aislada, este tipo de hipoparatiroidismo generalmente forma parte del síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1 de herencia autosómica recesiva. Está causado por mutaciones en el gen regulatorio autoinmunitario (*AIRE*), que ejerce un rol esencial en el desarrollo de la tolerancia inmunitaria, ya que regula la apoptosis de las células T órgano-específicas en el timo. Se expresa en el timo, los ganglios linfáticos, el páncreas, el córtex adrenal y en el hígado fetal. Las principales manifestaciones clínicas de este síndrome incluyen la tríada clínica clásica de candidiasis mucocutánea crónica recurrente, hipoparatiroidismo e insuficiencia adrenal. Cuando existen lesiones de distrofia ectodérmica de las uñas, se le reconoce con el término

alternativo de APECED (acrónimo de *autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis y ectodermal dystrophy*, en español, poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y distrofia ectodérmica). La aparición de las manifestaciones clínicas es secuencial y, en general, la candidiasis mucocutánea se manifiesta en la infancia, sobre los 5 años de edad; el hipoparatiroidismo sobre los 9-10 años, y la insuficiencia suprarrenal, al finalizar la pubertad. Pueden estar presentes otras alteraciones autoinmunes, como hepatitis, síndromes de malabsorción intestinal, enfermedad tiroidea, hipogonadismo y diabetes *mellitus*.

2.3.4. Hipoparatiroidismo adquirido

La causa más frecuente de hipoparatiroidismo adquirido es la lesión de las paratiroides como consecuencia de la cirugía. Las intervenciones quirúrgicas en el área cervical (la tiroidectomía o la disección radical del cuello por neoplasias) pueden provocar una extirpación inadvertida o una necrosis isquémica de las paratiroides. El proceso puede ser transitorio si persisten células paratiroides con capacidad de hiperplasia. La afectación de las glándulas paratiroides es muy infrecuente como consecuencia del tratamiento con yodo radiactivo de la enfermedad de Graves, por invasión neoplásica o granulomatosa, o por procesos infiltrativos (hemocromatosis, enfermedad de Wilson y hemosiderosis en pacientes politransfundidos, como ocurre en la talasemia mayor).

2.3.5. Hipomagnesemia

Una causa excepcional, aunque importante, de hipocalcemia en la infancia es la hipomagnesemia, aunque en este caso el hipoparatiroidismo es siempre transitorio ya que la hipofunción paratiroidea desaparece una vez que se

han corregido los niveles de magnesio plasmáticos. El magnesio es un cofactor esencial para la secreción de la PTH y para la activación del receptor de la PTH.

La hipomagnesemia puede ser secundaria a trastornos de la absorción intestinal del magnesio o a defectos del túbulo renal que determinan su pérdida urinaria. El cálculo del cociente magnesio orina/creatinina orina orienta su origen.

2.4. Hipocalcemia con PTH normal

2.4.1. Hipocalcemia familiar con hiper calciuria

Esta enfermedad de herencia autosómica dominante está causada por mutaciones activadoras del gen que codifica el receptor-sensor sensible al calcio que determinan una ganancia de función. Estas mutaciones alteran el punto de ajuste de secreción de la PTH, de forma que la secreción de PTH no se produce a las concentraciones plasmáticas de calcemia que habitualmente determinan su secreción. Los pacientes afectados presentan hipocalcemia con concentraciones inapropiadamente normales de PTH, aunque en algún paciente también pueden ser bajas. La activación del receptor a nivel renal produce una excreción urinaria excesiva de calcio. Aunque algunos pacientes inician la sintomatología clínica en el periodo neonatal, es frecuente que permanezcan asintomáticos, con grados moderados de hipocalcemia, y que solo en situaciones de estrés, como en los procesos febriles, manifiesten convulsiones y crisis de tetania. El tratamiento de estos pacientes es complejo, ya que la corrección de la hipocalcemia puede incrementar la hiper calciuria y producir nefrolitiasis y fallo renal. De acuerdo con estas observaciones, se recomienda que las personas asintomáticas no

efectúen tratamiento alguno, y que en los pacientes con hipocalcemia sintomática las cifras de la calcemia se recuperen de forma moderada, sin alcanzar la normocalcemia. El tratamiento con calcio y vitamina D debería acompañarse del uso de diuréticos tiazídicos para reducir la excreción urinaria de calcio y asegurar un volumen adecuado urinario para reducir la concentración urinaria de calcio.

Algunos pacientes afectados por enfermedades autoinmunitarias pueden desarrollar anticuerpos dirigidos contra el receptor-sensor del calcio. El patrón bioquímico y hormonal es similar al que manifiestan los pacientes con hipocalcemia familiar con hiper calciuria.

2.5. Hipocalcemia con PTH elevada

2.5.1. Déficit nutricional de vitamina D

La vitamina D se obtiene fundamentalmente a través de exposición de la piel a la radiación ultravioleta contenida en la radiación solar (80%) y, en menor medida, a través del consumo de alimentos ricos en vitamina D (pescado azul, aceites de pescado, yema de huevo y setas, entre otros) o fortificados artificialmente con esta vitamina. El raquitismo carencial por déficit de vitamina D es poco frecuente en nuestro medio, aunque incide especialmente en lactantes y niños inmigrantes de raza negra o piel oscura que son amamantados de forma prolongada sin seguir suplementación con vitamina D y con escasa exposición solar. Los pacientes con patologías crónicas que afectan la absorción de nutrientes (enfermedad celíaca, síndromes malabsortivos intestinales), con insuficiencia pancreática (fibrosis quística), con enfermedades hepatobiliares graves y los pacientes sujetos a tratamiento con anticonvul-

sivantes son poblaciones con un riesgo elevado de presentar hipovitaminosis D.

2.5.2. Defectos en el metabolismo de la vitamina D

La vitamina D precisa dos hidroxilaciones sucesivas a nivel hepático y renal para sintetizar su metabolito activo, el $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Hasta la actualidad se reconocen dos errores congénitos del metabolismo de la vitamina D de herencia autosómica recesiva. El raquitismo vitaminodependiente tipo 1 se debe a mutaciones inactivadoras del gen *CYP27B1*, que codifica la enzima del túbulo proximal renal $1-\alpha$ hidroxilasa, que cataliza la transformación del $25(\text{OH})\text{D}$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, y el raquitismo vitaminodependiente tipo 2 por mutaciones en el gen que codifica el receptor de la vitamina D. Las manifestaciones clínicas se inician ya en los primeros meses de la vida en forma de crisis de tetania y son frecuentes las deformidades óseas. La existencia de alopecia y de niveles elevados de calcitriol es característica del raquitismo vitaminodependiente tipo 2.

2.5.3. Pseudohipoparatiroidismo

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades endocrinológicas que se caracterizan por la existencia de resistencia tisular a la acción de la PTH, fundamentalmente, en el túbulo renal proximal. Parece ser que la actividad de la PTH en otros tejidos diana, como en el tejido óseo, está preservada, lo que permite que la calcemia de estos pacientes se mantenga en el rango de la normalidad durante periodos variables de tiempo y de esta forma permanezcan asintomáticos durante años. El defecto molecular en este trastorno no se sitúa en el propio receptor de la PTH, sino en la proteína *G α* que está acoplada al

receptor de membrana de la PTH y que actúa estimulando la síntesis de la adenilato-ciclasa y la síntesis de adenosina $3',5'$ -monofosfato cíclico (AMPC) como segundo mensajero en la secuencia de señalización intracelular. La resistencia a la acción de la PTH se caracteriza por hipocalcemia, hiperfosforemia y concentraciones elevadas de PTH. Un porcentaje elevado de estos pacientes manifiestan el fenotipo característico de la osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA), que incluye talla baja, facies redondeada, cuello corto, acortamiento del cuarto y quinto metacarpianos, obesidad, existencia de calcificaciones subcutáneas y retraso psicomotor. La presencia variable del fenotipo de OHA, el tipo de respuesta renal obtenida tras la infusión de PTH y la existencia de resistencia a otras hormonas ha permitido la identificación y la clasificación de diferentes formas de PHP.

En el PHP tipo 1 se incluyen tres subgrupos que comparten la característica de mostrar una síntesis disminuida de AMPC en respuesta a la infusión de PTH. El patrón de herencia y la variabilidad de expresión clínica permiten diferenciarlos. En el PHP 1A, además de la resistencia a la acción de la PTH, los pacientes afectados presentan fenotipo OHA y es frecuente la resistencia a otras hormonas cuyos receptores están acoplados a proteínas G como los de la tirotrópina (TSH), hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), hormona luteinizante (LH), hormona folículoestimulante (FSH) y el glucagón. El defecto genético está determinado por mutaciones en heterocigosis del gen *GNAS* (20q13.2) que codifica la subunidad α de la proteína G. Un trastorno relacionado con esta entidad es el pseudopseudohipoparatiroidismo, en el que los sujetos afectados presentan el fenotipo característico de OHA pero a nivel funcional no manifiestan resisten-

cia a la acción de la PTH. Estos pacientes también presentan mutaciones en heterocigosis en el gen *GNAS*, y es frecuente que pertenezcan a la misma familia que los pacientes con PHP tipo 1A. El fenotipo expresado es dependiente del sexo del progenitor portador de la mutación. Cuando el padre es portador de la mutación determina la presencia de pseudopseudohipoparatiroidismo y cuando es de origen materno el PHP tipo 1A. Este fenómeno es debido a que el gen *GNAS*, que regula la síntesis de la proteína G α está sujeto a impronta genética paterna en los tejidos en los que el alelo materno se expresa de forma predominante (túbulo renal proximal, tiroides, gónadas e hipófisis). En el PHP tipo 1B, los pacientes muestran resistencia a la acción de la PTH, pero sin acompañarse de las anomalías fenotípicas de OHA. La resistencia está confinada exclusivamente al riñón. La herencia es autosómica dominante y es consecuencia de microdeleciones en el gen *STX16*, que produce una pérdida de metilación en el exon A/B del gen *GNAS1*. En el PHP tipo 1C, los pacientes presentan un fenotipo idéntico al PHP1A, es decir, fenotipo OHA y resistencia hormonal múltiple, aunque no se han descrito mutaciones en el gen *GNAS*. El defecto molecular es desconocido en la actualidad.

Los pacientes afectados de PHP de tipo 2 no presentan fenotipo de OHA y la resistencia a la acción de la PTH está confinada a la respuesta fosfatúrica, pues la respuesta de AMPc urinario es normal, o incluso elevada, tras la administración de PTH. No se conoce el defecto molecular.

2.5.4. Acrodisostosis

Este trastorno se caracteriza por talla baja, braquidactilia severa y disostosis facial. El fenotipo de estos pacientes comparte ciertas similitudes

con el del OHA. Los pacientes afectados pueden presentar resistencia hormonal e hipocalcemia. Se han identificado dos formas de acrodisostosis en las que el defecto genético está más allá de la proteína G α y afecta a la síntesis de AMPc. En la acrodisostosis de tipo 1, el defecto genético está determinado por mutaciones en el gen *PRKAR1A*, y es característica la presencia de hipoplasia nasal y obesidad. La acrodisostosis de tipo 2 está determinada por mutaciones del gen *PDE4D* y, en general, no se asocia a resistencia hormonal. Los pacientes pueden presentar estenosis de la médula espinal y discapacidad intelectual.

2.5.5. Osteopetrosis

La osteopetrosis infantil es una causa poco habitual de hipocalcemia en la infancia. Esta entidad está determinada por un defecto en la actividad de los osteoclastos y, por tanto, de los mecanismos implicados en la resorción ósea. Es frecuente que los pacientes afectados se presenten en el periodo neonatal con convulsiones hipocalcémicas, lo que hace resaltar la importancia de la actividad de resorción ósea para mantener la calcemia en el nivel normal en el periodo neonatal. Las concentraciones plasmáticas de PTH en estos pacientes, aunque están muy elevadas, son inefectivas para promover la actividad de resorción ósea debido al defecto de los osteoclastos, por lo que esta entidad debe entenderse como otra forma de resistencia a la acción de la PTH. La radiología ósea es muy sugestiva de esta entidad al mostrar huesos especialmente densos.

2.6. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia varían según la edad del paciente, su causa y

tiempo de evolución. 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 un amplio número de síntomas neuromusculares (temblores localizados, hiperreflexia, parestesias, calambres y contracturas musculares).

En los estados de tetania latente no existen manifestaciones espontáneas de tetania, aunque se ponen de manifiesto ante situaciones de isquemia, 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 carpopedal después de producir isquemia del antebrazo, comprimiendo la circulación con el manguito del esfigmomanómetro durante tres minutos o menos.

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

síndromes regresivos y sintomatología psicótica) y abdominales (abdominalgias y diarreas).

2.7. Enfoque diagnóstico

En la evaluación de un paciente con hipocalcemia es preciso confirmar, en primer lugar, la disminución de la fracción iónica de la calcemia y determinar la albúmina plasmática, sobre todo 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 las proteínas séricas (pseudohipocalcemia) secundaria a síndromes de malabsorción intestinal, malnutrición, hepatopatías, enteropatías con pérdida de proteínas y síndrome nefrótico, entre otros.

Debe hacerse especial énfasis en la anamnesis clínica (antecedentes familiares, antecedentes de cirugía, infecciones recurrentes y posibles enfermedades asociadas) y en el examen físico (fenotipo sugestivo de pseudohipoparatiroidismo, existencia de alopecia en el raquitismo resistente a la vitamina D y de anomalías cutáneas y candidiasis en el síndrome poliglandular autoinmunitario).

Una vez confirmada la hipocalcemia, es de gran utilidad clínica determinar el índice de excreción urinario de calcio, que está disminuido en la totalidad de los pacientes con hipocalcemia a excepción de los pacientes afectados de hipocalcemia hipercalcémica familiar. 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 ser superiores a

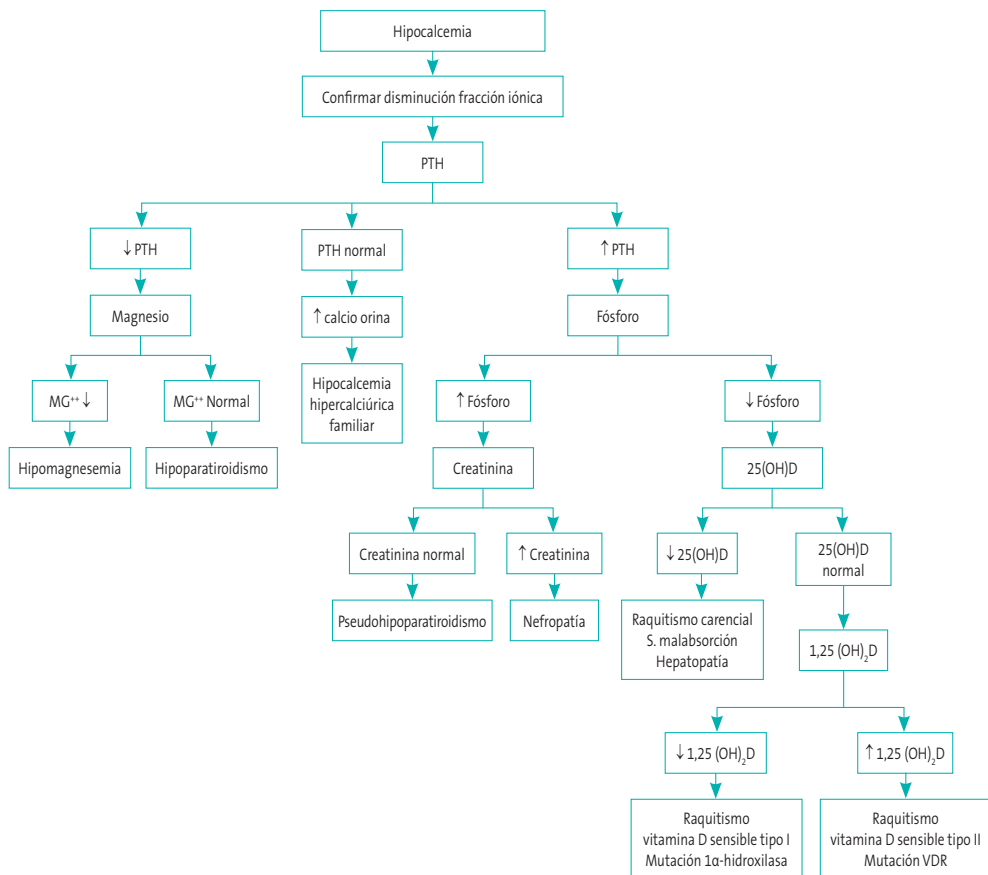
0,6. Después del primer año de vida se estima que un cociente superior a 0,2 incrementa el riesgo de depósito de sales cálcicas en el tracto urinario o en el parénquima renal (nefrocalcinosis). Se aconseja efectuar esta determinación en la primera micción de la mañana después del descanso nocturno y en ayunas.

cio y vitamina D. Las concentraciones plasmáticas de magnesio en la infancia son similares a los valores de los adultos, aunque durante los dos primeros años de la vida pueden ser algo 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.

En la evaluación inicial del paciente con hipocalcemia siempre hay que tener en cuenta la posibilidad de que exista una hipomagnesemia asociada, especialmente si la hipocalcemia no responde de forma adecuada al aporte de cal-

Llegados a este punto, la determinación de las concentraciones plasmáticas del fósforo, de la PTH, de la creatinina y del 25(OH)D son necesarias para orientar el origen de la hipocalcemia (**Figura 1**).

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la hipocalcemia



Los niveles de fósforo sérico están sujetos a una regulación fisiológica más laxa que los del calcio, y, a diferencia del calcio, que apenas presenta variaciones a lo largo del día, las concentraciones plasmáticas de fósforo muestran mayor variabilidad y están estrechamente relacionadas con el aporte y contenido del fósforo de la dieta. El fósforo circula prácticamente libre en la sangre (85%) y es por este motivo por el que está muy poco influenciado por la concentración sérica de las proteínas plasmáticas. Las concentraciones sanguíneas de fósforo son significativamente más elevadas 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).

Con relación a las concentraciones plasmáticas de la PTH en el suero humano, su principal problema metodológico es la heterogeneidad de formas circulantes y fragmentos de la hormona que varían en relación a su actividad biológica e inmunorreactividad (PTH intacta o nativa, fragmentos aminotermiales, fragmentos carboxitermiales). Actualmente, la técnica más empleada para su dosificación es el de la PTH nativa o intacta utilizando un método inmuno-radiométrico con doble anticuerpo. Los valores normales de niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años son de 15-60 ng/l.

Los precursores de la vitamina D (colecalfiferol, ergocalciferol y dihidrotaquisterol) no poseen por sí mismos, y en dosis fisiológicas, actividad biológica. De forma similar, a sus

formas principales circulantes de la hormona $25(\text{OH})\text{D}_2$ y $25(\text{OH})\text{D}_3$, 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 en especial a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, para ejercer sus efectos biológicos en los tejidos diana. Las concentraciones plasmáticas de $25(\text{OH})\text{D}_2$ y $25(\text{OH})\text{D}_3$ están principalmente 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ no varía en relación con la exposición solar.

La causa más frecuente de hipocalcemia en la infancia y la adolescencia es el raquitismo carencial por deficiencia de vitamina D. Su perfil bioquímico característico, junto a la hipocalcemia, es la disminución de las concentraciones de fósforo y la presencia de niveles elevados de PTH.

Los hallazgos de laboratorio característicos del hipoparatiroidismo incluyen la disminución del calcio sérico y niveles prácticamente normales de fósforo sérico en un paciente con

una función renal normal. En el momento de efectuar el diagnóstico, las concentraciones plasmáticas de PTH no son extremadamente bajas o indetectables, sino inapropiadamente bajas para el grado o intensidad de la hipocalcemia.

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 hiperfosforemia secundarias a insuficiencia renal. No obstante, un paciente hipocalcémico e hiperfosfatémico con función renal normal y valores elevados de PTH debe sugerirnos el diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo. En este trastorno, la hipocalcemia y la hiperfosforemia, junto a la presencia de niveles elevados de PTH, reflejan una resistencia del órgano 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.

Finalmente, la existencia de hipocalcemia y de hipofosforemia en un recién nacido o lactante con retardo de crecimiento, signos de raquitismo o alopecia y con presencia de concentraciones plasmáticas normales o elevadas de 25(OH)D nos debe orientar la existencia de un raquitismo secundario a anomalías del metabolismo de la vitamina D. Es la única situación en la que es preciso recurrir a la dosificación del 1,25(OH)₂D para diferenciar estos trastornos. En el raquitismo vitamino-sensible tipo I por deficiencia de 1- α -hidroxilasa, sus concentraciones plasmáticas se hallan muy disminuidas, mientras que en el raquitismo sensible tipo II y en el que el defecto se sitúa en el receptor de

la vitamina D, las concentraciones de 1,25 son muy elevadas.

2.8. Tratamiento

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

2.8.1. Hipocalcemia aguda

Es sintomática (convulsiones, tremulación constante y hallazgos electrocardiográficos). Se trata con un bolo intravenoso de gluconato cálcico al 10%, diluido a la mitad 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), con un máximo de 20 ml/bolo, o cloruro cálcico al 10% (1 ml = 27 mg calcio elemento) en dosis de 0,2 ml/kg, con un máximo de 10 ml/bolo, para pasar lentamente en 10 minutos con monitorización cardiaca. Se puede repetir este bolo hasta que cesen las manifestaciones clínicas.

Una vez que se ha estabilizado al paciente, se recomienda una perfusión continua de gluconato cálcico al 10% en suero glucosado al 5% (en recién nacidos al 10%) en dosis de 40 mg/kg/día en recién nacidos 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 que debe administrarse con suero glucosado. Si el paciente presenta buena tolerancia oral, inmediatamente se iniciará tratamiento con calcitriol (cápsulas de 0,25 y 0,5 μ g) en dosis de 1 μ g/m²/día (repartido en dos dosis) durante 48 horas, para ir descendiendo progresivamente, en función de la calcemia y calciuria, a 0,25 μ g/m²/día o con

alfacalcidol (en gotas; 1 ml o 20 gotas equivalen a 2 µg; una gota equivale a 0,1 µg de alfacalcidol), cuya rapidez de acción es menor al calcitriol, pero con la ventaja de una vida media mayor (se administra cada 24 horas). En niños de menos de 20 kg. el tratamiento se inicia a dosis de 0,05 µg/kg/día y en niños de más de 20 kg de peso y en adultos la dosis inicial recomendada es de 1 µg al día; estas dosis se ajustan posteriormente de acuerdo con la respuesta del paciente. La dosis de mantenimiento generalmente se sitúa entre 0,25 µg y 1 µg de alfacalcidol al día. 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 para evitar el desarrollo de hipercalcemia, nefrocalcinosis y litiasis renal. Con hipercalcemia y calciuria superior a 4 mg/kg/día debe suspenderse el tratamiento con vitamina D y reinstaurarlo a dosis 20% más bajas cuando se haya normalizado la calcemia. Es aconsejable la monitorización de los niveles de 25(OH)D con objeto de mantenerlos en el límite alto de la normalidad, facilitando de esta forma la síntesis endógena de calcitriol.

En situaciones de hipocalcemia resistentes al tratamiento hay que descartar hipomagnese-mia. Si esta se presenta, hay que administrar sulfato de magnesio al 50% a una dosis entre 25-50 mg/kg, para pasar lentamente en 20-30 minutos, pudiéndose repetir cada 6 horas.

2.8.2. Hipocalcemia crónica

En la hipocalcemia leve es suficiente la administración de suplementos orales de calcio (dosis: 30-75 mg/kg/día de calcio elemento). El calcio puede aportarse en forma de carbonato cálcico, gluconato cálcico o lactato cálcico, en

dosis fraccionadas administradas con las comidas para mejorar la absorción.

En la hipocalcemia moderada, además de suplementos orales de calcio, se pautará tratamiento con calcitriol a la dosis de 0,02-0,04 µg/kg/día repartidas en dos dosis, o con alfacalcidol, en dosis a 0,05 µg/kg/día en una dosis única diaria.

El tratamiento del raquitismo en la infancia se basa en la administración de ergocalciferol (vitamina D₂), o colecalciferol (vitamina D₃). La dosis recomendada en los lactantes de menos de 6 meses de edad es de 3000 UI/día y desde esta edad y hasta los 12 años de 6000 UI/día. Su administración durante un periodo de 6 a 8 semanas suele ser suficiente. Es aconsejable aportar suplementos de calcio durante las primeras semanas y mantenerlos hasta que se haya normalizado la calcemia.

3. HIPERCALCEMIA

3.1. Definición

La hipercalcemia se define como la existencia de concentraciones de calcio sérico superiores a 10,5-11,0 mg/dl o concentraciones de calcio iónico libre superiores a 1,35 mmol/l. La incidencia actual de hipercalcemia en los niños es desconocida, aunque es mucho menos frecuente que en los adultos. Su espectro clínico abarca desde situaciones asintomáticas hasta otras amenazantes para la vida.

3.2. Etiología y fisiopatología

El incremento de las concentraciones plasmáticas del calcio iónico extracelular activa el receptor-sensor del calcio, situado en la membra-

na de las células paratiroides, y activa señales intracelulares que inhiben la síntesis y secreción de la PTH, de forma que se reduce la reabsorción tubular renal del calcio filtrado, la absorción intestinal de calcio (por disminución de la actividad 1α -hidroxilasa renal que regula la síntesis de calcitriol) y la actividad de reabsorción ósea en el tejido óseo. Este conjunto de acciones permite, en condiciones normales, la rápida normalización de las concentraciones plasmáticas del calcio.

Las causas de hipercalcemia son muy numerosas y difieren ampliamente con relación a la edad de presentación. Aunque es aconsejable diferenciar las causas que se manifiestan en el periodo neonatal (20%) de las que se presentan en el niño mayor y adolescente (80%), es más práctico desde un punto de vista clínico sistematizar las causas de hipercalcemia en relación con las concentraciones plasmáticas de la PTH. En la **Tabla 2** se resumen las causas más frecuentes de hipercalcemia en el recién nacido, en el niño mayor y en el adolescente.

3.3. Hipercalcemia con PTH elevada

El adenoma paratiroideo aislado es la causa más frecuente de hiperparatiroidismo primario esporádico en los pacientes jóvenes, estimándose que representa el 50-70% de los casos según las series. Le siguen en frecuencia las formas de hiperparatiroidismo familiar primario (15-30% de los casos), que incluyen el hiperparatiroidismo neonatal grave por mutaciones inactivadoras en homocigosis del gen que codifica el receptor-sensible al calcio que es responsable en el recién nacido de calcemias graves y potencialmente letales (14-20 mg/dl), y un amplio grupo de enferme-

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia

Recién nacido
1. Hipocalcemia materna
2. Disfunción paratiroidea
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatiroidismo: <ul style="list-style-type: none"> – Neonatal grave (mutaciones inactivadoras en homocigosis del gen <i>CaSR</i>) – Secundario • Hipercalcemia hipocalciúrica familiar • Condrodisplasia metafisaria de Jansen (mutaciones receptor PTH)
3. Trastornos relacionados con la vitamina D
<ul style="list-style-type: none"> • Hipercalcemia neonatal idiopática • Intoxicación por vitamina D • Necrosis grasa subcutánea
4. Miscelánea
<ul style="list-style-type: none"> • Iatrogenia • Síndrome de Williams-Beuren • Hipofosfatasia • Hipofosforemia • Síndrome del pañal azul (malabsorción del triptófano)
Lactante-niño mayor
1. Hiperparatiroidismo primario (PTH elevada)
<ul style="list-style-type: none"> • No familiar: <ul style="list-style-type: none"> • Adenoma único • Adenomas múltiples • Hiperplasia paratiroidea esporádica • Carcinoma • Síndromes paraneoplásicos (tumores no paratiroides secretores de PTH) • Familiar: <ul style="list-style-type: none"> • Adenomatosis paratiroidea familiar quística • MEN (autosómica dominante): <ul style="list-style-type: none"> – Tipo 1 (síndrome de Wermer) – Tipo 2A (síndrome de Sipple) • Mutaciones del gen <i>CaSR</i> (autosómica dominante): hipercalcemia hipocalciúrica familiar
2. Hipercalcemia con PTH normal-baja
<ul style="list-style-type: none"> • Intoxicación por vitamina D • Hipercalcemia tumoral • Necrosis de la grasa subcutánea • Enfermedades granulomatosas (tuberculosis y sarcoidosis)

CaSR: receptor-sensor del calcio; **MEN:** neoplasia endocrina múltiple; **PTH:** hormona paratiroidea.

dades que tienen su origen en mutaciones de protooncogenes y genes supresores de oncogenes, que son causa del hiperparatiroidismo familiar aislado (gen *PRAD1*), del síndrome de hiperparatiroidismo/tumor mandibular (gen *HRPT2*) y de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple: MEN tipo 1 (gen *MEN1*) y MEN tipo 2A (*protooncogen RET*). Estos trastornos determinan el desarrollo de hiperplasia glandular de una o de varias glándulas paratiroideas.

3.4. Hipercalcemia con PTH normal

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar es una enfermedad hereditaria de base autosómica dominante que está causada por mutaciones en heterocigosis del gen que codifica para el receptor-sensor del calcio, y define un cuadro clínico de mejor pronóstico que el hiperparatiroidismo neonatal grave. En esta entidad, la síntesis defectuosa del receptor-sensor del calcio disminuye la capacidad de las células paratiroideas para detectar la concentración extracelular real del calcio, por lo que aumenta la producción de PTH para mantener unas cifras de calcemia superiores a las normales. En el túbulo renal, la disfunción de este receptor produce hipocalciuria, pero la capacidad de concentración urinaria se acerca a la normal. Los pacientes afectados permanecen asintomáticos, aunque en la edad adulta pueden presentar pancreatitis y condrocalcinosis. Desde un punto de vista genético, las causas son heterogéneas y se han descrito tres defectos. El tipo 1 está determinado por mutaciones inactivadoras de función del gen *CasR*. El tipo 2 por mutaciones con pérdida de función en el gen *GNA11* que codifica la proteína $G\alpha_{11}$, que interviene en la secuencia de señalización intracelular del receptor-sensor del calcio, y el tipo 3

por mutaciones en el gen *AP2S1*, que regula el reciclado citoplasmático de este receptor.

3.5. Hipercalcemia con PTH baja

3.5.1. Causas genéticas

- Síndrome de Williams-Beuren: se trata de un síndrome de delección de genes contiguos (7q11.23), en el cual, junto a la hipercalcemia, están presentes anomalías faciales (facies de “duendecillo”), retardo mental y anomalías cardiovasculares (en el 70% de los pacientes estenosis aórtica supralvalvular).
- Condrodisplasia metafisaria de Jansen: tiene su origen en mutaciones activadoras en heterocigosis del gen *PTHR1*, que codifica el receptor de la PTH/péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP). Se manifiesta por un fenotipo característico con rasgos dismórficos faciales (hipertelorismo e hipoplasia mandibular) y retraso en el crecimiento grave con gran desproporción de los segmentos corporales y deformidades esqueléticas (tórax en campana y genu varo extremo).
- Hipercalcemia idiopática de la infancia (síndrome de Lightwood): los pacientes afectados manifiestan hipercalcemia en el primer año de la vida. A diferencia de los pacientes afectados de síndrome de Williams-Beuren, no presentan dismorfia facial. Las concentraciones de 25(OH)D son elevadas y las de calcitriol se sitúan en el rango normal-alto. En algunos pacientes se han descrito mutaciones en el gen *CYP24A1*, que regula la síntesis del enzima 24-hidroxilasa que participa en el catabolismo del calcitriol y, por tanto, sus defectos incrementan

la sensibilidad de la acción de la vitamina D.

3.5.2. Causas secundarias

Dentro de las causas de hipercalcemia secundaria se encuentran:

- Hipercalcemia maligna: está presente en alrededor del 20-30% de los pacientes portadores de tumores sólidos malignos y leucemias, y está determinada por la capacidad que tienen las propias células neoplásicas de sintetizar PTHrP, calcitriol y diversas citoquinas que, al estimular la actividad de los osteoclastos, contribuyen al incremento de la calcemia de estos pacientes.
- Intoxicación por vitamina D o A.
- Endocrinológicas: hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y feocromocitoma.
- Enfermedades granulomatosas: tuberculosis y sarcoidosis.
- Inmovilización prolongada.

3.6. Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de hipercalcemia es difícil, ya que los síntomas clínicos son, en general, vagos y poco específicos. Por consiguiente, es frecuente que se diagnostique de forma casual durante la realización de unos análisis de rutina. La intensidad de los síntomas de la hipercalcemia está estrechamente relacionada con su gravedad y con la rapidez con que esta se instaura. 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 y pancreatitis) son, en general, las primeras en aparecer. En orden de frecuencia le siguen las manifestaciones renales (poliuria, nicturia, polidipsia, hipercalciuria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis y, en caso de larga evolución, insuficiencia renal), síntomas neuromusculares (hipotonía muscular y astenia), musculoesqueléticas (mialgias, artralgias, osteopenia, fracturas patológicas y osteítis fibrosa quística), cardiovasculares (hipertensión arterial, palpitaciones, arritmia y en el electrocardiograma, onda T ancha e intervalo QT corto), y somáticas (pérdida de peso, retraso de crecimiento).

3.7. Enfoque diagnóstico

En la evaluación del paciente con hipercalcemia, la herramienta diagnóstica más importante es la determinación del índice de excreción renal de calcio y la concentración plasmática de PTH.

La determinación de la PTH permite distinguir el hiperparatiroidismo primario de los demás tipos de hipercalcemia, en los cuales la propia elevación del calcio sérico inhibe la secreción de la hormona, a excepción de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

El diagnóstico del hiperparatiroidismo primario se confirma por la existencia de niveles muy elevados de PTH y de hipercalciuria. Los niveles disminuidos de PTH orientan la posibilidad de

una intoxicación por vitamina D o A, de una neoplasia o de la existencia de otras enfermedades con capacidad de síntesis extrarrenal de calcitriol, como la tuberculosis y la sarcoidosis. El diagnóstico diferencial no es usualmente difícil y se basa en la anamnesis, la exploración clínica y en determinaciones específicas de laboratorio: 25(OH)D, 1,25(OH)₂D y PTHrP (Figura 2).

En la hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo, los signos radiológicos más habituales 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 alveolos dentarios. En la bóveda craneal son frecuentes los focos de rarefacción con aspecto granulado (cráneo en “sal y pimienta”). En fases avanzadas de la enfermedad, se observa desmineralización ósea generalizada, fracturas patológicas y deformidades esqueléticas. La ecografía cervical de alta resolución, la

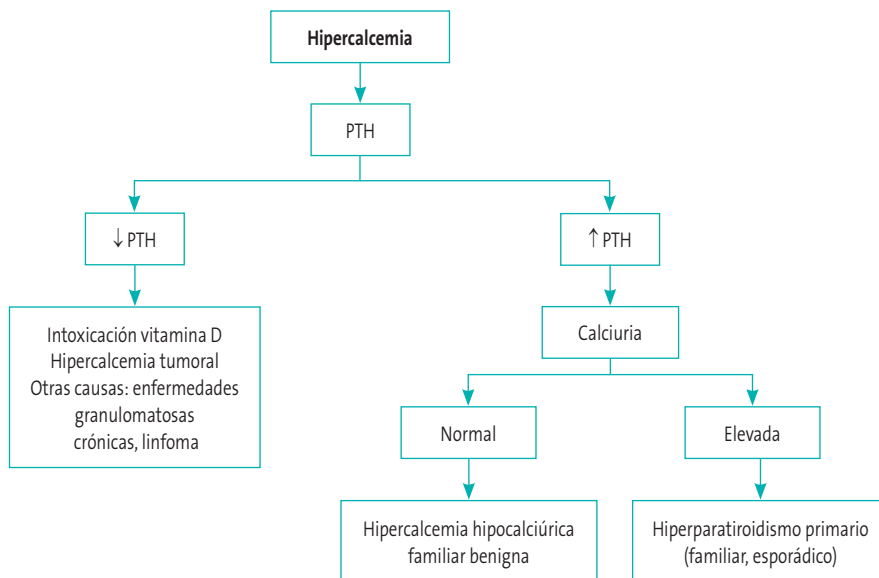
resonancia magnética, la tomografía computarizada y la gammagrafía con tecnecio^{99m}-sestamibi son técnicas que permiten localizar las glándulas paratiroides y determinar la existencia de hiperplasia o de un adenoma paratiroideo. La ausencia de estas lesiones puede plantear la práctica de un cateterismo venoso de los vasos tiroideos y mediastínicos para proceder a la determinación de PTH y la práctica de una angiografía digital.

La combinación de hipercalcemia y de concentraciones plasmáticas de PTH elevadas en presencia de hipo- o normocalciuria orienta el diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

3.8. Tratamiento

La urgencia de decidir el inicio del tratamiento en el paciente con hipercalcemia dependerá de

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la hipercalcemia



la intensidad de la elevación de la calcemia, de la existencia de síntomas clínicos (signos de afectación cardiaca, 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 existencia de concentraciones plasmáticas de calcio superiores a 14 mg/dl es una seria amenaza para la vida del paciente, por lo que el tratamiento médico debe iniciarse sin demora, aún en ausencia de un diagnóstico definitivo.

3.8.1. Primer nivel terapéutico

Debido a que los pacientes con hipercalcemia presentan de forma invariable una depleción del volumen extracelular secundario a la anorexia y a la poliuria mantenida, la primera medida debe ir 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 maniobra permite restaurar el volumen vascular, incrementar la filtración glomerular renal y conseguir la dilución del calcio plasmático. Conseguida la expansión del volumen vascular, es necesario iniciar la administración de diuréticos del asa, como la furosemida a 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 también 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.

3.8.2. Segundo nivel terapéutico

Hay que considerar la administración de agentes con capacidad para bloquear de forma efectiva la reabsorción del calcio depositado en el tejido óseo, como la calcitonina a una dosis de 4-8 UI/kg cada 6-12 horas por vía subcutánea o intramuscular, o los corticoides (metilprednisolona en dosis de 2 mg/kg/día por vía intravenosa) o mediante una combinación de ambos. El efecto hipocalcémico de la calcitonina puede ser transitorio, por el desarrollo de taquiflaxia y desaparece al cabo de unos días, aunque sus efectos se pueden prolongar si se administra de forma simultánea con corticoides. Entre los efectos secundarios que se derivan de su empleo se citan las náuseas, la sensación de intenso malestar y las erupciones cutáneas. Junto a estas medidas, obviamente, se debe restringir 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 por los macrófagos, tal como acontece en la sarcoidosis y en la necrosis grasa del tejido celular subcutáneo.

3.8.3. Tercer nivel terapéutico

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 bisfosfonatos, como el pamidronato (dosis única intravenosa de

0,5-1,0 mg/kg en perfusión continua de 4-6 horas) o el etidronato (7,5 mg/kg/día). Existen otras posibilidades terapéuticas en las que se tiene menor experiencia, como es la administración de sales de fosfato por vía intravenosa a dosis de 5-10 mg/kg cada 6 horas, la mitramicina a dosis de 25 µg/kg por vía intravenosa o, finalmente, el ketoconazol, que en dosis comprendidas entre 3-9 mg/kg/día repartidas en 3 tomas diarias, es altamente efectivo en la reducción de las concentraciones plasmáticas del calcitriol.

3.8.4. Cuarto nivel terapéutico

En situaciones de especial gravedad, con insuficiencia renal o cardiaca, o en caso de que las medidas terapéuticas instauradas no consigan reducir de forma efectiva la calcemia por debajo de 14 mg/dl, se puede plantear el uso de la hemodiálisis o de la diálisis peritoneal con productos dializados exentos de calcio. Esta maniobra puede determinar una gran inestabilidad hemodinámica y cardiovascular, por lo que se debe efectuar bajo monitorización continua en un área de vigilancia intensiva.

3.8.5. Nuevas opciones terapéuticas

El cinacalcet es un nuevo fármaco con actividad moduladora sobre el receptor-sensor del calcio que actúa incrementando la sensibilidad a la calcemia plasmática, consiguiendo de esta forma reducir la secreción de la PTH. Este fármaco ha demostrado ser altamente efectivo tanto en las formas primarias como secundarias de hiperparatiroidismo en los pacientes adultos; sin embargo, en términos de eficacia y seguridad, en Pediatría no existe un número suficiente de evidencias a día de hoy que hagan recomendar su empleo de forma sistemática. Administrado a

dosis comprendidas entre 0,4 y 2 mg/kg/día, ha sido efectivo en el control de la hipercalcemia en pacientes afectados de hiperparatiroidismo neonatal grave, en pacientes portadores de adenomas múltiples de paratiroides y en formas sintomáticas de hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

3.8.6. 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 paratiroides 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 pueden 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 funcionante, por lo que es 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 o *bone hungry*), puede ser necesario 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 afectada. Puesto que la diferenciación visual operatoria de las glándulas paratiroides normales o patológicas puede ser muy dificultosa, se recomienda la práctica de biopsia intraoperatoria de todas las glándulas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Davies JH. Approach to the child with hypercalcaemia. *Endocr Dev.* 2015;28:101-18.
2. Kruse K. Vitamin D and parathyroid. En: Ranke MB (ed.). *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents.* 3ª edición. Basilea: Karger; 2003. p. 241-58.
3. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22:508-15.
4. Mantovani G. Clinical review: pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3020-30.
5. Mogas E, Campos-Martorell A, Clemente M, Castaño L, Moreno-Galdó A, Yeste D, Carrascosa A. Successful use of cinacalcet to treat parathyroid-related hypercalcemia in two pediatric patients. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018. pii: 18-0009.
6. Shaw NJ. A practical approach to hypocalcaemia in children. *Endocr Dev.* 2015;28:84-100.
7. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008;359:391-403.
8. Singh J, Moghal N, Pearce SH, Cheetham T. The investigation of hypocalcaemia and rickets. *Arch Dis Child.* 2003;88:403-7.
9. Stanley S, Shaw NJ. Is it my calcium, doctor? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2009;94:169-76.
10. Tafaj O, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism: one gene, several syndromes. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:347-56.
11. Yeste D, Carrascosa A. Hiperparatiroidismo. En: Moro M, Málaga S, Madero L (ed.). *Cruz. Tratado de Pediatría.* Madrid: Ergon; 2011. p: 1077-9.
12. Yeste D, Carrascosa A. Patología del metabolismo del calcio. En: López Siguero JP, García Cuartero B (eds.). *Endocrinología Pediátrica. Manual práctico.* Madrid: McGraw-Hill; 2013. p. 203-17.
13. Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo. En: Pombo M (ed.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* 4ª edición. Madrid: McGraw-Hill; 2009. p. 445-57.

