

[Hipercalcemia neonatal]



[Módulo ENDOCRINOLOGÍA y NEONATOLOGÍA]

Autores:

Ana Lorenzo, Verónica Escario y Lorea Ruiz

Fecha de elaboración: noviembre 2015.

Fecha de consenso e implementación: noviembre 2015.

Fecha prevista de revisión: 3 años (o actualización previa relevante)

Nivel de aplicación: R2



El calcio es el catión más abundante en el organismo y aunque prácticamente la totalidad del calcio corporal total (98%) se encuentra depositado en el tejido óseo, la fracción libre desempeña un papel biológico muy importante en numerosas funciones intracelulares y extracelulares. La calcemia está regulada con precisión por la actividad de la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D y en menor medida, por la calcitonina.

Las concentraciones normales de calcio sérico en el recién nacido oscilan entre 7,6 y 10,5 mg/dl (2,1-2,6 mmol/L), y las concentraciones normales de calcio iónico están entre 4,4 y 5,2mg/dl (1,1-1,3 mmol/L). Por tanto, la **hipercalcemia neonatal** se define por una concentración plasmática de **calcio total** por encima de **10,5 mg/dl (2,62 mmol/L)** o **calcio iónico** por encima de **5,2 mg/dl (1,31 mmol/L)**. En edad pediátrica, la hipercalcemia habitualmente se clasifica como leve (<12 mg/dl), moderada (12-14 mg/dl) y grave (>15 mg/dl).

El espectro clínico está determinado por los niveles de calcemia así como por su velocidad de instauración. Valores de calcemia sérica levemente elevados son asintomáticos y su hallazgo suele ser casual. Los casos sintomáticos, generalmente con calcemia superior a 14 mg/dl o calcio iónico por encima de 1,7 mmol/L, pueden presentar alguno de los signos y síntomas de la tabla 1, aunque en neonatos las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de hipercalcemia

DIGESTIVAS	RENALES	NEURO-MUSCULARES	CARDIO-VASCULARES
Estreñimiento Anorexia Náuseas Vómitos Dolor epigástrico Íleo paralítico Pancreatitis	Poliuria Nicturia Polidipsia Nefrocalcinosis Nefrolitiasis Insuficiencia renal	Astenia Hipotonía Irritabilidad Convulsiones Mialgias, artralgias Fracturas patológicas	HTA Palpitaciones ECG: onda T ancha, QT corto

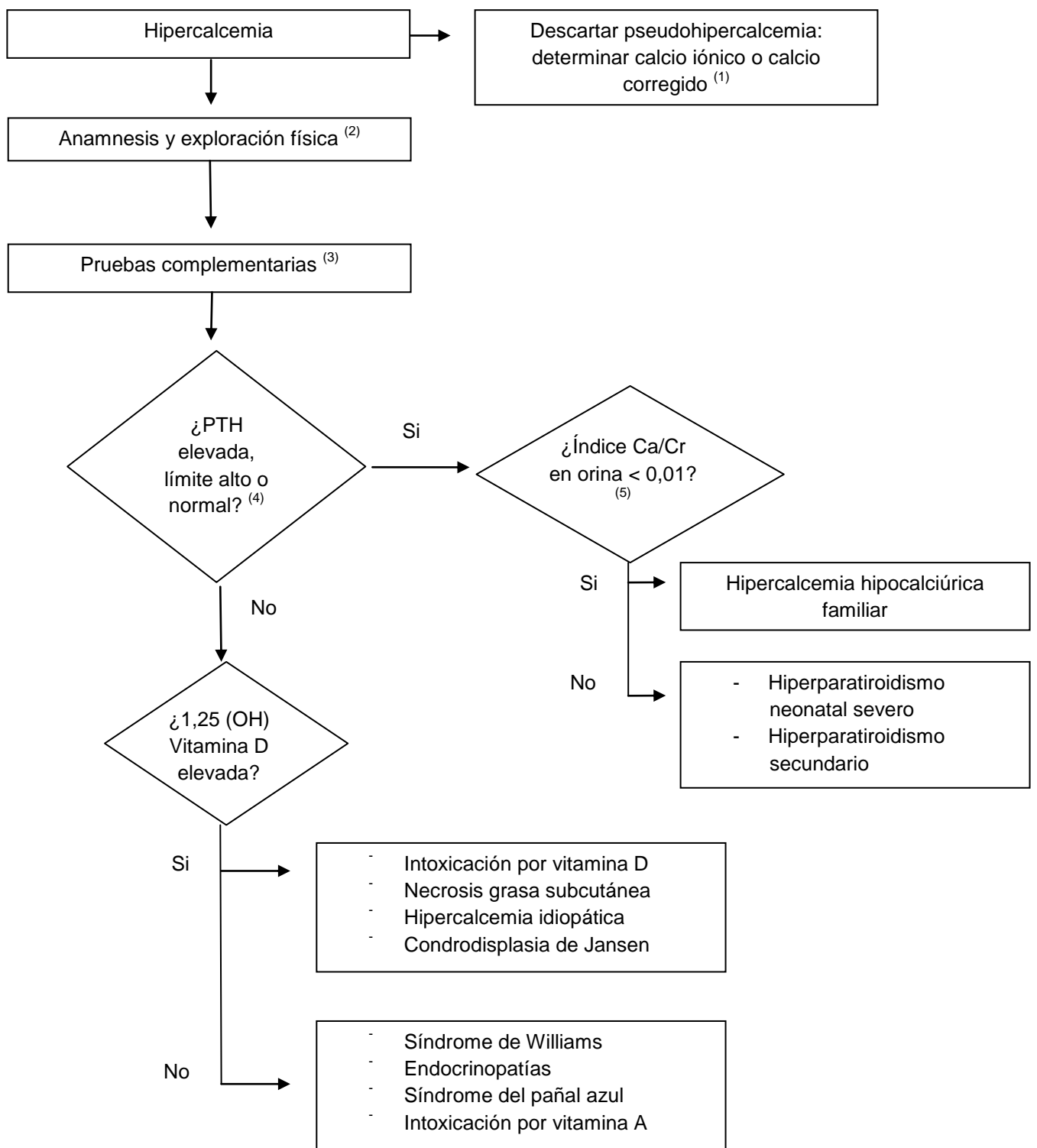
Las causas de hipercalcemia en el periodo neonatal son múltiples (tabla 2), siendo la más frecuente la iatrogénica, en general por el aporte excesivo de calcio por vía parenteral o secundaria a hipofosfatemia por inadecuada suplementación.

Tabla 2. Etiología de hipercalcemia neonatal

Causas maternas
- Hipercalcemia materna por hipervitaminosis A o D, tiacidas, tirotoxicosis, hiperparatiroidismo
- Hipoparatiroidismo
Causas alimentarias: causa más frecuente
- Exceso de suplementos de calcio
- Hipofosfatemia (NPT mal formulada, prematuros con inadecuada suplementación)

Trastornos relacionados con vitamina D
<ul style="list-style-type: none"> - Ingesta materna excesiva de vitamina D - Necrosis grasa subcutánea
Disfunción paratiroidea
<ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia paratiroidea congénita - Condrodisplasia metafisaria de Jansen
Defecto del receptor sensor del calcio
<ul style="list-style-type: none"> - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar - Hiperparatiroidismo neonatal severo
Mecanismos fisiopatogénicos inciertos
<ul style="list-style-type: none"> - Hipercalcemia infantil idiopática. - Síndrome de Williams - Hipofosfatasa infantil severa - Síndrome de los pañales azules - Hipotiroidismo congénito - ECMO - Nefroma mesoblástico congénito

En el siguiente algoritmo, se explica el protocolo de actuación ante un caso de hipercalcemia neonatal, para orientarnos sobre su etiología y tratamiento:

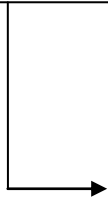


Tratamiento de la hipercalcemia



Primer escalón ⁽⁶⁾: síntomas leves, calcio > 14mg/dl

- Hiperhidratación
- Furosemida
- Restricción dietética de vitamina D y calcio



Segundo escalón ⁽⁷⁾: síntomas graves, hipercalcemia grave

- Calcitonina
- Corticoides



Tercer escalón ⁽⁸⁾: no respuesta, hipercalcemia crónica

- Bifosfonatos
- Hemodiálisis

- (1) Se define **pseudohipercalcemia** como la elevación del calcio sanguíneo total a expensas de la fracción unida a proteínas plasmáticas. En edad pediátrica, las condiciones relacionadas con este fenómeno son:
- La hemoconcentración (deshidratación).
 - La trombocitosis.
 - La elevación de proteínas plasmáticas circulantes (por ejemplo, tras administración de seroalbúmina).
 - La acidosis, ya que incrementa el calcio iónico al alterar la unión calcio-proteína sérica.
- Por tanto, para una correcta interpretación del calcio sérico se precisa de la determinación conjunta del calcio iónico y/o el cálculo del calcio corregido:

$$\text{Calcio corregido} = \text{calcio total (mg/dl)} + ([4,5\text{-albúmina (g/dl)}] \times 0,8)$$

$$\text{Equivalencia calcio: } 1 \text{ mmol/L} = 4 \text{ mg/dl}$$

- (2) En la historia clínica, además de recoger síntomas de hipercalcemia (tabla 1), hay datos importantes que nos pueden orientar en la etiología:
- **Anamnesis:** tipo de alimentación, suplementos vitamínicos, ingesta de fármacos, antecedentes familiares de hipercalcemia, urolitiasis, alteraciones del metabolismo fosfocálcico de la madre, alteraciones paratiroideas, ingesta excesiva de vitamina A o D durante la gestación, etc.
 - **Exploración Física:** constantes, antropometría, fenotipo de cara de elfo (Sd. Williams-Beuren), deformidades óseas (displasias metafisiaria de Jansen), lesiones rojo-azuladas induradas (necrosis grasa subcutánea).

(3) **Pruebas complementarias:**

- Hemograma. Función hepática y renal. Albúmina.
- Gasometría venosa.
- Calcio sérico, calcio iónico.
- Fosforo, fosfato, magnesio, fosfatasa alcalina.
- PTH.
- 25 (OH) Vitamina D (calcidiol) y 1,25 (OH) Vitamina D (calcitriol).
- Hormonas tiroideas.
- Excreción urinaria de calcio, fósforo, relación calcio-creatinina en orina.
- Pruebas de imagen: serán más útiles en casos más avanzados para detectar datos de desmineralización, fracturas patológicas, quistes óseos.
- ECG: acortamiento intervalo QT, ensanchamiento de ondas T.

- (4) Los valores de referencia de la **PTH intacta** se sitúan entre **10-65 pg/ml**. Fisiológicamente, con concentraciones de calcio normal, los niveles de PTHi están en el límite inferior del rango de referencia. En caso de hipercalcemia, en niños suelen registrarse valores de PTHi inferiores <10 pg/mL y por el contrario, el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario debe considerarse, en caso de hipercalcemia asociada a PTHi > 50 pg/ml. En el caso de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, ante inactivación de los receptores sensibles al calcio, no se bloquea la secreción de PTH a pesar de calcemia elevada, por lo que los niveles de PTH pueden estar en rango normal o en límite alto.

- (5) La determinación del **índice Calcio/Creatinina urinario** en orina espontánea permite la aproximación diagnóstica.

$$\text{Cao/Cro: } \text{Ca urinario} \times \text{Cr plasmática} / \text{Ca plasmático} \times \text{Cr urinaria}$$

Un índice o cociente menor de 0,01 nos orienta a hipercalcemia hipocalciúrica familiar, y permite hacer un diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo que suele presentar un índice mayor de 0,02.

También se puede estudiar la calciuria con orina 24 horas, definiéndose hipocalciuria como una excreción urinaria de calcio menor a 5 mg/kg/día.

(6) **Primer escalón:**

- **Hiperhidratación:**

Objetivo: Recuperar la volemia intravascular, mejorar la perfusión renal, favorecer la excreción de calcio.

Medidas: Perfusión con SSF a un ritmo de 2 a 3 veces las necesidades basales.

- **Furosemina:**

Objetivo: Estimular la pérdida de calcio y sodio, prevenir la sobrecarga hídrica.

Dosis: en forma de dosis repetidas: 2-3 mg/kg/dosis IV cada 2-4 horas (dosis máx. 50-100 mg en 2 horas) o perfusión continua IV: 0,1 mg/kg/hora (máx. 1 mg/kg/hora).

Controles: Balance hídrico (diuresis y aportes) y TA, junto con ionograma cada 2-4 horas (vigilar niveles de Mg⁺⁺, K⁺ y P; evitar en hipopotasemia e inestabilidad hemodinámica).

Efecto esperado moderado (descenso calcemia aprox. 1-3 mg/dl/día) en primeras 12-18 horas.

(7) **Segundo escalón:**

- **Calcitonina de salmón:**

Objetivo: Inhibe de forma activa la resorción por osteoclastos, evitando la liberación del calcio óseo.

Dosis: 3-6 mcg/kg/cada 6 horas (4-8Ui/kg) vía SC o IM. *Descenso* esperado aprox. 2 mg/dl.

Efectos secundarios: náuseas, cólicos, dolor abdominal, flushing facial.

- **Corticoides (Metilprednisolona o Hidrocortisona):**

Objetivo: Inhibición síntesis de vitamina D₃ e interleukinas en hipercalcemia tumoral, enfermedades granulomatosas y necrosis grasa subcutánea.

Dosis: Metilprednisolona 1,5-2 mg/kg/día IV o Hidrocortisona 5 mg/kg/dosis IV cada 6 horas durante 3-5 días.

(8) **Tercer escalón:**

- **Bifosfonatos (Pamidronato):**

Mecanismo de acción: Bloqueo de la resorción ósea inhibiendo una vía de síntesis del colesterol a partir del mevalonato lo que a su vez inactiva la actividad osteolítica de los osteoclastos.

Dosis: Pamidronato dosis única IV de 0,5 a 1 mg/kg/dosis en infusión continua de 4-6 horas, valorar repetir dosis en 2-5 días. No exceder los 60 mg/hora.

Efectos secundarios: Hipocalcemia, hipofosforemia, síntomas pseudogripales.

- **Hemodiálisis o diálisis peritoneal:**

Indicaciones: insuficiencia renal o cardíaca o calcemia > 14 mg/dl pese a tratamiento correcto.

Bibliografía

1. Barasoian Millán A. Hipercalcemia. Diagnóstico diferencial y tratamiento. Manual de Diagnóstico y Terapéutica de Endocrinología Pediátrica [en línea] [fecha de consulta 13-11-2015]. Disponible en <http://www.webpediatria.com/endocrinoped/endocrinopedia.php>
2. Narbona Lopez E, Contreras Chova F, Pérez lañez R, García Iglesias F, Miras Baldo MJ. Metabolismo fosfocálcico en el periodo neonatal. AEPED 2008. [en línea] [fecha de consulta 13-11-2015]. Disponible en <http://www.aeped.es/protocolos-neonatalogia>
3. Yeste D, Carrascosa A. Patología del metabolismo del calcio. Protocolos diagnósticos-terapéuticos en pediatría. AEPED 2011. [en línea] [fecha de consulta 13-11-2015]. Disponible en <http://www.aeped.es/protocolos-endocrinología>
4. Bermudez de la Vega JA, Borrajo Guadarrama E, Rivas Crespo F. Trastornos del metabolismo del calcio. Guías Diagnóstico-Terapéuticas en Endocrinología Pediátrica. SEEP 2003. [en línea] [fecha de consulta 13-11-2015]. Disponible en <http://www.seep.es/privado/documentos/consenso/cap28.pdf>
5. Gussinyé M, Yeste D, Clemente M, Albisu MA, Carrascosa A. Actitud ante una hipercalcemia. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2010; 1: 81-85