

Hipercalcemia por inmovilización en el niño críticamente enfermo: tratamiento con calcitonina

M. Urán Moreno, R. Alonso Riofrío, C. Moliner Robredo, S. Pons Morales y J. López-Herce Cid

Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 555-558)

Objetivos

Analizar la respuesta al tratamiento con calcitonina en la hipercalcemia por inmovilización en niños críticamente enfermos.

Pacientes y métodos

Se incluyeron en el estudio 4 niños de edades comprendidas entre 3 y 14 años con hipercalcemia por inmovilización, con calcemia previa entre 12,2 y 13,4 mg/dl, y calcio iónico entre 1,44 y 2,2 mmol/l, que no respondieron a tratamiento con hiperhidratación y furosemida. Se realizó tratamiento con calcitonina subcutánea y/o intranasal, en dosis de 6 a 20 U/kg/día.

Resultados

Tras el tratamiento con calcitonina se consiguió un descenso progresivo del calcio, normalizándose los valores de calcemia (8,6 a 10,5 mg/dl) entre los 4 y 20 días de tratamiento. No se observaron efectos secundarios al tratamiento. No se produjeron alteraciones en los valores de fósforo ni fosfatasa alcalina durante el tratamiento.

Conclusión

La calcitonina puede ser un tratamiento efectivo en los niños críticamente enfermos con hipercalcemia por inmovilización.

Palabras clave:

Hipercalcemia. Inmovilización. Calcitonina. Niño críticamente enfermo. Cuidados intensivos. Niños.

HYPERCALCEMIA DUE TO IMMOBILIZATION IN CRITICALLY ILL CHILDREN: CALCITONIN TREATMENT

Objectives

To evaluate the response to calcitonin treatment in critically ill children with hypercalcemia due to immobilization.

Patients and methods

Four children aged 3-14 years were diagnosed with hypercalcemia due to immobilization. Detected levels of calcemia and ionic calcium ranged from 12.2-13.4 mg/dl and 1.44-2.2 mmol/l respectively. None of the children responded to rehydration or frusemide. Treatment was with subcutaneous and/or intranasal calcitonin at a dose of 6-20 IU/kg/day.

Results

After calcitonin administration, serum calcium decreased progressively until normal calcemia levels were reached between days 4 and 20 of treatment (8.6-10.5 mg/dl). No treatment-related adverse effects or alterations in phosphorus levels or alkaline phosphatases were observed.

Conclusion

Calcitonin might be an effective treatment for hypercalcemia due to immobilization in critically ill children.

Key words:

Hypercalcemia. Immobilization. Calcitonin. Critically ill children. Intensive care. Children.

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia se define como la existencia de una concentración sérica total de calcio mayor a 10,5 mg/dl o de calcio iónico mayor de 1,31 mmol/l¹. La hipercalcemia es una complicación rara y poco estudiada en el niño grave². Estudios recientes refieren una incidencia del 5,8% de los niños que ingresan en cuidados intensivos pediátricos². En los pacientes críticos las causas más comunes de hipercalcemia son los procesos malignos, la inmovilización, la insuficiencia renal crónica, el hiperparatiroidismo y la administración excesiva de calcio. Otras causas menos frecuentes son la intoxicación por vitaminas A y D,

Correspondencia: Dr. J. López-Herce Cid.

Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dr. Castelo, 49. 28009 Madrid.

Correo electrónico: pielvi@retemail.es

Recibido en noviembre de 2000.

Aceptado para su publicación en febrero de 2001.

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes

Caso n.º	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Tiempo de inmovilización	Duración de la hipercalcemia antes del tratamiento
1	6	M	Trasplante cardíaco (rechazo agudo)	4 meses	3 días
2	14	V	Politraumatismo Sepsis	15 días	3 días
3	8	M	Perforación gástrica Encefalopatía connatal	8 días	3 días
4	3	V	Atresia esofágica Esofagocoloplastia	7 semanas	3 días

TABLA 2. Evolución del metabolismo cálcico tras el tratamiento con calcitonina

Parámetro	Caso n.º			
	1	2	3	4
Dosis de calcitonina (U/kg/día)	10	18	6	20
Vía de administración	Subcutánea y nasal	Subcutánea y nasal	Nasal	Nasal
Duración del tratamiento (días)	20	16	4	21
Calcio previo (mg/dl)	13	12,5	13,4	12,8
Calcio final (mg/dl)	8,6	9	10,5	10
Tiempo hasta normalización (días)	10	5	4	20
Calcio iónico previo (mmol/l)*	2,2	1,7	1,58	1,44
Calcio iónico final (mmol/l)*	1,2	1,21		1,36
Fósforo previo (mg/dl)	2,7	4,5	3,4	8,4
Fósforo final (mg/dl)	5,3	2,9	5,3	4,6
Fosfatasa alcalina previa (U/l)	418	407	294	1.212
Fosfatasa alcalina final (U/l)	479	375	254	1.444
Calcio/creatinina antes del tratamiento**	No realizado	0,46	0,6	No realizado
Calcio/creatinina durante el tratamiento**	No realizado	0,17	0,15	No realizado

*Calcio iónico normal: 1,15-1,31 mmol/l.

**Relación en orina: valores normales, < 0,21.

las enfermedades granulomatosas, el hipertiroidismo, el feocromocitoma o la enfermedad de Addison^{1,3-7}. Las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia son muy variables según la edad, duración y velocidad de instauración. Si aumenta rápidamente en concentraciones superiores a 13 mg/dl puede producir obnubilación y coma, mientras que los aumentos más lentos son mejor tolerados y producir anorexia, estreñimiento, vómitos, debilidad muscular, poliuria y polidipsia, hipertensión arterial, insuficiencia renal, arritmias y alteración de la conciencia¹.

La hipercalcemia por inmovilización aparece en pacientes encamados de forma más o menos prolongada. El tratamiento más efectivo consiste en la movilización del paciente, pero en el paciente crítico esto por lo general no es posible. El tratamiento con hiperhidratación y furosemida a menudo resulta ineficaz, por lo que debe recurrirse a otros agentes farmacológicos como glucocorticoides⁸⁻¹¹, bifosfonatos^{12,13}, calcitonina o somatostatina^{1,14,15}. Se presentan 4 casos de hipercalcemia por inmovilización en niños críticamente enfermos tratados con calcitonina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron retrospectivamente 4 niños, de 3 a 14 años de edad, diagnosticados de hipercalcemia por inmovilización y tratados con calcitonina sintética. Las características clínicas de los pacientes se resumen en la tabla 1. Durante las primeras semanas de inmovilización las concentraciones sanguíneas de calcio fueron normales en todos los pacientes, excepto en el caso 3 en el que el calcio aumentó a los 8 días de ingreso, aunque ésta presentaba una diplejía espástica con inmovilización previa. El diagnóstico de hipercalcemia por inmovilización se realizó por exclusión tras descartar otras causas como la administración excesiva de calcio o vitamina D, los tumores, la insuficiencia renal y las alteraciones endocrinológicas. Aunque en todos los pacientes la calcemia total fue mayor de 12 mg/dl, ninguno de ellos presentó signos clínicos atribuibles a la hipercalcemia, excepto el caso 4 que presentó hipertensión arterial.

Todos los pacientes fueron sometidos inicialmente a tratamiento convencional con disminución de los aportes de calcio, hiperhidratación y furosemida por vía intravenosa, sin que se consiguiera una disminución de la calcemia. Se administró calcitonina humana sintética por vía subcutánea y/o intranasal en dosis de 6 a 10 U/kg/día que fue aumentando hasta un máximo de 20 U/kg/día para normalizar la calcemia. En todos los pacientes se realizaron determinaciones de calcio total, calcio iónico, fósforo y fosfatasa alcalina antes y cada 24 horas durante el tratamiento. El calcio sérico e iónico y el índice calcio/creatinina en orina (en los 2 pacientes en los que se realizó), estaban muy elevados antes del tratamiento (tabla 2), y eran

normales los valores de fósforo, excepto en el paciente 4 que presentaba hiperfosforemia y concentraciones muy elevadas de fosfatasa alcalina. Con el tratamiento con calcitonina se produjo un descenso progresivo de los valores de calcio sérico, con normalización del índice calcio/creatinina en orina. Se reinició la administración de calcio, y se alcanzaron los valores normales de calcemia entre los 4 y los 20 días de tratamiento. La concentración de fósforo sérico descendió en el caso 4, en el que se encontraba elevada la fosfatasa alcalina, y se mantuvo en los límites normales para su edad en el resto de los pacientes. El tratamiento con calcitonina se siguió durante 4 a 21 días, sin observarse efectos secundarios atribuibles al mismo. Tras la suspensión del tratamiento con calcitonina y movilización de los pacientes, la hipercalcemia no volvió a reaparecer en ningún paciente (fig. 1).

DISCUSIÓN

Los pacientes críticamente enfermos con frecuencia están inmovilizados durante períodos prolongados de tiempo. En algunos estudios se ha comprobado que las concentraciones de calcio y fosfatasa alcalina son más elevadas en los niños ingresados durante más de 7 días en la unidad de cuidados intensivos, que en los que tienen un ingreso más corto, probablemente debido a una inmovilización más prolongada². La pérdida de hueso es inversamente proporcional a la edad, dándose una pérdida del 15% en mujeres mayores y de hasta el 50% en niños inmovilizados. Sin embargo, la hipercalcemia por inmovilización parece ser más frecuente en el adulto que en el niño.

La fisiopatología de la hipercalcemia por inmovilización todavía no está completamente aclarada. Se produce una disminución de la formación de hueso y un incremento

de la actividad de resorción osteoclástica con aumento sérico y urinario de hidroxiprolina, lo que origina osteopenia, pérdida de volumen de las trabéculas óseas y liberación del calcio al torrente circulatorio. Los mecanismos fisiopatológicos no parecen ser hormonales, ya que tanto la concentración de hormona paratiroidea (PTH) como la de vitamina D son normales o bajas. Se han propuesto cuatro mecanismos fisiopatológicos: falta de estrés mecánico, disminución de la vascularización, cambios metabólicos en el hueso y denervación. La falta de estrés mecánico provoca una carga eléctrica anormal en la superficie del hueso, que favorece la resorción. El descenso del flujo sanguíneo en el hueso hace disminuir el depósito mineral. El aumento de la presión parcial de dióxido de carbono y el descenso de pH asociado al pobre flujo sanguíneo producen un ambiente acidificado en la zona del hueso inmovilizado, lo que aumenta el efecto de la PTH^{1,5,6}.

La sintomatología depende del grado de hipercalcemia, aunque ésta produce síntomas poco específicos, que son difíciles de valorar en el paciente críticamente enfermo. Sólo uno de los pacientes presentó signos atribuibles a la hipercalcemia. Por otra parte, la hipercalcemia produce hipercalciuria, que puede a su vez provocar litiasis renal e insuficiencia renales, y el balance negativo de calcio predispone a la osteoporosis.

La hipercalcemia puede persistir durante meses a pesar de un tratamiento convencional agresivo, si el paciente no puede volver a una actividad física normal^{1,8,10,16}. Los ejercicios isométricos no son útiles. El tratamiento inicial se realiza con hiperhidratación y furosemida, que actúan aumentando la eliminación de calcio a través del riñón. En los pacientes que no responden a este tratamiento se administran glucocorticoides, que disminuyen la hipercalcemia pero originan desmineralización ósea y otros efectos

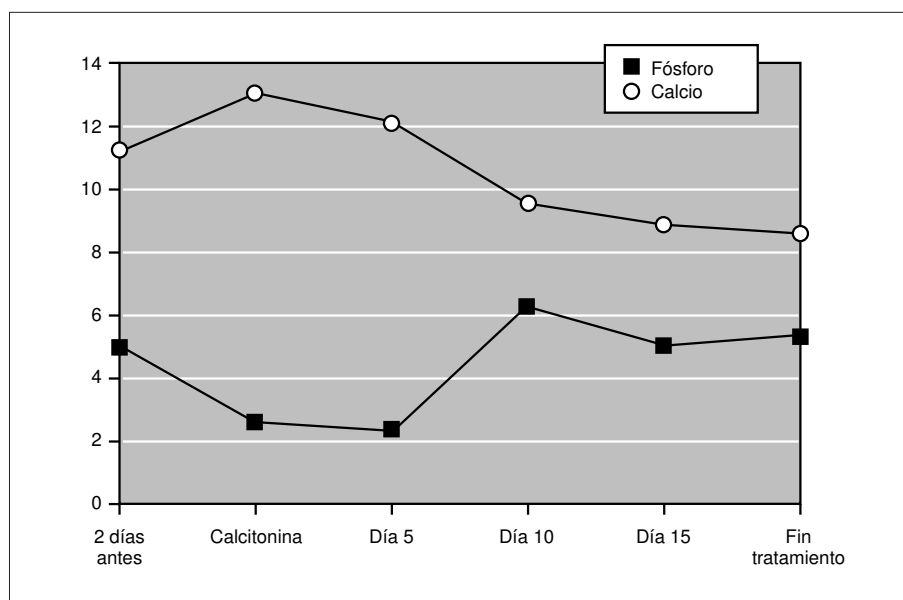


Figura 1. Evolución de la calcemia y fosforemia en relación con el tratamiento con calcitonina en el caso n.º 1.

tóxicos sistémicos⁸⁻¹¹, y/o bifosfonatos, que disminuyen la actividad osteoclástica, pero también pueden inhibir la mineralización^{12,13}. Se recomiendan dosis de pamidronato de 0,25 a 1 mg/kg/día por vía intravenosa o 4 a 8 mg/kg/día por vía oral, aunque todavía existe poca experiencia en niños^{12,13}.

La calcitonina reduce la concentración sérica de calcio debido a que disminuye la resorción ósea, ya que inhibe la actividad celular osteoclástica, y el número de osteoclastos. Por lo tanto, la calcitonina actúa sobre el mecanismo fundamental de la hipercalcemia por inmovilización^{14,15}. La calcitonina sintética de salmón se administra por vía intramuscular, subcutánea (inyectable) o intranasal (nebulizador nasal); en nuestro estudio la efectividad del tratamiento con calcitonina subcutánea e intranasal fue similar. Se recomiendan dosis iniciales de 6 a 8 U/kg/día, administradas cada 12 a 24 h. La dosis puede aumentarse de manera progresiva cada 24-48 h hasta un máximo 32 U/kg/día cada 6-12 h. El efecto de la calcitonina es progresivo. En los casos descritos la calcemia se normalizó por completo entre los 4 y 20 días después de iniciar el tratamiento, por lo que en casos de hipercalcemia muy grave pueden requerirse inicialmente otros tratamientos con efecto más rápido como la diálisis o los bifosfonatos. El balance de fósforo puede afectar a la efectividad del tratamiento con calcitonina. En animales de experimentación la depleción de fosfato inhibe los efectos hipocalcémicos de la calcitonina. En los pacientes los valores de fósforo sérico se mantuvieron en el rango de la normalidad durante el tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes de la calcitonina son las náuseas, vómitos y erupciones cutáneas, y excepcionalmente reacciones anafilácticas^{14,15}.

En conclusión, la hipercalcemia por inmovilización es una complicación poco frecuente en los niños críticamente enfermos, que no suele responder al tratamiento con hidratación, diuréticos y disminución de los aportes de calcio. El tratamiento con calcitonina puede ser efectivo en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forster J, Querusio L, Buchard KW, Gann DS. Hipercalcemia in critically ill patients. *Ann Surg* 1985; 202: 512-518.
2. Ruiz Magro P, Aparicio López C, López-Herce Cid J, Martínez Campos M, Sancho Pérez L. Alteraciones metabólicas en niños críticamente enfermos. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 143-148.
3. Lord RCC. Critical care hypercalcemia. *Ann Clin Biochem* 1997; 126: 111-113.
4. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, Ersbok JB, Warrell RP, Olson BR. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1106-1112.
5. Stewart AF, Horst R, Deftos LF, Cadman EC, Lang R, Broadus BE. Biochemical evaluation of patients with malignancy-associated hypercalcemia: evidence for humoral and non humoral groups. *N Engl J Med* 1980; 303: 1377-1383.
6. Mundy GR. Hypercalcemic factors other than parathyroid hormone-related protein. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 795-806.
7. Mallette LE, Bilezikian JP, Heath DA, Aurbach GD. Primary hyperparathyroidism: clinical and biomedical features. *Medicine* 1974; 53: 127-146.
8. Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. *Lancet* 1998; 352: 306-311.
9. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992; 326: 1196-1203.
10. Bilezikian JP. Management of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1445-1449.
11. Lukert BP, Stanbury SW, Mawer EB. Vitamin D and intestinal transport of calcium: effects of prednisolone. *Endocrinology* 1973; 11: 716-726.
12. Lteift AN, Zimmerman D. Biphosphonates for treatment of childhood hypercalcemia. *Pediatrics* 1998; 102: 990-993.
13. Tamion F, Bonmarchand F, Girault C, Chevron V, Leroy J. Intravenous pamidronate sodium therapy in immobilization-related hypercalcemia. *Clin Nephrol* 1995; 43: 138-139.
14. Sushma K, Sockalosky JJ. Human synthetic calcitonin therapy for hypercalcemia of immobilization. *J Pediatr* 1995; 126: 825-827.
15. Carey DE, Paisz LG. Calcitonin therapy in prolonged immobilization hypercalcemia. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; 66: 640-644.
16. Davis KD, Attie MF. Management of Severe Hypercalcemia. *Crit Care Clin* 1991; 7: 175-189.