

Metabolismo fosfocálcico

I. Rica Echevarría*, A. Vela Desojo**,
G. Grau Bolado***

*Jefa de Sección de Endocrinología Pediátrica. CIBERDEM. CIBERER. Hospital Universitario Cruces. Bizkaia. **Médico Adjunto. Sección Endocrinología Pediátrica. CIBERDEM. CIBERER. Hospital Universitario Cruces. Bizkaia. ***Médico Adjunto. Sección Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. Bizkaia



Resumen

Las alteraciones del metabolismo fosfocálcico son relativamente frecuentes en Pediatría. Son muchas las hormonas implicadas en dicho metabolismo. Los recientes avances en el campo de la genética están ayudando a mejorar el diagnóstico etiológico de estas patologías. La hipocalcemia neonatal es frecuente, generalmente transitoria y multifactorial. La causa más frecuente de hipocalcemia permanente en el niño es el hipoparatiroidismo. La hipercalcemia es menos frecuente y aparece a una mayor edad. La clínica de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico suele ser larvada y los tratamientos son eficaces. Mantener la sospecha diagnóstica adecuada en escenarios clínicos sugestivos y hacer un diagnóstico precoz de estas entidades es una prioridad que, además, puede evitar complicaciones graves derivadas de las mismas. Por lo anteriormente mencionado: el conocimiento del diagnóstico, etiopatogenia y tratamiento de esta patología es fundamental.

Abstract

Calcium and phosphate metabolism disorders are relatively common in pediatrics. There are many hormones involved in the regulation of its homeostasis. Recent advances in genetics are aiding to ascertain the etiological diagnosis of these pathologies. Neonatal hypocalcaemia is common, usually transient and multifactorial. The most common cause of permanent hypocalcaemia in childhood is hypoparathyroidism. Hypercalcaemia is less common and tends to occur at an older age. The symptoms of phosphocalcium metabolism disturbance are concealed and treatment options effective. Suggestive clinical manifestations should raise suspicion of these entities and allow making a prompt diagnosis, and subsequently avoiding serious complications. Thus, physician's familiarity with diagnosis, etiopathogenesis and treatment of calcium and phosphate disorders is paramount.

Palabras clave: Hipocalcemia; Hipercalcemia; Vitamina D; Paratohormona (PTH); Tetania; Hipoparatiroidismo; Hiperparatiroidismo; MEN; Pseudohipoparatiroidismo; CaSR.

Key words: Hypocalcaemia; Hypercalcaemia; Vitamin D; Parathyroid hormone (PTH); Tetany; Hypoparathyroidism; Hyperparathyroidism; MEN; Pseudohypoparathyroidism; CaSR.

Introducción

El calcio (Ca) y el fósforo (P) suponen el 65% del peso del hueso, siendo este el principal reservorio de Ca. El Ca, además, es un cofactor imprescindible en distintos procesos enzimáticos y el P está ampliamente distribuido por los tejidos, formando parte de: ácidos nucleicos, fosfolípidos, enzimas, proteína G, ATP y segundos mensajeros. Ambos cationes se obtienen fundamentalmente con la alimentación. Los niveles de Ca y P en sangre deben mantenerse en un rango estre-

cho y lo hacen gracias a un complejo mecanismo regulador, siendo fundamentales la paratohormona (PTH) y la vitamina D. La PTH favorece la reabsorción activa de Ca y reduce la del P. El calcitriol [1,25(OH)₂D₃], que es la forma activa de la vitamina D, favorece tanto la absorción de Ca como la de P. La calcemia considerada normal varía dependiendo de los laboratorios y de la edad del paciente, siendo más preciso referirnos al Ca iónico. Los valores normales de P permanecen más constantes a lo largo de la vida (Tabla I).

Fisiología de la homeostasis del calcio y fósforo

La homeostasis del Ca tiene lugar en tres órganos diana: intestino, hueso y riñón. El 99% del Ca corporal está fijado al hueso y un 1% circula en sangre (50% en forma libre o activa, Ca iónico). La absorción de Ca se produce de forma activa y pasiva a nivel intestinal. El glomérulo renal filtra aproximadamente el 50% del Ca iónico y, posteriormente, se reabsorbe un 85% a nivel tubular, mediante un proceso pasivo.

Tabla I. Valores de normalidad de calcio y fósforo en suero

Calcemia (mg/dL)		Fosforemia (mg/dL)	
Sangre cordón	8,2-11,2	0-3 meses	4,8-7,4
< 3 meses	8-11,3	3 meses-5 años	4,5-6,5
3 m-3 años	8,9-11,1		
4-11 años	8,7-10,7	6-12 años	3,6-5,8
12-18 años	8,5-10,7	13-20 años	2,3-4,5
>19 años	8,8-10,5		

La vitamina D se genera en la piel por la acción de la luz solar, posteriormente a nivel hepático se transforma en 25 hidroxivitamina D3 [25(OH)D₃] y, finalmente en el riñón, mediante la 1 alfa hidroxilasa, pasa a su forma activa, la 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol. Esta enzima renal es activada por la PTH y regulada por los niveles de P (la depleción de P estimula su formación y el aumento de P la disminuye). La 1,25(OH)₂D₃ estimula la absorción intestinal de Ca y, en menor medida, de P⁽¹⁾. La PTH favorece: la salida de Ca del hueso, su absorción intestinal y disminuye su excreción urinaria. La secreción de PTH es regulada por el receptor sensor del Ca (CaSR) localizado en paratiroides y túbulo renal⁽²⁾.

El FGF23 actúa a nivel renal, regulando el manejo tubular del P y el metabolismo de la vitamina D. Ejerce una función fosfatúrica y protege al organismo de los excesivos niveles de [1,25(OH)₂D₃], mediante la inhibición de su producción renal y el aumento de su catabolismo. El exceso de FGF23 produciría: hipofosfatemia, alteración de la vitamina D, defectos de crecimiento y osteomalacia/raquitismo, y su defecto daría como resultado hiperfosfatemia y calcificaciones en tejidos blandos.

Las hormonas principales que regulan el manejo renal de P son: la PTH y el FGF23. La PTH aumenta los niveles de P al estimular la resorción ósea y la síntesis de [1,25(OH)₂D₃]⁽¹⁾,

Tabla II. Etiología de la hipocalcemia neonatal

- **Hipocalcemia neonatal precoz (< 72 horas de vida):**
 - Prematuridad/bajo peso
 - Asfixia
 - Hijo de madre diabética
 - Hiperparatiroidismo materno
- **Hipocalcemia neonatal tardía (> 72 horas de vida):**
 - Hipoparatiroidismo: transitorio, permanente o déficit materno de vitamina D
 - Alimentación con fórmulas con elevado contenido de fósforo
 - Otras: fototerapia e hipomagnesemia

frena la absorción intestinal de fósforo. El FGF23, como ya se ha mencionado, reduce el P sérico.

Alteraciones del calcio

Hipocalcemia

La determinación de Ca iónico es fundamental en el estudio de la hipocalcemia. En el periodo neonatal suele ser transitoria, mientras que en niños mayores, la causa más frecuente es el hiperparatiroidismo. El tratamiento es sencillo, pero requiere un exquisito control.

Se considera hipocalcemia, de forma general, a la concentración de Ca total < 8,5 mg/dl o de Ca iónico < 4,4 mg/dl. El periodo neonatal es el momento más frecuente de riesgo de hipocalcemia relacionada con factores transitorios de estrés perinatal (Tabla II). En niños mayores, las causas de hipocalcemia son múltiples, muchas de origen genético. Actualmente, gracias al avance de las técnicas de diagnóstico molecular, la hipocalcemia idiopática debe ser un diagnóstico de exclusión (Tabla III).

Los síntomas de la hipocalcemia se deben a un aumento de la excitabilidad neuromuscular y son variables, dependiendo de la edad del paciente y de la rapidez de su instauración. La crisis de tetania es la manifestación habitual en los casos agudos e incluye: parestesias, temblores, hiperreflexia, calambres, signo de Chevestek, signo de Trousseau y convulsiones. Si la hipocalcemia es crónica, la clínica es muy variada: afectación ectodérmica (sequedad de la piel, fragilidad ungueal, alteración del

Tabla III. Etiología de la hipocalcemia (fuera del periodo neonatal)

1. Con bajos niveles de paratohormona (PTH):

- **Genético:**
 - Hipoparatiroidismo autosómico dominante (*11p15preproPTH*)
 - Hipoparatiroidismo autosómico recesivo (*6p23-p25*)
 - Hipoparatiroidismo recesivo ligado al X (*Xq26-27*)
 - Hipoparatiroidismo AD, sordera neurosensorial y displasia renal (síndrome HDR) por mutaciones en *GATA3 (10p14-15)*
 - Deleción cromosoma *22q11*
 - Síndrome de Sanjad-Sakati y Kenney Caffey. (*1q42-q43*)
 - Alteraciones mitocondriales: síndrome de Kearns Sayre, síndrome MELAS y síndrome de deficiencia proteica trifuncional mitocondrial
 - Hipoparatiroidismo por defectos en el *CaSR (3q13, CaSR)*
 - Autoinmune: *enfermedad poliglandular tipo 1* (mutaciones gen *AIRE*)
- **Adquirido:**
 - Tras tiroidectomía o tras paratiroidectomía
 - Depósitos de hierro (multitransfusiones) o de cobre (enfermedad de Wilson)
 - Infecciones: SIDA, sepsis...

2. Con niveles elevados de PTH:

- Resistencia a la PTH o pseudohipoparatiroidismo
- Déficit de vitamina D/raquitismo vitamina D dependiente

3. Miscelánea:

- Síndrome de: hueso hambriento, osteopetrosis, sepsis, transfusiones, alcalosis y pancreatitis

Tabla IV. Evaluación de la hipocalcemia

	<i>PTH</i>	<i>Calcio</i>	<i>Fósforo</i>	<i>Magnesio</i>	<i>25(OH)D₃</i>	<i>1,25(OH)₂D₃</i>	<i>Creatinina</i>
Hipoparatiroidismo	Baja	Bajo	Elevado	Normal	Normal Bajo	Normal Bajo	Normal
Mutación activante (RSCa)	Normal/Baja	Bajo	Elevado	Normal	Normal	Normal	Normal
Hipomagnesemia	Normal/Baja	Bajo	Normal	Bajo	Normal	Normal	Normal
Resistencia a PTH	Elevada	Bajo	Elevado	Normal	Normal	Normal	Normal
Déficit de vitamina D	Elevada	Normal/Bajo	Bajo/Normal	Normal	Bajo	Normal/Alto	Normal
Insuficiencia renal crónica	Elevada	Bajo	Elevado	Elevado Normal	Normal Bajo	Bajo	Elevada

esmalte), ocular (edema de papila, cataratas subcapsulares), pérdida de memoria, alteraciones psiquiátricas, alteración del ritmo cardiaco con QT alargado.

El enfoque diagnóstico inicial de la hipocalcemia debe incluir: la determinación en sangre de Ca total e iónico, fósforo, magnesio, PTHi y 25(OH)D₃, así como la determinación en orina del cociente calcio/creatinina (Tabla IV). Posteriormente, en función de la sospecha diagnóstica, se debe completar el estudio con la determinación de 1,25(OH)₂D₃ y con la realización de estudios genéticos y/o de imagen⁽³⁾.

Clasificación, clínica y fisiopatología de la hipocalcemia

Hipocalcemia neonatal

Durante el embarazo, el Ca es transferido activamente de la madre al feto. Tras el nacimiento, estos niveles descienden de forma brusca y alcanzan la normalidad a las dos semanas de edad. La hipocalcemia neonatal es frecuente y muchas veces transitoria (Tabla II). Puede ser precoz, si aparece en las primeras 72 horas, favorecida por: prematuridad, asfisia, diabetes o preeclampsia maternas, o tardía, desencadenada por una hipercalcemia materna o exceso de P en la alimentación. Debemos considerar otras etiologías en función de las características clínicas acompañantes y de su evolución.

Hipocalcemia neonatal permanente, lactante y niño mayor

Hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo

En el hipoparatiroidismo^(4,5) existe una disminución de la función de la PTH que puede deberse a: una ausencia/hipoplasia paratiroidea, una disminución de la síntesis/secreción de la PTH, una alteración del sensor receptor

del Ca (CaSR) o a una resistencia del receptor de la PTH (Tabla III).

- **Niveles bajos de PTH.** Generalmente se asocian a causas genéticas⁽⁶⁾. La *Deleción del 22q11.2* destaca por su frecuencia e incluye: un cuadro sindrómico variable con aplasia/hipoplasia de timo, defectos cardiacos, disfunción velo-palatina, fenotipo peculiar e hipoparatiroidismo⁽⁷⁾. *Mutaciones activantes del CaSR.* Familiar (AD) o esporádica. Se produce un aumento en el umbral de calcio para la respuesta de la PTH, siendo esta insuficiente a pesar de hipocalcemia, con hipercalcemia relativa o absoluta.
- **Niveles altos de PTH (Pseudohipoparatiroidismo).** Grupo heterogéneo de enfermedades producidas por una resistencia a la acción de la PTH, que actualmente se denomina iPPSD (*inactivating PTH/PTHr Signaling Disorder*)⁽⁸⁾. Se caracterizan por: hipocalcemia, hiperfosfatemia, niveles elevados de PTH y niveles normales de 25(OH)D₃. En función del fenotipo y alteración bioquímica, se dividen en subtipos, siendo los más frecuentes el Ia y el Ib, ambos producidos por alteración en la subunidad α de la proteína G codificada por el gen *GNAS*^(9,10).
- **Hipomagnesemia.** Los niveles de Mg por debajo de 1 mg/dl condicionan de forma reversible resistencia y disminución en la síntesis de PTH.

Hipocalcemias secundarias al déficit de vitamina D

El raquitismo carencial es la causa más frecuente. La deficiencia de vitamina D^(1,11) debe considerarse ante: una falta grave de exposición solar, una disminución de su ingesta y/o absorción, un aumento del catabolismo hepático

de vitamina D o una disminución de su síntesis endógena. En la etapa neonatal, debe descartarse en hijos de madres con deficiencia grave de vitamina D. Los raquitismos hereditarios no carenciales (resistentes) son excepcionales. Las razas de piel oscura tienen mayor predisposición a este déficit y hemos de tenerlas en cuenta dada la población inmigrante en el momento actual en España.

Hipocalcemia autoinmune

La enfermedad poliglandular tipo 1 por mutación en el gen *AIRE* (21q22.3) es una enfermedad autosómica recesiva que puede causar un hipoparatiroidismo por destrucción de la glándula. Se puede asociar a candidiasis mucocutánea, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, insuficiencia ovárica o hepatitis autoinmune.

Otras causas de hipocalcemia adquirida

Tiroidectomía, paratiroidectomía, enfermedades de depósito (hemocromatosis o enfermedad de Wilson), infecciones, síndrome de hueso hambriento, osteopetrosis o hiperfosfatemia.

Tratamiento de la hipocalcemia

- **Crisis de hipocalcemia:** es una urgencia hospitalaria que se trata por vía intravenosa lenta, con monitorización electrocardiográfica (gluconato cálcico 1-2 ml/kg, en solución al 10%, diluido al medio con solución salina o glucosada). Puede ser preciso repetir la dosis y, en cuanto se consigan niveles estables de calcemia, se iniciará vía oral.
- **Mantenimiento:** Ca por vía oral (20 mg/kg/día), para mantener la calcemia normo-baja y evitar el riesgo de nefrocalcinosis. Se aconseja la

Tabla V. Diagnóstico diferencial de las principales causas de hipercalcemia

	Ca	P	Calciuria***	PTH	PTHrP	25(OH)D ₃	1,25(OH) ₂ D ₃
HHF*	↑	No ↓	<0,01	No ↑	↓	N	↑
HPP**	↑	↓	>0,01	↑	↓	N	↑
Maligna humoral	↑	↓	↑	↓	↑	N	No ↑
Maligna osteolítica	↑↑	↑	↑↑	↓	↓	N	↓
Enfermedad granulomatosa	↑↑	↑	↑↑	↓	↓	N	↑↑
Intoxicación por 25(OH)D ₃	↑	↑	↑↑	↓	↓	↑↑	No ↓
Inmovilización	↑	↑	↑↑	↓	↓	N	↓
Síndrome de Williams-Beuren	↑	No ↑	↑	↓	N	N	No ↑

*HHF: hipercalcemia hipocalciúrica familiar; **HPP: hiperparatiroidismo primario; ***calciuria: expresada como cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina (CCCR, en mmol/l).

restricción de los alimentos ricos en fósforo (lácteos y huevos) para evitar hiperfosforemia. En función de la etiología, se requerirá 25(OH)D₃ o 1,25(OH)₂D₃(3,12).

dolor abdominal y estreñimiento. En los casos de larga evolución y/o severos, nos podemos encontrar ante: fallo renal (por hipercalcemia y nefrolitiasis), pancreatitis (por depósitos de Ca y activación de tripsinógeno a nivel pancreático), arritmias (por acortamiento del QT),

deterioro del nivel de conciencia y/o convulsiones. En el adolescente puede originar un cuadro psiquiátrico (ansiedad, depresión y/o psicosis). La calcemia y la severidad de los síntomas pueden orientar hacia una etiología (Tabla V). A la hora de plantear una correcta orien-

Hipercalcemia

La hipercalcemia suele ser un hallazgo casual en la edad pediátrica. La PTH determina la orientación diagnóstica. Solo las hipercalcemias sintomáticas o severas precisan tratamiento urgente.

La hipercalcemia se sospecha ante una concentración plasmática de Ca total > 10,5 mg/dL o de Ca iónico > 5,2 mg/dL. Este hecho debe confirmarse en una segunda determinación, incluyendo el Ca iónico o valorando la calcemia corregida. La hipercalcemia en Pediatría es menos frecuente que en adultos, pero su relevancia clínica suele ser mayor. El hiperparatiroidismo primario (HPP) es la causa más frecuente de hipercalcemia franca y mantenida en la infancia. Otras situaciones frecuentes son la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) y la inmovilización prolongada(13-15).

Clasificación, clínica y fisiopatología de la hipercalcemia

La severidad clínica de la hipercalcemia dependerá del nivel del Ca y de la velocidad de instauración de la misma. Se clasifican en: leve (Ca <12 mg/dl), moderada (12-14 mg/dl) y severa (Ca>14 mg/dl). La hipercalcemia puede ser un hallazgo incidental; pero, en ocasiones, se refieren síntomas como: letargia, hipotonía, anorexia, estancamiento ponderal, poliuria y polidipsia, vómitos,

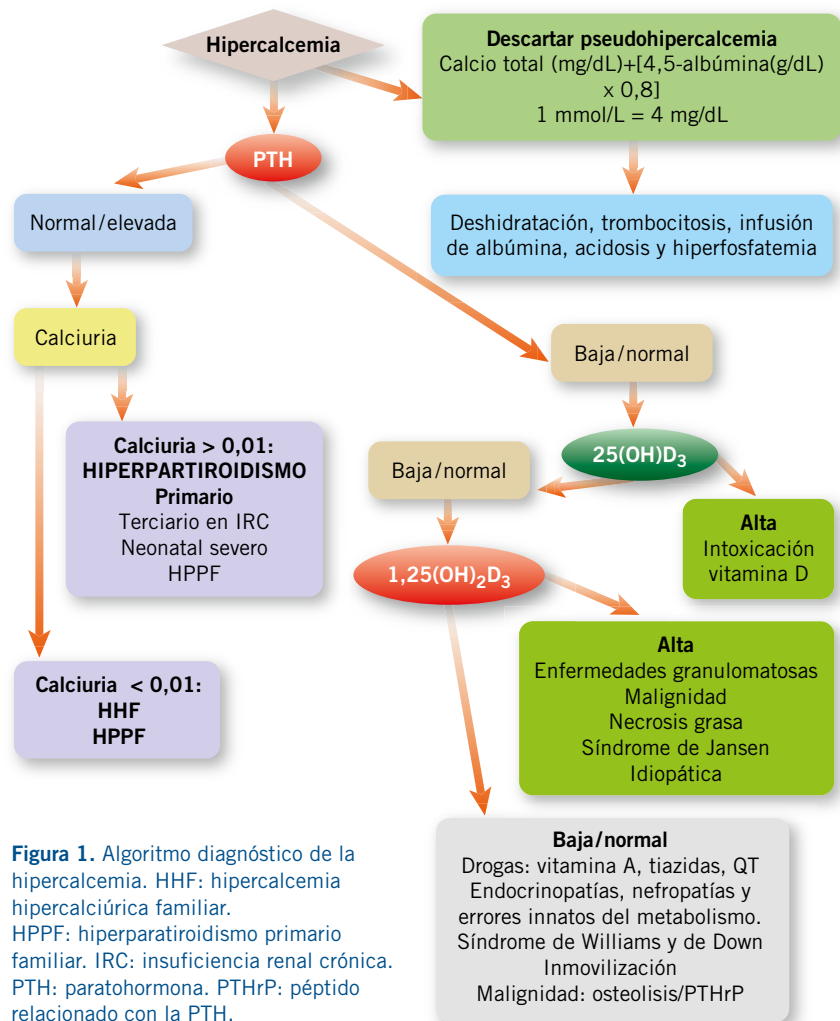


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la hipercalcemia. HHF: hipercalcemia hipocalciúrica familiar. HPPF: hiperparatiroidismo primario familiar. IRC: insuficiencia renal crónica. PTH: parathormona. PTHrP: péptido relacionado con la PTH.

tación diagnóstica, es de gran utilidad clasificar la hipercalcemia en función de los niveles de PTH (Fig. 1).

Hipercalcemia PTH dependiente

Hiperparatiroidismo primario (HPP)

- **Esporádico:**
 - En el recién nacido o en el lactante: en hijos de madres con hipocalcemia gestacional o en neonatos con una depleción de P (inadecuada suplementación).
 - En el niño mayor o en el adolescente: el adenoma paratiroideo es la causa más frecuente de HPP en este grupo de edad (65% casos). Generalmente existe afectación de órganos diana ya al diagnóstico: quistes pardos y/o nefrocalcinosis.

- **Genético:**
 - *No sindrómico.* La etiología más frecuente es la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) que afecta, sobre todo, a niños y adolescentes. Es un cuadro benigno de herencia autosómica dominante originado por mutaciones inactivantes en heterocigosis del CaSR, que condicionan una hiposensibilidad relativa al Ca. Se caracteriza por: una elevación crónica de la calcemia, PTH elevada o inapropiadamente normal y calciuria baja. El diagnóstico diferencial se plantea con el HPP familiar (HPPF), lo cual supone un reto diagnóstico en ausencia de otros tumores.

Mutaciones con pérdida de función severa del CaSR (en homocigosis u heterocigosis si alteración grave del receptor o si asocian deficiencia de vitamina D), originan una hipercalcemia grave en el recién nacido o lactante, incluso con compromiso vital⁽²⁾.

- *Sindrómico:* la causa más frecuente es la neoplasia endocrina múltiple (MEN), de herencia autosómica dominante, por lo que suele haber antecedentes familiares. Existen varios subtipos y es, en el MEN tipo 1, donde el hiperparatiroidismo constituye la 1ª manifestación de la enfermedad en el 90% de los casos, estando la hipercalcemia presente en la adolescencia. Se debe a mutaciones en el gen codificante de la menina

y se caracteriza por la presencia de: tumores paratiroideos (90%), tumores pancreáticos (40%), hipofisarios (30%) y adrenocorticales (40%)^(17,18). Los MEN 2 y 3 están causados por mutaciones en el protooncogén RET y la prevalencia de tumores paratiroideos es menor.

Otra etiología de tumores de paratiroides, menos frecuente, es el síndrome HPP-tumor de mandíbula, de herencia autosómica dominante que asocia tumores fibro-óseos de maxilar y mandíbula.

Hiperparatiroidismo terciario o adquirido

Es secundario a una insuficiencia renal crónica (IRC) o al tratamiento de raquitismos hipofosfatémicos.

Hipercalcemia PTH independiente

Asociada a altos niveles de vitamina D

Por exceso de vitamina D: una ingesta accidental o por prescripción incorrecta de cantidades excesivas de vitamina D (o sus metabolitos) en el niño, puede originar una hipercalcemia. Si esto acontece en una madre gestante, puede verse en el neonato. Los niveles de 25(OH)D₃ estarán elevados, los de calcitriol normales y la PTH estará suprimida.

La hipercalcemia idiopática infantil se caracteriza por: hipercalcemia,

hipercalciuria y nefrocalcinosis, generalmente resueltas antes del año de vida. Se ha relacionado con alteraciones en la reabsorción renal de fosfato determinadas de un descenso de FGF23 y un aumento de 1,25(OH)₂D₃, y con mutaciones inactivantes de CYP24A1 (enzima responsable del catabolismo de la 1,1,25(OH)₂D₃).

La necrosis grasa del recién nacido es una paniculitis de causa desconocida, más frecuente en neonatos post-término y relacionada con estrés perinatal, en la que existe un aumento de 1,25(OH)₂D₃ en el tejido de granulación cutáneo, con el consiguiente aumento de absorción de Ca en el intestino.

Existen linfomas y disgerminomas ováricos, así como algunas enfermedades inflamatorias y granulomatosas con actividad 1α-hidroxilasa que causan una hipercalcemia.

No asociada a los metabolitos de vitamina D

- **Inmovilización.** Origina con frecuencia hipercalciuria en niños/adolescentes y también puede causar hipercalcemia.

- **Tóxicos y drogas.** Existen fármacos que producen hipercalcemia por diferentes motivos, incluyendo: tiazidas, ácido retinoico, litio, tamoxifeno o teofilina. Una administración excesiva de carbonato cálcico o bicarbonato

Tabla VI. Tratamiento de la hipercalcemia

Intervención	Mecanismo de acción	Inicio	Duración
Salino	↑ Volumen intravascular ↑ Excreción urinaria de Ca	Horas	Infusión
Calcitonina	↓ Resorción ósea ↑ Calciuria	4-6 horas	48 horas
Bifosfonato intravenoso	↓ Resorción ósea	24-72 horas	2-4 semanas
Diuréticos asa	↑ Calciuria (No uso de rutina)	Horas	Tiempo de acción
Corticoides	↓ Absorción intestinal de Ca ↓ 1,25(OH) ₂ D	2-5 días	Días/semanas
Denosumab	↓ Resorción ósea	4-10 días	4-15 semanas
Calcimiméticos	Agonistas CaSR ⇒ ↓PTH	2-3 días	Tiempo de acción
Diálisis		Horas	Tiempo de acción

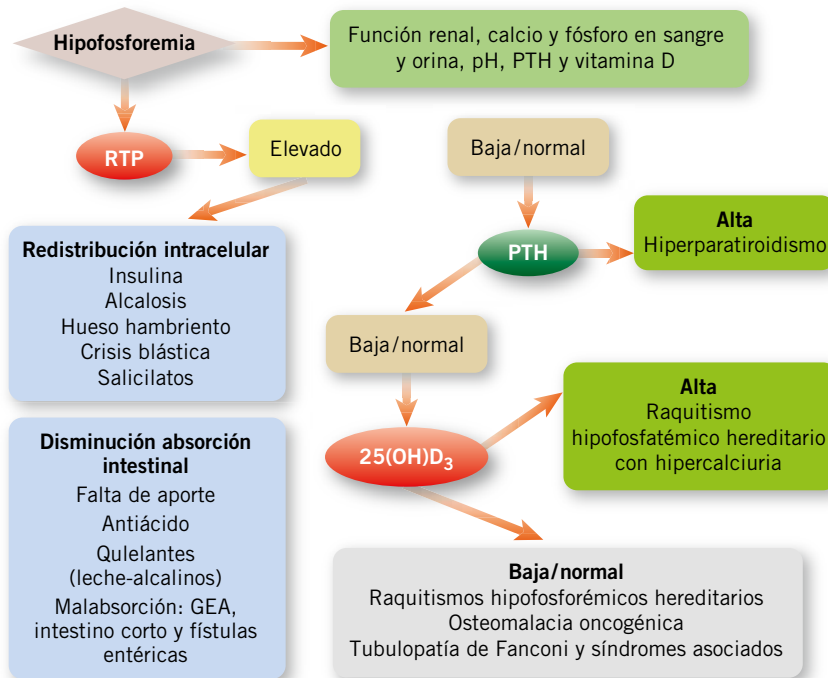


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico de la hipofosforemia. PTH: parathormona. RTP: reabsorción tubular de fosfatos.

Alteraciones del fósforo

La hipofosforemia se define por una concentración de fósforo sérica < 2,5 mg/dl, y se considera grave si es < 1,5 mg/dl. Es una entidad rara en el niño sano y su orientación diagnóstica estará determinada por la capacidad de reabsorción tubular de fósforo (Fig. 2). Solo en los casos graves, aparece clínica relacionada con el descenso del 2-3 difosfoglicerato del hematíe que aumentará su afinidad por el oxígeno, reduciendo el ATP intracelular. Los síntomas serán fundamentalmente neurológicos (encefalopatía) y osteomusculares (debilidad, mialgias, rabdomiolisis e insuficiencia cardíaca y respiratoria)⁽²⁰⁾. En los casos graves, el tratamiento será hospitalario e intravenoso con una dosis de choque de 0,1-0,2 mmol/kg/dosis de fósforo elemento (1 mmol = 2 mEq = 31 mg P elemento) durante 6 horas (infusión máxima 0,2 mmol/kg/hora).

La hiperfosforemia se define por una concentración de fósforo sérica > 6,5 mg/dl. Es rara, salvo en niños con insuficiencia renal crónica (70% casos), en los que conlleva la aparición de un hiperparatiroidismo secundario y osteodistrofia renal. En el resto de las situaciones suele ser asintomática, aunque si el producto Ca-P séricos supera 60, existe riesgo de hipocalce-

- sódico, y una intoxicación de vitamina A, también pueden originarla.
- Hipercalcemia maligna.** Aparece en menos del 1% de los niños con cáncer asociado a tumores: hematológicos, neurológicos, hepáticos, disgerminomas o rabdomiosarcomas. Se debe a una osteólisis directa producida por las células tumorales o a la síntesis tumoral de factores con actividad osteoclástica, destacando el PTHrP (péptido homólogo a PTH), que es capaz de activar el receptor de la PTH⁽¹⁹⁾.
- Otras causas.** Entre otras causas infrecuentes de hipercalcemia, se incluyen: aporte excesivo de Ca (nutrición parenteral), algunas endocrinopatías (feocromocitoma, Addison, acromegalia, patología tiroidea), tubulopatías (acidosis tubular renal distal y síndrome de Bartter), el síndrome de Williams-Beuren, la trisomía 21, la condrodisplasia metafisaria de Jansen, el síndrome IMAGE, y algunos errores innatos del metabolismo (hipofosfatasa, deficiencia congénita de lactasa, intolerancia a disacáridos, mucopolisacaridosis tipo I y el síndrome del pañal azul).

la crónica moderada y asintomática, la actitud inicial puede ser expectante, pero en las situaciones restantes, el tratamiento será urgente⁽¹⁶⁾. La hiperhidratación junto a la administración de calcitonina y/o bifosfonatos son las medidas de elección, tal y como se representa en la tabla VI.

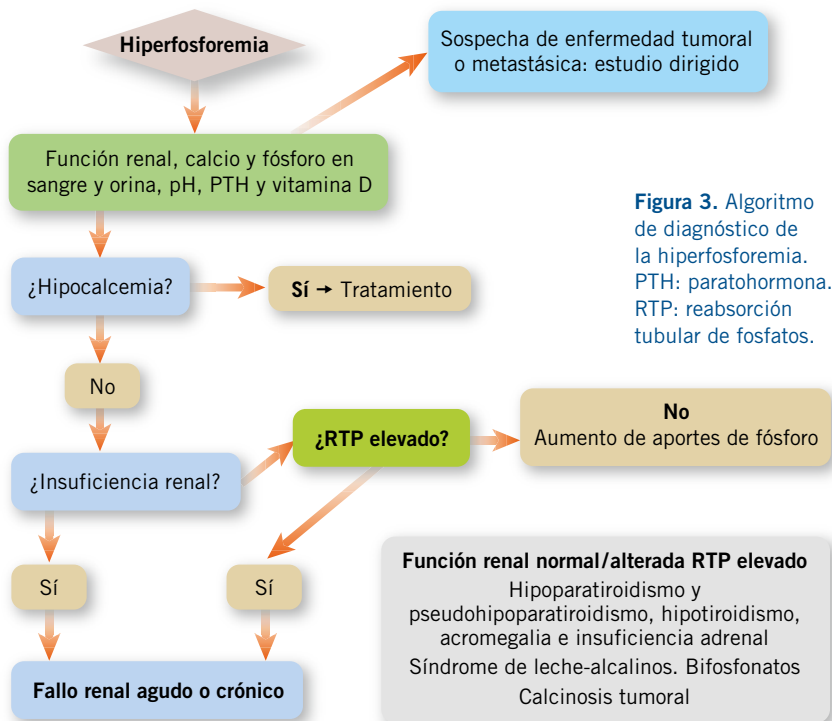


Figura 3. Algoritmo de diagnóstico de la hiperfosforemia. PTH: parathormona. RTP: reabsorción tubular de fosfatos.

Tratamiento de la hipercalcemia

La hipercalcemia leve y asintomática no precisará tratamiento inmediato. En

mia y calcificaciones metastásicas por precipitación de las sales de P cálcico en tejidos blandos⁽²⁰⁾. El hallazgo de una hiperfosforemia en un niño previamente sano, obliga a descartar una enfermedad tumoral o metastásica (Fig. 3).

El papel del pediatra de Atención Primaria es relevante en varios aspectos: conocer las situaciones de riesgo que pueden facilitar una alteración del metabolismo fosfofocálcico, llevar a cabo una correcta prevención del raquitismo carencial en los primeros meses de la vida e identificar, con celeridad, los síntomas muchas veces inespecíficos, que ponen de manifiesto este tipo de patología.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1. Clifford J, Rosen M.D. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med*. 2011; 364: 248-54.
2. Hannan FM, Thakker RV. Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013; 27: 359-71.
3. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and Management of hipocalcemia, *BMJ*. 2008; 336: 1298-302.
4. Vela A, Pérez de Nanclares G, Grau G, Aguayo A, Rodríguez A, Rica I. Hipoparatiroidismo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013; 4.
5. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008; 359: 391-403.
- 6.*** Gordon RJ, Levine MA. Genetic Disorders of Parathyroid Development and Function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47: 809-23.
7. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical Guidelines for managing patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Pediatrics*. 2011; 159: 332-9.
8. Thiele S, Mantovani G, Barlier A, Boldrin V, Bordogna P, De Sanctis L, et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175: 1-17.
- 9.** Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Lisardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorder: first international Consensus Statement. *Nature*. 2018; 14: 476-500.
10. Martos-Moreno GA, Lecumberri B, Pérez de Nanclares G. Implicaciones en Pediatría del primer consenso internacional para el diagnóstico y asistencia a pacientes con pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90: 125.e1-125.e12.
11. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendation on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Horm Res Paediatr*. 2016; 85: 83-106.
12. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 2313-24.
13. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6th ed. American Society of Bone and Mineral Research. 2006. p. 179.
- 14.** Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic Disorders in Children. *J Bone Miner Res*. 2017; 32: 2157-70.
15. Lietman SA, Germain-Lee LE, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22: 508-15.
- 16.** Davies JH, Shaw NJ. Investigation and management of hypercalcemia in children. *Arch Dis Child*. 2012; 97: 533-8.
17. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103: 3993-4004.
18. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 2990-3011.
19. Wysolmerski JJ. Parathyroid Hormone-Related: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 2947-56.
- 20.*** Guerrero Fernández J, González Casado I. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica v.1.0*. 2018. ISBN 978-84-171194-44-4.

Bibliografía recomendada

– Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008; 359: 391-403.

Un artículo clásico, pero completísima revisión para entender el hipoparatiroidismo.

– Gordon RJ, Levine MA. Genetic Disorders of Parathyroid Development and Function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47: 809-23.

Completísima revisión del hipoparatiroidismo, incidiendo en los diferentes genes implicados en la enfermedad.

– Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Lisardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorder: first international Consensus Statement. *Nature*. 2018; 14: 476-500.

Actualización, tanto clínica como genética del pseudohipoparatiroidismo.

– Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic Disorders in Children. *J Bone Miner Res*. 2017; 32: 2157-70.

Reciente revisión de la fisiopatología, etiología y enfoque diagnóstico de la hipercalcemia en el niño.

– Davies JH, Shaw NJ. Investigation and management of hypercalcemia in children. *Arch Dis Child*. 2012; 97: 533-8.

Sencilla y breve revisión del enfoque diagnóstico y tratamiento de la hipercalcemia en el niño.

– Guerrero Fernández J, González Casado I. *Manual de Diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica v.1.0*. 2018. ISBN 978-84-171194-44-4.

Excelente manual de diagnóstico y tratamiento que facilita el manejo de las principales patologías del metabolismo fosfofocálcico en la edad pediátrica.

Caso clínico 1

Anamnesis: niña de 1 mes y 10 días de vida, que ingresa desde urgencias por sospecha de convulsiones. Refieren que desde hace 3 días tiene episodios frecuentes y autolimitados (segundos de duración) consistentes en rubefacción facial con desviación de cabeza y mirada hacia lado derecho. La niña está normal entre los episodios. Los padres comentan que tiene un tono muscular aumentado desde el nacimiento, como única sintomatología asociada.

Antecedentes familiares: ambos padres viven sanos; ausencia de consanguinidad.

Antecedentes personales: embarazo bien controlado: gemelar bicorial biamniótico. Madre hiperemesis gravídica. Parto pretérmino (34 semanas), vaginal instrumental (fórceps). 1^{er} gemelo. PN: 2.030 g (P 25). LN: 43 cm (P 25). Apgar: 8/10.

(Continúa Caso clínico 1)

Caso clínico 1 (continuación)

Ingreso neonatal del 4º al 7º día de vida por hiperbilirrubinemia (fototerapia). Recibe lactancia mixta con fórmula de inicio (fórmula para prematuros previamente). No se han iniciado suplementos vitamínicos.

Exploración física: peso: 3,180 kg (P 3). Longitud: 50,3 cm (P 3-10). FC: 145 lpm. FR: 26 rpm. TA: 102/57 mm Hg. Sat.: O2 100%. Fenotipo normal. Color ligeramente icterico. Hidratación mucocutánea normal. ACP: normal. Pulsos simétricos. Abdomen: normal. SNC: hipertonia generalizada con tendencia a la flexión, con resto de exploración negativa. Genitales femeninos prepuberales normales.

Análítica en urgencias: gasometría venosa: pH: 7,30; pCO₂: 47 mm Hg; Bicarbonato: 23 mmol/L; EB: -2,8 mmol/L. Hematimetría normal. Bioquímica: glucosa: 66 mg/dL; urea: 14 mg/dL; creatinina: 0,28 mg/dL; sodio: 136 mEq/l; potasio: 4,8 mEq/L; cloro: 101 mEq/L; GPT: 9 U/L; Ca: 5,3 mg/dL; Ca iónico: 0,50 mmol/L; fósforo: 9,2 mg/dL. Mg: 2,30 mg/dl. Proteínas totales: 5,4 g/dl.

Ante la hipocalcemia grave, ingresa en UCIP para tratamiento.

Caso clínico 2

Anamnesis: varón de 1 mes y 11 días de vida, que consulta en urgencias por haber presentado 10-15 episodios breves, autolimitados, de sacudidas de extremidades con lateralización de la cabeza en las últimas 20 horas. El niño está normal entre los episodios y no asocia ninguna otra sintomatología.

Antecedentes familiares: hermana gemela que ingresó 24 horas (caso 1).

Antecedentes personales: presentación de nalgas. 2º gemelo. PN 1.650 g. (P 3). Longitud: 42,1 cm (P 3-10). Apgar: 8/10. Ingreso en Unidad Neonatal hasta el 7º día de vida por hiperbilirrubinemia (fototerapia). Resto compartido con caso 1.

Exploración física: peso: 3,300 kg (P 3). Longitud: 50,4 cm (P 3). FC: 167 lpm. FR: 32 rpm. TA: 85/55 mm Hg. Sat.: O2 100%. Fenotipo normal. Color ligeramente icterico. Bien hidratado. Fontanela anterior normotensa. ACP: normal. Pulsos simétricos. Abdomen: normal. Hipertonia generalizada con resto de exploración neurológica normal. Testes 2 ml en bolsa. Pene infantil normal.

Análítica en urgencias: gasometría venosa: pH 7,29; pCO₂: 16 mm Hg; Bicarbonato: 8 mmol/L; EB: 15 mmol/L. Hematimetría normal. Bioquímica: glucosa: 66 mg/dL; urea: 18 mg/dL; creatinina: 0,19 mg/dL; sodio: 136 mEq/l; potasio: 4,8 mEq/L; cloro: 101 mEq/L; GPT: 10 U/L; calcio: 5,4 mg/dL; calcio iónico: 0,59 mmol/L; fósforo: 8,5 mg/dL. Mg: 1,8 mg/dl. Proteínas totales: 5,4 g/dl.

Ante la hipocalcemia grave, ingresa en UCIP para tratamiento.

Diagnóstico diferencial de hipocalcemia en un lactante

Las causas más frecuentes de hipocalcemia en un lactante de 1 mes son: el hipoparatiroidismo, el pseudohipoparatiroidismo, el raquitismo o la hipocalcemia neonatal tardía. Dado que se trata de 2 hermanos gemelos de diferente sexo, *a priori* lo más razonable es pensar que su hipocalcemia pudiera deberse a un problema intrauterino.

En este sentido, se re-historió a la madre y se consultaron los resultados de las analíticas que se le habían realizado durante el embarazo. Evidenciamos en 2 ocasiones, una hipercalcemia leve con hipofosforemia, que el ginecólogo no había valorado (calcio: 11,4 mg/dl con fósforo: 1,2 mg/dl; calcemia de control: 10,8 mg/dl). Ante este hecho, la primera sospecha diagnóstica es una hipocalcemia secundaria a un hiperparatiroidismo materno, y completamos los estudios con determinación del metabolismo fosfocálcico a los niños y su madre:

- **Análítica de la madre:** calcio: 10,3 mg/dl; fósforo: 3 mg/dl; magnesio: 2,11 mg/dl. PTH: 173 pg/ml y 25-hidroxi vitamina D < 7 ng/ml.
- **Análítica de la niña (24 h de ingreso):** calcio: 5,7 mg/dl; fósforo: 7,4 mg/dl; PTH: 58 pg/ml y 25-hidroxi vitamina D: 10 ng/ml.
- **Análítica del niño (24 h de ingreso):** calcio: 5,6 mg/dl; fósforo: 6,5 mg/dl; PTH: 116 pg/ml y 25-hidroxi vitamina D: 9,4 ng/ml.

Evolución

Los niños estuvieron 9 días ingresados en la UCIP, recibiendo calcio intravenoso a dosis altas y vitamina D. Tras iniciar la terapia, no volvieron a tener episodios de clonías y la hipertonia fue mejorando progresivamente. El 7º día se cambió a terapia con Ca oral y pasaron a planta de hospitalización, donde estuvieron ingresados durante 2 semanas. Evolución analítica de los niños:

- **Caso 1.** A los 7 días: Ca: 8,9 mg/dl; fósforo: 7,4 mg/dl; PTH: 43 pg/ml. Control a las 2 semanas: Ca: 10,5 mg/dl; fósforo: 5,3 mg/dl; 25-hidroxi vitamina D: 34 ng/ml.
- **Caso 2.** A los 7 días: Ca: 7,8 mg/dl; fósforo: 5,1 mg/dl; PTH: 43 pg/ml y 25-hidroxi vitamina D: 13 ng/ml. Control a las 2 semanas: Ca: 10,7 mg/dl; fósforo: 6,8 mg/dl; 25-hidroxi vitamina D: 22 ng/ml.

Los niños fueron controlados en consultas externas de endocrinología pediátrica. De forma progresiva, se fueron bajando las dosis de Ca y calcitriol, hasta poder suspender ambas terapias a los 8-9 meses de vida. Se confirmó que posteriormente mantenían valores analíticos normales. Fueron dados de alta a los 18 meses con peso/longitud en P 50 y exploración física completa rigurosamente normal.

La madre fue referida al servicio de endocrinología. Inicialmente, indicación de tratamiento con colecalciferol. Tras normalizar la vitamina D y objetivarse la persistencia de una elevación de la PTH, se solicitó gammagrafía-MIBI que confirmó la presencia de un adenoma paratiroideo izquierdo. Se realizó una paratiroidectomía inferior izquierda, con normalización de la PTH intraoperatoria.

En resumen, interpretamos el caso de estos dos lactantes, como una hipocalcemia sintomática derivada de un hipoparatiroidismo funcional transitorio, debido fundamentalmente a un hiperparatiroidismo materno al que se asociaron algunos otros factores de riesgo de hipocalcemia, incluyendo: la prematuridad y los niveles bajos de vitamina D.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Metabolismo fosfocálcico

25. Di cuál de las respuestas es **INCORRECTA**:

- La ingesta de grandes cantidades de lácteos puede provocar un aumento del fósforo.
- La vitamina D tiene un papel fundamental a nivel intestinal.
- Mutaciones en el receptor sensor del calcio siempre producen hipocalcemia.
- En los grandes quemados no es infrecuente la aparición de hipocalcemia.
- El hipoparatiroidismo es la causa más frecuente de hipocalcemia permanente en niños.

26. La respuesta **CORRECTA** es:

- El margen de valores normales de calcio es muy amplio, debido a los muchos factores que influyen en él.
- El diagnóstico de hipocalcemia crónica es sencillo, debido a los valores de calcio iónico.
- El calcio iónico solo se determina en situaciones especiales.
- Antes de iniciar el estudio de hipocalcemia, hay que comprobar: gases, albúmina y proteinograma.
- Todas son falsas.

27. Varón de 13 años que consulta en urgencias por sospecha de apendicitis (dolor abdominal, astenia y vómitos), en el que se objetiva cálculo renal en el estudio. No refieren antecedentes personales

ni familiares de interés. Se realiza control analítico con hematimetría normal y bioquímica, en la que se objetiva una calcemia de 15,3 mg/dl, ¿qué **PRUEBAS complementarias** solicitaría al ingreso ante este hallazgo para una adecuada orientación diagnóstica de la hipercalcemia?

- Estudio del metabolismo fosfocálcico, incluyendo: 25(OH)D₃, PTH y determinación de citrato, oxalato y β₂ microglobulina en orina, para completar el estudio de nefrocalcinosis.
- Estudio del metabolismo fosfocálcico incluyendo: 25(OH)D₃, PTH y gammagrafía paratiroidea.
- Estudio hormonal incluyendo: PTH, PTHrP y calcitonina.
- GFR (ritmo de filtrado glomerular) con orina de 24 horas, calcio iónico y determinación de PTH y 25(OH)D₃.
- Las respuestas c y d son correctas.

28. Niña de 8 años con hallazgo analítico casual de una calcemia de 10,9 mg/dL, ¿cuál sería la orientación diagnóstica más **ADECUADA**?

- GFR (ritmo de filtrado glomerular) con orina de 24 horas, calcio iónico y determinación de PTH y 25(OH)D₃.
- Estudio del metabolismo fosfocálcico incluyendo: 25(OH)D₃, PTH y gammagrafía paratiroidea.
- Confirmación de la hipercalcemia en una nueva determi-

nación (calcio iónico o calcio corregido). Anamnesis completa con registro de: ingestas (fármacos u otras sustancias, calcio y derivados de la vitamina D), antecedentes personales (hincapié en fracturas y dolores abdominales) y antecedentes familiares (especialmente enfermedades endocrínicas y nefrológicas).

- Estudio de creatinina, calcio y fósforo en sangre; y orina para el cálculo de la calciuria y de la reabsorción tubular de fosfatos (RTP), calcio iónico y determinación hormonal de PTH y 25(OH)D₃.
- Las respuestas b y c son correctas.

29. En el caso anterior, no se refieren datos de interés en la historia clínica y se confirma una hipercalcemia leve (calcio iónico 5,4 mg/dL) con hipocalciuria, PTH ligeramente elevada (85 pg/mL) y 25(OH)D₃ normal, ¿cuál sería el **DIAGNÓSTICO** más probable y su **ENFOQUE** inicial más adecuado?

- El diagnóstico más probable sería una hipercalcemia hipocalciúrica familiar confirmándose el diagnóstico con una calciuria menor de 0,01 mmol/l (expresada como cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina).
- Solicitud de gammagrafía paratiroidea ante la sospecha de hiperparatiroidismo primario.
- La hipercalcemia hipocalciúrica familiar es el diagnóstico más

probable. El hallazgo de una calciuria baja para la calcemia apoyaría el diagnóstico y la afectación en uno de los padres confirmaría el diagnóstico.

- d. El hallazgo de una calciuria baja para la calcemia y la afectación de uno de los progenitores apoyaría el diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar, que se confirmaría con el estudio molecular del gen codificante del CASR (receptor sensor del calcio).
- e. En un niño sano, el hallazgo casual de una elevación leve de la calcemia, debe obligarnos a descartar de forma urgente una posible hipercalcemia maligna.

Caso clínico

30. En relación con los casos clínicos del artículo, ¿cuál de las respuestas consideraría que engloba mejor las circunstancias que han podido favorecer la hipocalcemia sintomática de los lactantes?
- a. Hipercalcemia materna en la gestación e insuficiencia de vitamina D materna en el parto.
 - b. Hipercalcemia materna en la gestación, insuficiencia de vitamina D materna en el parto y prematuridad.
 - c. Hipercalcemia materna en la gestación, insuficiencia de vitamina D materna en el parto, prematuridad y fototerapia.
 - d. Hipercalcemia materna en la gestación, insuficiencia de vitamina D materna en el parto, prematuridad, fototerapia y niveles bajos de vitamina D en los lactantes.
 - e. Hipercalcemia materna en la gestación, insuficiencia de vitamina D materna en el parto, prematuridad, fototerapia, niveles bajos de vitamina D en los lactantes y gemelaridad.
31. Ante un lactante de mes y medio que ingresa por hipocalcemia sintomática ¿qué determinaciones analíticas debemos de solicitar INICIALMENTE?
- a. Calcio iónico, P, Mg, FA, calciuria, fosfaturia, 25(OH) vitamina D y PTH.
 - b. Calcio iónico, P, Mg, FA, calciuria, fosfaturia, 25(OH) vitamina D, 1-25(OH)₂ vitamina D y PTH.
 - c. Calcio iónico, P, Mg, FA, calciuria, fosfaturia, 25(OH) vitamina D, 1-25(OH)₂ vitamina D, PTH y osteocalcina.
 - d. Calcio iónico, P, Mg, FA, calciuria, fosfaturia, 25(OH) vitamina D, 1-25(OH)₂ vitamina D, PTH, osteocalcina y calcitonina.
 - e. Calcio iónico, P, Mg, FA, calciuria, fosfaturia, 25(OH) vitamina D, 1-25(OH)₂ vitamina D, PTH, osteocalcina, calcitonina y ADH.
32. El TRATAMIENTO adecuado en una hipocalcemia sintomática grave de un lactante es:
- a. Gluconato cálcico al 10%, diluido en perfusión lenta intravenosa con control electrocardiográfico.
 - b. Gluconato cálcico al 10%, diluido en perfusión lenta intravenosa con control electrocardiográfico y 25(OH) vitamina D intravenosa.
 - c. Carbonato cálcico por vía oral (Ca elemento 25-100 mg/k/d).
 - d. Carbonato cálcico por vía oral (Ca elemento 25-100 mg/k/d) y 25(OH) vitamina D.
 - e. Carbonato cálcico por vía oral (Ca elemento 25-100 mg/k/d) y 1-25(OH)₂ vitamina D.