



1^{er} Curso de Avances en Patología del **METABOLISMO FOSFOCÁLCICO** **DE LA FSEEP/SEEP**



Academia AEP
(calle Fernando el Católico, 63).



28 de marzo de 2025



JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia

Marta Ramón Krauel

Secretaría general

María Aránzazu Escribano Muñoz

Tesorería

Enrique Palomo Atance

Vocales

Gema Grau Bolado

Constanza Navarro Moreno

Jacobo Pérez Sánchez

SECRETARÍA TÉCNICA

C/ Castelló, 128 7^a Planta. 28006 Madrid

Tel. +34 913 836 000. E-mail: seep@seep.es

Para más información y actualizaciones, ver <https://www.seep.es>.

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Lidia Castro-Feijoo

Directores asociados

Laura Audí Parera

Diego De Sotto Esteban

Concepción Fernández-Ramos

José M^a Gómez Vida

Gema Grau Bolado

Alfonso Lechuga Sancho

Leandro Soriano Guillén

COMITÉ CIENTÍFICO Y ORGANIZADOR - GRUPO DE METABOLISMO FOSFOCÁLCICO DE LA SEEP

Silvia Marín-del Barrio. Coordinadora

Luis Castaño González

Emilio García García

Isabel Leiva Gea

Lorena Miñones Suárez

Eduard Mogas Viñals

Guionmar Pérez de Nanclares Leal

Lourdes Rey Cordero

Isolina Riaño Galán

Diego de Sotto Esteban

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.



evidenze
Knowledge in Health

- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

Publicación en línea [Internet]
<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

Normas de publicación
<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

Contacto
sopporte.revista@seep.es

Passatge Ferrer i Vidal, 8
08005 Barcelona
Caléndula 93
Complejo Miniparc III, Edificio K
28109 Alcobendas · Madrid
Viale Abruzzi 13/a
20131 Milano
Edificio Premium Espaço Al.
Fernão Lopes, nº 16^a - 7^o andar,
escritório 1
1495-190 Miraflores · Lisboa

sumario



Revista Española de
Endocrinología Pediátrica

Volumen 16
Suplemento 1

EDITORIAL	1
------------------------	---

Silvia Marín-del Barrio

DESAFÍOS EN EL MANEJO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

¿Qué sabemos del hiperparatiroidismo primario en edad pediátrica? Diagnóstico bioquímico.....	2
<i>What do we know about pediatric primary hyperparathyroidism? A biochemical diagnosis</i>	
<i>Lorena Miñones Suárez</i>	
Aspectos genéticos del hiperparatiroidismo primario	5
<i>Genetic aspects of primary hyperparathyroidism</i>	
<i>Airhoa Camille Aranaga Decori, Alejandro García Castaño, M.ª Gema Grau Bolado, Luis Castaño González</i>	
Primary hyperparathyroidism (PHPT): advances in surgical treatment, pre- and intraoperative localization.....	17
<i>Hiperparatiroidismo primario (HPTP): avances en el tratamiento quirúrgico, localización pre- e intraoperatoria</i>	
<i>David Saavedra-Perez, Martí Manyalich, Sergi Vidal-Sicart, Oscar Vidal</i>	
Tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica	25
<i>Medical treatment of pediatric primary hyperparathyroidism</i>	
<i>Silvia Marín-del Barrio</i>	

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN PATOLOGÍA FOSFOCÁLCICA

Tipos de vitamina D y análogos de vitamina D activa: presentaciones e indicaciones	32
<i>Types of vitamin D and active vitamin D analogs: presentation and indications</i>	
<i>Diego Yeste, Susana Clemente, Eduard Mogas, Beatriz García-Palop, Marina Giralt, Roser Ferrer, María Clemente</i>	
Bifosfonatos.....	52
<i>Bisphosphonates</i>	
<i>Lourdes Rey Cordero</i>	
Management of Pseudohypoparathyroidism	61
<i>Manejo del Pseudohipoparatiroidismo</i>	
<i>Agnès Linglart, Diana-Alexandra Ertl, Arrate Pereda, Africa Manero-Azua, Giulia Del Sindaco, Giovanna Mantovani, Guiomar Pérez De Nanclares</i>	
Management of Refractory Hypoparathyroidism to conventional treatment.....	65
<i>Manejo del hipoparatiroidismo refractario al tratamiento convencional</i>	
<i>Evelien Gevers</i>	

ALTERACIONES DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO. CASOS CLÍNICOS

Casos clínicos de hipocalcemia	68
<i>Clinical cases of hypocalcemia</i>	
<i>Isabel Leiva Gea</i>	
Hipercalcemia	75
<i>Hypercalcemia</i>	
<i>Emilio García García</i>	
X-Linked Hypophosphatemia (XLH). Should we look for the obvious?.....	81
<i>Hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH). ¿Debemos buscar lo obvio?</i>	
<i>Agnès Linglart</i>	
Hipomagnesemia asociada a variante patogénica en el gen <i>CNNM2</i>	83
<i>Hypomagnesemia associated with pathogenic variant in the <i>CNNM2</i> gene</i>	
<i>Isolina Riaño-Galán, Flor Ángel Ordóñez, Luis Castaño González, Alicia Pérez-Pérez</i>	

PROGRAMA

1.er Curso de Avances en Patología del Metabolismo Fosfocalcico de la FSEEP/SEEP	88
--	----

Metabolismo fosfocalcico: entre la complejidad y la pasión científica

Es un placer para mí dar la bienvenida a esta edición especial de nuestra revista, que recoge los resúmenes de las ponencias presentadas en el Primer Curso de Avances en Patología del Metabolismo Fosfocalcico de la SEEP. Después de habernos constituido como grupo de trabajo hace seis años, este evento representa un hito significativo en nuestra búsqueda por mejorar la atención y el manejo de los trastornos del metabolismo fosfocalcico en la población pediátrica.

El curso se estructura en tres bloques que abordan aspectos cruciales de nuestra especialidad. A raíz de la elaboración de una revisión sobre hiperparatiroidismo primario por nuestro grupo en el año 2023, constatamos la escasez de información específica sobre el diagnóstico y el tratamiento de esta condición en niños, extrapolándose la mayoría de los conocimientos de la población adulta. Por ello, la primera mesa se centra en este tema. Profundizaremos en los aspectos genéticos, y en el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico de estos pacientes. Será realmente interesante poder contar con dos reconocidos expertos, el Dr. Óscar Vidal, cirujano especialista en patología endocrina, y el Dr. Sergi Vidal, facultativo dedicado a la medicina nuclear, que compartirán su amplia experiencia y nos acercarán a su día a día en la práctica clínica. Su ponencia conjunta nos permitirá entender mejor con qué herramientas contamos para localizar un adenoma paratiroideo y cuál es el mejor abordaje, más allá de nuestro diagnóstico, en un quirófano. A través de esta mesa, buscamos generar un espacio de discusión y aprendizaje que nos permita mejorar nuestro manejo de estos pacientes.

El segundo bloque se dedica a tratamientos farmacológicos utilizados en la patología fosfocalcica, tanto terapias ya utilizadas de forma habitual como otras más novedosas. Por un lado, actualizaremos a los asistentes sobre las indicaciones, no siempre claras, de los diferentes metabolitos de la vitamina D, y también revisaremos la evidencia respecto al tratamiento con bifosfonatos en la infancia. Por otro lado, contaremos con la participación de dos destacadas expertas internacionales, la Dra. Agnès Linglart y la Dra. Evelien Gevers, quienes compartirán su experiencia en el manejo de enfermedades menos frecuentes, como el pseudohipoparatiroidismo y el hipoparatiroidismo rebelde al tratamiento. Sus contribuciones, sin duda, enriquecerán nuestro entendimiento y abordaje de estas complejas condiciones.

Finalmente, el tercer bloque se centrará en casos clínicos que ilustran diversas alteraciones del metabolismo fosfocalcico, incluyendo hipocalcemia, hipercalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Estos casos nos permitirán aprender de la práctica y la destreza de otros compañeros ante situaciones que muchas veces suponen un desafío diagnóstico y terapéutico; y fomentar un diálogo constructivo sobre las mejores prácticas en el manejo de estas patologías.

Quiero destacar la ilusión, el compromiso y la dedicación de todos los componentes del grupo de trabajo para preparar, esperamos, un curso interesante, cautivador y de excelente nivel científico, con el objetivo de fortalecer nuestros conocimientos, y fomentar la colaboración e intercambio de ideas entre profesionales de diferentes instituciones.

Agradezco, en nombre de todo el grupo, a los participantes su interés en este curso, porque sabemos que la comprensión del metabolismo fosfocalcico puede resultar, en ocasiones, una tarea ardua. Esperamos poder transmitir nuestra pasión en esta área y que las distintas mesas despierten el interés de los asistentes para seguir aprendiendo.

Quiero también mostrar mi más sincero agradecimiento a todos los ponentes por su excelente trabajo en la elaboración de sus ponencias y resúmenes, y sobre todo por su siempre amable predisposición ante cada una de nuestras peticiones, haciendo nuestra labor mucho más fácil.

Finalmente, quiero agradecer a la junta directiva de la SEEP su constante apoyo para poder llevar a cabo este curso, a la Dra. Lidia Castro y el comité editorial de la revista por coordinar este suplemento de forma organizada y eficaz, y a la agencia Pacífico por su ayuda en la organización del curso.

Esperamos que disfruten de este curso y que los resúmenes aquí presentados sirvan como un recurso valioso en su práctica diaria. Juntos, sigamos avanzando en el entendimiento y el tratamiento de las patologías del metabolismo fosfocalcico en nuestros pacientes más jóvenes.

Silvia Marín-del Barrio,
en representación del Grupo de Trabajo
de Metabolismo Fosfocalcico de la SEEP

¿Qué sabemos del hiperparatiroidismo primario en edad pediátrica? Diagnóstico bioquímico

What do we know about pediatric primary hyperparathyroidism?

A biochemical diagnosis

Lorena Miñones Suárez

Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Reina Sofía. Tudela, Navarra

Fisiopatología

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una alteración del metabolismo mineral que se caracteriza por una producción excesiva de hormona paratiroidea (PTH), que conduce al desarrollo de hipercalcemia. A diferencia del HPP del adulto, es una entidad infrecuente en la edad pediátrica, pero con mayor proporción de pacientes sintomáticos y de afectación de órganos diana en el momento del diagnóstico⁽¹⁾.

La PTH tiene un papel central en la regulación de la homeostasis del calcio. La PTH promueve la actividad osteoclástica en el hueso, incrementa la absorción de calcio en el túbulo distal y colector, inhibe la reabsorción de fosfato y estimula la síntesis de calcitriol en el túbulo proximal, al inducir la transcripción del gen de la 1α-hidroxilasa. El calcitriol, a su vez, favorece la absorción intestinal de calcio y fosfato⁽²⁾.

En condiciones normales, el incremento en el calcio iónico extracelular es detectado por el receptor-sensor de calcio (CaSR), que está situado en la membrana de las células paratiroideas⁽³⁾. La activación de CaSR por el calcio extracelular inhibe la secreción de PTH y la proliferación de las células paratiroideas mediante la cascada de las proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK)⁽⁴⁾. Mediante este mecanismo, el aumento de la calcemia se traduce en una disminución de la PTH, contribuyendo así a mantener la calcemia en un rango normal.

El calcitriol regula la secreción de PTH a través de su receptor. La activación del receptor del calcitriol da lugar al complejo calcitriol-receptor X retinoico. Este complejo se une a los elementos de respuesta a la vitamina D que están localizados en la región promotora de la PTH. Esta interacción da lugar a un bloqueo de la transcripción del gen de la PTH, que conduce a una disminución de su producción^(5,6).

La alteración en los mecanismos que regulan la expresión del gen de la PTH y la proliferación de las células paratiroideas o que afecten a la expresión o función de CaSR tendrán como consecuencia la hipercalcemia por exceso de PTH, característica del HPP.

Diagnóstico bioquímico

El patrón bioquímico del HPP consiste en la combinación de hipercalcemia, PTH elevada o inapropiadamente normal e hipercalciuria, definida esta última por un cociente calcio/creatinina en la orina > 0,2 mg/mg.

Las alteraciones bioquímicas del HPP pediátrico son habitualmente más intensas que en el adulto. Las formas pediátricas muestran mayor hipercalcemia, hipofosforemia e hipercalciuria en el momento del diagnóstico, mientras que la elevación de la PTH y la proporción de déficit de vitamina D son similares a las descritas en la etapa adulta⁽⁷⁾. Las causas de estas diferencias son múltiples. Por un lado, es frecuente que el diagnóstico en los adultos se realice mediante una analítica rutinaria, estando el paciente asintomático. En la infancia, sin embargo, los estudios suelen ir dirigidos por la sintomatología, cuyas manifestaciones aparecen asociadas a la intensidad de la calcemia. Por otro lado, la sensibilidad del hueso en crecimiento a la acción de la

Correspondencia:

Lorena Miñones Suárez

Servicio de Pediatría. Hospital Reina Sofía (Tudela, Navarra)

Carretera de Tarazona km 3. 31500 Tudela, Navarra

E-mail: lorenaminones@gmail.com

PTH y de la vitamina D activa es más alta, por lo que los niños tienen mayor riesgo de presentar calcemias más elevadas. La mayor elevación de la calcioruria característica del HPP pediátrico puede relacionarse con la respuesta renal ante una mayor elevación de la calcemia, ya que los niveles de PTH son similares a los del adulto⁽⁷⁾.

Cabe hacer una mención específica al HPP normocalcémico. Esta entidad fue descrita como un nuevo fenotipo de HPP, que se caracteriza por una PTH persistentemente elevada en presencia de concentraciones normales de calcio. Reconocido por primera vez en 2008⁽⁸⁾, el HPP normocalcémico es un diagnóstico de exclusión, que se establece tras excluir las principales causas secundarias, como el déficit de vitamina D o de calcio (por aporte dietético insuficiente o malabsorción intestinal), la enfermedad renal crónica o las alteraciones en el metabolismo del fosfato. Es necesario que la elevación de la PTH se mantenga durante al menos tres meses para poder establecer el diagnóstico⁽⁹⁾. Muy infrecuente en pacientes pediátricos, el HPP normocalcémico se ha descrito principalmente en pacientes adultos que presentaban nefrocalcinosis o fracturas vertebrales. La hiperplasia multiglandular es el hallazgo más frecuente, y pacientes seleccionados pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico⁽¹⁰⁾.

Clínica

La presentación clínica del HPP pediátrico es heterogénea y la proporción de casos sintomáticos con respecto a la etapa adulta es mayor⁽¹¹⁾. La mayoría de las series publicadas cifra esta proporción aproximadamente en el 80%⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Los síntomas pueden describirse agrupados en función de la edad del paciente. Así, las manifestaciones del HPP neonatal incluyen hipotonía, dificultad respiratoria, deformidades óseas y fallo de medro^(15,16). En cambio, la forma de presentación más frecuente del HPP en la infancia y la adolescencia es la litiasis renal. Es también muy habitual que los pacientes presenten inicialmente síntomas digestivos e inespecíficos, hecho que puede condicionar un retraso en el diagnóstico y una mayor afectación de órganos diana^(1,5,11).

Conclusiones

El HPP es una entidad rara en edad pediátrica, que se expresa con mayor gravedad con respecto a la etapa adulta. El diagnóstico del HPP en edad pediátrica es exclusivamente bioquímico y está basado en una elevada sospecha diagnóstica, ya que la sintomatología inicial puede presentarse de forma larvada e inespecífica.

Bibliografía

1. Kollars J, Zarroug AE, Van Heerden J, Leif A, Stavlo P, Suarez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 115: 974-80.
2. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic disorders in children. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 2157-70.
3. Minisola S, Arnold A, Belya Z, Brandi ML, Clarke BL, Hannan FM, et al. Epidemiology, pathophysiology and genetics of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2022; 37: 2315-29.
4. Corbetta S, Lania A, Filopanti M, Vicentini L, Ballaré E, Spada A. Mitogen-activated protein kinase cascade in human normal and tumoral parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2201-5.
5. Rodriguez ME, Almaden Y, Cañadillas S, Canalejo A, Siendones E, López I, et al. The calcimimetic R-568 increpases vitamin D receptor expresión in rato parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1390-5.
6. Naveh-Many T, Marx R, Keshet E, Pike JW, Silver J. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid in vivo. *J Clin Invest* 1990; 86: 1968-75.
7. Roizen J, Levine MA. A meta-analysis comparing the biochemistry of primary hyperparathyroidism in youths to the biochemistry of primary hyperparathyroidism in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4555-64.
8. Silverberg SJ, Lewiewski EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 351-65.
9. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *Eur J Endocrinol* 2022; 186: R33-63.
10. Cusano NE, Cetani F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2022; 66: 666-77.

11. El Allali Y, Hermetet C, Bacchetta J, Amouroux C, Rothenbuhler A, Porquet-Bordes V, et al. Presenting features and molecular genetics of primary hiperparathyroidism in the pediatric population. *Eur J Endocrinol* 2021; 184: 347-55.
12. Harman CR, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Curlee K. Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients: a separate disease entity?. *Arch Surg* 1999; 134: 651.
13. Pashtan I, Grogan RH, Kaplan SP, Devon K, Angelos P, Liu D, et al. Primary hyperparathyroidism in adolescents: the same but different. *Pediatr Surg Int* 2013; 29: 275-9.
14. Dror N, Greenberg M, Perl L, Eliakim A. Primary hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma in children and adolescents. *Endocr Pract* 2024; 30: 564-8.
15. Mallet E; Working group on Calcium Metabolism. Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). *Horm Res* 2008; 69: 180-9.
16. Al-Shanafey S, Al-Hosaini R, Al-Ashwal A, Al-Rabeeah A. Surgical management of severe neonatal hyperparathyroidism: one center's experience. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 714-7.

Aspectos genéticos del hiperparatiroidismo primario

Genetic aspects of primary hyperparathyroidism

Ainhoa Camille Aranaga Decor, Alejandro García Castaño, M.^a Gema Grau Bolado, Luis Castaño González

Hospital Universitario Cruces. Universidad País Vasco UPV/EHU. IIS Biobizkaia. CIBERDEM. CIBERER. Endo-ERN. Barakaldo, Bizkaia

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una alteración del metabolismo mineral caracterizado por una producción excesiva de parathormona (PTH), que a menudo provoca hipercalcemia. Ésta es la tercera enfermedad endocrina más prevalente en adultos, con una incidencia aproximada de 1 por cada 1.000 personas, aunque a menudo se presenta de forma asintomática. En la edad pediátrica, sin embargo, el HPP es una entidad rara que afecta a 2-5 casos por cada 100.000⁽¹⁻³⁾. Además, en los pacientes pediátricos, el HPP suele manifestarse con hipercalcemia sintomática y daño en órganos diana en el momento del diagnóstico, y requiere generalmente tratamiento quirúrgico^(2,3).

La mayoría de los casos de HPP son esporádicos y están asociados a lesiones como un adenoma paratiroideo aislado (~80%), hiperplasia de múltiples glándulas (~15-20%), de las cuales la más común es la hiperplasia de las cuatro glándulas, o, en raras ocasiones, carcinoma paratiroideo (<1%). En la mayoría de los pacientes (~90%), el HPP se presenta como una enfermedad esporádica y aislada, sin historia familiar ni afectación de otras glándulas endocrinas⁽⁴⁾. Estas formas suelen estar vinculadas a mutaciones somáticas en genes como *MEN1* o *CCND1*⁽⁵⁾. Sin embargo, aproximadamente el 10% de los casos son hereditarios y muestran patrones de herencia mendeliana^(4,6). Se estima, además, que en población pediátrica este porcentaje podría incrementarse a un 30-50% de los casos⁽⁷⁾. En estas formas hereditarias, el HPP puede manifestarse como una endocrinopatía aislada (no sindrómica) o como parte de una endocrinopatía sindrómica.

Correspondencia:

Luis Castaño
Hospital Universitario Cruces. Plaza de Cruces s/n.
Barakaldo, Bizkaia, 48903
Tel.: +34 946 006 099
E-mail: Lcastano@osakidetza.eus

Entre las formas sindrómicas se encuentran la neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 1, 2A y 4, así como el síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular (HPT-TM). Las formas no sindrómicas incluyen el HP familiar aislado (HPFA), la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) y el HPP neonatal grave (HPPNG). Estas formas hereditarias están causadas por variantes germinales en genes implicados en la proliferación de las células paratiroideas o en la señalización del sensor de calcio⁽⁵⁾. Recientemente se ha descrito un nuevo síndrome de trastorno del neurodesarrollo ligado al cromosoma X asociado a variantes patógenas en el gen *ZFX*, el cual incluye la presentación de HPP en algunos pacientes^(8,9). La identificación de las variantes germinales causales del HPP mediante estudios genéticos es crucial para un diagnóstico definitivo y el seguimiento clínico adecuado de los pacientes.

Fisiología de la homeostasis del calcio

El calcio es el catión más abundante en el organismo, y 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. Por ello, los niveles de calcio en sangre deben mantenerse en un rango estrecho, y lo hacen gracias a un complejo mecanismo regulador en el que participan las glándulas paratiroideas, el riñón, el intestino y el hueso, y para el que son fundamentales la PTH y la vitamina D (Fig. 1).

Todas las células nucleadas contienen el gen *PTH*, pero éste solo se expresa en las células de las glándulas paratiroideas. La secreción de PTH por medio de las glándulas paratiroideas está principalmente determinada por la concentración extracelular de calcio $[Ca^{2+}]$, que es detectada por el sensor del calcio (CaSR), un receptor acoplado a la proteína G

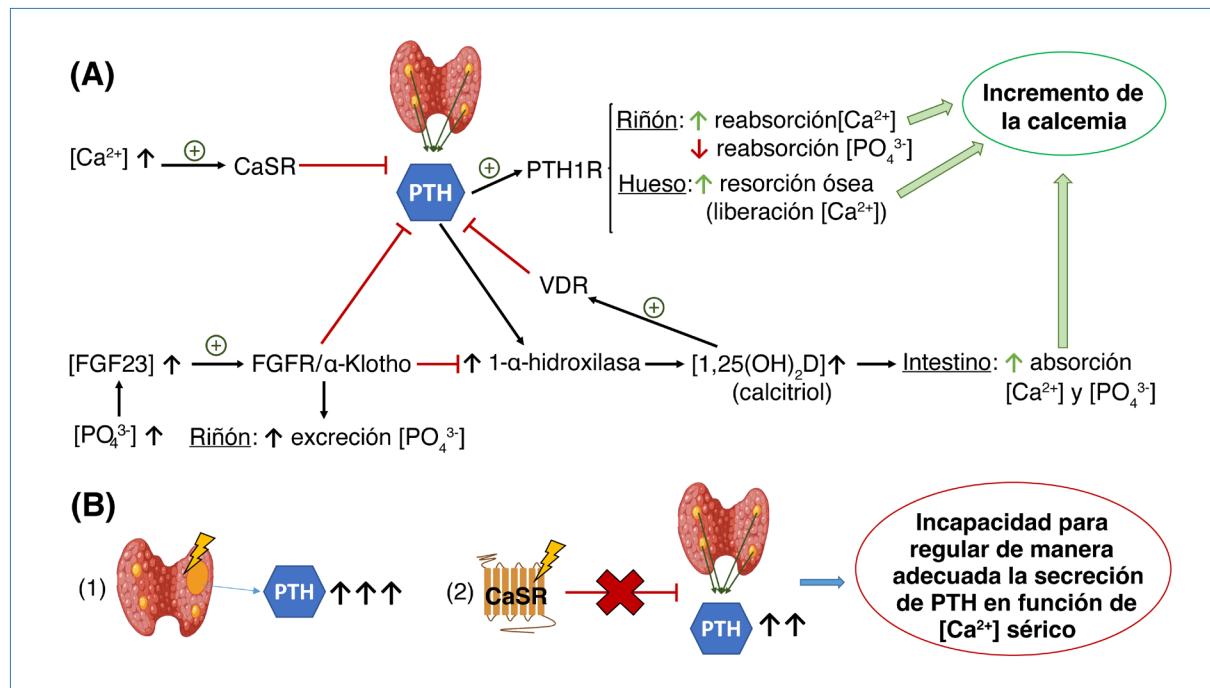


Figura 1. Fisiología de la homeostasis del calcio. (A) Esquema de los diferentes mecanismos que regulan la secreción de la parathormona (PTH) y los efectos de la hormona. La elevación (\uparrow) de la calcemia ($[Ca^{2+}]$) activa el sensor del calcio (CaSR), que inhibe la secreción de PTH. La PTH también es suprimida por las concentraciones circulantes de la forma activa de la vitamina D (calcitriol o $1,25(OH)_2D$), que actúa sobre el receptor de la vitamina D (VDR). En respuesta a concentraciones elevadas de fosfato extracelular ($[PO_4^{3-}]$) se libera el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), que actúa sobre el complejo de receptor de FGF y α -Klotho (FGFR/ α -Klotho). Además de inhibir la secreción de PTH, también inhibe la enzima 1- α -hidroxilasa (encargada de la conversión de $25(OH)D_3$ a su forma activa, la $1,25(OH)2D$), e incrementa la excreción renal de fosfato. La PTH actúa en el riñón, el hueso y el intestino, incrementando la calcemia. En el riñón y el hueso actúa mediante activación del receptor de la PTH de tipo 1 (PTH1R). En el riñón, la PTH incrementa la reabsorción de calcio y reduce la del fosfato. En el hueso, la PTH promueve la resorción ósea, liberando calcio al entorno extracelular. Por último, la PTH incrementa los niveles de la enzima 1- α -hidroxilasa, que, a su vez, incrementa los niveles de $1,25(OH)2D$. El calcitriol actúa en el intestino incrementando la absorción de calcio y fosfato. (B) Esquema del desarrollo del hiperparatiroidismo primario (HPP). Existen dos procesos que causan el desarrollo del HPP: (1) alteraciones en genes involucrados en la proliferación celular causan una proliferación aberrante de las células paratiroides; y (2) alteraciones en la señalización del CaSR (causadas por alteraciones en el gen u otros genes que participan en su señalización) interrumpen su correcta señalización. En ambos casos ocurre una secreción excesiva de PTH y se pierde la capacidad para regular esta secreción en función de la calcemia.

(GPCR). En condiciones normales, la elevación de la calcemia supone la activación del CaSR, que se expresa en la membrana de las células paratiroides, que provoca una supresión directa de la secreción de PTH. Cuando el CaSR detecta una disminución del $[Ca^{2+}]$, en cambio, se reduce su señalización, lo que induce un aumento en la secreción de PTH. Además del efecto directo del calcio extracelular, la PTH también es suprimida por las concentraciones circulantes de la 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol o forma activa de la vitamina D; $1,25(OH)_2D$), que actúan sobre el receptor de la vitamina D (VDR), y por las concentraciones del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) a través de su acción sobre el complejo de receptor de FGF (FGFR) y α -Klotho. El FGF23 es liberado por los os-

teocitos en respuesta a niveles elevados de fosfato extracelular, y actúa principalmente incrementando la excreción renal de fosfato e inhibiendo la conversión renal de 25-hidroxivitamina D [$25(OH)D_3$] a $1,25(OH)_2D$ (mediante inhibición de la enzima 1- α -hidroxilasa, codificada por el gen *CYP27B1*).

La PTH incrementa la concentración de calcio directamente en el riñón y en el hueso mediante la activación del receptor de la PTH de tipo 1 (PTH1R), e indirectamente en el intestino. En el riñón, la PTH incrementa la reabsorción de calcio principalmente en el asa ascendente del túbulo renal y en el túbulo distal, lo que provoca pérdidas mínimas de Ca^{2+} en la orina. Además, reduce la reabsorción de fosfato, predominantemente mediante la degradación de

los cotransportadores sodio-fosfato (NaPTs) en el túbulo proximal. En el hueso, la PTH actúa sobre los osteoblastos, que liberan el ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa-B (RANKL). El RANKL activa los osteoclastos, células implicadas en la resorción ósea, que liberan calcio del hueso incrementando la calcemia. Además, la PTH incrementa la 1- α -hidroxilasa (mediante estimulación de la expresión del gen *CYP27B1*) en el riñón, incrementando los niveles de la forma activa de vitamina D, e inhibe la expresión de *CYP24A1*, gen responsable de la síntesis de la enzima que cataboliza la forma activa de la vitamina D. En el intestino, la 1,25(OH)₂D incrementa la absorción de calcio y fosfato^(5,10-12).

El desarrollo del HPP ocurre cuando se altera este complejo mecanismo regulador. En el HPP genético (Fig. 2; Tabla 1), esta desregulación puede atribuirse a dos mecanismos principales^(1,13,14): a) la proliferación aberrante de las células paratiroideas (por alteraciones en genes involucrados en la proliferación celular); o b) la alteración de la señalización del sensor del calcio (por alteraciones en el gen *CASR* u otros genes que participan en su vía de señalización), lo que lleva a una secreción excesiva de PTH seguida de una proliferación secundaria de las células paratiroideas. En consecuencia, se pierde la capacidad de regular de manera adecuada la secreción de PTH en función de los niveles de calcio sérico, lo que conduce a hiperparatiroidismo e hipercalcemia^(1,13,14).

Formas sindrómicas de hiperparatiroidismo primario

Las formas sindrómicas de HPP se caracterizan por la coocurrencia de HPP junto con manifestaciones

extraparatiroideas⁽¹⁵⁾, como ocurre en la MEN y el síndrome de HPT-TM.

Neoplasia endocrina múltiple

Las MEN son síndromes autosómicos dominantes raros de alta penetrancia que conducen al desarrollo de hiperplasias o tumores al menos en dos glándulas endocrinas en los pacientes afectos.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1)

La MEN de tipo 1 (MIM 131100) es un síndrome tumoral hereditario autosómico dominante originado por mutaciones de pérdida de función (LOF) en el gen *MEN1*, localizado en el cromosoma 11q13.1. Este gen codifica la menina, una proteína supresora de tumores de 610 aminoácidos⁽⁵⁾. Tiene una prevalencia aproximada de 1-3 casos por cada 100.000 habitantes⁽¹⁶⁾ y representa el trastorno hereditario más común asociado a HPP, con una incidencia del 1-18% en pacientes con HPP de causa genética^(5,15).

La MEN1 se caracteriza por la presencia de combinaciones variables de tumores endocrinos, y las manifestaciones endocrinas más comunes son la tríada clásica: el HPP, los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos y los tumores hipofisarios^(6,15) (para cumplir los criterios diagnósticos de MEN1 deben estar presentes dos o más tumores)⁽¹⁶⁾. Éstos se desarrollan en el 90, el 30-70 y el 30-40% de los pacientes, respectivamente, antes de los 40 años⁽¹⁷⁾. El HPP es generalmente la primera manifestación de la enfermedad y, en comparación con los casos esporádicos, el HPP de la MEN1 suele desarrollarse a una edad más temprana^(15,18).

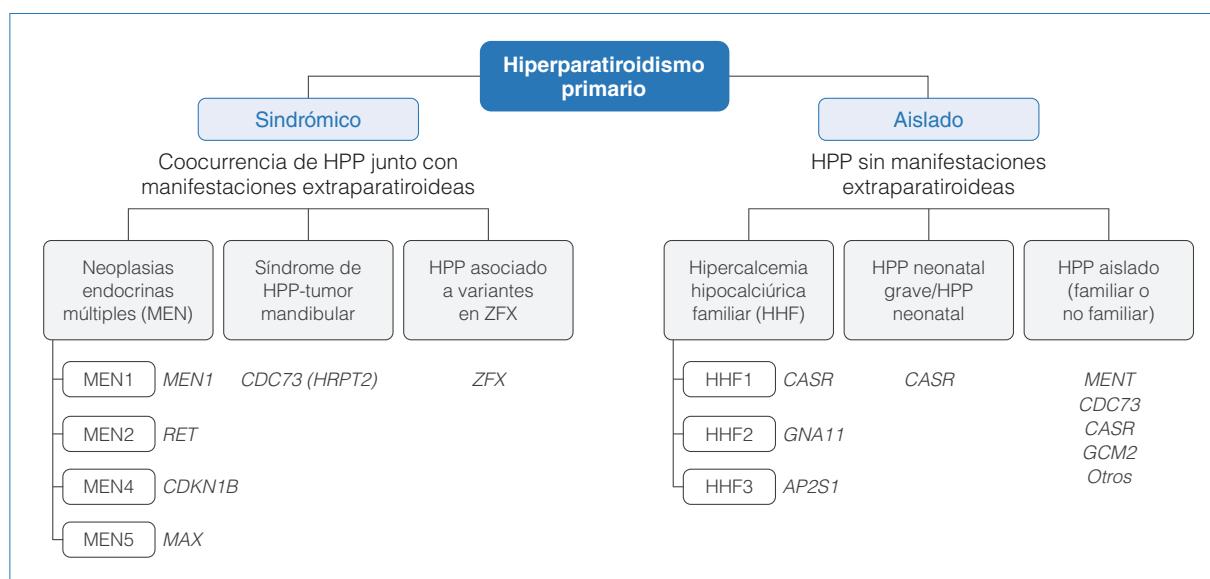


Figura 2. Clasificación etiológica del hiperparatiroidismo primario y genes implicados.

Tabla 1. Características genéticas y clínicas de las formas hereditarias de hiperparatiroidismo primario.

Enfermedad	Gen causante/ localización cromosómica	Herencia	Fenotipo asociado
SINDRÓMICOS			
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1)	<i>MEN1</i> / 11q13	AD	HPP (90%), TNE-gastroenteropancreáticos (30-70%), tumores hipofisarios (30-40%). Otros tumores asociados: adenomas adrenocorticales, tumores neuroendocrinos broncopulmonares y del timo, tumores no endocrinos (neoplasias del sistema nervioso central, lesiones cutáneas)
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2)	<i>RET</i> / 10q11.21	AD	Cáncer medular de tiroides (100%), feocromocitoma (50%), hiperparatiroidismo primario (5-35%)
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 4 (MEN4)	<i>CDKN1B</i> / 12p13.1	AD	Fenotipo similar al MEN1: HPP (~75%), tumores hipofisarios (~44%), tumores neuroendocrinos pancreáticos (~9%), otros tumores asociados: carcinoides bronquiales, del timo y gástricos, carcinoma de tiroides, tumores renales y de los órganos sexuales
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 5 (MEN5)	<i>MAX</i> / 14q23.3	AD	Feocromocitomas, paragangliomas, adenomas hipofisarios, tumores neuroendocrinos pancreáticos. Cuatro casos documentados de HPP (se requiere más investigación para una asociación clara)
Síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular (HPT-TM)	<i>CDC73</i> (HRPT2) / 1q31.2	AD	HPP (~95%), tumor mandibular (10-30%), tumores del riñón y útero. Sobrerepresentación de carcinomas y tumores atípicos de las glándulas paratiroides
Trastorno del desarrollo intelectual sindrómico ligado al cromosoma X	<i>ZFX</i> / Xp22.11	XL	Trastorno del neurodesarrollo, rasgos faciales dismórficos, dedos largos, escoliosis, HPP, nevos melanocíticos cutáneos, máculas café con leche
 AISLADOS			
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar de tipo 1 (HHF1)	<i>CASR</i> / 3q13.3-q21.1	AD	Hipercalcemia leve-moderada no progresiva de por vida, hipermagnesemia leve, niveles de PTH normales-ligeramente elevados, excreción urinaria de calcio baja
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar de tipo 2 (HHF2)	<i>GNA11</i> / 19p13.3	AD	Misma clínica que HHF1
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar de tipo 3 (HHF3)	<i>AP2S1</i> / 19q13.32	AD	Forma más grave de HHF. Hipercalcemia sintomática, mayor afectación sobre órganos diana
Hiperparatiroidismo neonatal grave/ hiperparatiroidismo neonatal	<i>CASR</i> / 3q13.3-q21.1	AR/AD	Hipercalcemia grave en el nacimiento con PTH muy elevada, potencialmente mortal. Las formas heterocigotas causan hipercalcemia menos pronunciada y transitoria que puede evolucionar a HHF
Hiperparatiroidismo familiar aislado	Genéticamente heterogéneo (<i>MEN1</i> , <i>CASR</i> , <i>CDC73</i> , <i>GCM2</i> / 6p24.2, otros genes candidatos...)	AD	Hiperparatiroidismo familiar sin presencia de otros tumores.

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; HPP: hiperparatiroidismo primario; PTH: parathormona; XL: ligada a X.

El caso más joven registrado presentó HPP a los 4 años⁽¹⁹⁾. A los 21 años, la penetrancia del HPP alcanza el 50-75% en individuos con variantes patógenas en *MEN1*, y afecta a menudo a múltiples glándulas⁽³⁾. Los adenomas adrenocorticales y los tumores neuroendocrinos broncopulmonares y del timo también son comunes en los pacientes con MEN1. Además, también predispone a los pacientes a una multitud de tumores no endocrinos, como neoplasias del sistema nervioso central (meningiomas y ependimomas) y lesiones cutáneas (lipomas, angiofibromas y colagenomas)^(5,15,16).

El desarrollo tumoral en estos pacientes ocurre tras un segundo evento mutacional somático en los pacientes que portan una variante germinal en *MEN1*, como se describe en la hipótesis del segundo *hit* de Knudson⁽²⁰⁾ (Fig. 2; Tabla 1). Este segundo *hit*, generalmente una delección o mutación puntual, conduce a la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 11q13 del tumor^(5,15,16). Este mecanismo, observado en más del 90% de los tumores en pacientes con mutaciones germinales inactivantes en el gen *MEN1*, respalda el rol supresor de tumores de la menina⁽¹⁷⁾.

Se han identificado más de 1.500 mutaciones en el gen *MEN1*, incluyendo grandes delecciones. La mayoría de las variantes se localizan en la región codificante, sin *hotspots* localizados, y no se ha determinado una clara correlación genotipo-fenotipo hasta la fecha^(15,17). Sin embargo, un estudio con 188 pacientes sugirió que las variantes en el exón 2 de *MEN1* podrían asociarse con una mayor prevalencia de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos^(21,22).

Aproximadamente un 5-30% de los pacientes con sospecha clínica de MEN1 no presentan variantes patógenas en la región codificante del gen *MEN1*. Esto puede deberse a limitaciones técnicas de los estudios genéticos o a fenocopias de MEN1 (pacientes con fenotipo similar al de la MEN1, pero sin variantes patógenas en el gen) causadas por variantes en otros genes.

Generalmente, los análisis genéticos para la detección de variantes en *MEN1* se enfocan en la secuenciación de la región codificante del gen (exones 2-10) y pueden pasar por alto alteraciones de las regiones no codificantes^(5,15). Kooblall et al (2021) describieron un caso de gemelos diagnosticados de MEN1 y sin alteraciones genéticas en la secuencia codificante, que presentaban una delección de 596pb en la región 5'UTR del gen de la menina⁽²³⁾. Además, existe evidencia que demuestra la presencia de mosaicismo en el síndrome MEN1, lo que dificulta el estudio y el posterior consejo genético⁽²⁴⁻²⁶⁾. Alrededor del 5-10% de los casos de MEN1 mutación-negativos representan fenocopias del síndrome.

En ~1-3% de estos pacientes se detectan variantes en el gen *CDKN1B*, lo que los reclasifica como pacientes con síndrome MEN4^(21,27). En un porcentaje más pequeño de estos pacientes se identifican también variantes en otros inhibidores de cinasa dependientes de ciclina (CDK1) (0,5-1%), incluyendo *CDKN1A* (p21), *CDKN2C* (p18) y *CDKN2B* (p15)⁽²⁸⁾. Otros genes vinculados a fenocopias de MEN1 son *CDC73*, *CASR* y *GCM2*⁽²¹⁾. Por último, otras causas podrían ser la ocurrencia casual de dos tumores endocrinos sin un síndrome de predisposición germinal subyacente o una mutación germinal en un gen que no suele incluirse en los paneles de análisis de *MEN1* (por ejemplo, mutaciones en *AIP*, gen causante de adenomas hipofisarios), junto con la coincidencia de un HPP esporádico⁽⁵⁾.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2)

La MEN de tipo 2 (MIM 171400) (previamente conocida como MEN2A) es un síndrome de herencia autosómica dominante causado por mutaciones germinales de ganancia de función en el protooncogén *RET*, localizado en el cromosoma 10q11.21. Este síndrome se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e HPP. El gen *RET* codifica un receptor tirosincinasa de 1.114 aminoácidos implicado en la diferenciación y proliferación celular. Con una prevalencia de 13-24 casos por cada 1.000.000 de personas, la MEN2 es más frecuente que la MEN3 (anteriormente, MEN2B), que no se asocia con HPP y tiene una prevalencia de 1-2/1.000.000^(5,29).

La MEN2 puede clasificarse en cuatro subtipos: la MEN2 clásica (carcino medular de tiroides, feocromocitoma e HPP), la MEN2 con liquen escleroso cutáneo, la MEN2 con enfermedad de Hirschsprung y el carcinoma medular de tiroides familiar sin otro fenotipo asociado⁽⁵⁾.

Casi el 100% de los pacientes con MEN2 desarrolla carcinoma medular de tiroides; el 50%, feocromocitoma; y el 5-35%, HPP. El HPP en estos pacientes suele ser leve y se asocia con pocos o ningún síntoma^(15,30). El diagnóstico a menudo se realiza durante el procedimiento quirúrgico o seguimiento por el carcinoma medular de tiroides⁽¹⁵⁾. Un estudio retrospectivo internacional multicéntrico de 1.085 casos índice de MEN2 notificó una prevalencia muy baja (0,9%) de HPP como primera manifestación de la MEN2, con una media de edad en el diagnóstico de 34,5 años⁽³¹⁾.

Aproximadamente el 95% de los casos de MEN2 se deben a mutaciones activadoras en los residuos de aminoácidos 609, 611, 618, 620 y 634, y la mayoría (~87%), en el codón 634. Al contrario que en la MEN1, se ha descrito una correlación genotipo-fenotipo en pacientes con MEN2, en la cual las muta-

ciones del codón 634, en particular el cambio C634R, presentan la mayor penetrancia de HPP^(5,29,32).

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 4 (MEN4)

La MEN de tipo 4 (MIM 610755) es un síndrome de herencia autosómica dominante causado por mutaciones germinales inactivantes en el gen *CDKN1B*, ubicado en el cromosoma 12p13.1. Este gen codifica la enzima p27Kip1 (p27), de 196 aminoácidos. La p27 está involucrada en la regulación del ciclo celular e inhibe la progresión del ciclo en la fase G1, actuando como supresor de tumores^(5,21).

Se trata de un síndrome con un fenotipo muy similar al de la MEN1: a medida que ha ido aumentando el número de casos de MEN4 descritos en la bibliografía han ido apareciendo similitudes y diferencias con respecto a la MEN1. Ambas comparten el desarrollo de un amplio espectro de neoplasias endocrinas y no endocrinas, y las manifestaciones clínicas más frecuentes son el HPP (~75%), los tumores hipofisarios (~44%) y los tumores neuroendocrinos pancreáticos (~9%). Sin embargo, la MEN4 se diferencia por un inicio más tardío y un cuadro clínico más leve, y por tener una penetrancia y un espectro de tumores aún no definidos con precisión^(15,21,27). Otras manifestaciones observadas en la MEN4 incluyen tumores carcinoideos bronquiales, del timo y gástricos, carcinoma de tiroides, tumores renales y tumores de los órganos sexuales^(5,15). Aproximadamente el 1-3% de casos de MEN1 mutación-negativos se explica por la presencia de variantes en *CDKN1B*^(21,27). La prevalencia estimada de la MEN4 es de <1/1.000.000, con menos de 80 casos notificados hasta la fecha^(21,27).

El tumor endocrino más común de la MEN4, al igual que en la MEN1, es el adenoma paratiroideo. En la MEN1, el HPP se manifiesta en la edad adulta temprana, con una distribución por sexos casi uniforme. Por el contrario, la MEN4 muestra un claro predominio femenino (81%), además de manifestarse unas dos décadas más tarde (la edad media de presentación del HPP es aproximadamente 50 años)^(15,27). La edad media de presentación para las mujeres coincide con los cambios hormonales de la menopausia, que han sido implicados en la patogenia del HPP por alterar los niveles de p27Kip1^(27,33). El caso más joven registrado corresponde a un paciente diagnosticado a los 15 años^(15,34). A diferencia de la MEN1, el HPP de la MEN4 está causado principalmente por un único adenoma paratiroideo benigno (70%), y se ha descrito un único caso de carcinoma y otro de tumor atípico^(15,27,35). El riesgo de desarrollar HPP parece ser mayor en individuos con mutaciones tipo *frameshift* en comparación con variantes *missense*⁽³⁵⁾.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 5

El gen *MAX*, ubicado en el cromosoma 14q23.3, codifica la proteína asociada a MYC (MAX), una proteína de 160 aminoácidos involucrada en la proliferación celular⁽⁵⁾. Las mutaciones heterocigotas LOF en este gen causan un síndrome hereditario de paragangliomas-feocromocitomas (MIM 171300), pero también se han descrito en otros tumores endocrinos y no endocrinos^(5,36). Se han asociado múltiples tumores endocrinos con mutaciones germinales de pérdida de función en el gen *MAX*, incluyendo adenomas hipofisarios y tumores neuroendocrinos pancreáticos; así, se ha sugerido que las mutaciones germinales en *MAX* podrían causar la MEN de tipo 5⁽³⁷⁾.

Se han documentado solamente cuatro casos de mutaciones en el gen *MAX* asociados a HPP; por lo tanto, se requiere más investigación para clarificar el papel de las variantes en *MAX* en el HPP sindrómico^(5,37,38).

Hiperparatiroidismo-tumor mandibular

El HPT-TM (MIM 145001) es una patología rara de herencia autosómica dominante y penetrancia variable, causada por variantes germinales patógenas en el gen *CDC73* (anteriormente conocido como *HRPT2*), localizado en el cromosoma 1q31.2 (Fig. 2; Tabla). Este gen codifica la parafibromina, una proteína supresora de tumores de 531 aminoácidos^(5,39). El HPT-TM tiene una prevalencia estimada del 12% entre los pacientes con sospecha de HPP hereditario⁽¹⁵⁾.

La expresión completa de la enfermedad se caracteriza por la presencia de HPP junto con un tumor mandibular, así como de tumores del riñón y el útero. La penetrancia de este síndrome, sin embargo, es variable e incompleta, lo que significa que algunos portadores de variantes en el gen *CDC73* no desarrollan el cuadro clínico completo de la patología^(13,15). El HPP es la característica más frecuente (~95%), precoz y a veces única del HPT-TM. Suele desarrollarse en la segunda o tercera década de vida, y es raro en la primera (la media de aparición es de 28,5 años)^(13,15). No obstante, el caso más temprano notificado de HPP en un paciente con HPT-TM es a los 7 años⁽¹³⁾. En este síndrome es más común la afectación de una única glándula paratiroidea que la multiglandular, en comparación con otras formas de HPP familiares, como la MEN1^(5,13). La mayoría de los tumores paratiroideos identificados en pacientes con este síndrome se clasifican como adenomas, aunque los carcinomas (~31%) y tumores atípicos (~4%) están sobrerepresentados en el HPT-TM^(13,15). Los tumores mandibulares se observan aproximadamente en el 10-30% de pacientes con HPT-TM⁽¹³⁾.

Alrededor de un 20% de pacientes con un diagnóstico clínico de HPT-TM no presentan variantes patógenas detectables en la región codificante de *CDC73*. Estos pacientes pueden tener delecciones o duplicaciones de exones o incluso del gen completo, o presentar mutaciones en el promotor, en regiones no traducidas o en regiones intrónicas del gen^(13,15). No se ha identificado una relación genotipo-fenotipo clara en pacientes con variantes patógenas en el gen *CDC73*⁽³⁹⁾.

Hiperparatiroidismo primario asociado a variantes en *ZFX*

El gen *ZFX* (MIM 314980), localizado en Xp22.11, codifica la proteína *Zinc finger X-chromosomal protein*, un factor de transcripción evolutivamente conservado que desempeña un papel regulador en la renovación de células madre embrionarias. Esta proteína de 805 aminoácidos contiene un dominio N-terminal de activación transcripcional y un dominio C-terminal de unión al ADN formado por 13 *zinc fingers* de tipo C2H2.

Hasta ahora, el gen *ZFX* se ha asociado con patología paratiroidea en tres ocasiones. Soong et al identificaron variantes *missense* en los codones R786 y R787, localizados en el *zinc finger* 13, en 6 de 130 adenomas paratiroides esporádicos humanos, lo que sugiere que *ZFX* mutado es un oncogén de acción directa en el contexto de los adenomas paratiroides⁽⁴⁰⁾. Más recientemente, se han descrito variantes en *ZFX* en línea germinal en pacientes con un trastorno del neurodesarrollo ligado al cromosoma X (MIM 301118), caracterizado por la presencia de discapacidad intelectual, retraso del desarrollo y rasgos faciales dismórficos⁽⁸⁾. Un subgrupo de los pacientes, portadores de variantes *missense* en el gen, también presentaba HPP. Todas las variantes *missense* identificadas estaban localizadas dentro o entre los dominios *zinc finger* 12-13⁽⁸⁾. Por último, Guan et al han descrito otro caso de una mujer con HPP y problemas de aprendizaje, facies dismórfica, dedos largos y escoliosis, que presentaba en línea germinal una variante *missense de novo* en el gen *ZFX* (p.R764W)⁽⁹⁾. Además de la discapacidad intelectual, los rasgos faciales dismórficos, la escoliosis y el trastorno del metabolismo mineral, varios de los pacientes con HPP y variantes en el gen *ZFX* tienen en común la presencia de hallazgos cutáneos que refuerzan el carácter sindrómico del trastorno. Éstos incluyen nevos melanocíticos cutáneos (a menudo múltiples) y máculas café con leche^(8,9).

En total, hasta la fecha se han identificado seis variantes *missense* germinales o somáticas en el gen *ZFX* asociadas con HPP, que afectan a cinco residuos (R764W, T771M, Y774C, R786Q, R786L,

R787T) dentro de los dominios *zinc finger* 12-13^(8,9,40).

Formas aisladas de hiperparatiroidismo primario

Hiperparatiroidismo familiar aislado

El HPFA (MIM 145000) es una forma hereditaria poco frecuente de HPP. Su diagnóstico se realiza cuando al menos el caso índice y un familiar de primer grado presentan HPP, en ausencia de evidencia clínica o radiológica de otros tumores endocrinos o manifestaciones asociadas a otras formas de HPP sindrómico^(13,15). El diagnóstico del HPFA puede ser sólo provisional, por lo que los clínicos deben reevaluar al paciente durante un seguimiento prolongado y estar atentos a posibles características extraparatiroides que puedan cambiar el diagnóstico⁽¹⁵⁾. Se estima que el HPFA representa aproximadamente el 1% de todos los casos de HPP. Sin embargo, los casos de HPFA podrían estar sobreestimados por la posible contaminación de HPP esporádicos que ocurren entre familiares por causalidad o por otros síndromes de HPP familiares cuyas manifestaciones sindrómicas aún no se han hecho evidentes⁽¹⁵⁾.

No hay un gen que sea exclusivamente responsable del HPFA; esta forma de HPP se caracteriza por su heterogeneidad genética, y en la mayoría de casos se desconoce la causa genética. Alrededor del 30% de los pacientes con HPFA porta variantes germinales en los genes *MEN1*, *CDC73* o *CASR*, genes asociados clásicamente a otros tipos de HPP, lo que sugiere que el HPFA podría deberse a una expresión incompleta de esas otras formas^(15,41) (Fig. 2; Tabla 1).

Por otro lado, se ha propuesto que variantes germinales del gen *GCM2* causan un subgrupo de HPFA. Este gen, localizado en el cromosoma 6p24.2, codifica el factor de transcripción de 506 aminoácidos *GCMb*, que se expresa principalmente en las glándulas paratiroides y es esencial para su desarrollo adecuado⁽⁴¹⁾. Guan et al (2016) identificaron variantes activadoras en el gen *GCM2* en un 18% de un grupo de pacientes con HPFA⁽⁴²⁾. Estudios posteriores han confirmado la presencia de variantes germinales en este gen en pacientes con HPFA, con una prevalencia de entre el 4 y el 20%^(15,43-45). La mayoría de las variantes identificadas en este gen son variantes *missense* localizadas en el dominio C-terminal inhibidor conservado (CCID) de la proteína codificada, entre los residuos 379-395. Se ha demostrado que algunas de estas variantes aumentan la actividad transcripcional de *GCM2* en distintos grados, lo que sugiere un posible rol como protoon-

cogén^(15,44). Sin embargo, algunos estudios han cuestionado su implicación directa en la tumorogenia paratiroidea y plantean que el gen *GCM2* podría ser un gen modificador más que un gen conductor en el desarrollo del HPP^(15,45).

Por último, cada vez son más los estudios que mediante la secuenciación de exoma completo tienen como objetivo identificar nuevos genes candidatos que pudieran predisponer a la tumorogenia paratiroidea. Estudios recientes han identificado variantes en genes previamente no asociados a la enfermedad tanto a nivel germinal en pacientes con HPP (*CNGB3*, *FAT3*, *PARK2*, *HDAC4*, *ITPR2*, *LRP5*, *APC*, *PRUNE2*, entre otros)^(43,46,47) como a nivel somático en tumores paratiroides esporádicos (*EZH2*, *ASXL3*, *PRUNE2*, *CTNNB1*, *CCND1*, *mTOR*, *FAT1*, *SLC4A3*, entre otros)⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Sin embargo, aún son necesarios más estudios para comprender la posible implicación de estos genes en el desarrollo del HPP.

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

La HHF es una condición de herencia autosómica dominante genéticamente heterogénea y relativamente común, con una prevalencia estimada de 74 por cada 100.000 personas⁽⁵¹⁾. Se caracteriza por una hipercalcemia leve-moderada no progresiva de por vida, hipermagnesemia leve, niveles de PTH normales o ligeramente elevados y una excreción urinaria de calcio baja^(6,11).

La HHF suele ser una afección benigna y, aunque sus características bioquímicas se solapan considerablemente con el HPP, la hipercalcemia en el HHF persiste tras la paratiroidectomía. Por ello, es importante distinguir entre las dos condiciones para evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias^(6,11). El diagnóstico diferencial incluye el cociente de aclaramiento de calcio/creatininina (CACR), que aproximadamente en el 80% de los pacientes con HHF es < 0,01. Sin embargo, el 20% restante presenta un CACR > 0,01 y un 10% de los pacientes con HPP esporádico presenta también un CACR < 0,01 (el CACR habitual en el HPP es > 0,02), por lo que este solapamiento del CACR puede conducir a un diagnóstico erróneo^(5,6,15). El estudio genético permite realizar un diagnóstico confirmatorio, lo cual es especialmente relevante en el tratamiento clínico de la HHF para evitar cirugías innecesarias.

La HHF se clasifica en tres variantes según su base genética: la HHF1, la HHF2 y la HHF3, causadas por variantes LOF en heterocigosis en los genes *CASR*, *GNA11* (*G-protein subunit alpha 11*) y *AP2S1* (*adaptor-related protein complex 2 and sigma-1*), respectivamente (Fig. 2; Tabla 1).

La HHF1 (MIM 145980) es la forma más común (~65% de casos) y generalmente asintomática, aunque algunos pacientes presentan condrocalcinoses, osteoporosis y nefrolitiasis^(15,52). Hay más de 230 variantes diferentes en *CASR* que han sido asociadas a HHF1, y la mayoría (>85%) son del tipo *missense*^(5,15). Las mutaciones inactivantes afectan a todas las regiones de la proteína CaSR, aunque son más frecuentes en los primeros 350 aminoácidos del dominio extracelular, que contiene cuatro sitios de unión al Ca^(2,53). Los descendientes de pacientes con HHF1 pueden heredar variantes en homocigosis o heterocigosis compuesta en *CASR* y desarrollar un HPPNG (véase 'Hiperparatiroidismo primario neonatal')⁽¹⁵⁾.

La HHF2 (MIM 145981) está causada por variantes LOF en el gen *GNA11*, localizado en el cromosoma 19p13.3, que codifica la proteína Gα11. La proteína Gα11 se une a la cola intracitoplásmica de CaSR y es la responsable de la transducción de su señal. Hasta el momento se han descrito sólo seis variantes patógenas en el gen *GNA11* asociadas a HHF2⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Los individuos afectos presentan hipercalcemia leve, niveles normales de PTH y excreción urinaria de calcio normal-baja⁽¹⁵⁾.

La HHF3 (MIM 600740) está causada por mutaciones LOF en el gen *AP2S1*, localizado en el cromosoma 19q13.32, que codifica la proteína AP2σ. Esta proteína es una subunidad de un complejo multimérico que participa en la endocitosis de los receptores GPCR⁽¹⁵⁾ mediada por clatrina. La HHF3 tiene una prevalencia estimada de 7,8/100.000 y representa la forma más grave de HHF⁽¹⁵⁾. La HHF3 se caracteriza por una concentración de calcio y magnesio más alta, y una excreción urinaria de calcio menor que la HHF1^(57,58). Además, una proporción relativamente más alta de pacientes presenta síntomas de hipercalcemia, densidad mineral ósea menor, osteomalacia, pancreatitis recurrente o disfunción cognitiva^(57,58). Más del 99% de los individuos afectos presentan variantes *missense* que afectan al residuo Arg15 de AP2σ, a excepción de un caso con una variante que afecta al residuo Met117⁽¹⁵⁾. Estudios de cristalización estructurales predicen que las variantes en el residuo Arg15 interrumpen la interacción entre el complejo AP2 y la región intracelular de CaSR, reduciendo la endocitosis del receptor^(57,59).

Hiperparatiroidismo primario neonatal grave

El HPPNG (MIM 239200) es un trastorno autosómico recesivo raro, con aproximadamente 100 casos notificados⁽⁶⁰⁾. Es un trastorno potencialmente mortal que normalmente se presenta en el nacimiento (o en los primeros 6 meses de vida) como una hipercalcemia grave (a menudo > 20 mg/dL), PTH muy alta, hiperplasia paratiroidea marcada, dificul-

tad respiratoria, desmineralización ósea, deformidades óseas y fracturas, estreñimiento, deshidratación, hipotonía y retraso del crecimiento^(6,15). Los pacientes con HPPNG requieren paratiroidectomía urgente, aunque los bifosfonatos y el cinacalcet pueden usarse temporalmente para controlar la hipercalcemia y la desmineralización ósea antes de la cirugía^(6,15,61).

En la mayoría de los casos, el HPPNG está causado por mutaciones germinales inactivantes en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen *CASR*^(5,6,15). Esto puede darse en un contexto de familias con HHF1, ya sea por heredar dos alelos mutados del gen *CASR* (por ejemplo, en familias consanguíneas) o por heredar una copia mutada y desarrollar una segunda mutación *de novo*⁽⁶⁾. Con menor frecuencia, puede estar causado por variantes en heterocigosis que tengan un efecto dominante negativo sobre la función de CaSR, a pesar de la presencia de un alelo normal^(5,6,15). En algunos centros se hace una distinción entre el HPPNG y el hiperparatiroidismo neonatal basándose en si el paciente presenta un cambio bialélico o monoalélico, respectivamente. El hiperparatiroidismo neonatal se asocia a una hipercalcemia menos pronunciada y transitoria en comparación con el HPPNG, y, en algunos casos los pacientes desarrollan una HHF asintomática, por lo que no requieren cirugía^(6,62). Por tanto, el análisis molecular de *CASR* resulta fundamental para distinguir las dos condiciones y orientar correctamente el diagnóstico y el tratamiento.

Estudio genético en pacientes con hiperparatiroidismo primario

Se sospecha un posible origen genético del HPP cuando el paciente con hiperparatiroidismo presenta HPP antes de los 30 años, tiene antecedentes familiares de HPP o de otras manifestaciones sugerivas de un síndrome de HPP, presenta carcinoma paratiroides o adenomas paratiroides atípicos, tiene tumores paratiroides múltiples o recidivantes, como la hiperplasia multiglandular, presenta dos o más tumores asociados a un síndrome de HPP o tiene un familiar de primer grado portador de una mutación conocida^(5,6,63).

Todos los pacientes con HPP de sospecha genética deberían someterse a pruebas genéticas, dada su gran utilidad en la práctica clínica: permiten confirmar el diagnóstico clínico (HPP sindrómico o aislado), lo que ayuda a guiar el tratamiento de la forma más adecuada para cada caso (por ejemplo, paratiroidectomía subtotal en pacientes con MEN1; evitar la cirugía en pacientes con HHF, etc.) y determinar si es necesario el cribado de otros tumores (por ejemplo, adenomas hipofisarios o tumores neuroendocrinos pancreáticos en el caso de MEN1), ade-

más de llevar a cabo el cribado genético de familiares de primer grado, lo que permite un diagnóstico precoz de síndromes potencialmente graves^(5,64).

Bibliografía

- El Allali Y, Hermetet C, Bacchetta J, Amouroux C, Rothenbuhler A, Porquet-Bordes V, et al. Presenting features and molecular genetics of primary hyperparathyroidism in the paediatric population. *Eur J Endocrinol* 2021; 184: 347-55.
- Miñones-Suárez L, Pérez de Nanclares G, Castaño L, Rey Codo L, De Sotto-Estebe D, Riaño Galán I, et al. ¿Qué sabemos del hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica? What do we know about pediatric primary hyperparathyroidism? *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2023; 14: 41-54.
- Sharma A, Memon S, Lila AR, Sarathi V, Arya S, Jadhav SS, et al. Genotype-phenotype correlations in Asian Indian children and adolescents with primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int* 2022; 111: 229-241.
- Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2024; 38: 101247.
- English KA, Lines KE, Thakker RV. Genetics of hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Hormones* 2024; 23: 3-14.
- Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic disorders in children. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 2157-70.
- Wang W, Kong J, Nie M, Jiang Y, Li M, Xia W, et al. Primary hyperparathyroidism in Chinese children and adolescents: a single-centre experience at Peking Union Medical College Hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87: 865-73.
- Shepherdson JL, Hutchison K, Don DW, McGillivray G, Choi TI, Allan CA, et al. Variants in ZFX are associated with an X-linked neurodevelopmental disorder with recurrent facial gestalt. *Am J Hum Genet* 2024; 111: 487-508.
- Guan B, Agarwal SK, Welch JM, Jha S, Weinstein LS, Simonds WF. A germline ZFX missense variant in a patient with primary hyperparathyroidism. *JCEM Case Reports* 2024; 2: luae115.
- Papadopoulou A, Bountouvi E, Karachaliou FE. The molecular basis of calcium and phospho-

- rus inherited metabolic disorders. *Genes* (Basel) 2021; 12: 447-84.
11. Gorvin CM. Genetic causes of neonatal and infantile hypercalcemia. *Pediatr Nephrol* 2022; 37: 289-301.
 12. Meyer MB, Pike JW. Mechanistic homeostasis of vitamin D metabolism in the kidney through reciprocal modulation of Cyp27b1 and Cyp24a1 expression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; 196: 105500.
 13. Jha S, Simonds WF. Molecular and clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Endocr Rev* 2023; 44: 779-818.
 14. Brunetti A, Cocco R, Vescini F, Falchetti A. Molecular pathophysiology of parathyroid tumorigenesis—the lesson from a rare disease: The 'MEN1 model'. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 1-14.
 15. Cetani F, Dinoi E, Pierotti L, Pardi E. Familial states of primary hyperparathyroidism: an update. *J Endocrinol Invest* 2024; 47: 2157-76.
 16. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 207-24.
 17. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): an update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 1-15.
 18. Twigt BA, Scholten A, Valk GD, Rinkes IHMB, Vriens MR. Differences between sporadic and MEN related primary hyperparathyroidism; clinical expression, preoperative workup, operative strategy and follow-up. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 50.
 19. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1568-77.
 20. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971; 68: 820-3.
 21. Ruggeri RM, Benevento E, De Cicco F, Grossrubauchscher EM, Hasballa I, Tarsitano MG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 4 (MEN4): a thorough update on the latest and least known men syndrome. *Endocrine* 2023; 82: 480-90.
 22. Christakis I, Qiu W, Hyde SM, Cote GJ, Grubbs EG, Perrier ND, et al. Genotype-phenotype pancreatic neuroendocrine tumor relationship in multiple endocrine neoplasia type 1 patients: A 23-year experience at a single institution. *Surg (United States)* 2018; 163: 212-7.
 23. Kooblall KG, Boon H, Cranston T, Stevenson M, Pagnamenta AT, Rogers A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) 5'UTR deletion, in MEN1 family, decreases menin expression. *J Bone Miner Res* 2021; 36: 100-9.
 24. Coppin L, Ferrière A, Crépin M, Haissaguerre M, Ladsous M, Tabarin A, et al. Diagnosis of mosaic mutations in the MEN1 gene by next generation sequencing. *Eur J Endocrinol* 2019; 180: L1-3.
 25. Coppin L, Giraud S, Pasman E, Lagarde A, North MO, Le-Collen L, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 caused by mosaic mutation: clinical follow-up and genetic counseling? *Eur J Endocrinol* 2022; 187: K1-6.
 26. Sahakian N, Castinetti F, Romanet , Reznik, Y, Brue, T. Updates on the genetics of multiple endocrine neoplasia. *Ann Endocrinol (Paris)* 2024; 85: 127-35.
 27. Singeisen H, Renzulli MM, Pavlicek V, Probst P, Hauswirth F, Muller MK, et al. Multiple endocrine neoplasia type 4: a new member of the MEN family. *Endocr Connect* 2023; 12: e220411.
 28. Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1826-34.
 29. Mathiesen JS, Effraimidis G, Rossing M, Rasmussen ÅK, Hoejberg L, Bastholt L, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: a review. *Semin Cancer Biol* 2022; 79: 163-79.
 30. Holm M, Vestergaard P, Poulsen MM, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U, Bay M, Rolighed L, et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A in Denmark 1930-2021: a nationwide population-based retrospective study. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 2125.
 31. Larsen LV, Mirebeau-Prunier D, Imai T, Alvarez-Escola C, Hasse-Lazar K, Censi S, et al. Primary hyperparathyroidism as first manifestation in multiple endocrine neoplasia type 2A: an international multicenter study. *Endocr Connect* 2020; 9: 489-97.

32. Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics* 2012; 67: 69-75.
33. Huang KT, Pavlides SC, Lecanda J, Blank SV, Mittal KR, Gold LI. Estrogen and progesterone regulate p27kip1 levels via the ubiquitin-proteasome system: pathogenic and therapeutic implications for endometrial cancer. *PLoS One* 2012; 7: e46072.
34. Elston MS, Meyer-Rochow GY, Dray M, Swarbrick M, Conaglen JV. Early onset primary hyperparathyroidism associated with a novel germline mutation in CDKN1B. *Case Rep Endocrinol* 2015; 2015: 1-4.
35. Halperin R, Arnon L, Nasirov S, Friedensohn L, Gershinsky M, Telerman A, et al. Germline CDKN1B variant type and site are associated with phenotype in MEN4. *Endocr Relat Cancer* 2023; 30: e220174.
36. Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-García LJ, Letón R, et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet* 2011; 43: 663-7.
37. Seabrook AJ, Harris JE, Velosa SB, Kim E, McInerney-Leo AM, Dwight T, et al. Multiple endocrine tumors associated with germline MAX mutations: multiple endocrine neoplasia type 5? *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 1163-82.
38. Charoenngam N, Mannstadt M. Primary hyperparathyroidism in a patient with bilateral pheochromocytoma and a mutation in the tumor suppressor MAX. *JCEM Case Reports* 2023; 1: 1-4.
39. Gheorghe AM, Sima OC, Florescu AF, Ciuché A, Nistor C, Sandru F, et al. Insights into hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome: from endocrine acumen to the spectrum of *CDC73* gene and parafibromin-deficient tumours. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 2301.
40. Soong CP, Arnold A. Recurrent ZFX mutations in human sporadic parathyroid adenomas. *OncoScience* 2014; 1: 360-6.
41. Minisola S, Arnold A, Belyaeva Z, Brandi ML, Clarke BL, Hannan FM, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2022; 37: 2315-29.
42. Guan B, Welch JM, Sapp JC, Ling H, Li Y, Johnston JJ, et al. GCM2-Activating Mutations in Familial Isolated Hyperparathyroidism. *Am J Hum Genet* 2016; 99: 1034-44.
43. Cetani F, Pardi E, Aretini P, Saponaro F, Borsari S, Mazoni L, et al. Whole exome sequencing in familial isolated primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2020; 43: 231-45.
44. Canaff L, Guarneri V, Kim Y, Wong BYL, Nolin-Lapalme A, Cole DEC, et al. Novel Glial Cells Missing-2 (GCM2) variants in parathyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2022; 186: 351-66.
45. Vincze S, Peters NV, Kuo CL, Brown TC, Korah R, Murtha TD, et al. GCM2 variants in familial and multiglandular primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: E2021-6.
46. Park HS, Lee YH, Hong N, Won D, Rhee Y. Germline mutations related to primary hyperparathyroidism identified by next-generation sequencing. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1-8.
47. Storvall S, Ryhänen E, Karhu A, Schalin-Jäntti C. Novel PRUNE2 germline mutations in aggressive and benign parathyroid neoplasms. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 1-12.
48. Hu Y, Zhang X, Wang O, Cui M, Li X, Wang M, et al. Integrated Whole-Exome and Transcriptome Sequencing of Sporadic Parathyroid Adenoma. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 1-10.
49. Tao X, Xu T, Lin X, Xu S, Fan Y, Guo B, et al. Genomic profiling reveals the variant landscape of sporadic parathyroid adenomas in Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 1768-75.
50. Chorti A, Cheva A, Chatzikyriakidou A, Achilla C, Boulogiorgou K, Despoina K, et al. Sporadic parathyroid adenoma: an updated review of molecular genetics. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1-8.
51. Dershaw R, Gorvin CM, Metpally RPR, Krishnamurthy S, Smelser DT, Hannan FM, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia type 1 and autosomal-dominant hypocalcemia type 1: prevalence in a large healthcare population. *Am J Hum Genet* 2020; 106: 734-47.
52. Mouly C, Vargas-Poussou R, Lienhardt A, Silve C, Hureaux M, Magdelaine C, et al. Clinical characteristics of familial hypocalciuric hypercalcaemia type 1: a multicentre study of 77 adult patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 93: 248-60.

53. Ling S, Shi P, Liu S, Meng X, Zhou Y, Sun W, et al. Structural mechanism of cooperative activation of the human calcium-sensing receptor by Ca²⁺ ions and L-tryptophan. *Cell Res* 2021; 31: 383-94.
54. Gorvin CM, Cranston T, Hannan FM, Rust N, Qureshi A, Nesbit MA, et al. A G-protein subunit- α 11 loss-of-function mutation, Thr54Met, causes familial hypocalciuric hypercalcemia type 2 (FHH2). *J Bone Miner Res* 2016; 31: 1200-6.
55. Hureaux M, Ashton E, Dahan K, Houillier P, Blanchard A, Cormier C, et al. High-throughput sequencing contributes to the diagnosis of tubulopathies and familial hypercalcemia hypocalciuria in adults. *Kidney Int* 2019; 96: 1408-16.
56. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN, Head RA, Cranston T, et al. Mutations affecting G-protein subunit α 11 in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 2476-86.
57. Hannan FM, Howles SA, Rogers A, Cranston T, Gorvin CM, Babinsky VN, et al. Adaptor protein-2 sigma subunit mutations causing familial hypocalciuric hypercalcaemia type 3 (FHH3) demonstrate genotype-phenotype correlations, codon bias and dominant-negative effects. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 5079-92.
58. Vargas-Poussou R, Mansour-Hendili L, Baron S, Bertocchio JP, Travers C, Simian C, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia types 1 and 3 and primary hyperparathyroidism: Similarities and differences. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2185-95.
59. Hannan FM, Stevenson M, Bayliss AL, Stokes VJ, Stewart M, Kooblall KG, et al. Ap2s1 mutation causes hypercalcaemia in mice and impairs interaction between calcium-sensing receptor and adaptor protein-2. *Hum Mol Genet* 2021; 30: 880-92.
60. Marx SJ, Sinai N. Neonatal severe hyperparathyroidism: novel insights from calcium, PTH, and the CASR gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 1061-78.
61. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 508-15.
62. Glaudo M, Letz S, Quinkler M, Bogner U, Elbelt U, Strasburger CJ, et al. Heterozygous inactivating CaSR mutations causing neonatal hyperparathyroidism: function, inheritance and phenotype. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 421-31.
63. Mifsud F, Houillier P. Hiperparatiroidismo primario. *EMC - Tratado Med* 2024; 28: 1-6.
64. Marini F, Cianferotti L, Giusti F, Brandi ML. Molecular genetics in primary hyperparathyroidism: the role of genetic tests in differential diagnosis, disease prevention strategy, and therapeutic planning. A 2017 update. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017; 14: 60-70.

Primary hyperparathyroidism (PHPT): advances in surgical treatment, pre- and intraoperative localization

Hiperparatiroidismo primario (HPTP): avances en el tratamiento quirúrgico, localización pre- e intraoperatoria

David Saavedra-Perez¹, Martí Manyalich¹, Sergi Vidal-Sicart², Oscar Vidal¹

¹ Department of Endocrine Surgery. Institut Clínic of Digestive and Metabolic Diseases. Hospital Clinic of Barcelona. University of Barcelona. IDIBAPS. Barcelona, Spain

² Department of Nuclear Medicine. Hospital Clinic of Barcelona. University of Barcelona. IDIBAPS. Barcelona, Spain

Abstract

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a hypercalcemic disorder that occurs when one or more parathyroid glands produce excessive parathyroid hormone (PTH). Treatment for PHPT is surgery. It remains the only definitive therapy, with techniques that have evolved over previous decades. Advances in preoperative localization examinations and intraoperative PTH monitoring have become the cornerstones of recent parathyroidectomy techniques, as minimally invasive techniques are appropriate for most patients. Nevertheless, these techniques are not suitable for PHPT patients who are at risk of multiglandular disease, and especially those presenting with familial forms of PHPT that require bilateral neck exploration. This manuscript explores the advances in surgical treatment, pre- and intraoperative localization of pathological parathyroid glands in PHPT.

Key words: *primary hyperparathyroidism; parathyroid hormone; treatment parathyroidectomy; minimally invasive parathyroidectomy.*

Introduction

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a hypercalcemic disorder that occurs when one or more parathyroid glands produce excessive parathyroid hormone (PTH)⁽¹⁾. The hallmark of this condition is elevated serum calcium accompanied by high or inappropriately normal concentrations of PTH⁽¹⁾. Surgery is currently the only definite therapy⁽²⁾. Symptomatic patients and those who present with renal and/or bone manifestations are primary candidates for surgery⁽³⁾. Patients younger than 50 years old and those whose biochemical indicators align with specific guidelines should also be considered for surgery⁽¹⁻³⁾.

Surgical treatment of PHPT has been transformed since the first successful parathyroidectomy performed by Felix Mandel in 1925, evolving from a standard bilateral neck exploration to more focal procedures^(2,4). Recent parathyroidectomy techniques rely on advances in preoperative localization examinations to identify abnormal parathyroid glands as well as for intraoperative PTH monitoring^(2,5). This review summarizes surgical approaches to PHPT, highlights the relevance of preoperative localization studies and intraoperative localization procedures, including the PTH measurements.

Correspondencia:

Oscar Vidal MD, PhD

Department of Endocrine Surgery. Institut Clínic of Digestive and Metabolic Diseases. Hospital Clinic of Barcelona.

Villarroel 170, E-08036 Barcelona

Tel.: +34 932 275 400, ext. 5718 and 2339

E-mail: ovidal@clinic.cat

Preoperative localization tests

Imaging localization workup does not confirm or rule out a diagnosis of PHPT, and should not

influence the indication for surgery^(1,2). Imaging should be performed after the decision to proceed with parathyroidectomy, and used only for operative planning^(1,2,6). The ideal sequence of examinations should be tailored to the patient's needs and surgeon's preferences⁽²⁾. Table 1 summarizes the recommended imaging workup in primary hyperparathyroidism⁽⁷⁾.

Neck ultrasound (US)

Neck ultrasound (US) is the most frequent localization examination, with accuracy approaching 76%^(2,6,7). A study of 14 countries found that almost 90% of the patients underwent US and that the examination was true positive in 66.8%, misleading in 8.6%, and false negative in 22.8% of cases⁽⁸⁾. US is the least expensive imaging modality, has no radiation, and can be performed in a medical office⁽²⁾. To date, the most cost-effective strategy is to combine US with other functional imaging modalities such as technetium ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy (MIBI), four-dimensional computed tomography (4D-CT), or positron emission tomography/computed tomography (PET/CT)^(1,6,7,9).

Technetium ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy (MIBI)

MIBI is the current gold standard for detecting hyperfunctioning parathyroid glands^(1,6,7,9). A meta-analysis of 23 papers including 1236 patients reported a detection rate of 88%⁽¹⁰⁾. MIBI and US are often combined; together their true positive rate is 58.6% for solitary adenoma⁽⁷⁾. This combination was misleading in only 4.5% of cases and both negative in 8.4%⁽⁸⁾. The major bias of large MIBI studies is the variability in image acquisition, which hinders comparisons across imaging centers^(2,7). This may be why 4D-CT has garnered more attention in recent

years⁽²⁾. Surgeons are usually familiar with CT, and more readily include it in the localization workup^(2,5,7). 4D-CT is also more sensitive than MIBI^(7,9,10); a study that enrolled 400 patients reported the sensitivities of 4D-CT for single gland and multiglandular disease (MGD) as 79% and 58%, respectively, against 58% and 31% for MIBI⁽¹¹⁾.

Four-dimensional computed tomography (4D-CT)

Four-dimensional computed tomography (4D-CT) is a multiphasic multiplanar dynamic contrast-enhanced CT of the parathyroid gland in which usually a three-phase study is performed; the non-contrast phase, the arterial phase and the delayed venous phase^(12,13). The important information that a surgeon expects from a radiologist on a 4D-CT includes: a) number of lesions, b) size of the lesion, c) location of the parathyroid lesion with respect to surgical landmarks such as cricoid cartilage, tracheoesophageal groove, d) presence or absence of ectopic parathyroid tissue, e) associated thyroid abnormalities (if present), and f) arterial anomalies associated with a nonrecurrent laryngeal nerve, for example, aberrant right subclavian artery or right-sided aortic arch with aberrant left subclavian artery^(12,13).

Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT)

PET/CT using Methionine is typically used as a second-line imaging modality after negative MIBI^(10,13). Its 70% sensitivity is slightly higher than that of MIBI, and its high positive predictive value (PPV) normally exceeds 95%^(10,13). However, fluorocholine (¹⁸F-FCH) is a new non-parathyroid-specific tracer that can be used in PET/CT to detect pathological parathyroid glands^(10,13). Parathyroid

Table 1. Imaging workup in primary hyperparathyroidism.

First-line imaging	Suggested option	Alternative options	
		Neck US + ^{99m} Tc-sestamibi dual- phasescan	Neck US + ¹⁸ F-fluorocholine PET/CT
Second-line imaging (If 1 st -line negative, discordant or inconclusive)	¹⁸ F-fluorocholine (or ¹¹ C-choline) PET/CT or 4D-CT	^{99m} Tc-sestamibi / ¹²³ I subtraction scan or 4D-CT	
Miscellaneous localization procedures	¹¹ C-methionine PET/CT, 4D-MRI Neck US with FNA and PTH measurement, Selective venous sampling for PTH		

Adapted from Hindié E et al;2021⁽⁷⁾.

adenomas show increased choline uptake due to increased lipid-dependent choline kinase activity from elevated PTH secretion⁽¹⁴⁾. Brown tumours also show increased uptake^(13,14). In comparison to MIBI imaging, ¹⁸F-FCH PET/CT has better resolution and lesser acquisition time, and as such is accepted as an alternative first-line imaging modality (Figure 1 A and B)^(13,14). A meta-analysis of 517 patients reported a sensitivity of 95% and PPV of 97%⁽¹⁵⁾. Remarkably, this technique can accurately identify small adenomas (less than 1 cm) that conventional MIBI cannot detect; however, choline PET/CT is expensive, and inflammatory lymph nodes may absorb choline and cause false positives^(6,10,15).

Selective venous sampling for PTH dosage

The most invasive examination is selective venous sampling for PTH dosage⁽²⁾. It is only recommended if other localization procedures are negative and in reoperations^(2,8). Sampling both internal jugular veins can help determine on which side the hyperfunctioning parathyroid gland is located^(2,8). Negative or inconclusive imaging increases the

likelihood of multiglandular disease (MGD) and reduces the cure rate from 95%-97% to around 90%^(2,8). Nevertheless, these results should not be an excuse for avoiding or delaying surgery^(1,2,8). An experienced surgeon should consider additional localization tools, or proceed to bilateral neck exploration while including the patient in the decision process^(1,2,8).

Fine needle aspiration

Fine needle aspiration plays a secondary role in PHPT because cytological analysis rarely adds information. Needle tract seeding and fibrotic reactions may also hinder surgical resection and post-operative histological analysis⁽¹⁶⁾. Fine needle aspiration for PHPT should be avoided and reserved for exceptional cases^(2,16).

Surgical techniques

The only definitive treatment for PHPT is removal of all hyperfunctioning parathyroid tissue^(1,2,5,9,17).

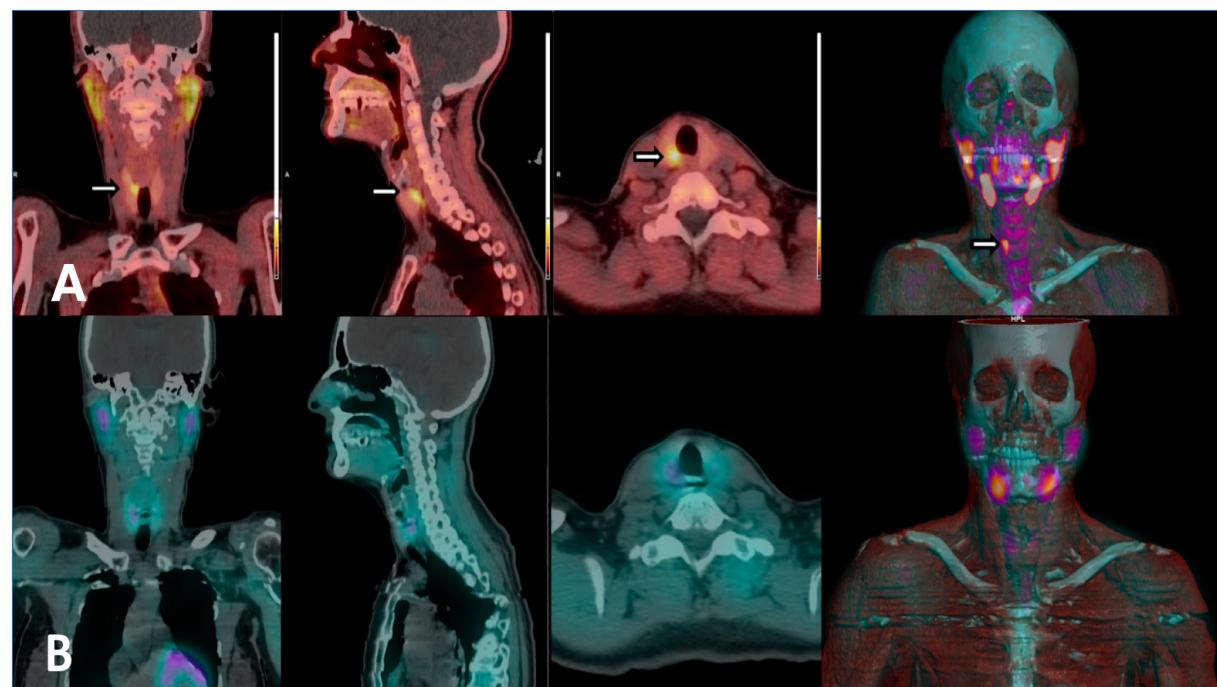


Figure 1. A. Single gland ¹⁸F-FCH PET/CT imaging findings. ^{[18]F}-CH PET/CT imaging findings in a 52-year-old female patient with primary hyperparathyroidism, presenting with a basal PTH level of 221 pg/mL and a calcium level of 10.9 mg/dL. The images from left to right display coronal, sagittal, and axial slices, followed by a 3D reconstruction. A clear focal uptake is identified in the superior right parathyroid gland (white arrow). The patient underwent surgery with resection of the superior right gland, which was confirmed to be a parathyroid adenoma on histopathology. The postoperative PTH level decreased to 91 pg/mL, meeting the cure criteria with a greater than 50% reduction. **B. ^{[99m]Tc}Tc -MIBI SPECT/CT findings.** ^{[99m]Tc}-MIBI SPECT/CT images from the same patient shown in Figure 1A. From left to right, the images display coronal, sagittal, and axial views, followed by a 3D reconstruction. The images do not reveal any significant focal radiotracer uptake that would suggest the presence of hyperfunctioning parathyroid tissue.

Several different techniques can be used to perform a parathyroidectomy (PTX) in the PHPT scenario^(1,2,5,9,17). Surgery can be performed by a bilateral neck exploration (BNE), unilateral neck exploration, or a minimally invasive procedure (MIP), all of which can also be radioguided to ensure intraoperative localization of abnormal parathyroid tissue and even confirmed by intraoperative PTH monitoring. Additionally, new surgical platforms have emerged including endoscopic and robotic technology whose role in the clinical setting needs to be evaluated.

Bilateral neck exploration (BNE)

BNE is the time-tested standard technique for PHPT^(1,2). In this type of surgery, all four parathyroid glands must be identified and compared to confirm the presence of a single adenoma or MGD^(1,2). Its long-term success rate is higher than 95% and it has few complications^(1,2). However, with technological advances and more reliable preoperative imaging, less invasive techniques have displaced BNE⁽¹⁸⁾. In 2019, a multicenter study found that 40% of 5,597 patients initially needed a BNE, and 15% needed conversion to bilateral surgery⁽¹⁸⁾. Surgeons rely on BNE despite its gradual decline because it can be performed regardless of preoperative imaging findings and IO-PTH dynamics^(1,2,18). BNE is the best choice for patients whose preoperative images are negative or inconclusive, whose medical history suggest MGD, and those who need associated thyroid surgery^(1,2,8,18).

Surgical complications such as hematoma and nerve damage are uncommon and occur in less than 1% of PHPT patients who undergo surgery^(1,2,8,18). BNE is unsurprisingly associated with higher rates of surgical complications, readmission, and emergency department visits compared to MIP because the former is preferred for complex cases^(1,2,8,18).

Minimally invasive parathyroidectomy (MIP)

MIP, or focused parathyroidectomy, is a set of techniques designed to limit neck dissection only to the area of the parathyroid adenoma⁽²⁾. MIP relies on the patient's history and laboratory data. It is initially guided by positive preoperative localization exams and ends through IO-PTH decay^(1,2,6,8). This procedure is not recommended for patients with a known or suspected risk of MGD^(1,2,6,8). Some authors believe that MIP could be performed without IO-PTH; this strategy is mostly adopted for patients with two positive and concordant localization exams for the same adenoma, for whom IO-PTH is not cost-effective⁽⁸⁾. However, this remains highly debatable⁽²⁾.

The advantages of MIP are shorter recovery times, a smaller incision length, reduced operative time, and a lower occurrence of post-operative complications^(2,6,8). MIP has high surgical success rates (95%-98%) and low complication rates (1%-3%)^(2,6,8).

Unilateral neck exploration

An intermediate surgery between MIP and BNE is the unilateral approach, based on a positive preoperative localization examination, and during surgery, on the identification of two ipsilateral parathyroid glands (one normal and one adenoma) without the use of IO-PTH⁽²⁾. The idea of this surgery relies on the identification behind a normal gland to reduce the possibility of MGD, avoiding the need for contralateral dissection⁽²⁾. Norman and cols. advocated for unilateral parathyroidectomy but recently published a paper on 15,000 patients, in which unilateral procedures were eleven times more likely than BNE to fail, and their long-term recurrence rate approached 6%⁽¹⁹⁾. The authors therefore revised their position in favor of BNE, which has an outstanding cure rate of 99.4%⁽¹⁹⁾.

Intraoperative localization procedures

Intraoperative PTH monitoring (IO-PTH)

In 1987, Nussbaum et al. introduced a two-site antibody technique whose sensitivity and specificity for measuring the intact PTH (1-83) molecule exceeded those of previous assays⁽²⁰⁾. Rapid IO-PTH assays have become commercially available since 1996, and are routinely used by parathyroid surgeons^(2,21). Most IO-PTH assays provide results within 8-20 minutes and correlate well with standard diagnostic assays^(2,21). Several different interpretation criteria were found to be unequal for detecting MGD and predicting cure⁽²²⁻²⁵⁾. Table 2 shows the IO-PTH interpretation criteria. After excising the hyperfunctioning parathyroid tissue, most surgeons use the Miami criterion, which requires a 50% IO-PTH decay relative to the highest value of either the pre-manipulation or pre-excision sample^(2, 22, 25).

Many centers have adopted minimally invasive approaches to parathyroid surgery; their cure rates exceed 98%, the same operative success rate as for the classical bilateral neck exploration⁽³⁾. Interestingly, IO-PTH does not seem to improve surgical outcomes of PHPT patients with concordant results of two preoperative imaging studies⁽²⁵⁾.

Barczynski and cols. evaluated 177 of these patients who underwent parathyroidectomy with and without intraoperative monitoring, and compared the results

Table 2. IO-PTH interpretation criteria and accuracy in predicting serum calcium levels.

Criterion	Interpretation	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Overall Accuracy (%)
Halle ⁽²³⁾	IO-PTH decays into the low normal range (<35 pg/dL) within 15 min of parathyroid removal	62.9	100	100	14.2	65
Miami ⁽²²⁾	IO-PTH decays by 50% at 10 min post-excision of hyperfunctioning parathyroid compared to the highest of either the pre-manipulation or preexcision sample	97.6	93.3	99.6	70	97.3
Rome ⁽²⁴⁾	IO-PTH decays by more than 50% of the highest pre-excision level, and/or IO-PTH concentration within the reference range at 20 min postexcision, and/or <7.5 pg/dL at 10 min post-excision	82.9	100	100	26.3	83.8
Vienna ⁽²³⁾	IO-PTH decays by 50% or more of the pre-incision value within 10 min after parathyroid resection	92.2	93.2	99.6	60.9	92.3

IO-PTH: intraoperative PTH measurement; PPV: positive predictive value; NPV: negative predicted value.

Modified from Barczynski et al; 2009⁽²⁵⁾.

of preoperative imaging, surgical findings, and the value-added accuracy of IO-PTH in surgical decisions; IO-PTH did not benefit these patients⁽²⁵⁾. Surgeons should therefore consider whether IO-PTH would benefit the patient given its time and cost to perform^(2,25).

Radioguided Surgery

In 1997, Norman and Chheda described the first minimally invasive radioguided parathyroidectomy (MIRP) procedure with preoperative administration of ^{99m}Tc-MIBI, which was originally performed to avoid intervention failure in cases where there was more than one pathological gland⁽²⁶⁾. In addition to incorporating the advantages of MIP versus cervicotomy, MIRP shortens surgery duration (mean duration 32 - 37 min), while maintaining few complications, a minimal incision, and a short hospital stay⁽²⁷⁾. By applying the radioguided procedure, immediate confirmation of the success of the resection is available during the intervention, which reduces the risk of persistent/recurrent PHPT^(5,27,28). Some authors have therefore proposed eliminating intraoperative biopsy or PTH determination, which would also reduce surgery times and costs⁽⁵⁾. MIRP is effective, safe and offers advantages over conventional MIP⁽⁵⁾. In clinical complex scenarios (history of cervical surgery or ectopic lesions), it provides a selective surgical approach while also reducing the risk of persistent or recurrent PHPT by ensuring complete excision of the lesion causing PHPT with detection rates of 68%-96%, without increasing the complications inherent to cervical re-operation⁽⁵⁾.

There are two well-differentiated models for preoperative marking of the pathological parathyroid gland for radioguided excision⁽⁵⁾. Apart from the one referred to above with intravenous administration of a radiotracer (^{99m}Tc-MIBI, MIRP-MIBI), ultrasound-guided intralesional injection of a non-diffusible radiotracer can also be used (^{99m}Tcmacroaggregated albumin, or MAA, MIRP-MAA)⁽⁵⁾. The latter is a common procedure in nuclear medicine for the radioisotopic localization of non-palpable lesions (radioguided occult lesion localization, ROLL)⁽⁵⁾.

Choice of radioguided procedure

Two positive and strictly coincident preoperative localization techniques are usually required to indicate MIP^(6,7). In turn, the indication for MIRP and the choice of the most appropriate procedure will first be determined in a multidisciplinary assessment based on the ultrasound accessibility of the lesion and its ability to fix MIBI, and secondly, if any of these is negative, according to the PET image⁽⁵⁾. **Figure 2** presents a suggested algorithm for the choice of a radioguided procedure.

MIRP-MIBI is usually the most indicated technique in ectopic adenomas and reoperated patients, but its use may be limited in adenomas that show low uptake of this radiotracer in the preoperative diagnostic study, which happens in a non-negligible percentage of cases and in patients with a thyroid nodule pathology^(5,27,28). MIRP-MIBI requires strict organization, coordination and control of the times between injection and surgery to prevent the

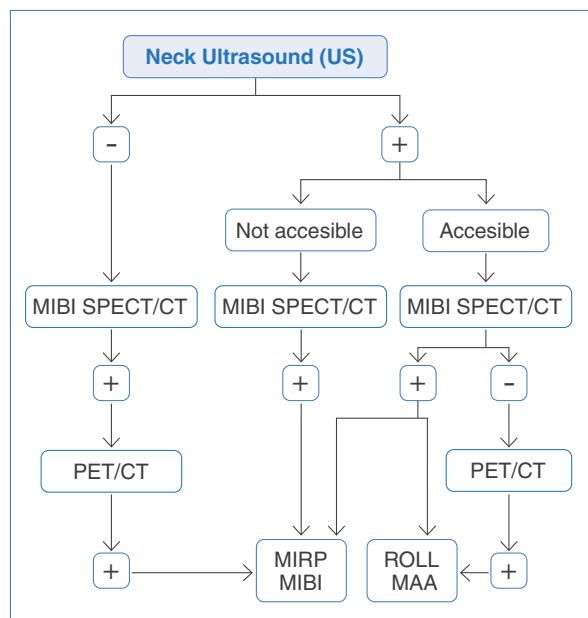


Figure 2. Algorithm for the choice of a radioguided procedure.

disappearance of activity at the time of resection. This factor may be a limitation in some Endocrine Surgery Units^(5,27,28).

MIRP-MAA is a common procedure in Nuclear Medicine for locating non-palpable lesions (the ROLL technique), and although there are few publications on parathyroid surgery, the results are good⁽⁵⁾. The limitation in this case is its application to ectopic lesions, a frequent cause of failure of selective intervention, which are rarely identified by ultrasound (especially prevertebral or mediastinal)⁽⁵⁾. Although the MIRP-MAA procedure is more flexible in terms of time, and intraoperative detection is *a priori* technically simpler because the activity remains fixed within the lesion, the technique is highly dependent on the precision of the ultrasound-guided administration⁽⁵⁾.

Especially in parathyroid lesions with more compromised ultrasound access due to their depth and/or small size, it is not uncommon for the liquid compound to become dispersed along the needle path, consequently contaminating the adjacent tissues and even the skin, which can hinder the probe detection process⁽⁵⁾. There may even be a risk of implantation of parathyroid disease, although this has not been reported to date⁽⁵⁾.

Final considerations

The radioguided parathyroid surgery procedure requires the close collaboration of the professionals

involved, and can be incorporated into any Endocrine Surgery Unit⁽⁵⁾.

The correct choice of technique, based on multidisciplinary preoperative assessment of the different imaging techniques, is essential⁽⁵⁾. After the introduction of autofluorescence in endocrine surgery, the use of the hybrid technique (indocyanine green [ICG] together with Tc-MIBI) has also been proposed. This could be indicated for the localization of adenomas in necks that are difficult to access, obese patients, glands with low uptake, ectopic locations, or in the cervical endoscopic approach via the subpectoral route, but more evidence from studies is needed before its implementation^(29,30). Finally, it is important to note that all of these surgical techniques are contingent on the most important factor for excellent outcomes, an experienced endocrine surgeon.

References

1. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016; 151: 959-68. doi: 10.1001/JAMASURG.2016.2310.
2. Das Neves MC, Santos RO, Ohe MN (2022) Surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2022; 66: 678-88. doi: 10.20945/2359-3997000000557.
3. Udelsman R, Akerstrom G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3595-606. doi: 10.1210/JC.2014-2000.
4. Prescott JD, Udelsman R. Remedial operation for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2009; 33: 2324-34. doi: 10.1007/S00268-009-9962-0.
5. Blanco-Saiz I, Salvador-Egea P, Anda-Apinaniz E, Rudic-Chipe N, Goni-Girones E. Radio-guided procedure in minimally invasive surgery for primary hyperparathyroidism. *Cir Esp* 2023; 101: 152-9. doi: 10.1016/J.CIRENG.2022.09.001.
6. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JEM, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int* 2023; 34: 101-11. doi: 10.1007/s00198-022-05981-1.

- ros Int 2017; 28: 1-19. doi: 10.1007/S00198-016-3716-2.
7. Hindie E, Schwartz P, Avram AM, Imperiale A, Sebag F, Taieb D. Primary hyperparathyroidism: defining the appropriate preoperative imaging algorithm. *J Nucl Med* 2021; 62: 3S-12S. doi: 10.2967/JNUMED.120.245993.
 8. Bergenfelz A, Van Slycke S, Makay Ö, Brunaud L. European multicentre study on outcome of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2021; 108: 675-83. doi: 10.1002/bjs.12025.
 9. Chander NR, Chidambaram S, Van Den Heede K, Dimarco AN, Tolley NS, Palazzo FF. Correlation of preoperative imaging findings and parathyroidectomy outcomes support NICE 2019 guidance. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: E1242-8. doi: 10.1210/CLINEM/DGAB740.
 10. Petranović-Ovčariček P, Giovanella L, Carrión-Gasset I, Hindie E, Huellner MW, Luster M, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: 2801-22. doi: 10.1007/S00259-021-05334-Y.
 11. Yeh R, Tay YKD, Tabacco G, Dercle L, Kuo JH, Bandeira L, et al. Diagnostic performance of 4D CT and Sestamibi SPECT/CT in localizing parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *Radiology* 2019; 291: 469-76. doi: 10.1148/RADIOL.2019182122.
 12. Bunch PM, Randolph GW, Brooks JA, George V, Cannon J, Kelly HR. Parathyroid 4D CT: what the surgeon wants to know. *Radiographics* 2020; 40: 1383-94. doi: 10.1148/RG.2020190190.
 13. Chakrabarty N, Mahajan A, Basu S, D'Cruz AK. Imaging recommendations for diagnosis and management of primary parathyroid-pathologies: a comprehensive review. *Cancers (Basel)* 2024; 16: 2593. doi: 10.3390/CANCERS16142593.
 14. Evangelista L, Ravelli I, Magnani F, Iacobone M, Giraudo C, Camozzi V, et al. 18F-choline PET/CT and PET/MRI in primary and recurrent hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Ann Nucl Med* 2020; 34: 601-19. doi: 10.1007/S12149-020-01507-1.
 15. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann PA, Prior JO, et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 751-65. doi: 10.1007/S00259-018-4123-Z.
 16. Norman J, Politz D, Browarsky I. Diagnostic aspiration of parathyroid adenomas causes severe fibrosis complicating surgery and final histologic diagnosis. *Thyroid* 2007; 17: 1251-5. doi: 10.1089/THY.2007.0081.
 17. Perrier N, Lang BH, Farias LCB, Poch LL, Sywak M, Almquist M, et al. Surgical aspects of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2022; 37: 2373-90. doi: 10.1002/JBMR.4689.
 18. Kiernan CM, Wang T, Perrier ND, Grubbs EG, Solorzano CC. Bilateral neck exploration for sporadic primary hyperparathyroidism: use patterns in 5,597 patients undergoing parathyroidectomy in the Collaborative Endocrine Surgery Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg* 2019; 228: 652-9. doi: 10.1016/J.JAMCOLLSURG.2018.12.034.
 19. Norman J, Lopez J, Politz D. Abandoning unilateral parathyroidectomy: why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 260-9. doi: 10.1016/J.JAMCOLLSURG.2011.12.007.
 20. Nussbaum SR, Potts JT. Immunoassays for parathyroid hormone 1-84 in the diagnosis of hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6 (Suppl. 2): S43-50; discussion S61. doi: 10.1002/jbmr.5650061412.
 21. Khan ZF, Lew JI. Intraoperative parathyroid hormone monitoring in the surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)* 2019; 34: 327-39. doi: 10.3803/ENM.2019.34.4.327.
 22. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, Irvin GL, Udelsman R, et al. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: Which criterion is the most accurate? *Surgery* 2003; 134: 973-9. doi: 10.1016/j.surg.2003.06.001.
 23. Riss P, Kaczirek K, Heinz G, Bieglmayer C, Niederle B. A 'defined baseline' in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease. *Surgery* 2007; 142: 398-404. doi: 10.1016/J.SURG.2007.05.004.
 24. Lombardi CP, Raffaelli M, Traini E, Di Stasio E, Carrozza C, De Crea C, et al. Intraoperative PTH monitoring during parathyroidectomy: the need for stricter criteria to detect multiglandular

- disease. *Langenbeck's Arch Surg* 2008; 393: 639-45. doi: 10.1007/S00423-008-0384-5.
25. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydycz A, Cichon S, Nowak W. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbeck's Arch Surg* 2009; 394: 843-9. doi: 10.1007/S00423-009-0510-Z.
 26. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997; 122: 998-1004. doi: 10.1016/S0039-6060(97)90201-4.
 27. Rubello D, Mariani G, Al-Nahhas A. Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy: long-term results with the 'low 99mTc-sestamibi protocol'. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 709-13. doi: 10.1097/01.MNM.0000230071.54318.28.
 28. Rubello D, Casara D, Giannini S, Piotto A, Carbonare LD, Pagetta C, et al. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy: an attractive therapeutic option for elderly patients with primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 901-8. doi: 10.1097/00006231-200409000-00007.
 29. Bonnin-Pascual J, Alvarez-Segurado C, Jimenez-Segovia M, Bianchi A, Bonnin-Pascual F, Molina-Romero FX, et al. Contributions of fluorescence to endocrine surgery. *Cir Esp* 2018; 96: 529-36. doi: 10.1016/J.CIRESP.2018.09.005.
 30. Goni-Girones E, Fuertes-Cabero S, Blanco-Saiz I, Casans-Tormo I, Garcia-Talavera San Miguel P, Martin-Gil J, et al. Radioguided surgery in primary hyperparathyroidism: a review of the different available techniques. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2021; 40: 57-66. doi: 10.1016/J.REMN.2020.11.003.

Tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica

Medical treatment of pediatric primary hyperparathyroidism

Silvia Marín-del Barrio

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Resumen

El tratamiento de elección del hiperparatiroidismo primario es la paratiroidectomía. Sin embargo, el tratamiento médico para el control de la hipercalcemia y estabilización del paciente previo a la cirugía puede ser insuficiente con las medidas habituales con hidratación, furosemida y calcitonina. En estos casos, y cuando la cirugía está contraindicada o incluso con la intención de retrasar o evitar ésta, cada vez hay más experiencia con el uso de bifosfonatos y cinacalcet. La prueba terapéutica *off-label* con cinacalcet se ha propuesto por algunos autores como alternativa a la paratiroidectomía en casos de hiperparatiroidismo neonatal grave, aunque su respuesta es variable y debería realizarse una estrecha monitorización para evitar la hipocalcemia grave.

El tratamiento del síndrome de hueso hambriento posparatiroidectomía se basa en aportes elevados de calcio, magnesio y análogos de vitamina D activa, que pueden requerirse durante meses.

Abstract

Parathyroidectomy is the treatment of choice for primary hyperparathyroidism. However, medical treatment for controlling hypercalcemia and stabilizing the patient before surgery may be insufficient with the usual measures for hydration, furosemide, and calcitonin. Bisphosphonates and cinacalcet are increasingly used in these cases, and

when surgery is contraindicated, or even to delay or avoid it. Some authors have proposed off-label therapeutic trials with cinacalcet as an alternative to parathyroidectomy in cases of neonatal severe primary hyperparathyroidism. However, the response is variable, and the patient should be closely monitored to avoid severe hypocalcemia.

Treatment of hungry bone syndrome post-parathyroidectomy is based on high doses of calcium, magnesium, and active vitamin D analogs, which may be required for months.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica (PHPT, del inglés *primary hyperparathyroidism*) es una entidad infrecuente, con una incidencia de 2-5 por cada 100.000 niños, que causa hipercalcemia e hipofosfatemia⁽¹⁾. En 2022, el Fifth International Workshop mantuvo como indicación de cirugía la edad menor de 50 años en los pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomáticos, lo que incluiría la edad pediátrica⁽²⁾. Los niños con PHPT esporádico, neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1) sintomática y síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular (HPT-JT, del inglés *hyperparathyroidism-jaw tumor*) deberían ser tratados quirúrgicamente si no hay contraindicaciones^(3,4).

En los casos en los que la cirugía esté contraindicada, o con el objetivo de disminuir los niveles de calcio previa a ésta y estabilizar clínicamente al paciente, el tratamiento médico puede desempeñar un papel importante⁽²⁾. Más allá del tratamiento habitual de la hipercalcemia con hidratación, diuréticos de asa o calcitonina, nos centraremos en revisar los fármacos que específicamente se han utilizado en el manejo de pacientes con hiperparatiroidismo primario, como los bifosfonatos, los calcimiméticos y el denosumab.

Correspondencia:

Silvia Marín del Barrio

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Paseo Sant Joan de Déu n.º 2. 08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona

Tel.: +34 932 532 100

E-mail: silvia.marin@sjd.es

Es importante remarcar que la restricción de calcio no está recomendada de forma general para evitar la alteración en la adquisición de masa ósea⁽³⁾.

Bifosfonatos

En los últimos años, los bifosfonatos se han utilizado cada vez más en pediatría para diferentes entidades asociadas con baja densidad mineral ósea e hipercalcemia. Así pues, se han usado también en casos de hiperparatiroidismo primario para el control de la hipercalcemia previamente a la cirugía y también con la intención de prevenir el síndrome de hueso hambriento posparatiroidectomía.

En el hiperparatiroidismo neonatal grave (NSHPT, del inglés *neonatal severe hyperparathyroidism*), el hiperparatiroidismo descontrolado estimula los osteoclastos y aumenta la resorción ósea, empeorando la hipercalcemia. Parece lógico el uso de bifosfonatos al provocar la disfunción del osteoclasto y promover su apoptosis, disminuyendo la resorción ósea^(5,6) (Fig. 1).

El pamidronato ha sido el bisfosfonato más utilizado en casos de NSHPT, y se ha comunicado una respuesta variable. En algunos casos, consiguió controlar la hipercalcemia (con una disminución de calcio sérico del 7-28%), evitando o retrasando la cirugía⁽⁸⁻¹⁰⁾. Sin embargo, en otros casos, la respuesta no fue la esperada. En ocasiones, porque el bisfosfonato no consiguió una disminución de la calcemia⁽¹¹⁾; y, en otros casos, porque, aunque hubo una respuesta inicial, posteriormente la parathormona (PTH) y la calcemia aumentaron de nuevo⁽¹²⁻¹⁵⁾. La dosis habitualmente utilizada en ca-

sos de NSHPT es 0,5-1 mg/kg/dosis, pero su frecuencia de administración no está claramente definida. Para el tratamiento de la baja densidad mineral ósea se suele administrar una dosis cada 2-6 meses, pero en casos de NSHPT se puede requerir una administración más frecuente (30 días)⁽¹¹⁾. También se ha descrito su uso en prematuros, con dosis entre 20 y 30 mg/m², administrándose incluso cada 4-14 días⁽⁹⁾.

La hipercalcemia en el NSHPT no se debe únicamente a una alta resorción ósea, sino que la acción de la PTH y el receptor sensor de calcio (CaSR) en las células del túbulo renal también es un factor clave, por lo que la respuesta a los bifosfonatos en estos casos puede ser limitada. Además, los bifosfonatos no tienen una acción directa sobre la función alterada de CaSR que causa el NSHPT. Por otro lado, se desconoce el efecto a largo plazo sobre la salud ósea de esta terapia^(10,13,15). Por ello, aunque fueron los primeros fármacos usados para el tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario, cada vez se investiga más y se comunican más casos tratados con otros fármacos, como los calcimiméticos.

Calcimiméticos

Los calcimiméticos son ligandos que imitan o mejoran los efectos del calcio en el CaSR y se dividen en dos grupos⁽¹⁶⁾:

- Calcimiméticos de tipo I: agonistas, incluyen ligandos naturales como cationes polivalentes.
- Calcimiméticos de tipo II: son moduladores alostéricos que aumentan la sensibilidad del CaSR por el calcio, por lo que disminuyen la secreción de PTH. El más conocido es el cinacalcet.

En adultos, las guías internacionales recomiendan usar calcimiméticos en pacientes con PHPT en los que no se puede realizar una paratiroidectomía o rechazan ésta⁽²⁾. El uso de cinacalcet en estos casos ha demostrado una reducción del calcio y la PTH, así como un aumento significativo del fosfato, sin producir cambios en la densidad mineral ósea^(17,18).

En la edad pediátrica, en cambio, el cinacalcet sólo está autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos en niños a partir de 3 años de edad que presentan un hiperparatiroidismo secundario por insuficiencia renal crónica en diálisis, en los que el hiperparatiroidismo no se puede controlar con tratamiento habitual⁽¹⁹⁾. Sin embargo, su utilización *off-label* se describe en casos clínicos reportados en la bibliografía, principalmente en pacientes con NSHPT e hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH, del inglés *familial hypocalciuric hypercalcemia*).

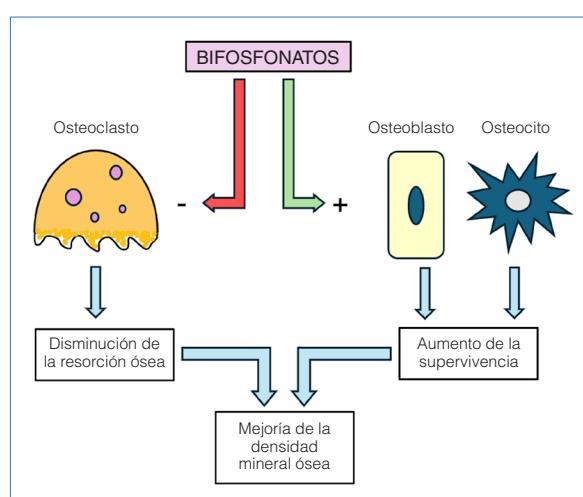


Figura 1. Efecto de los bifosfonatos a nivel óseo. Inhiben la actividad osteoclastica, reduciendo la resorción ósea, y previenen la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, aumentando su supervivencia⁽⁷⁾.

El CaSR es un receptor transmembrana acoplado a proteína G altamente expresado en las células paratiroides, las células tubulares renales y los osteoblastos, entre otros⁽¹⁶⁾. Su principal función en la glándula paratiroides consiste en regular la secreción de PTH según la calcemia detectada. El CaSR es un homodímero con tres regiones estructurales: el dominio extracelular implicado en la unión del calcio, un dominio de anclaje a la membrana formado por siete hélices transmembrana y la región intracelular^(16,20). Se han descrito más de 400 mutaciones activadoras o inactivadoras de CaSR, y el tipo de mutación y la herencia bi- o monoalélica son los que determinan el tipo y la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento⁽²¹⁾. Así, mutaciones en heterocigosis con pérdida de función que afecten al CaSR, a su proteína G ($G_{\alpha_{11}}$) o a una proteína implicada en la vía de transducción de la señal intracelular (subunidad AP2a) producen cuadros de FHH (del 1 al 3, respectivamente). Habitualmente, mutaciones de pérdida de función en homocigosis o heterocigosis compuesta en CaSR se presentan como un NSHPT^(16,20) (Fig. 2). Sin embargo, se describen casos con FHH y mutaciones en homocigosis, y otros de NSHPT con mutaciones en heterocigosis⁽²²⁾.

El NSHPT, aunque infrecuente, se presenta como un cuadro muy grave de hiperparatiroidismo en las primeras semanas de vida con alto riesgo vital. La hipercalcemia puede ser mayor a 20 mg/dL, acompañada de desmineralización ósea, deformidades torácicas, distrés respiratorio, hipotonía y alteración

del crecimiento. En estos casos, el tratamiento de elección curativo es la paratiroidectomía, pero supone un desafío, dada la dificultad para localizar las glándulas paratiroides a esta edad, y requiere poder contar con un cirujano experto. Por este motivo, con el objetivo de disminuir la calcemia, el tratamiento médico más habitual consiste en hidratación, furosemida, calcitonina y bifosfonatos, y hay casos en los que se ha utilizado cinacalcet *off-label* para estabilizar al paciente antes de la cirugía o para intentar retrasar ésta.

El cinacalcet es un activador alostérico que se une al dominio transmembrana de CaSR, induciendo un cambio conformacional con el que aumenta su sensibilidad por el calcio, además de mejorar la síntesis y la expresión del receptor mutado, provocando una disminución de la PTH y un aumento de la excreción renal de calcio. En la bibliografía hay diferentes casos descritos de NSHPT (todos con mutaciones en homocigosis) en los que el cinacalcet no fue efectivo^(11,13,14,23,24). Sin embargo, también hay casos en los que se ha observado su utilidad en la disminución de la calcemia y la PTH^(12,25-27), incluso en caso de mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta^(8,15,22,28). La efectividad o no del tratamiento en el NSHPT depende de la localización de la mutación de CaSR, de la presencia o no de un lugar para unirse el calcimimético y de la función residual de CaSR^(22,29). A pesar de esta limitación, se propone como la terapia más fisiológica y segura por algunos autores^(3,28,30), que sugieren hacer

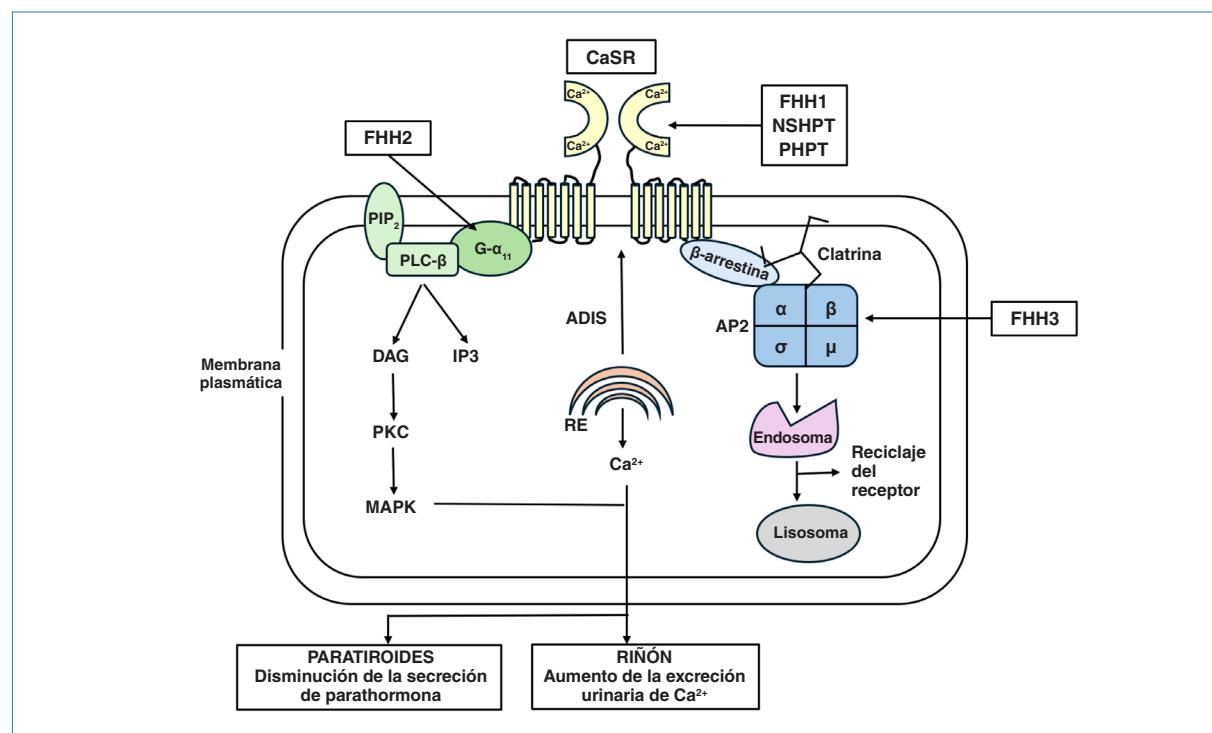


Figura 2. Representación esquemática de CaSR, las acciones finales tras su activación y las enfermedades producidas por mutaciones con pérdida de función de CaSR, $G_{\alpha_{11}}$ y AP2 σ ⁽¹⁶⁾.

una prueba terapéutica en niños con NSHPT^(27,30). Por otro lado, la recuperación espontánea con mejoría del hiperparatiroidismo y las alteraciones óseas se ha descrito en el primer año de vida, cambiando el fenotipo a uno menos sintomático, como una FHH. Por ello, se propone que la paratiroidectomía precoz debería reservarse sólo para los pacientes que no responden a tratamiento médico, abriendo así la posibilidad de que el fenotipo mejore espontáneamente mientras recibe tratamiento con cinacalcet⁽²²⁾.

En la **tabla 1** se recogen los casos de NSHPT publicados hasta el momento que han respondido al cinacalcet. La dosis inicial utilizada suele estar entre 0,4 y 1,4 mg/kg/día (o expresada en otros grupos como 20 mg/m²/día). Durante el seguimiento, la dosis máxima recogida a la que se evidencia respuesta es de 8,5 mg/kg/día (en otros artículos, 202 mg/m²/día), lo que pone de manifiesto que en ocasiones se requieren dosis elevadas (repartidas en varias veces al día) para conseguir una adecuada respuesta⁽¹⁴⁾.

El cinacalcet también ha demostrado su utilidad en otros casos de PHPT que no eran NSHPT, como FHH, HPT-JT, MEN1 y el adenoma paratiroides^(3,31,32).

En adultos, los efectos secundarios más frecuentes se producen a nivel digestivo (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea), y con menos frecuencia se describen alteraciones neurológicas (parestesias, mareo, cefalea y temblor), hipocalcemia, disminución del apetito e hipomagnesemia⁽¹⁸⁾. En una serie de 18 pacientes pediátricos en los que se utilizó cinacalcet por hiperparatiroidismo primario no se objetivaron efectos secundarios graves, ni hipocalcemia notable ni aumento del intervalo QT. No hubo ninguna nefrocalcinosis durante el seguimiento y, de hecho, en uno de los casos, se resolvió una nefrocalcinosis que existía previamente al inicio del tratamiento⁽³⁾.

Así pues, aunque la indicación de cinacalcet para el hiperparatiroidismo primario no está autorizada en pediatría, podría valorarse su uso en los casos de difícil control de la hipercalcemia previos a la ci-

Tabla 1. Casos de hiperparatiroidismo neonatal grave notificados en la bibliografía con buena respuesta al cinacalcet.

Referencia	Mutación genética	Inicio de tratamiento	Dosis inicial	Dosis máxima	Duración del tratamiento
Fisher et al ⁽¹²⁾	p.R185Q (c.554G>A) Heterocigosis, <i>de novo</i>	13 meses	3,7 mg/kg/día	7,4 mg/kg/día (1-4 veces/día)	32 meses
Fisher et al ⁽¹²⁾	p.R185Q (c.554G>A) Heterocigosis, <i>de novo</i>	4 meses	2 mg/kg/día	2,7 mg/kg/día (1-3 veces/día)	13 meses
Reh et al ⁽²⁵⁾	p.R185Q (c.554G>A) Heterocigosis, <i>de novo</i>	23 días	20 mg/m ² /día	20 mg/m ² /día (2 veces/día)	17 meses
Gannon et al ⁽²⁷⁾	p.R185Q (c.554G>A) Heterocigosis, paterno	21 días	0,4 mg/kg/día (6 mg/m ² /día)	9,6 mg/kg/día (202 mg/m ² /día) (2-3 veces/día)	18 meses
Forman et al ⁽²⁶⁾	p.R185Q (c.554G>A) Heterocigosis, <i>de novo</i>	7 días	0,4 mg/kg/día	5 mg/kg/día (112 mg/m ² /día)	14 meses
Leunbach et al ⁽²⁸⁾	Heterocigosis compuesta (p.Cys582Tyr (GA)) (p.Pro682Leu (C>T))	29 días	0,5 mg/kg/día	8,5 mg/kg/día (3 veces/día)	ND
Sun et al ⁽¹⁵⁾	p.I81K (c.242T>A) Homocigosis	72 días	30 mg/m ² /día	45 mg/m ² /día	8 meses
Wilhelm-Bals et al ⁽⁸⁾	p.R69H (c.206G>A) Homocigosis	6 años	1,4 mg/kg/día	3,5 mg/kg/día (1 vez/día)	6 años
Gulcan-Kersin et al ⁽²²⁾	p.G613E (c.1836G>A) Homocigosis	2 días	1,5 mg/kg/día (20 mg/m ² /día)	8 mg/kg/día (160 mg/m ² /día) (2 veces/día)	18 meses
Bernardor et al ⁽³⁾	p.T138M (c.413 C>T) Homocigosis	36 días	1 mg/kg/día	1 mg/kg/día	ND
Bernardor et al ⁽³⁾	p.R648Ter (c.1972 C>T) Homocigosis	36 días	0,1 mg/kg/día	0,7 mg/kg/día	ND
Bernardor et al ⁽³⁾	p.C582Y (c.1745 G>A) Homocigosis	73 días	0,4 mg/kg/día	0,9 mg/kg/día	ND

ND: no disponible.

rugía o incluso con la intención de retrasar/evitar ésta, principalmente en casos de NSHPT. En caso de hacerlo, la monitorización debería ser estrecha para evitar la hipocalcemia grave y también debería prestarse atención a la interacción con otros fármacos que pudieran alargar el intervalo QT o producir hipocalcemia^(3,22).

Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano de RANKL (del inglés, *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*).

La unión de RANK y RANKL, y la activación de su vía molecular constituyen un proceso clave para la diferenciación y activación de los osteoclastos y, por tanto, de la resorción ósea. La unión de la PTH a su receptor en la superficie de osteoblastos y osteocitos conduce a la transcripción de RANKL por éstos. Posteriormente, RANKL se une a RANK en la superficie de precursores de osteoclastos y osteoclastos maduros, promoviendo la diferenciación y la activación de estas células y su supervivencia.

El denosumab está indicado para el tratamiento de adultos con osteoporosis, pero también se ha utilizado *off-label* en esta población en determinados casos de hiperparatiroidismo primario, principalmente para el control de la hipercalcemia rebelde al tratamiento convencional⁽³³⁻³⁶⁾. En población pediátrica se ha utilizado fuera de ficha técnica en diferentes enfermedades esqueléticas graves, como casos de osteogenia imperfecta o displasia fibrosa, y en un par de pacientes adolescentes con PHPT debido a carcinoma paratiroideo e HPT-JT^(37,38). En ambos casos, la dosis fue de 60 mg y el denosumab sirvió para mejorar la calcemia previamente a la paratiroidectomía. Es importante recordar que la vida media del denosumab es 30 días y, debido a su mecanismo de acción, podría prolongar una posible hipocalcemia posquirúrgica.

Tanto los bifosfonatos como el denosumab son fármacos que previenen la pérdida de masa ósea, pero no tienen la capacidad de regenerar el hueso ya alterado. Actualmente, se investiga para encontrar fármacos que detengan la resorción y estimulen la formación ósea en este contexto⁽⁶⁾.

Tratamiento y prevención del síndrome del hueso hambriento

El síndrome del hueso hambriento es una condición caracterizada por una rápida y prolongada hipocalcemia (>4 días), asociada con hipofosfatemia e hipomagnesemia, que puede darse en pacientes con PHPT tras una paratiroidectomía exitosa^(39,40). En ni-

ños, el riesgo de presentar este cuadro es aproximadamente de un 50%, y ocurre más frecuentemente en el PHPT grave y prolongado con una alta resorción ósea⁽⁴¹⁾. En adultos, se han descrito como factores de riesgo la edad avanzada, el tamaño de las glándulas paratiroideas resecadas, la evidencia radiológica de enfermedad ósea y la deficiencia de vitamina D⁽³⁹⁾.

Después de la cirugía, dada la drástica disminución de la PTH, hay un flujo de calcio exagerado hacia un hueso previamente sometido a una gran resorción ósea, por lo que el tratamiento principal es administrar calcio (endovenoso y/u oral) tan pronto como sea posible, suplementos de magnesio y metabolitos de la vitamina D activa (calcitriol/alfacalcidol) que maximicen la absorción intestinal de calcio⁽⁴²⁾. Las dosis necesarias y el tiempo de tratamiento estarán definidos por los controles analíticos, pero, inicialmente, la necesidad de calcio es tan alta que no es suficiente únicamente con aportes de calcio oral, y posteriormente la suplementación puede prolongarse durante meses⁽³⁹⁾.

Para prevenir el síndrome del hueso hambriento, se ha propuesto la administración preoperatoria de bifosfonatos con el objetivo de disminuir la marcada resorción ósea. En adultos, la administración de ácido zoledrónico antes de la cirugía mostró una tendencia a presentar una menor prevalencia de este cuadro y una menor necesidad de calcio endovenoso y de días de hospitalización⁽⁴⁰⁾.

Bibliografía

1. Kollars J, Zarroug AE, Van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 115: 974-80.
2. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan G, Marcocci C, Minisola S et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2293-2314.
3. Tfayli HM, Mamedova E, Turan SD, Bernardor J. Off-label use of cinacalcet in pediatric primary hyperparathyroidism: a French multicenter experience. *Front Pediatr* 2022; 10: 926986.
4. Alagaratnam S, Kurzawinski TR. Aetiology, diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: new trends. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 365-75.
5. Ahmad N, Bahasan M, Al-Ghamdi BAA, Al-Enizi HF, Al-Zahrani AS, Ahmad N. Neonatal severe

- hyperparathyroidism secondary to a novel homozygous CASR gene mutation. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017; 14: 354-8.
6. Glinicki P, Iwanowska M, Kochman M, Szatko A, Zgliczy W. Bone disease in primary hyperparathyroidism — changes occurring in bone metabolism and new potential treatment strategies. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 11639.
 7. Baroncelli GI, Bertelloni S. The Use of Bisphosphonates in Pediatrics. *Horm Res Paediatr*. 2014;82:290-302.
 8. Wilhelm-Bals A, Parvex P, Magdelaine C, Girardin E. Successful use of bisphosphonate and calcimimetic in neonatal severe primary hyperparathyroidism. *Pediatrics* 2012; 129: 812-6.
 9. Fox L, Sadowsky J, Pringle KP, Kidd A, Murdoch J, Cole DEC, et al. Neonatal hyperparathyroidism and pamidronate therapy in an extremely premature infant. *Pediatrics* 2007; 120: 1350-4.
 10. Waller S, Kurzawinski T, Spitz L, Thakker R, Cranston T, Pearce S, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 589-94.
 11. Atay Z, Bereket A, Haliloglu B, Abali S, Ozdogan T, Altuncu E, et al. Novel homozygous inactivating mutation of the calcium-sensing receptor gene (CASP) in neonatal severe hyperparathyroidism-lack of effect of cinacalcet. *Bone* 2014; 64: 102-7.
 12. Fisher MM, Cabrera SM, Imel EA. Successful treatment of neonatal severe hyperparathyroidism with cinacalcet in two patients. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports* 2015; 2015: 150040.
 13. Savas-Erdeve S, Sagsak E, Keskin M, Magdelaine C, Lienhardt-Roussie A, Kurnaz E, et al. Treatment experience and long-term follow-up data in two severe neonatal hyperparathyroidism cases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 1103-10.
 14. Murphy H, Patrick J, Báez-Irizarry E, Lacassie Y, Gómez R, Vargas A, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism caused by homozygous mutation in CASR: a rare cause of life-threatening hypercalcemia. *Eur J Med Genet* 2016; 59: 227-31.
 15. Sun X, Huang L, Wu J, Tao Y, Yang F. Novel homozygous inactivating mutation of the calcium-sensing receptor gene in neonatal severe hyperparathyroidism responding to cinacalcet therapy. A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13128.
 16. Hannan FM, Olesen MK, Thakker RV. Calcimimetic and calcilytic therapies for inherited disorders of the calcium-sensing receptor signalling pathway. *Bh J Pharmacol* 2018; 175: 4083-94.
 17. Ng CH, Chin YH, Tan MHQ, Ng JX, Yang SP, Kiew JJ, et al. Cinacalcet and primary hyperparathyroidism: systematic review and meta regression. *Endocr Connect* 2020; 9: 743-54.
 18. Schwarz P, Body JJ, Cáp J, Hofbauer LC, Farouk M, Gessl A, et al. The PRIMARA study: a prospective, descriptive, observational study to review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 727-35.
 19. Bacchetta J, Schmitt CP, Ariceta G, Bakkaloglu SA, Groothoff J, Wan M, et al. Cinacalcet use in paediatric dialysis: a position statement from the European Society for Paediatric Nephrology and the Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders Working Group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 47-64.
 20. Gorvin CM. Insights into calcium-sensing receptor trafficking and biased signalling by studies of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol* 2018; 61: R1-12.
 21. Marx SJ, Sinaii N. Neonatal severe hyperparathyroidism: novel insights from calcium, PTH, and the CASR gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 1061-78.
 22. Kirkgoz T, Eltan M, Rzayev T, Ata P, Bilgen H, Ozek E, et al. Cinacalcet as a First-Line Treatment in Neonatal Severe Hyperparathyroidism Secondary to Calcium Sensing Receptor (CaSR) Mutation. *Horm Res Paediatr*. 2020;93:313-21.
 23. García E, Teresa M, Castillo F, Crespo J. Neonatal Hypercalcemia due to a Homozygous Mutation in the Calcium-Sensing Receptor : Failure of Cinacalcet. *Neonatology*. 2013;104:104-8.
 24. Capozza M, Chinellato I, Guarneri V, Di N, Accadria M, Traggiai C, et al. Case report : acute clinical presentation and neonatal management of primary hyperparathyroidism due to a novel CaSR mutation. *BMC Pediatr* 2018; 18: 340.
 25. Reh CMS, Hendy GN, Cole DEC, Jeandron DD. Neonatal hyperparathyroidism with a hetero-

- zygous clinical benefit from cinacalcet. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 707-12.
26. Report C, Forman TE, Niemi A, Prahalad P, Shi RZ, Nally LM. Cinacalcet therapy in an infant with an R185Q calcium-sensing receptor mutation causing hyperparathyroidism : a case report and review of the literature Case presentation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32: 305-10.
27. Gannon AW, Monk HM, Levine MA. Cinacalcet monotherapy in neonatal severe hyperparathyroidism: a case study and review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 7-11.
28. Leunbach TL, Hansen AT, Madsen M, Cipliene R, Christensen PS, Schou AJ. A novel case of neonatal severe hyperparathyroidism successfully treated with a type II calcimimetic drug. *Bone Reports* 2021; 14: 100761.
29. Sadacharan D, Mahadevan S, Rao SS, Jeevarambam D. Neonatal severe primary hyperparathyroidism — presentation, management, and follow-up of seven cases. *Indian J Surg* 2024; 86: 1132-41.
30. Çömlek FÖ, Demir S, Gürkan H, İnan M, Sezer A, Dilek E, et al. The efficiency of cinacalcet treatment in delaying parathyroidectomy in a case with neonatal severe hyperparathyroidism caused by homozygous mutation in the CASR gene. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2022; 28: 168-74.
31. Mogas E, Clemente M, Castaño L, Yeste D. Successful use of cinacalcet to treat parathyroid-related hypercalcemia in two pediatric patients. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2018; 2018: 18-0009.
32. Sato T, Muroya K, Hanakawa J, Yamashita S, Nozawa K. Potential utility of cinacalcet as a treatment for CDC73 - related primary hyperparathyroidism : a case report. *Clin Pediatr Endocrinol* 2016; 25: 91-8.
33. Vellanki P, Lange K, Elaraj D, Kopp PA, El-Muayed. Denosumab for management of parathyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 387-90.
34. Fountas A, Tigas S, Tsatsoulis A. Denosumab is a long-term option for the management of parathyroid carcinoma-related refractory hypercalcemia. *QJM* 2017; 110: 53-4.
35. Kuchay MS, Mathew A, Kaur P, Mishra SK. Denosumab can be used successfully as a bridge to surgery in patients with severe hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2021; 65: 669-73.
36. Rajan R, Cherian KE, Kapoor N, Paul TV. Denosumab as a bridge to surgery in a patient with severe hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism in the setting of renal dysfunction. *Indian J Endocrinol Metab* 2019; 23: 269-70.
37. Mamedova E, Kolodkina A, Vasilyev E V, Petrov V, Belya Z, Tiulpakov A. Successful use of denosumab for life-threatening hypercalcemia in a pediatric patient with primary hyperparathyroidism. *Horm Res Paediatr* 2020; 93: 272-8.
38. Lenherr-Taube N, Lam CKL, Vali R, Shammas A, Campisi P, Zawawi F, et al. Severe primary hyperparathyroidism caused by parathyroid carcinoma in a 13-year-old child; novel findings from HRpQCT. *JBMR Plus* 2020; 4: 1-8.
39. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 45-53.
40. Mayilvaganan S, Vijaya Sarathi H, Shivaprasad C. Preoperative zoledronic acid therapy prevent hungry bone syndrome in patients with primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2017; 21: 76-9.
41. David O, Loewenthal N, Haim A, Makarov V, Hershkovitz E. Diagnosis, management, and possible prevention of hungry bone syndrome in an adolescent with primary hyperparathyroidism and Vitamin D deficiency. *Isr Med Assoc J* 2020; 22: 122-4.
42. Legault O, Inman M, Moolman N, Wiebe S, Poulin A, Nour MA. Severe hypercalcemia and a pelvic brown tumor in an adolescent with primary hyperparathyroidism: a case report. *BMC Pediatr* 2020; 20: 1-6.

Tipos de vitamina D y análogos de vitamina D activa: presentaciones e indicaciones

Types of vitamin D and active vitamin D analogs: presentation and indications

Diego Yeste¹, Susana Clemente², Eduard Mogas¹, Beatriz García-Palop², Marina Giralt³, Roser Ferrer³, María Clemente¹

¹ Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona; CIBER de Enfermedades Raras (Instituto de Salud Carlos III); Universitat Autònoma de Barcelona

² Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

³ Servicio de Bioquímica (Área de Hormonas). Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

La vitamina D es una vitamina liposoluble que se ingiere con los alimentos y también es sintetizada por el cuerpo humano por la exposición de la piel a la luz solar. El papel fisiológico fundamental de la vitamina D es el de asegurar los niveles plasmáticos de calcio y fosfato necesarios para conseguir unas condiciones favorables de mineralización del hueso, así como para mantener las homeostasis de la concentración plasmática de calcio.

Existen varias formas de vitamina D comercializadas por la industria farmacéutica: a) vitamina natural en forma de colecalciferol; b) derivados hidroxilados en posición 25 (calcifediol); c) derivados hidroxilados en posición 1a (calcitriol y alfacalcidol); y d) análogos sintéticos con actividad selectiva sobre el receptor de la vitamina D (paricalcitol). Se presentan como suplementos de vitamina D sola, o en asociación con calcio o con otras vitaminas y minerales.

El uso terapéutico de la vitamina D en la infancia y la adolescencia no sólo tiene una indicación primaria en la prevención y el tratamiento de su deficiencia, sino que también tiene un rol destacado en el

tratamiento del hipoparatiroidismo, de los defectos del receptor-sensor del calcio, de los trastornos por inactivación de la vía de señalización de la hormona paratiroidea/péptido relacionado con la hormona paratiroidea (pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas) y de los errores congénitos de la síntesis de vitamina D.

Palabras clave: *Hipocalcemia. Infancia. Vitamina D.*

Summary

Vitamin D is a fat-soluble vitamin that is ingested with food, and is also synthesized by the human body with exposure of the skin to sunlight. The fundamental physiological role of vitamin D is to ensure the plasma levels of calcium and phosphate necessary to achieve favorable conditions for bone mineralization, and to maintain homeostasis in plasma calcium concentration.

Vitamin D is marketed by the pharmaceutical industry in several forms: 1) natural vitamin in the form of cholecalciferol, 2) hydroxylated derivatives at the 25-position (calcifediol), 3) hydroxylated derivatives at the 1a- position (calcitriol and alfacalcidol) and 4) synthetic analogs with selective activity on the vitamin D receptor (paricalcitol). They are presented as vitamin D supplements, either alone or in combination with calcium or other vitamins and minerals.

The therapeutic use of vitamin D in childhood and adolescence not only has a primary indication in the

Correspondencia:

Diego Yeste
Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari
Vall d'Hebron. P.º Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona
Tel.: +34 934 893 263
E-mail: diego.yeste@vallhebron.cat

prevention and treatment of its deficiency, but also plays a major role in the treatment of hypoparathyroidism, calcium receptor-sensor defects, disorders due to inactivation of the PTH/PTHrP signaling pathway (pseudohypoparathyroidism and related diseases) and inborn errors in vitamin D synthesis.

Key words: *Childhood. Hypocalcemia. Vitamin D.*

Introducción

El término genérico vitamina D, o calciferol, hace referencia a un grupo de sustancias liposolubles relacionadas químicamente (secoesteroïdes) que poseen la propiedad de prevenir o curar el raquitismo y que tienen una estructura química muy parecida a la del colesterol. Con estas propiedades existen dos grupos de sustancias: la vitamina D₃ (colecalciferol), que es la principal fuente de vitamina D en la naturaleza y que puede obtenerse de forma endógena a través de la irradiación del 7-deshidrocolesterol (un derivado del colesterol de síntesis hepática) depositado en la epidermis o a través de la alimentación; y la vitamina D₂ (ergocalciferol), que procede del ergosterol de las plantas y sólo se obtiene con la alimentación. El metabolismo y la actividad biológica de ambas sustancias, que sólo difieren por la estructura de su cadena lateral, son muy similares. La vitamina D, para ser funcional, precisa una hidroxilación en el hígado, donde se convierte en 25-hidroxivitamina D o calcifediol –25(OH)D–, que es la forma circulante; y otra hidroxilación en el túbulo renal, donde se convierte en 1,25(OH)₂D, o calcitriol, que es su metabolito activo.

En la actualidad, se considera que la vitamina D es tanto una vitamina como una hormona. Es un micronutriente o vitamina, ya que, cuando su aporte nutricional o su síntesis cutánea endógena son insuficientes, su deficiencia puede ser curada por suplementos orales; y puede considerarse realmente una hormona esteroidea, ya que ejerce sus acciones mediante la unión a su receptor nuclear y a través de un mecanismo similar a otras hormonas esteroideas, a diferencia de la mayoría de las vitaminas, que participan o actúan como cofactores en determinadas reacciones bioquímicas.

La función fisiológica más conocida de la vitamina D en el organismo es la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo, a fin de mantener las concentraciones de estos elementos estables en la sangre y promover la mineralización adecuada del esqueleto y la actividad de remodelado óseo. Estas acciones las lleva a cabo a través de su acción directa sobre las células intestinales, el riñón y el tejido óseo, que son sus principales órganos diana, y en los que determina el incremento de la absorción

intestinal de calcio y fósforo hacia el plasma, el incremento de la reabsorción de estos elementos en el túbulo distal renal, y regula finalmente la actividad de los osteoblastos y de los osteoclastos en el tejido óseo. Tradicionalmente, se ha asociado la vitamina D con la salud mineral ósea, y su deficiencia, con el desarrollo de raquitismo en la infancia y de la osteomalacia en la edad adulta.

No obstante, en el transcurso de los últimos años se ha puesto de relieve que la vitamina D también influye en un número muy importante de procesos fisiológicos y que es parte esencial de un complejo sistema endocrino con actividad hormonal a través de receptores repartidos por todo el organismo, con múltiples acciones, tanto genómicas como no genómicas. Se estima que regula la expresión de más de 200 genes de forma directa e, indirectamente, cerca de 2.000. Además, su precursor, el 25(OH)D, puede ser convertido a calcitriol en otros tejidos no renales, como las células inmunitarias, el hueso, la paratiroides y los islotes de Langerhans del páncreas, entre otros, ejerciendo funciones paracrinas y autocrinas específicas de tejido. Por consiguiente, la vitamina D no sólo es una pieza clave en la regulación de la homeostasis mineral y en la salud mineral ósea, sino que también modula el crecimiento y la diferenciación celular en una amplia variedad de tejidos, la actividad endocrina del páncreas y del riñón, y el functionalismo del sistema inmunitario, potenciando la inmunidad innata, entre otras funciones (Fig. 1).

Diversos estudios clínicos y epidemiológicos en poblaciones adultas han puesto de relieve la estrecha relación existente entre la hipovitaminosis D y el incremento del riesgo de presentar diferentes tipos de cáncer, especialmente de tejidos epiteliales (colon, mama y próstata). Otros estudios observacionales han corroborado la relación existente entre la hipertensión arterial y los factores de riesgo cardiovascular con la deficiencia de vitamina D. Además, el déficit predispone a la resistencia a la insulina, a la disfunción de la célula beta pancreática, al desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2 y al síndrome metabólico. Por el contrario, los sujetos con suficiencia de vitamina D presentan una menor prevalencia de enfermedades de base autoinmunitaria, como la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide y la diabetes de tipo 1. En poblaciones infantiles, la vitamina D, además de asegurar la salud mineral ósea, puede estar implicada en la prevención de la diabetes mellitus autoinmunitaria y en la regulación de la inmunidad innata. Diferentes metaanálisis ponen de relieve que la suplementación con vitamina D durante los primeros años de la vida puede conferir protección contra el desarrollo de diabetes de tipo 1.

En relación con la actividad inmunomoduladora de la vitamina D, se han abierto nuevas líneas de in-

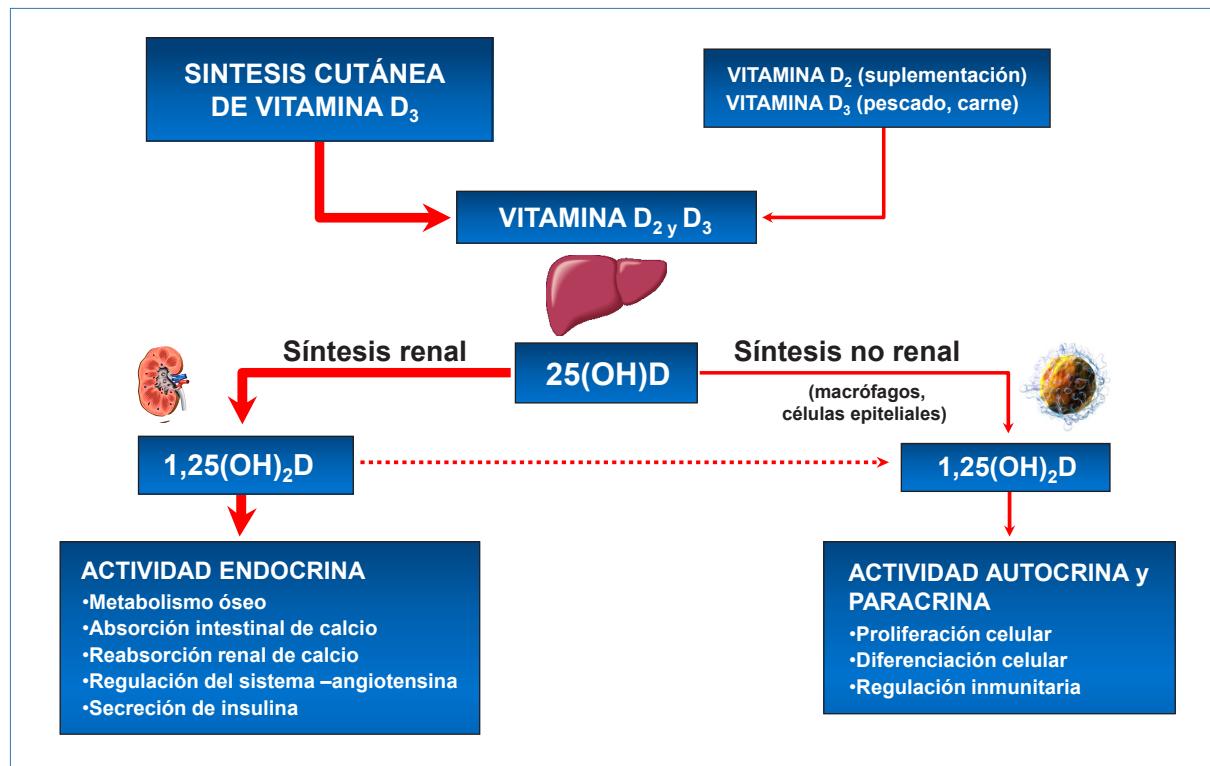


Figura 1. Actividad endocrina y autocrina del metabolito activo de la vitamina D: calcitriol [1,25(OH)₂D].

vestigación relacionadas con la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas, tanto en poblaciones pediátricas como adultas. La vitamina D estimula la diferenciación de monocitos y macrófagos, de las células presentadoras de antígenos, de las células dendríticas y de los linfocitos. Promueve el desarrollo de linfocitos T supresores y disminuye la actividad de los linfocitos T inflamatorios, favoreciendo la tolerancia inmunológica. Un metaanálisis de base observacional ha puesto de relieve la reducción del riesgo de presentar tuberculosis activa en las personas con niveles más elevados de 25(OH)D respecto a las personas con niveles bajos de esta vitamina, y también se ha observado una mayor incidencia de infecciones respiratorias y de bacteriemias en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos con niveles de 25(OH)D inferiores a 10 ng/mL. Estos efectos beneficiosos podrían estar mediados por el papel que tiene la vitamina D en la regulación de la respuesta inmunitaria al actuar como si se tratase realmente de una citocina capaz de interaccionar con las células inmunitarias, modulando y facilitando la respuesta inmunitaria, y promoviendo la producción de catelicidinas y de otras citocinas de potente capacidad bactericida por los macrófagos. Sería interesante plantear el debate de si en niños con infecciones de repetición, al entrar en la guardería, se debería recomendar el estudio de las concentraciones de 25(OH)D o bien indicar un suplemento preventivo durante los meses de invierno, época relacionada con un indi-

ce superior de patología infecciosa respiratoria, que ha sido relacionada por algunos autores con un hipotético descenso de los niveles de vitamina D.

Estos datos de gran relevancia científica han determinado que se considere el déficit de vitamina D como una pandemia y que un objetivo prioritario de salud pública mundial sea conseguir unos niveles de suficiencia en la 25(OH)D^(1,2).

Fuentes de vitamina D

En el ser humano existen dos fuentes de vitamina D: una exógena, a través de la dieta en forma de vitamina D₂ y D₃; y otra endógena, por síntesis cutánea. Su importancia respectiva varía en función de los hábitos alimenticios y de las características climáticas, aunque, en términos generales, los alimentos, sobre todo los vegetales, contienen muy poca vitamina D. Los alimentos más ricos en vitamina D son los huevos, la mantequilla, el hígado, los pescados grasos, como el salmón, la caballa y las sardinas, aunque los aceites extraídos del hígado de algunos pescados (bacalao y rodaballo) contienen una proporción extremadamente elevada. Algunos alimentos, como la leche, el yogur, la margarina y algunos zumos de frutas envasados, se encuentran fortificados con vitamina D. Estas circunstancias determinan que la principal fuente de obtención de vitamina D del organismo sea a

través de su síntesis cutánea. Para la mayoría de la población, el 90-95% de los depósitos corporales de vitamina D dependen de la síntesis cutánea por la exposición solar.

Fotobiogenia

La fotobiogenia es el proceso por el cual se obtiene vitamina D₃ a partir de la transformación del 7-deshidrocolesterol, un metabolito del colesterol de síntesis hepática que es exportado a la piel. En virtud de este proceso, la síntesis de vitamina D₃ es efectiva mediante una exposición suficiente a la luz solar o a la radiación ultravioleta B (hasta 18 UI/cm² en tres horas), en un proceso que transcurre en dos etapas y que se describe a continuación.

La primera etapa de la síntesis endógena de vitamina D₃ se produce en los estratos profundos de la epidermis y consiste en la fotoconversión del 7-deshidrocolesterol en provitamina D o precalciferol. En este proceso, por acción de la radiación ultravioleta solar (RxUV) (longitud de onda entre 290 y 315 nm), se produce la rotura del anillo B del 7-deshidrocolesterol en su enlace 9-10. En una segunda fase se produce una isomerización química dependiente de la temperatura corporal, de forma que la provitamina D se transforma lenta y progresivamente en vitamina D₃ a nivel de la membrana plasmática de los queratinocitos en un proceso que dura varios días. La vitamina D₃ posee una alta afinidad para la proteína transportadora de vitamina D, mientras que su producto intermediario, la provitamina D₃, tiene menor afinidad y permanece en la piel. Finalmente, la vitamina D producida en la epidermis alcanza la red capilar cutánea desde donde es transportada al hígado, unida a su proteína transportadora, para iniciar su transformación metabólica.

La síntesis de vitamina D en la epidermis depende, fundamentalmente, de la pigmentación cutánea, de la calidad e intensidad de la RxUV presente en la luz solar, de la superficie de la piel expuesta, del tiempo de exposición, de la localización geográfica en la que se encuentra el sujeto y del ángulo de incidencia de la radiación solar sobre la piel, de forma que, en latitudes por encima de 40° de latitud al norte y al sur del ecuador, esta síntesis de vitamina D va a ser muy escasa durante los meses invernales.

Las personas de piel más oscura y, por tanto, con mayor contenido de melanina requieren exposiciones más prolongadas al sol para sintetizar la misma cantidad de colecalciferol. Esto se debe a la capacidad de la melanina de absorber los fotones solares. Del mismo modo, las cremas con protección solar absorben las radiaciones antes de que éstas penetren en la piel. Las cremas protectoras con un filtro superior a 8 reducen la capacidad de la piel

para producir vitamina D en un 95%, y las que tienen un factor de protección de 15 reducen su capacidad en más del 98%. La exposición prolongada o en grandes zonas del organismo no determina la producción en exceso de colecalciferol a niveles capaces de causar intoxicación. Esto se debe a que, durante la exposición solar, parte de la provitamina D₃ se isomeriza a través de un mecanismo de autorregulación a varios fotoproductos biológicamente inertes: el lumisterol y el taquisterol.

La exposición de la piel a la RxUV se mide por la dosis eritematosa mínima, que es la cantidad de exposición a la RxUV que provocará un eritema mínimo (enrojecimiento ligero) de la piel. Se estima que la exposición de todo el cuerpo a una dosis eritematosa mínima produce la liberación de 10.000 a 20.000 UI de vitamina D a la circulación en 24 horas. La exposición del 40% del cuerpo a un cuarto de la dosis eritematosa mínima dará lugar a la generación de aproximadamente 1.000 UI de vitamina D/día, la cantidad mínima de síntesis de vitamina D necesaria para mantener las concentraciones en el rango de la normalidad.

A pesar de los beneficios conocidos de la exposición solar sobre los depósitos corporales de vitamina D, en la actualidad, los dermatólogos recomiendan prudencia a la hora de tomar el sol por el riesgo de cáncer de piel y de envejecimiento precoz. Sin embargo, se sabe que, si la exposición solar causa un ligero eritema, e inmediatamente después se aplica una crema de protección solar, el riesgo para la piel es mínimo.

Aporte nutricional de vitamina D

En condiciones normales, el 60-90% del calciferol de origen dietético se absorbe en el intestino delgado a través de un mecanismo similar al que regula la absorción del colesterol y otros esterolos liposolubles, y es necesaria la presencia de ácidos biliares para que se produzcan las correspondientes micelas. Como consecuencia, la inhibición de la absorción de grasas y la existencia de esteatorrea o de insuficiencia pancreática dan lugar a una disminución efectiva de la absorción de la vitamina D.

Después de la absorción intestinal, que es relativamente rápida, la práctica totalidad de la vitamina D circula por los vasos linfáticos en la fracción quilomícrón, aunque una porción mínima se encuentra esterificada por ácidos grasos saturados o monoinsaturados. En la sangre circula unida a una glucoproteína transportadora específica, la transcalciferina o proteína de unión a la vitamina D (DBP), sintetizada en el hígado y estructuralmente formada por una única cadena polipeptídica de peso molecular de 52.000 Da (α-globulina), que posee la capacidad de trans-

portar todos los metabolitos de la vitamina D, pero con una afinidad preferencial para las formas 25-hidroxiladas. Se puede considerar que, además de proporcionar un sistema de transporte para la vitamina D, la DBP constituye la principal forma de almacenamiento y depósito de la 25(OH)D.

En el año 2010, el *Food and Nutrition Board* del Instituto de Medicina de la Academia de Ciencias Médicas Americana hizo pública una extensa guía actualizada sobre las necesidades nutricionales de vitamina D en las distintas etapas de la vida. La ingesta media estimada para la vitamina D se fija en 400 UI (1 µg = 40 UI) para toda la población y el aporte estimado para cubrir dichas necesidades se ha incrementado a una dosis de 600 UI para el rango de 1 a 18 años, manteniendo las 400 UI para el primer año de vida. El Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría, en una reciente publicación, refrenda dichas recomendaciones. No debe confundirse el concepto de aporte dietético recomendado con la idea de que dicha cantidad debe ser aportada de manera sistemática en modo de suplemento^(3,4).

Metabolismo intermedio de la vitamina D

Como se ha comentado previamente, la vitamina D es inactiva biológicamente y precisa su transformación en metabolitos activos para ejercer sus acciones fisiológicas. Este metabolismo intermedio se produce tanto en la vitamina D₂ como en la D₃, por lo que, cuando hagamos referencia al término metabolitos de la vitamina D de aquí en adelante, nos referiremos indistintamente a los metabolitos de ambos calciferoles.

La vitamina D absorbida a nivel intestinal o sintetizada en la piel se transporta al hígado, donde sufre una primera hidroxilación en el carbono 25 por la enzima vitamina D-25 hidroxilasa, que forma parte de un sistema enzimático dependiente del citocromo P-450 (CYP2R1) presente en las mitocondrias y microsomas hepáticos para obtener la 25(OH)D, que es la forma circulante más abundante de la vitamina D. Sus concentraciones medias en sangre son de 20-50 ng/mL, y su vida media es de aproximadamente 15 días. Se estima que su *pool* circulante se encuentra en equilibrio dinámico con las reservas de 25(OH)D en el músculo y el tejido adiposo, por lo que su concentración en sangre puede considerarse como un índice fidedigno del estado de las reservas de vitamina en el organismo.

Se ha podido comprobar que aproximadamente un 30% de la vitamina D radiomarcada administrada por vía endovenosa a ratas deficitarias en vitamina D es rápidamente captada por el hígado para ser hidroxilada y liberada al cabo de varias horas como

metabolito 25(OH)D a la circulación, y que, a las 48 horas de su administración, la práctica totalidad de la vitamina D administrada ha sido metabolizada. En estados no carenciales de vitamina D, el porcentaje de conversión a 25(OH)D es bajo, y se distribuye una importante proporción de vitamina D (cerca de un 50%) en el compartimento graso y muscular del organismo, que, como hemos comentado, actuaría como tejido de depósito y de almacenamiento de la vitamina D. Consecuentemente, cuando la vitamina D es ingerida en cantidades excesivas, la mayor parte es fijada en los depósitos grasos.

La 25(OH)D carece de actividad biológica y ha de ser transportada al riñón, donde se obtienen los metabolitos activos: el calcitriol [1a,25(OH)₂ vitamina D (1,25(OH)₂D)] y la 24,25 dihidroxivitamina D [24,25(OH)₂D] por la acción respectiva de las enzima 25(OH)-vitamina D 1a-hidroxilasa, una enzima dependiente del citocromo P450 (CYP27B1), y de la vitamina D 24-hidroxilasa, otra enzima del citocromo P450 (CYP24A1), que se encuentran localizadas fundamentalmente en las mitocondrias de las células del túbulo contorneado proximal. Tanto la 25(OH)D como la DBP se filtran por el glomérulo y se reabsorben en el túbulo proximal por receptores multiligando de tipo megalina, que son miembros de la familia de los receptores de lipoproteínas de baja densidad. Estos receptores median la captación e internalización del complejo 25(OH)D-DBP dentro de las células del túbulo y su posterior hidroxilación a 1,25(OH)₂D. En el hombre, la 24,25(OH)₂D es el metabolito dihidroxilado más abundante, con una concentración sérica de 1 a 5 ng/mL, mientras que la 1,25(OH)₂D presenta unos niveles mucho menores, que oscilan entre 20 y 50 pg/mL. La vida media de ambos es de unas 15 horas (Fig. 2). Aunque no existe un acuerdo unánime, parece deseable que los niveles de 25(OH)D estén comprendidos entre 30 y 50 ng/mL, ya que, en este rango, la hormona paratiroides (PTH) es normal y se optimiza la absorción intestinal del calcio. De todas formas, recientemente, la Academia Nacional de las Ciencias de Estados Unidos se ha pronunciado al respecto y considera razonable situar el umbral de suficiencia en 25(OH)D en plasma para toda la población a 20 ng/mL, con una salvedad para los lactantes (suficiencia: valores entre 16 y 20 ng/mL)^(5,6).

Regulación de la síntesis de 1,25(OH)₂D

Numerosos factores regulan la síntesis de calcitriol, y los más importantes son los depósitos de vitamina D, la PTH, y los niveles de calcemia y de fosforemia.

Los estados deficitarios de vitamina D o la hipocalcemia producen un incremento de la PTH, que actúa, por un lado, incrementando la actividad 1a-hidroxilasa renal y, por tanto, la síntesis de calcitriol.

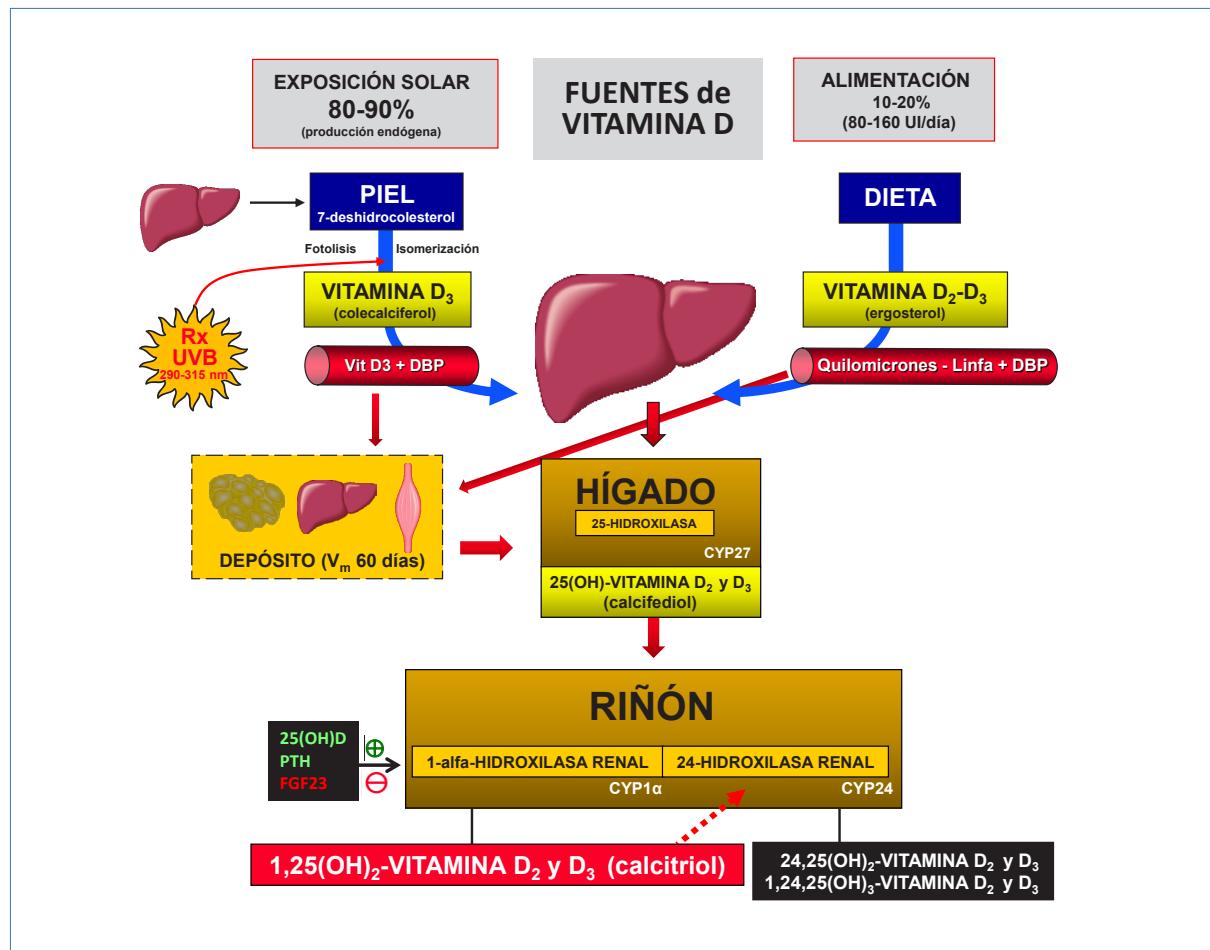


Figura 2. Metabolismo intermedio de la vitamina D.

triol; y, por otro, inhibiendo la actividad 24-hidroxilasa y la producción de 24,25(OH)₂D. Ambos mecanismos constituyen un sistema de autorregulación de la síntesis de 1,25(OH)₂D que evita su acumulación excesiva. Por el contrario, cuando el nivel de vitamina D es adecuado, los niveles de PTH son bajos y la propia vitamina D inhibe la actividad 1-hidroxilasa, lo que tiende a reducir los niveles de calcitriol. Además, el calcitriol induce la actividad del enzima vitamina D 24-hidroxilasa, que produce simultáneamente su inactivación a 1 α -24,25(OH)₃-vitamina D y el incremento de 24,25(OH)₂D.

La concentración de fósforo en sangre actúa, asimismo, a este nivel, pero de forma directa, sin intervención de la PTH. La hipofosfatemia incrementa la producción de 1,25(OH)₂D, y la hiperfosfatemia, la síntesis de 24,25(OH)₂D. Algunos autores han sugerido que el efecto promotor de la PTH sobre la actividad 1 α -hidroxilasa se ejerce precisamente a través de la disminución de la fosforemia que ocasiona la hormona. Otros factores, como el pH sanguíneo y ciertas hormonas (hormona de crecimiento, IGF-I, estrógenos, prolactina e insulina), podrían influir directa o indirectamente en la actividad

1 α -hidroxilasa renal incrementando la síntesis de 1,25(OH)₂D. Recientemente, se ha puesto de manifiesto que el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), una hormona con actividad hiperfosfatúrica y sintetizada por el osteocito, inhibe la síntesis de la actividad 1 α -hidroxilasa renal y estimula la síntesis de la 24 hidroxilasa, de forma que estos dos mecanismos inducen la disminución de las concentraciones de 1,25(OH)₂D con un retrocontrol positivo de la 1,25(OH)₂D sobre la síntesis de FGF23 por el osteocito.

Catabolismo

El 1,25(OH)₂D tiene una vida media corta, de 4-6 horas, y es metabolizado en sus tejidos diana (hueso e intestino), así como en el hígado y en el riñón, a ácido calcitrioco, una sustancia hidrosoluble y biológicamente inerte que es excretada con la bilis, aunque una cantidad muy pequeña puede ser excretada por la orina (menos del 5%). En la bilis, sólo el 2-3% de la vitamina D está en forma de colecalciferol o calcitriol, y son predominantes una serie de metabolitos hidroxilados y polares, y sus conjuga-

dos con ácido glucurónico. El primer paso en este proceso es la hidroxilación en el carbono 24, tanto del 25(OH)D como del 1,25(OH)₂D, por la enzima 24 hidroxilasa, cuya expresión es estimulada por el 1,25(OH)₂D, y éste es uno de los mecanismos por los que el organismo ajusta las concentraciones de calcitriol a sus necesidades.

Una vez ejercida su acción, la vitamina D se inactiva en el hígado mediante una glucuronidación o sulfoconjugación. Prácticamente en su totalidad se elimina por vía biliar, aunque una fracción de estos metabolitos puede ser reabsorbida en el intestino y retornada al hígado mediante la circulación entero-hepática. Esto contribuye a prolongar la presencia de metabolitos inactivos en el organismo, aunque no ejerzan actividad biológica significativa. La inactivación de la vitamina D y de sus metabolitos se encuentra bajo la dependencia de un sistema enzimático de esterificación presente en las microsomas de la célula hepática. Algunos factores, entre ellos los antiepilepticos, los barbitúricos y las fenilhidantoínas, activan los sistemas responsables de esta degradación, de forma que el uso prolongado de anticonvulsivantes puede asociarse con el desarrollo de deficiencia de vitamina D^(5,6).

Mecanismo de acción de la vitamina D

El metabolito 1,25(OH)₂D posee las características típicas de una hormona esteroidea: la secreta un órgano endocrino (riñón) y es transportada a los tejidos diana (intestino, hueso y riñón), donde se une a receptores específicos e induce síntesis proteica, ejecutando la acción fisiológica de la hormona. La liposolubilidad del calcitriol libre facilita su paso a través de las membranas celulares al interior del citoplasma y de aquí al núcleo, donde precisa, para ejercer sus acciones biológicas, la unión, en primer lugar, a un receptor específico de alta afinidad y especificidad (VDR) que pertenece a la superfamilia de receptores nucleares de clase II esteroideos/tiroideos. El VDR libre está en equilibrio entre el citoplasma y el núcleo. La unión efectiva del calcitriol al dominio específico del VDR determina su fosforilación y posterior translocación del complejo calcitriol-VDR al núcleo de la célula, donde se va a unir a otra proteína, el receptor X del ácido retinoico (RXR), formando un heterodímero. El complejo calcitriol-VDR-RXR se une a elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE), regulando finalmente la transcripción génica. Debe tenerse presente que este receptor presenta una afinidad 1.000 veces mayor para la 1,25(OH)₂D que para la 25(OH)D. Ciertas acciones de la 1,25(OH)₂D podrían efectuarse directamente a través de una modificación rápida de los fosfolípidos de membrana y el flujo de iones de calcio *trans* e intracelulares que conducen a la síntesis de segundos mensajeros.

Efectos biológicos de la vitamina D

Los precursores de vitamina D (colecalciferol y ergocalciferol) no poseen por sí mismos, en dosis fisiológicas, actividad biológica. De forma similar, a las formas principales circulantes de la hormona 25(OH)D no se les conoce una actividad específica. Estas últimas moléculas y los metabolitos precursores de vitamina D, como hemos comentado previamente, son consideradas las principales formas de almacenamiento y depósito de vitamina D en el organismo y precisan su conversión a 1,25(OH)₂D para ejercer sus efectos biológicos sobre sus tres órganos diana tradicionales: el intestino, el hueso y el riñón. Se han aislado y caracterizado aproximadamente 30 metabolitos de la vitamina D. La mayor parte de estos metabolitos posee una mínima actividad biológica y se consideran productos de degradación.

Acciones clásicas de la vitamina D. Homeostasis mineral

La vitamina D participa de manera activa en el mantenimiento de las concentraciones sanguíneas de calcio y fósforo al facilitar, por un lado, la absorción intestinal y la reabsorción tubular renal del calcio y del fósforo; y, por otro, estimulando la resorción ósea. No obstante, el calcitriol tiene efectos directos sobre el hueso que afectan tanto a la formación como a la resorción ósea (véase más adelante).

Efectos de la vitamina D en el intestino

El 1,25(OH)₂D incrementa la absorción de calcio y fósforo procedentes de la dieta, adaptando este proceso a las fluctuaciones de su aporte alimentario. Incrementa los niveles intracelulares de proteína transportadora de calcio (calbindina), y la expresión de canales selectivos para el calcio (TRPV5 y TRPV6) en la membrana luminal del enterocito y de transportadores de calcio (PMCA1b y NCX1) en la membrana basolateral del enterocito. Estos efectos son máximos a las 20 horas de la administración de calciferol, y entre dos y cuatro horas más tarde de la administración de calcitriol. El 1,25(OH)₂D incrementa el transporte activo tanto del calcio como del fósforo, y es de mayor importancia para el primero. El transporte transcelular se produce principalmente en el duodeno y en la porción proximal del yeyuno. Ni la PTH ni la calcitonina ejercen efectos directos sobre la absorción intestinal de calcio.

Efectos de la vitamina D en el tejido óseo

La 1,25(OH)₂D es una hormona esencial en el desarrollo, el crecimiento y la mineralización del tejido

óseo, y en la actividad de remodelado óseo. Promueve la diferenciación de los osteoblastos y la producción de proteínas de la matriz ósea que facilitan el depósito de las sales minerales, como la osteocalcina y la osteopontina, y también, actuando sobre los osteoblastos, induce la producción de citocinas y de diversos factores de crecimiento que estimulan la diferenciación y la actividad de los osteoclastos, contribuyendo de este modo al mantenimiento de los niveles plasmáticos de calcio y fósforo en el líquido extracelular. Sus mecanismos reguladores no son completamente conocidos, aunque diversos estudios de base experimental ponen de manifiesto que posiblemente el papel principal de la vitamina D en el tejido óseo sea el de proveer los minerales necesarios para promover la mineralización del tejido osteoide.

Por otro lado, se ha podido comprobar que tanto la 1,25(OH)₂D como la 24,25(OH)₂D intervienen regulando, junto con el IGF-I, las actividades de proliferación y la diferenciación de los condrocitos de la placa de crecimiento epifisario, contribuyendo de este modo al crecimiento longitudinal del tejido óseo.

Efectos de la vitamina D en el riñón

En el riñón, el calcitriol, además de regular su propia síntesis, incrementa la eficiencia de la reabsorción de calcio y fósforo en el túbulos distal a través de la expresión y regulación de transportadores de calcio (calbindina D_{28k} y calbindina D_{9k}), y de canales epiteliales de calcio (TRPV5 y TRPV6).

Efectos de la vitamina D en las glándulas paratiroides

La 1,25(OH)₂D, al aumentar la absorción de calcio en el intestino y favorecer la liberación de este elemento en el hueso, incrementa la calcemia e inhibe la síntesis y secreción de PTH.

Efectos de la vitamina D en otros tejidos

Tal como se ha expuesto previamente, el receptor de la vitamina D predomina en el enterocito y en el osteoblasto. Sin embargo, su presencia se ha identificado en casi todas las células del organismo, incluyendo la piel, el músculo, la placenta, el cerebro, el tejido mamario, las gónadas, la tiroides, la hipófisis, las células beta del páncreas, el timo, y los linfocitos T y B. Además, se ha podido comprobar que no sólo el riñón tiene capacidad para expresar la enzima mitocondrial 1 α-hidroxilasa, sino que otros tejidos, como la piel (queratinocitos), el folículo piloso, los ganglios linfáticos (macrófagos), el colon, la glándula mamaria, la médula suprarrenal, el páncreas, el

cerebro y la placenta muestran capacidad para sintetizar 1,25(OH)₂D de forma autocrina o paracrina. Se ha demostrado que interviene en la regulación de la actividad de proliferación y diferenciación celular, y que estimula la secreción de insulina, inhibe la producción de renina, y modula la función de los linfocitos B y T y de los macrófagos, entre otros.

Parece cada vez más evidente la relación entre la hipovitaminosis D y diferentes enfermedades autoinmunitarias, la hipertensión arterial o algunos tipos de cáncer epitelial (próstata, mama, ovario y colon), y la hipótesis para explicar esta relación es que, en situación de hipovitaminosis D, la actividad de la 1 α-hidroxilasa estaría limitada por falta de sustrato. En estudios epidemiológicos se ha observado que el aporte suplementario de vitamina D puede disminuir el riesgo de padecer estas enfermedades y que las concentraciones séricas de vitamina D muestran una correlación inversa con la incidencia, la gravedad o la mortalidad de diferentes tipos de cáncer. Por consiguiente, la vitamina D no sólo es una pieza clave en la regulación de la homeostasis fosfocalcica y del metabolismo óseo, sino que también parece ejercer importantes funciones moduladoras del crecimiento y la diferenciación celular en una amplia variedad de tejidos^(1,5,6).

Métodos para la evaluación de los depósitos de la vitamina D

El mejor método para determinar el estado corporal de la vitamina D consiste en medir la concentración plasmática de 25(OH)D. Las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D₂ y 25(OH)D₃ están principalmente determinadas por la exposición al sol y por 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. El valor obtenido indica si los depósitos son suficientes, insuficientes o existe intoxicación (Fig. 3). Los valores inferiores a 15 ng/mL son indicativos de un estado deficitario de vitamina D. La vida media de la 25(OH)D es de aproximadamente 2-3 semanas. Aunque no es la hormona activa, la medida de su metabolito activo, la 1,25(OH)₂D, no se debe utilizar para valorar los depósitos de la vitamina, ya que su vida media es de sólo cuatro horas, circula en sangre con una concentración 1.000 veces menor y, lo que es más importante, está estrechamente regulada. Solamente estaría recomendada su medición a las siguientes situaciones clínicas: hipercalcemia sin explicación, enfermedad granulomatosa, como sarcoidosis o linfoma, sospecha de raquitismo genético, o algunos casos de nefrolitiasis o hipercalciuria.

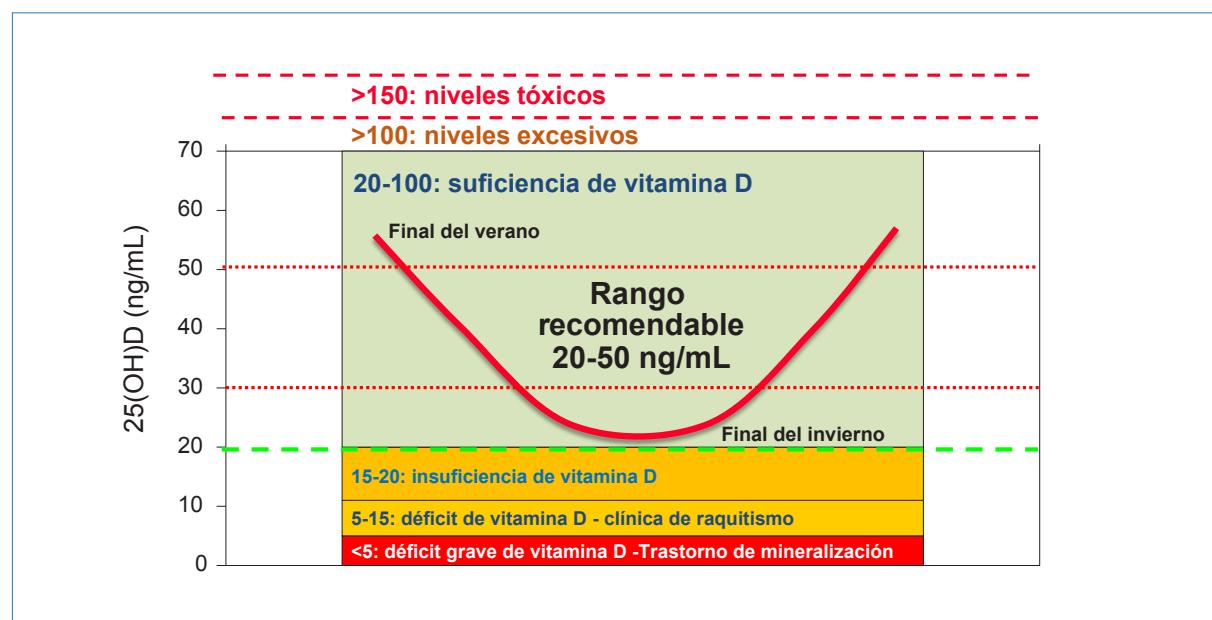


Figura 3. Clasificación del estado de reserva de vitamina D con relación a las concentraciones de 25 hidroxivitamina D [25(OH)D, ng/mL].

Cuando un individuo es deficiente en vitamina D, hay un aumento compensatorio de PTH, el cual estimula la 1-hidroxilasa renal. Como consecuencia, en estados de déficit de vitamina D, las concentraciones plasmáticas de 1,25(OH)₂D pueden ser normales e incluso ligeramente elevadas. La concentración plasmática óptima de 25(OH)D se considera la que mantiene la PTH en límites normales.

La mayoría de los laboratorios considera valores normales de 25(OH)D los comprendidos entre 20 y 100 ng/mL (50-250 nmol/L). Cifras superiores a 20 ng/mL (50 nmol/L) inducen menor disminución de PTH cuando se administra un suplemento de vitamina D a sujetos sanos. Por dicho motivo, en la actualidad se considera que los depósitos de esta vitamina son suficientes si su concentración plasmática está por encima de este valor. Cuando las concentraciones plasmáticas superan los 100 ng/mL (325 nmol/L), pueden indicar toxicidad cuando se acompañan de alguno de estos signos: hipercalcemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia y/o PTH inhibida)⁽⁵⁻⁸⁾.

Para evaluar la respuesta al tratamiento, es importante realizar la medición al menos cuatro meses después de haber administrado la dosis recomendada de reemplazo. En caso de administración mensual, la medición no debe realizarse antes de cuatro semanas tras la última dosis.

Las concentraciones de 25(OH)D pueden obtenerse mediante métodos basados en anticuerpos (quimioluminiscentes o inmunoenzimáticos) o mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS), y este último es el método de

referencia. Para ello, el método debe estar calibrado frente al material de referencia *Standard Reference Material* 2972, certificado por el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST). La LC-MS/MS permite la medida de la concentración de 25(OH)D₂ y 25(OH)D₃ por separado. Además, permite cuantificar de forma simultánea otros metabolitos, como 3-epi-25(OH)D o 24,25(OH)2D. Estos metabolitos pueden ser de interés en situaciones concretas: 3-epi-25(OH)D se ha observado en concentraciones elevadas en población pediátrica, especialmente en niños menores de un año, y la *ratio* 24,25(OH)D₂/25(OH)D se ha postulado como mejor predictor del riesgo de fractura ósea que 25(OH)D por si sola⁽⁷⁾.

A pesar de las claras ventajas que proporciona la LC-MS/MS en cuanto a sensibilidad y especificidad, su uso no está establecido de forma rutinaria en los laboratorios por tratarse de un método poco automatizado y necesitar personal técnico cualificado. Probablemente, en un futuro próximo podremos ver avances en este campo, ya que algunas casas comerciales están empezando a diseñar analizadores de espectrometría de masas totalmente automatizados. Actualmente, debido a la automatización y rapidez de los resultados, la mayoría de los laboratorios utilizan inmunoanálisis certificados por el programa CDC de vitamina D. El programa CDC tiene como objetivo estandarizar y garantizar la calidad de las mediciones de vitamina D. Con esta certificación se acredita que el sesgo medio de los resultados obtenidos con estos procedimientos de medida respecto al método de referencia no supera $\pm 5\%$ y que la imprecisión global es <10%⁽⁸⁾.

La desventaja de los inmunoanálisis es la falta de especificidad de los anticuerpos utilizados, que puede provocar interferencias debido a reactividad cruzada entre metabolitos similares. Las reacciones cruzadas varían en función del procedimiento de medida utilizado, por lo que la calidad del anticuerpo define la calidad del ensayo. Los datos sobre reactividad cruzada de los anticuerpos se pueden consultar en las instrucciones de uso de los reactivos.

La variabilidad de resultados entre métodos de medida no solamente se explica por la diferencia entre los anticuerpos utilizados. Existen otros factores que contribuyen a la variabilidad final de los resultados, como la eficiencia de la disociación de la vitamina D de su proteína transportadora (VDBP). Para que la vitamina D pueda ser cuantificada, esta debe ser separada de su proteína de unión. Si el método no logra liberar adecuadamente la vitamina D de la VDBP, esta puede subestimar las concentraciones reales.

El programa de evaluación de calidad externo de vitamina D distribuye muestras de suero trimestralmente para evaluar el desempeño de los participantes en métodos específicos para la 25(OH)D. Las diferencias entre los numerosos métodos de inmunoanálisis disponibles han ido mejorando con el tiempo, aunque todavía hay variación y sesgo significativo entre algunos de ellos. Los métodos de LC-MS/MS muestran menor sesgo, pero son superados por algunos métodos automatizados en términos de variabilidad del ensayo⁽⁹⁾.

Tipos de vitamina D y análogos de vitamina D activa: presentaciones e indicaciones

Desde un punto de vista teórico, conociendo la fisiopatología de la vitamina D, se pueden considerar varias fuentes principales de la vitamina: síntesis cutánea, alimentos naturales, alimentos funcionales y suplementos farmacológicos, aunque en este artículo nos centraremos exclusivamente en los últimos.

La gama de fármacos que contienen vitamina D en su composición es muy amplia. Existen varias formas de vitamina D comercializadas por la industria farmacéutica:

- Vitamina natural en forma de colecalciferol.
- Derivados hidroxilados en posición 25 (calcifediol).
- Derivados hidroxilados en posición 1a (calcitriol y alfacalcidol).
- El paricalcitol es un análogo sintético agonista del receptor de la vitamina D (VDR) con menor afinidad por los receptores intestinales y mayor selectividad para el VDR en las paratiroides.

Como resultado, reduce los niveles de PTH con probable menor efecto hipercalcemiante e hipofosforemiante que el calcitriol, y aporta posibles efectos pleiotrópicos beneficiosos en la enfermedad renal crónica avanzada. De uso prácticamente restringido a esta última situación, no va ser considerado en este capítulo.

La hipocalcemia es uno de los trastornos más frecuentes del metabolismo mineral en la infancia, y el raquitismo carencial por deficiencia de vitamina D es su causa más prevalente. Los defectos del receptor-sensor del calcio, los trastornos por inactivación de la vía de señalización del PTH/péptido relacionado con la hormona paratiroides (pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas) y los errores congénitos de la síntesis de vitamina D son otras causas menos frecuentes en las que también puede estar indicado el empleo terapéutico de la vitamina D⁽¹⁰⁻¹³⁾. La forma de presentación clínica de estos trastornos es muy amplia, e incluye desde formas asintomáticas a crisis graves de tetania, por lo que la indicación terapéutica de la forma específica de la vitamina D puede variar en función de la gravedad, de la rapidez con que se instaura y de su causa subyacente. Finalmente, los pacientes con una enfermedad orgánica subyacente crónica o con riesgo aumentado de déficit de absorción de calcio o de producción de vitamina D, como insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trastornos de absorción intestinal (fibrosis quística, celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal), desnutrición, enfermedad endocrinológica o metabólica y obesidad, y en tratamientos crónicos con anticonvulsivantes o corticoides precisan monitorización de las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D y de PTH, y de la densidad mineral ósea; y, según sus niveles, se debe corregir el déficit o incrementar las dosis de vitamina D profilácticas⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

En la [tabla 1](#) se señalan únicamente los preparados de vitamina D y sus derivados comercializados en España, como vitamina D sola, y, en la [tabla 2](#), la asociada al calcio. El resto de las presentaciones que contienen la vitamina asociada a otras vitaminas y minerales no se especifican, por ser muchos los preparados. El contenido de vitamina D cuando se asocia a otras vitaminas y minerales oscila entre 100 y 1.200 UI/unidad de fármaco⁽¹⁸⁾.

La actividad biológica y la farmacológica de otros metabolitos de la vitamina D y análogos son objeto de estudio en la actualidad, en particular los que tienen menor actividad hipercalcémica que la 1,25(OH)₂D. Entre ellos, la 24,25(OH)₂D, que, junto con la 1,25(OH)₂D, puede mejorar la mineralización del tejido óseo, el 22-oxacalcitriol, que parece poseer un efecto específico inhibitorio de la secreción de PTH, y otros análogos sintéticos que parecen intervenir regulando la actividad de multiplicación y di-

Tabla 1. Especialidades farmacéuticas de la vitamina D y de sus análogos.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS	PRESENTACIONES	VÍA
Colecalciferol (vitamina D₃)		
Aldexina®	Cápsulas duras 25.000 UI	p.o.
Aldexina®	Cápsulas duras 50.000 UI	p.o.
Benferol®	Cápsulas blandas (mensual) 25.000 UI	p.o.
Benferol®	Cápsulas blandas (choque) 50.000 UI	p.o.
Colecalciferol Alter®	Cápsulas duras 25.000 UI	p.o.
Colecalciferol Alter®	Cápsulas duras 50.000 UI	p.o.
Colecalciferol Normon®	Gotas orales en solución 10.000 UI/mL	p.o.
Colecalciferol Rovi®	Comprimidos recubiertos 30.000 UI	p.o.
Colecalciferol Teva®	Cápsulas blandas 25.000 UI	p.o.
Dekristol®	Cápsulas blandas 20.000 UI	p.o.
Delcrin®	Gotas orales en solución 10.000 UI/mL	p.o.
Delcrin®	Solución oral 25.000 UI/2,5 mL	p.o.
Deltius®	Gotas orales en solución 10.000 UI/mL	p.o.
Deltius®	Solución oral 25.000 UI/2,5 mL	p.o.
Deltius®	Solución oral 50.000 UI/2,5 mL	p.o.
Deltius®	Cápsulas duras 25.000 UI	p.o.
Deltius®	Cápsulas duras 50.000 UI	p.o.
Devik®	Gotas orales en solución 10.000 UI/mL	p.o.
Devik®	Solución oral en sobre 25.000 UI/2,5 mL	p.o.
Devik®	Solución oral en sobre 50.000 UI/5 mL	p.o.
Disbron®	Cápsulas blandas 25.000 UI	p.o.
Lundeos®	Cápsulas blandas 1.000 UI	p.o.
Lundeos®	Cápsulas blandas 20.000 UI	p.o.
Thorens®	Gotas orales en solución 10.000 UI/mL	p.o.
Thorens®	Solución oral 25.000 UI/2,5 mL	p.o.
Thorens®	Cápsulas duras 25.000 UI	p.o.
Videsil®	Solución oral 25.000 UI/1 mL	p.o.
Videsil®	Solución oral 50.000 UI/1 mL	p.o.
Vitamina D3 B.O.N®	Ampollas de 200.000 UI/1 mL*	i.m., p.o.
Vitamina D3 Farmasierra®	Comprimidos 1.000 UI	p.o.
Vitamina D3 Farmasierra®	Comprimidos 10.000 UI	p.o.
Vitamina D3 Farmasierra®	Comprimidos 50.000 UI	p.o.
Vitamina D3 Kabi®	Gotas orales en solución 14.400 UI/mL	p.o.
Vitamina D3 Kern®	Gotas orales en solución 2.000 UI/mL	p.o.
Vitamina D3 NM®	Cápsulas blandas 25.000 UI	p.o.
Calcifediol [25(OH)D₃]		
Hidroferol®	Gotas orales en solución 0,1 mg/mL	p.o.
Hidroferol®	Solución oral 0,266 mg	p.o.
Hidroferol®	Cápsulas blandas 0,266 mg	p.o.
Hidroferol®	Solución oral (Choque) 3 mg	p.o.
Calcitriol [1α,25(OH)₂D₃]		
Calcitriol Kern Pharma®	Solución inyectable 1 µg/mL	i.v.
Rocaltrol®	Cápsulas blandas 0,25 µg	p.o.
Rocaltrol®	Cápsulas blandas 0,5 µg	p.o.
Alfacalcidol [1α(OH)D₃]		
Etalpa®	Solución inyectable 2 µg/1 mL	i.v.
Etalpa®	Solución inyectable 1 µg/0,5 mL	i.v.
Etalpa®	Gotas orales en solución 2 µg/mL (frasco 10 mL)	p.o.
Paricalcitol		
Paricalcitol Accord®	Solución inyectable 2 µg/mL	i.v.
Paricalcitol Accord®	Solución inyectable 5 µg/mL	i.v.
Paricalcitol Accordpharma®	Solución inyectable 2 µg	i.v.
Paricalcitol Accordpharma®	Solución inyectable 5 µg	i.v.
Paricalcitol Altan®	Solución inyectable 2 µg/mL	i.v.
Paricalcitol Altan®	Solución inyectable 5 µg/mL	i.v.
Paricalcitol Aurovitas Spain®	Cápsulas blandas 1 µg	p.o.
Paricalcitol Cinfa®	Cápsulas blandas 1 µg	p.o.
Paricalcitol Normon®	Cápsulas blandas 1 µg	p.o.
Paricalcitol Normon®	Solución inyectable 2 µg/mL	i.v.
Paricalcitol Normon®	Solución inyectable 5 µg/mL	i.v.
Paricalcitol Stada®	Cápsulas blandas 1 µg	p.o.
Paricalcitol Sun®	Solución inyectable 2 µg/mL	i.v.
Paricalcitol Sun®	Solución inyectable 5 µg/mL	i.v.
Paricalcitol Teva®	Cápsulas blandas 1 µg	p.o.
Pleopar®	Cápsulas blandas 1 µg	p.o.
Zemplar®	Cápsulas blandas 1 µg	p.o.
Zemplar®	Solución inyectable 5 µg/mL	i.v.

Equivalentes: 1 µg de colecalciferol = 40 UI de vitamina D; 1 gota = 66 UI; 1 µg de calcifediol = 60 UI de vitamina D; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenosa; p.o.: oral; * Medicamento extranjero.

Tabla 2. Especialidades farmacéuticas de sales de calcio + vitamina D₃ (colecalciferol).

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS	PRESENTACIONES	mg de sal	mg de calcio	mEq de calcio	UI de vitamina D ₃
Calcio pidolato/vitamina D₃					
Osvical D®	Granulado efervescente 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Calcio carbonato/vitamina D₃					
Adiaval®	Comprimidos masticables 1.000 mg/880 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	880 UI
Bonesil D Flas®	Comprimidos bucodispersables 1.500 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Cadelius D®	Comprimidos bucodispersables 600 mg/1.000 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	1.000 UI
Cadelius D®	Comprimidos bucodispersables 600 mg/2.000 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	2.000 UI
Calcial D®	Comprimidos masticables 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Calcio D Isdin®	Comprimidos masticables 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Calcio/Vitamina D3 Aristo®	Comprimidos masticables 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Calcio/Vitamina D3 Kern®	Comprimidos masticables 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Calcio/Vitamina D3 Rovi®	Comprimidos efervescentes 1.000 mg/880 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	880 UI
Calcio/Vitamina D3 Rovi®	Comprimidos masticables 500 mg/1.000 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	1.000 UI
Calcio/Vitamina D3 Sandoz®	Comprimidos masticables 1.000 mg/880 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	880 UI
Calciumosteo D®	Comprimidos efervescentes 1.000 mg/880 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	880 UI
Caldeos®	Comprimidos masticables 1.000 mg/880 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	880 UI
Calodis®	Comprimidos efervescentes 1.000 mg/880 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	880 UI
Carbocal D®	Comprimidos 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Carbocal D®	Comprimidos masticables 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Carbocal D®	Comprimidos masticables (sabor naranja) 600 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Cimascal D Forte®	Comprimidos masticables 1.500 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Demilos®	Comprimidos bucodispersables 600 mg/1.000 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	1.000 UI
Demilos®	Comprimidos bucodispersables 600 mg/2.000 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	2.000 UI
Disnal®	Comprimidos masticables 1.500 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Ideos®	Comprimidos masticables 500 mg/400 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	400 UI
Ideos forte®	Comprimidos masticables 500 mg/1.000 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	1000 UI
Ideos unidia®	Granulado efervescente 1.000 mg/880 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	880 UI
Mastical D®	Comprimidos masticables (sabor naranja) 500 mg/400 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	400 UI
Mastical D®	Comprimidos masticables (sabor fresa) 500 mg/400 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	400 UI
Mastical D®	Comprimidos masticables (sabor fresa) 500 mg/1.000 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	1.000 UI
Mastical D®	Comprimidos masticables 500 mg/800 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	800 UI
Mastical D®	Comprimidos masticables (sabor limón) 500 mg/400 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	400 UI
Mastical D unidia®	Comprimidos masticables 500 mg/1.000 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	1.000 UI
Micaldeos®	Comprimidos masticables 500 mg/1.000 UI	1.250 mg	500 mg	25 mEq	1.000 UI
Natecal D®	Comprimidos masticables 1.500 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Natecal D Flas®	Comprimidos bucodispersables 1.500 mg/400 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	400 UI
Osmille D®	Comprimidos bucodispersables 600 mg/1.000 UI	1.500 mg	600 mg	30 mEq	1.000 UI
Ostine®	Comprimidos masticables	1.250 mg	500 mg	25 mEq	400 UI
Veriscal D®	Comprimidos masticables 1.500 mg/400 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	400 UI
Veriscal D Flas®	Comprimidos bucodispersables 1.500 mg/400 UI	2.500 mg	1.000 mg	50 mEq	400 UI

ferenciación celular, y cuya eficacia como tratamiento coadyuvante de los carcinomas de mama, próstata y colon es objeto de evaluación en la actualidad, así como su potencial actividad como agentes inmunodepresores en los pacientes portadores de trasplantes de órganos, y en el tratamiento y la prevención de algunas enfermedades de base autoinmunitaria.

Colecalciferol (vitamina D₃)

Los precursores de la vitamina D (colecalciferol, ergocalciferol y dihidrotaquisterol) no poseen por sí mismos, y en dosis fisiológicas, actividad biológica. Tradicionalmente, las formulaciones orales de vitamina D₂ y vitamina D₃ se han considerado como equiva-

lentes. Sin embargo, la vitamina D₂ es menos potente y tiene un efecto más corto, por lo que la vitamina D₃ es la de elección. En nuestro país no está comercializado ningún medicamento con vitamina D₂. Estos compuestos precisan su conversión en metabolitos activos, y en especial a 1,25(OH)₂D, para ejercer sus efectos biológicos en los tejidos diana⁽⁸⁾.

Uso clínico

Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D y de la osteoporosis. El colecalciferol es la forma preferida de suplementación con vitamina D a cualquier edad. A partir de la edad de 11 años de edad, si no se logra un buen aumento en las concentraciones séricas de vitamina D con colecalciferol, se puede utilizar el calcifediol (véase a continuación), controlándose la dosis sérica de vitamina D entre 6 y 8 días después de iniciar la suplementación⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Dosis y pautas de administración

Para los niños con una posible deficiencia de vitamina D, y cuando existe riesgo de raquitismo por falta de ingesta de vitamina D, se aconseja la suplementación (400 UI/día de 0 a 12 meses y de 600 UI/día en los mayores de 12 meses) en los siguientes grupos de riesgo:

- Recién nacidos prematuros.

- Lactantes que tomen exclusivamente pecho.
- Lactantes con fórmula que no ingieren suficiente cantidad de fórmula.
- Etnias con pigmentación oscura de la piel.
- Ingresos prolongados en centros sin exposición solar.
- Familias de cultura dietética o estilos de vida que puedan conllevar riesgo nutricional general.

Es de destacar que, al iniciar el tratamiento de una deficiencia significativa de vitamina D, por ejemplo, 25(OH)D inferior a 10-15 ng/mL y una PTH elevada, es aconsejable asegurar una ingesta adecuada de calcio, ya que la repleción puede precipitar el síndrome del hueso hambriento, un estado de hipocalcemia grave que es debido a la rápida mineralización de grandes cantidades de osteoide no mineralizado. Por este motivo, es aconsejable asegurarse de que los pacientes reciban la dosis diaria recomendada de calcio y, frecuentemente, suplementos adicionales con 500-1.000 mg de calcio al día al iniciar la reposición de vitamina D, con dosis más altas si presentan una PTH elevada y/o hipocalcemia.

En la [tabla 3](#) se expone la pauta de tratamiento actual recomendada del raquitismo carencial⁽²²⁻²⁴⁾.

Tabla 3. Tratamiento del raquitismo carencial.

A. Pauta de vitamina D (colecalciferol)			
Edad	Dosis durante tres meses (UI/día)	Dosis única (UI)	Dosis de mantenimiento (UI/día)
<3 meses	2.000	-	400
3-12 meses	2.000	50.000	400
>12 meses-12 años	3.000-6.000	150.000	400
>12 años	6.000	300.000	600

En pacientes con mala adherencia al tratamiento se puede plantear una de las siguientes opciones:

- Administración de un bolo de 100.000 UI/cada tres semanas de colecalciferol (tres o cuatro ciclos).
- Dosis masiva de una única inyección por vía intramuscular de 50.000 UI en niños mayores de 3 meses y de 300.000 UI en mayores de 12 años.

B. Aporte de calcio:	
• Fase inicial (1-2 semanas):	30-75 mg/kg/día por vía oral de calcio elemento en tres dosis hasta la normalización de la calciuria y la fosfatasa alcalina sérica.
• Mantenimiento:	dieta equilibrada; ingesta mínima de 500 mg de calcio/día.
• En situaciones de hipocalcemia grave y/o tetania:	<ul style="list-style-type: none"> » Dosis de choque: Gluconato cálcico 10% 100-200 mg/kg/dosis hasta un máximo 2 g por dosis. Diluido a la mitad con suero glucosado al 5%. Se administra en perfusión intravenosa lenta (10 minutos) con monitorización cardíaca. Puede repetirse a las 6h. » Una vez que el paciente está estabilizado, se recomienda una perfusión continua de gluconato cálcico 10% a una velocidad inicial de 8-13 mg gluconato cálcico/kg/h en suero glucosado al 5% (y ajustar según calcemia). En neonatos, la infusión se puede iniciar a 17-33 mg/kg/h.

Nota: 10 mL de gluconato cálcico al 10% (1 ampolla) = 4,6 mEq Ca = 2,25 mmol Ca = 92,2 mg Ca = 940 mg gluconato cálcico.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al colecalciferol o alguno de sus excipientes, hipercalcemia, hipercalciuria, cálculos renales, hipervitaminosis D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia.

Precauciones

Debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal. No se deberían administrar dosis diarias superiores a 1.000 UI sin previa indicación médica. La toxicidad por vitamina D se desarrolla con el tiempo y la susceptibilidad varía con las personas. La administración excesiva de vitamina D durante un período largo de tiempo puede causar alteraciones patológicas como consecuencia de la hipercalcemia: calcificación excesiva de los huesos, los riñones, los pulmones e incluso de los tímpanos. Los lactantes que reciben cantidades excesivas de vitamina D pueden manifestar irritabilidad, molestias gastrointestinales y retraso en la progresión del crecimiento. En todos los pacientes que reciben dosis elevadas de vitamina D se deben efectuar determinaciones frecuentes del calcio sérico (al principio semanales y después mensuales). Debe tenerse presente que el colecalciferol puede no ser eficaz en la insuficiencia renal al precisar la alfa-1-hidroxilación renal, ni tampoco en la insuficiencia hepática, al precisar la 25-hidroxilación hepática, por lo que en pacientes con hepatopatía crónica es mejor administrar calcifediol en lugar de colecalciferol. Independientemente del principio activo que contenga el fármaco, es necesario esperar varias semanas para objetivar una mejoría de los depósitos de vitamina D.

Efectos secundarios

Con las dosis habituales no suele producir ninguna reacción adversa. La administración excesiva de vitamina D₃, bien como sobredosis aguda o administrada durante un período largo de tiempo, puede causar toxicidad grave por hipercalcemia, por lo que el tratamiento debería interrumpirse cuando la calcemia supere los 10,6 mg/dL (2,65 mmol/L) o si la calciuria supera los 300 mg/24 horas en adultos o los 4-6 mg/kg/día en niños. También pueden aparecer anorexia, cefaleas, vómitos y diarreas. En estos casos, debe interrumpirse la administración de vitamina D₃, determinar las concentraciones de calcio en sangre y orina cada 12 horas, incrementar la ingesta de agua y evitar la inmovilización. Si las cifras de calcio en sangre siguen siendo elevadas, debe administrarse por vía intravenosa fosfato y solución isotónica, y por vía oral, calcitonina y corticoesteroideos. Además, deben recibir dietas pobres en calcio y no exponerse a la luz solar hasta que las concentraciones plasmáticas de calcio se normalicen.

Interacciones farmacológicas

En el caso de tratamiento con glucósidos digitálicos hay riesgo de arritmias cardíacas; con los diuréticos tiazídicos, riesgo de hipercalcemia por disminución de la excreción urinaria de calcio; los anticonvulsivos y barbitúricos pueden reducir el efecto terapéutico de la vitamina D; y, finalmente, los corticoesteroideos sistemáticos inhiben la absorción de calcio y su tratamiento prolongado puede contrarrestar el efecto de la vitamina D.

Datos farmacéuticos

En las presentaciones farmacéuticas de solución oleosa, 1 mL contiene aproximadamente 30 gotas y 1 gota equivale a 66 UI de vitamina D; y en las presentaciones con contenido de 10.000 UI/mL, 1 mL equivale a 50 gotas y una 1 gota, a 200 UI.

Calcifediol [25(OH)D₃]

El calcifediol es el metabolito intermedio entre el colecalciferol y el calcitriol. En virtud de sus propiedades hidrofílicas, el calcifediol se absorbe fácilmente a través del sistema venoso portal y, por tanto, aumenta rápidamente las concentraciones circulantes de 25(OH)D₃, aunque su vida media es más corta en comparación con el colecalciferol. A diferencia del colecalciferol, que se almacena principalmente en el tejido adiposo, la 25(OH)D tiende a distribuirse más uniformemente por todo el cuerpo (el 20% en los músculos, el 30% en la circulación, el 35% en la grasa y el 15% en otros lugares). La dosis administrada generalmente conducirá a niveles predecibles de 25(OH)D y a una supresión eficaz de la PTH. En casos de toxicidad, esta forma de vitamina D es más fácil de manejar que el colecalciferol. El calcifediol (disponible en pocos países, entre ellos España) se utiliza con frecuencia por su comodidad (existen presentaciones con dosis altas que permiten administraciones espaciadas)⁽²⁵⁾.

Uso clínico

En pediatría, el calcifediol sólo está indicado en el tratamiento de la deficiencia de vitamina D y el tratamiento del raquitismo en niños menores de 12 años y adolescentes^(26,27).

La posología en población pediátrica (menores de 18 años) para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D es el siguiente:

- Niños menores de 11 años: 1 gota al día (4 µg de calcifediol).

- Niños de 12 a 18 años: 2 gotas al día (8 µg de calcifediol).

En adultos, su empleo está especialmente indicado para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D y para prevenir la deficiencia de vitamina D con riesgos identificados, como en pacientes con síndrome de malabsorción, enfermedad renal crónica, enfermedad mineral ósea, osteodistrofia por anticonvulsivantes e hipoparatiroidismo. También se utiliza para tratar la pérdida ósea (osteoporosis), junto con otros medicamentos en pacientes con deficiencia de vitamina D o con riesgo de deficiencia de vitamina D. Las dosis recomendadas para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D y de la prevención de deficiencia de vitamina D en pacientes con riesgos identificados es de una cápsula una vez al mes o de 266 µg una vez al mes con las soluciones orales. Otras situaciones clínicas que hacen atractivo el uso del calcifediol son la obesidad, la insuficiencia hepática, los pacientes con mutaciones inactivadoras de los genes que codifican CYP2R1 (la principal enzima responsable de la 25-hidroxilación de la vitamina D) o los pacientes que toman medicamentos que podrían influir en la actividad de las enzimas del citocromo, como antirretrovirales o antituberculosos.

Interacciones farmacológicas

El calcifediol puede afectar a la eficacia de otros medicamentos que se tomen al mismo tiempo, y viceversa. Entre otros, con los antiepilepticos (como fenitoína, fenobarbital y primidona) y otros medicamentos inductores enzimáticos (favorecen la disminución del efecto del calcifediol), los glucósidos cardíacos, los diuréticos tiacídicos, el verapamilo, y la colestimamina y el colestipol para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Datos farmacéuticos

En nuestro país se comercializa en forma de solución, cápsulas blandas y choque con diferente concentración del principio activo. Un microgramo de calcifediol equivale a 60 UI de colecalciferol.

Calcitriol [1α,25(OH)₂D₃]

El calcitriol es el principal metabolito activo de la vitamina D₃. Sintetizado de manera endógena en el riñón a partir de su precursor 25(OH)D, activa el receptor de vitamina D en los tejidos donde actúa (intestino, hueso, glándula paratiroides y riñón) estimulando la absorción intestinal y tubular de calcio, regulando la reabsorción ósea e inhibiendo la síntesis de PTH. En niños normales, la concentración plasmática de 1,25(OH)₂D está comprendida entre

25 y 85 pg/mL, con niveles más altos en el lactante y el adolescente, reflejo del incremento de las necesidades de absorción intestinal de minerales en estas épocas de crecimiento rápido. La concentración plasmática de 1,25(OH)₂D no varía en relación con la exposición solar⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Uso clínico

Forma intravenosa: tratamiento de la hipocalcemia en pacientes sometidos a diálisis renal crónica en niños mayores de 12 años. La solución intravenosa es compatible con sueros glucosados y salinos. Se administra en forma de bolo rápido intravenoso al final de la sesión de hemodiálisis. Se ha de evitar el uso de recipientes o tubos de cloruro de polivinilo (PVC), ya que el calcitriol se reabsorbe en contacto prolongado con esta sustancia.

Forma oral: indicada, en general, en todas las enfermedades relacionadas con incapacidad de síntesis renal del calcitriol, como:

- Tratamiento de la hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo primario o del pseudohipoparatiroidismo.
- Tratamiento de la hipocalcemia en el hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica.
- Tratamiento del raquitismo dependiente de la vitamina D y del raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D.
- Tratamiento prequirúrgico del hiperparatiroidismo primario como profilaxis de la hipocalcemia posquirúrgica.

Se comercializa en forma de cápsulas blandas en dos presentaciones diferentes. En el caso de que se requieran dosis bajas o exista una incapacidad para deglutar las cápsulas, es posible extraer el contenido líquido de la cápsula, teniendo en cuenta que el volumen de líquido resultante (aproximadamente 0,17 mL) contendrá 0,25 o 0,5 µg de calcitriol, respectivamente.

Dosis y pautas de administración

Neonatos: hipoparatiroidismo primario e hipocalcemia del prematuro.

- Vía intravenosa: 0,05 µg/kg/dosis única diaria durante 5-12 días.
- Vía oral: 1 µg/día durante 5 días.

Lactantes, escolares y adolescentes:

- Hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica en estadios avanzados:
 - Vía oral, dosis inicial:
 - » <10 kg: 0,05 µg cada 48 horas.
 - » 10-20 kg: 0,1-0,15 µg cada 24 horas.
 - » >20 kg: 0,25 µg cada 24 horas.
- Hipoparatiroidismo/trastornos por inactivación de la vía de señalización de la PTH/péptido relacionado con la hormona paratiroides:
 - Vía oral, dosis única diaria:
 - » Menores de 1 año: 0,02-0,06 µg/kg/día.
 - » 1-5 años: 0,25-0,75 µg/día.
 - » Mayores de 6 años: 0,5-2 µg/día.
- Raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D:
 - Vía oral, dos dosis al día:
 - » Inicio: 0,015-0,08 µg/kg/día en dos dosis.
 - » Mantenimiento: 0,03-0,06 µg/kg/día en dos dosis. Dosis máxima: 2 µg al día.
- Raquitismo dependiente de la vitamina D:
 - Vía oral: 0,25-2 µg al día (dosis única diaria).
 - » Situaciones especiales: emplear con precaución en la insuficiencia renal y hepática.

Contraindicaciones

Está contraindicado en la hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes, la hipercalcemia y la intoxicación por vitamina D, y en los pacientes con hipercalcemia o con evidencia de toxicidad por vitamina D.

Precauciones

El tratamiento con calcitriol puede conducir a hipercalcemia, hiperfosfatemia o excesiva supresión de PTH, provocando enfermedad ósea adinámica. Los pacientes inmovilizados o en tratamiento concomitante con suplementos de calcio tienen mayor riesgo de hipercalcemia. Se debe tener precaución en pacientes que presenten litiasis renal o pacientes digitalizados. En los pacientes con raquitismo hipofosfatémico, el tratamiento con calcitriol puede estimular la absorción de los suplementos de fosfato y requerir ajuste de dosis.

Efectos secundarios

Principalmente están relacionados con el síndrome de intoxicación por vitamina D. Los más frecuentes son hipercalcemia, náuseas y vómitos; y también pueden aparecer dolor abdominal, cefalea, exantema y astenia.

Interacciones farmacológicas

Sales de aluminio: el tratamiento con calcitriol en pacientes con infección del tracto urinario puede incrementar la absorción de aluminio y se pueden alcanzar niveles tóxicos en la sangre, especialmente en pacientes en insuficiencia renal.

Diuréticos tiazídicos: pueden incrementar el riesgo de desarrollar hipercalcemia.

Digoxina: hay que monitorizar estrechamente la calcemia en pacientes digitalizados por el riesgo de arritmias.

Sales de magnesio: el calcitriol incrementa la absorción intestinal del magnesio, y puede ocurrir hipermagnesemia, especialmente en pacientes en insuficiencia renal. Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden disminuir la absorción intestinal del calcitriol. Se recomienda separar varias horas su administración.

Suplementos de calcio y fósforo: tienen mayor riesgo de hipercalcemia e hiperfosfatemia (monitorización estrecha).

Barbitúricos o anticonvulsivantes: los efectos de la vitamina D pueden estar reducidos.

Corticoesteroides: pueden contrarrestar los efectos de los análogos de la vitamina D.

Alfacalcidol [1a(OH)₂D₃]

El alfacalcidol es un análogo de la vitamina D que actúa como regulador de los niveles de calcio y de fósforo en el organismo. Ejerce su acción a través de su metabolito activo, tras la 25-hidroxilación llevada a cabo en el hígado, aumentando la absorción gastrointestinal de calcio y fósforo. Además, aumenta la reabsorción tubular de calcio y disminuye la excreción urinaria de fósforo por supresión de la PTH, desempeñando un papel importante en la resorción ósea. De vida media más larga, entre 30 y 35 horas, permite la administración de una única dosis diaria^(31,32).

Uso clínico

- Alteraciones del metabolismo del calcio y del fósforo debidas a un déficit de 1,25-dihidroxivitamina D en pacientes sometidos a hemodiálisis a largo plazo.
- Prevención y tratamiento de la osteodistrofia renal, y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3-5.

- Raquitismo por deficiencia de 1a-hidroxilasa.
- Aunque el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico está fuera de indicación por ficha técnica, algunos autores consideran que es su tratamiento de elección por su fácil dosificación en gotas.

Dosis y pautas de administración

La dosis habitual es de 30 a 50 ng/kg/día, aunque se pueden usar dosis más altas en el inicio del tratamiento hasta que el calcio plasmático se establece. Es preciso monitorizar la calcemia y la calciuria para asegurarse de que no sobreviene una hipercalcemia y/o hipercalciuria.

- Vía oral: solución de 2 µg/mL: 20 gotas equivalen a 1 mL y 1 gota equivale a 0,1 µg de alfacalcidol.
 - En >20 kg: iniciar dosis de 1 µg/día (10 gotas) e ir modificando la dosis en 0,5 µg (5 gotas) cada 2-4 semanas según objetivo.
 - En <20 kg: iniciar con 0,05 µg/kg/día (5 gotas), ajustando posteriormente de acuerdo con la respuesta del paciente.
 - Dosis de mantenimiento habitual: 0,25-2 µg/día.
 - Tratamiento del hipoparatiroidismo crónico: la dosis inicial es 0,5 µg/día. Hay que ajustar la dosis con incrementos cada 2-3 días de 0,25 a 0,5 µg/día hasta alcanzar los niveles séricos de calcio deseados evitando la hipercalcemia. El rango de dosis utilizado puede variar entre 0,5 y 4 µg/día.
- Vía intravenosa:
 - En niños >20 kg la dosis de inicio es 1 µg/día.
 - En niños <20 kg: hay que iniciar a 0,05 µg/kg/día.
 - La dosis de mantenimiento habitual es 0,25-2 µg/día.

Ajuste de la dosis: En la insuficiencia renal y hepática no es preciso el ajuste de dosis. No obstante, debe tenerse presente que la solución oral contiene etanol, por lo que tiene que valorarse en los pacientes con enfermedad hepática.

Contraindicaciones

Está contraindicado en la hipercalcemia y la hipersensibilidad a alguno de sus excipientes.

Precauciones

Los pacientes que precisan suplementos de calcio deben limitar su aporte a menos de 500 mg/día de calcio elemento. Es importante ajustar la dosis de acuerdo con las respuestas bioquímicas para evitar la hipercalcemia. Es necesario monitorizar regularmente los niveles séricos de calcio y fosfatos, valorando el producto calcio/fósforo; sus excreciones urinarias, la fosfatasa alcalina y la PTH, así como realizar exámenes oftalmológicos, radiográficos e histológicos si es preciso. Su frecuencia dependerá de la presencia y la magnitud de las alteraciones, el grado de progresión de la enfermedad renal crónica y el uso concomitante de otros tratamientos para la osteodistrofia renal. En pacientes con enfermedad ósea renal con función renal gravemente reducida, pueden emplearse quelantes de fósforo simultáneamente con el alfacalcidol para prevenir el aumento de fósforo sérico y la calcificación metastásica potencial. Las enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis o la tuberculosis, favorecen la hidroxilación, aumentando los niveles de vitamina D activa. El empleo concomitante de glucósidos cardíacos en presencia de hipercalcemia debida a la administración de vitamina D incrementa el riesgo de sufrir arritmias cardíacas.

Efectos secundarios

El perfil de seguridad observado es similar en niños y en adultos. Son frecuentes la hipercalcemia, la hipofosfatemia, la hipercalciuria, el dolor abdominal, el rash cutáneo (eritematoso, maculopapular y pustular) y el prurito. Son poco frecuentes el empeoramiento agudo de la función renal, la nefrolitiasis, la calcinosis, la cefalea, la astenia, la fatiga, las mialgias, la confusión, las náuseas y los vómitos, la diarrea o el estreñimiento. La hipercalcemia puede corregirse rápidamente mediante la interrupción del tratamiento (al menos una semana). Posteriormente puede reinitiarse el tratamiento, empleando la mitad de la dosis previa, con monitorización de los niveles de calcio.

Interacciones farmacológicas

Diuréticos tiacídicos y preparados que contienen calcio o preparados que contienen vitamina D: aumento del riesgo de hipercalcemia.

Inductores del CYP450 (rifampicina, dexametasona y anticonvulsivantes, como barbitúricos, fenitoína, carbamacepina o primidona): reducen su efecto, y se pueden precisar dosis superiores de alfacalcidol.

Digoxina: su uso en presencia de hipercalcemia debida a la administración de análogos de vitamina D incrementa el riesgo de sufrir arritmias cardíacas.

Quelantes de las sales biliares (colestiramina o colestipol): pueden alterar la absorción intestinal, por lo que se recomienda administrar alfacalcidol oralmente una hora antes o 4-6 horas después de la administración de estos.

Antiácidos con magnesio: hay riesgo de hipermagnesemia por el aumento de absorción.

Preparados con aluminio (como hidróxido de aluminio, sucralfato...): pueden incrementar la concentración sérica de aluminio hasta dosis tóxicas.

Burosúmab: hay mayor riesgo de efectos adversos/tóxicos del anticuerpo monoclonal. Se debe suspender el tratamiento con los análogos de vitamina D una semana antes de iniciar tratamiento con burosúmab por aumento del riesgo de hiperfosfatemia y de hipercalcemia.

Erdafitinib: el uso concomitante con vitamina D puede reducir su efecto terapéutico y aumentar los niveles de fosfato séricos. Se usa poco en pediatría.

Orlistat: puede interferir la absorción de vitaminas hidrosolubles y los análogos de la vitamina D, por lo que se recomienda separar al menos dos horas (antes o después) para su administración.

Danazol: aumenta el riesgo de hipercalcemia al incrementar la respuesta calcémica al alfacalcidol en el hipoparatiroidismo primario.

Datos farmacéuticos

La solución oral contiene un 14% de etanol (113 mg por mililitro de solución) y sorbitol, por lo que está contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. La solución inyectable contiene un 10% de etanol en volumen como excipiente, hasta 160 mg de etanol por dosis (que corresponden a 4 µg de alfacalcidol) e hidroxiestearato de macrogolglicerol, por lo que puede producir molestias gastrointestinales y diarrea. Se deben conservar en nevera (entre 2 y 8 °C), con el embalaje exterior para protegerlas de la luz. Hay que agitar bien antes de usar las presentaciones inyectables.

Consideraciones finales

La vitamina D es una hormona involucrada en un complejo sistema endocrino que no sólo es una pieza clave en la regulación de la homeostasis fosfocalcica y en la salud mineral ósea, sino que también ejerce importantes acciones extraesqueléticas, modulando el crecimiento y la diferenciación celular en una amplia variedad de tejidos, la actividad endocrina del páncreas y del riñón, y el funcionalismo

del sistema inmunitario, potenciando la inmunidad innata, entre otras funciones. La principal fuente de obtención de vitamina D es la exposición a la luz solar.

El déficit de vitamina D determina raquitismo en la infancia y puede precipitar y exacerbar estados de osteopenia, osteoporosis y el desarrollo de fracturas óseas en poblaciones adultas. Las enfermedades crónicas pueden afectar en distintos niveles la acción y la síntesis de la vitamina D. La concentración de calcifediol es el índice más fiable para conocer el estado de reservas de vitamina D del organismo.

En cuanto a las diferentes formas y metabolitos utilizados para la suplementación y el tratamiento con vitamina D, la administración oral es la vía preferida, y la administración parenteral debe reservarse para situaciones clínicas especiales, como en pacientes con síndromes de malabsorción gastrointestinal grave o sujetos a hemodiálisis. El colecalciferol sigue siendo la opción preferida y, en general, es seguro y requiere un seguimiento menos estricto. El calcifediol podría recomendarse en pacientes con obesidad, síndromes de malabsorción, disfunción del CYP2R1 o en situaciones en las que fuera deseable alcanzar rápidamente la suficiencia de vitamina D en niños mayores de 11 años. El uso de calcitriol debe limitarse en pacientes con actividad limitada o ausente de la 1-a-hidroxilasa tubular renal y en el raquitismo de tipo 1 resistente a la vitamina D, el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X y el hipoparatiroidismo crónico.

Bibliografía

1. Yeste D, Carrascosa A. Vitamina D. Fisiología e implicaciones Clínicas. eBook. www.aula-endocrino-pediatrica.com, 2014. Disponible en Apple Store.
2. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. Nat Rev Endocrinol 2022; 18: 96-110.
3. Lifschitz C. Vitamin D. Ann Nutr Metab 2020; 76 (Suppl 2): S1-4.
4. Infante D, Yeste D. Salud ósea y vitamina D: un puzzle incompleto. An Pediatr (Barc) 2012; 77: 1-4.
5. Bikle DD. Vitamin D: newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level. J Endocr Soc 2020; 4: bvz038.
6. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecu-

- lar mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016; 96: 365-408.
7. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML), Comisión de Hormonas. Recomendaciones para la valoración bioquímica del estatus de vitamina D. 2019.
 8. CDC Vitamin D Standardization-Certification Program (VDSCP)—Total 25hydroxy Vitamin D Certified Procedures. https://www.cdc.gov/labstandards/pdf/hs/CDC_Certified_Vitamin_D_Procedures-508.pdf. Fecha última consulta: 01.06.2018.
 9. Briggs LE, Whitewood JK, Williams EL. Analytical variation concerning total 25-hydroxyvitamin D measurement, where are we now? A DE-QAS review of current assay performance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2023; 231: 10632.
 10. Nadar R, Shaw N. Investigation and management of hypocalcaemia. *Arch Dis Child* 2020; 105: 399-405.
 11. Tecilazich F, Formenti AM, Frara S, Giubbini R, Giustina A. Treatment of hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 955-64.
 12. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Ahmed SF. Recommendations for diagnosis and treatment of pseudohypoparathyroidism and related disorders: an updated practical tool for physicians and patients. *Horm Res Paediatr* 2020; 93: 182-96.
 13. Yeste D. Alteraciones del metabolismo fosfocalcico: hipocalcemia, hipercalcemia, hipofosforemia, hiperfosforemia, raquitismo, osteoporosis. En *Manual de endocrinología pediátrica*. Argente J, Martos GA, Soriano L, eds. Madrid: Egon; 2023. p. 235-72.
 14. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.
 15. Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, Banfi G, Bikle DD, Binkley NC, et al. Consensus statement on vitamin d status assessment and supplementation: whys, whens, and hows. *Endocr Rev* 2024; 45: 625-54.
 16. Warner LA, Sewell RL, Ma NS. Vitamin D update in the pediatric population. *Adv Pediatr* 2021; 68: 171-94.
 17. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: Consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr* 2018; 44: 51.
 18. Yeste D, Clemente S. Vitamina D. En *Guía de Nutrición Pediátrica Hospitalaria*. Segarra O, Redecillas S, Clemente S, eds Madrid: Egon; 2022. p. 235-72.
 19. Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, Saadi S, Farah M, Zhu Y, et al. A systematic review supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2024; 109: 1961-74.
 20. Vitamin D3 (cholecalciferol): Drug information. UpToDate. Pediatric drug information. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2024. Fecha última consulta: 1.12.2024.
 21. Asociación Española de Pediatría. Colecalciferol. Pediamecum. URL: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>. Fecha última consulta: 1.12.2024.
 22. Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo. En *Tratado de endocrinología pediátrica*. 4 ed. Pombo M, ed. Madrid: McGraw-Hill; 2009. p. 445-57.
 23. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 394-415.
 24. Baroncelli GI, Comberiati P, Aversa T, Baronio F, Cassio A, Chiarito M, et al. Diagnosis, treatment, and management of rickets: a position statement from the Bone and Mineral Metabolism Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1383681.
 25. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int* 2018; 29: 1697-711.
 26. Castano L, Madariaga L, Grau G, García-Castaño A. 25(OH)Vitamin D deficiency and calcifediol treatment in pediatrics. *Nutrients* 2022; 14: 1854.
 27. Calcifediol. UpToDate. Pediatric drug information. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2024. URL: www.uptodate.com. Fecha última consulta: 1.12.2024.
 28. Calcitriol. UpToDate. Pediatric drug information. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical

- Solutions 2024. URL: www.uptodate.com. Fecha última consulta: 1.12.2024.
29. Asociación Española de Pediatría. Calcitriol. Pediamecum. URL: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>. Fecha última consulta: 1.12.2024.
 30. Levine MA. Diagnosis and management of vitamin D dependent rickets. *Front Pediatr* 2020; 8: 315.
 31. Asociación Española de Pediatría Alfacalcidol. Pediamecum. URL: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>. Fecha última consulta: 1.12.2024.
 32. Alfacalcidol. UpToDate. Pediatric drug information. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2024. URL: www.uptodate.com. Fecha última consulta: 1.12.2024.

Bifosfonatos

Bisphosphonates

Lourdes Rey Cordo

Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

Resumen

En los últimos años ha crecido el interés por preservar la salud ósea de los niños. El mayor conocimiento de los mecanismos de adquisición de la masa ósea a lo largo de la infancia y su implicación en la calidad de vida adulta, y la experiencia acumulada con el uso de bifosfonatos en osteoporosis del adulto han propiciado el uso de estos fármacos en situaciones de fragilidad ósea grave en los niños.

Los primeros pacientes con osteogenia imperfecta tratados en la década de los noventa del pasado siglo han completado su período de crecimiento, y el efecto del tratamiento sobre los datos de número de fracturas y densidad mineral ósea (DMO) han animado a utilizar el tratamiento en otras patologías pediátricas con fragilidad ósea.

Aunque se han desarrollado algunas guías de tratamiento con bifosfonatos en patologías pediátricas con fragilidad ósea, no tenemos disponibles datos suficientes de seguridad a largo plazo, por lo que el uso de estos fármacos en España se rige por las directrices reservadas al uso fuera de ficha técnica.

En esta revisión se expone la experiencia con el uso de bifosfonatos en las diferentes patologías y las guías clínicas de uso, cuyos resultados prometedores podrían convertirlas en una herramienta utilizable, aunque se necesitan más estudios que permitan establecer de manera clara indicaciones, dosis, seguimiento de los pacientes y datos de seguridad a largo plazo.

Correspondencia:

Lourdes Rey Cordo

Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Álvaro Cunqueiro. Avda Clara Campoamor, 341. 36312 Vigo Pontevedra

Tel.: +34 986 217 116

E-mail: carmen.lourdes.rey.cordo@sergas.es

Introducción

Los bifosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos.

Su uso en aplicaciones industriales como quelantes del calcio se conoce desde principios del siglo xx. Originalmente se usaban para ablandar el agua y evitar la acumulación de residuos de jabón. Así, la multinacional Procter & Gamble consideró el uso del etidronato como un aditivo para la pasta de dientes y en el detergente para precipitar el calcio y aumentar la formación de espuma⁽¹⁾.

La primera publicación científica acerca de la posible utilidad farmacológica de los bifosfonatos data de 1969, al descubrirse que, *in vitro*, retardan la velocidad de disolución de los cristales de apatita e inhiben la resorción ósea inducida por el extracto de paratiroides de rata en cultivo de tejidos⁽²⁾.

Casi al mismo tiempo se publican los primeros casos de niños afectos de miositis osificante progresiva tratados con etidronato con respuesta adecuada⁽³⁾. Un poco más tarde se publican resultados de los efectos en la enfermedad de Paget del adulto.

La célula diana de su acción es el osteoclasto. Se han descrito cuatro mecanismos de acción: inhibición del reclutamiento/diferenciación celular, disminución de la adhesión del osteoclasto a la matriz ósea, aceleración de la apoptosis celular e interferencia en la actividad resortiva del osteoclasto⁽⁴⁾.

Tras su administración, el fármaco se deposita selectivamente en el hueso, en lugares con alta tasa de remodelado. Cuando se inicia la fase de resorción, se libera y capta por el osteoclasto, alterando su capacidad de adherirse a la superficie del hueso y de producir las enzimas lisosómicas necesarias para continuar la resorción ósea. De esta manera, al frenar este proceso, aumenta la DMO, manteniendo e incluso mejorando las propiedades estructurales

y materiales del hueso, y se convierte en candidato adecuado para su uso en la osteoporosis.

En diciembre de 1979, la División de Medicamentos Metabólicos y Endocrinos de la Food and Drug Administration publicó sus pautas para la evaluación clínica de medicamentos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis del adulto. Tras la experiencia recogida en adultos, se plantea el uso en pacientes pediátricos.

La revisión de Brumsen el al⁽⁵⁾ en 12 niños de entre 10,7 y 17,2 años con osteoporosis sintomática y fracturas múltiples tratados con pamidronato u olpadronato durante períodos de entre 2 y 8 años de forma continua llamó la atención acerca cuestiones de seguridad y eficacia: el crecimiento lineal continuó normalmente con el tratamiento, con recuperación y corrección de deformidades en pacientes prepúberes. No hubo supresión excesiva de la remodelación ósea, evaluada bioquímicamente. Las biopsias óseas obtenidas en diversas etapas durante el tratamiento mostraron un hueso de estructura normal sin defectos de mineralización. Se asoció con aumentos progresivos de la DMO. El tratamiento fue bien tolerado, y la mejoría clínica, por tanto, fue notable. Sus estudios, respaldados por otros datos de la bibliografía, sugirieron firmemente que la terapia con bifosfonatos puede ser beneficiosa para pacientes jóvenes con osteoporosis para quienes no hay otras opciones disponibles.

Entre las patologías pediátricas con osteoporosis, la osteogenia imperfecta⁽⁶⁾ se convierte en una candidata perfecta para su uso. Desde finales de los años noventa del siglo xx se generaliza el uso de pamidronato y zoledronato, mejorando de manera muy llamativa la calidad de vida de los pacientes afectos.

Tras acumular experiencia en estos pacientes, se va ampliando su uso a otras patologías pediátricas con osteoporosis, como la parálisis cerebral infantil, pacientes con tratamiento crónicos con esteroides o patología neuromuscular.

En España, el uso de bifosfonatos en pacientes pediátricos se encuentra fuera de las indicaciones que constan en la ficha técnica de estos fármacos, y su uso se considera *off label* y debe regirse por las directrices reservadas a este tipo de fármacos.

Los más utilizados en la práctica clínica pediátrica son el pamidronato y el zoledronato por vía endovenosa (Fig. 1).

La adición de cadenas de nitrógeno (pamidronato) o nitrógeno formando parte de un grupo heterocílico (ácido zoledrónico/zoledronato) aumenta su efecto farmacológico.

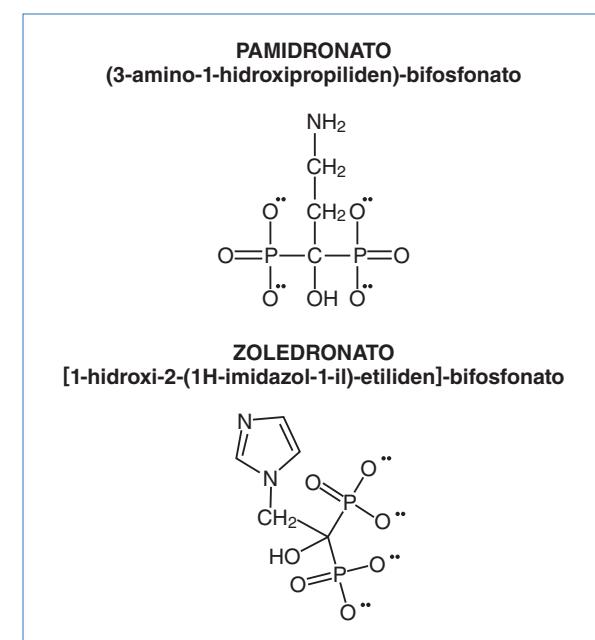


Figura 1. Tomado de Revisión clínica de la utilización de bifosfonatos. M. Adrover Rigo et al. Farm. Hosp. 2000;24(2): 74-82.

Su unión a la hidroxiapatita es muy potente, y sus estructuras químicas explican por qué tienen diferentes potencias y regímenes de dosificación. Alrededor del 50% de los bifosfonatos administrados se excreta rápidamente por los riñones, mientras que el otro 50% se deposita en el esqueleto⁽⁷⁾.

En un estudio aleatorizado⁽⁸⁾, ambos fármacos mostraron similares perfiles de seguridad y eficacia, medida como *ratio* de fracturas y mejoría de DMO en desviaciones estándar tras un año de tratamiento en niños con osteogenia imperfecta.

Entre los bifosfonatos por vía oral, los más estudiados en pediatría han sido el alendronato y el risedronato⁽⁹⁾. La biodisponibilidad es mucho más baja respecto a los preparados endovenosos, por lo que podrían reservarse para pacientes con osteoporosis más leve. La vía oral, además, en los niños, presenta algunos inconvenientes: la esofagitis es el efecto secundario descrito con mayor frecuencia. El niño debe mantenerse en posición erguida al menos 30 minutos tras la administración del fármaco, lo cual, en determinadas categorías de pacientes (por ejemplo, parálisis cerebral infantil), podría ser de difícil cumplimiento.

Recomendaciones de tratamiento con bifosfonatos en la osteoporosis en edad pediátrica

En 2007 se publicó el documento de consenso en el que se recogen las conclusiones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica respecto a la

definición de osteoporosis en niños, y se estableció la relación entre los estudios densitométricos óseos, y el riesgo de fractura en niños y adolescentes aparentemente sanos.

Basándose en la bibliografía, se establece que el diagnóstico de osteoporosis en niños requiere una doble absorciometría de rayos X de energía (DXA) con DMO con puntuación z inferior a -2 desviaciones estándar respecto a misma edad, etnia, sexo y talla, así como la presencia de fracturas clínicamente significativas: dos o más fracturas de bajo impacto de energía de huesos largos antes de la edad de 10 años o tres o más fracturas en esos mismos huesos antes de la edad de 19 años.

Además, el diagnóstico de osteoporosis pediátrica puede realizarse en presencia de fracturas vertebrales por compresión únicamente, independientemente de una medición por DXA, porque, fuera de casos de graves traumatismos, todas las fracturas por compresión vertebral en niños se consideran patológicas⁽¹⁰⁾.

La terapia con bifosfonatos en niños con fragilidad esquelética demostrada es un pilar fundamental de su tratamiento. Desde hace tres décadas se usan en variadas condiciones clínicas, aunque la escasez de estudios aleatorizados y el escaso número de pacientes no han permitido establecer indicaciones, dosis ni hasta qué edad se pueden usar y, por lo tanto, en la edad pediátrica, son usados *off label*.

En los últimos años se han publicado guías de consenso para el uso de bifosfonatos en niños y adolescentes^(11,12).

La masa ósea se va adquiriendo a lo largo de la infancia, alcanzando su máximo alrededor de los 20-25 años. Parece claro que el hueso en crecimiento es un buen candidato al tratamiento, y se ha demostrado que, al disminuir la resorción ósea, se produce aumento de hueso trabecular y cortical, cuyo crecimiento y modelado continuo da como resultado un importante aumento de la masa ósea.

El uso de bifosfonatos se traduce en el aspecto radiológico del hueso con las denominadas líneas cebra (Fig. 2): su causa parece ser la interrupción de la actividad osteoclástica, que se traduce radiológicamente en una línea paralela al cartílago de crecimiento.

Sin embargo, hay una cuestión importante que hay que tener en cuenta: se ha demostrado que los bifosfonatos son retenidos en el esqueleto, con evidencia de excreción renal incluso ocho años después del cese del tratamiento⁽¹³⁾. Se desconoce si persiste actividad del bisfosfonato liberado, pero podría explicar la estabilización de la DMO y las ta-



Figura 2. Líneas cebra. Efecto del pamidronato en un paciente con osteogenia imperfecta tratado con zoledronato.

sas de fracturas después de la interrupción del tratamiento⁽¹⁴⁾. Así, los adolescentes con osteogenia imperfecta que alcanzaron una talla adulta mantienen la masa ósea en columna vertebral durante dos años después de suspender el tratamiento con pamidronato. Sin embargo, en los pacientes más jóvenes, la puntuación z de la masa ósea disminuyó al suspender los bifosfonatos, de manera que el tejido óseo metafisario añadido por el crecimiento longitudinal tras la interrupción del tratamiento tiene una densidad inferior a la del tejido creado durante el tratamiento. Este hecho puede producir zonas de fragilidad ósea localizada tras su interrupción y, eventualmente, ser causa de fracturas. Este hecho debe de tenerse en cuenta para valorar el momento óptimo de inicio y finalización del tratamiento.

Además, los hallazgos sugieren la necesidad de tener precaución en la selección de niñas y mujeres jóvenes para el tratamiento con bifosfonatos, ya que sólo hay escasa información sobre la seguridad de los fármacos durante el embarazo.

Con estas premisas, se han establecido unas guías de tratamiento^(11,12) para pacientes pediátricos con osteoporosis.

Pacientes con fragilidad ósea demostrada clínicamente

1. Fase inicial: el primer paso es asegurar los factores que pueden estar implicados en una mala salud ósea:

- Ingesta de calcio y optimización del estado nutricional del paciente.
 - Control de niveles de vitamina D y tratar el déficit si existe.
 - Ejercicio físico. Fisioterapia si procede (osteoporosis secundaria).
2. Valorar el grado de fragilidad ósea: tasa de fracturas, medida de DMO (DXA, absorción de rayos X de energía dual); valorar la presencia de dolor óseo; y tratamientos recibidos.

El tratamiento se divide en dos grandes grupos.

Osteoporosis primaria

Osteoporosis primaria (osteogenia imperfecta OI):

Las guías recomiendan el tratamiento en los pacientes que cumplen criterios de fragilidad ósea: osteogenia de tipo III, niños con dos o más fracturas de huesos largos por año o niños con fracturas vertebrales por compresión. Generalmente, a partir de los 2 años de edad ([Tabla 1](#)).

Se indicaría una revisión anual, con DMO y valoración clínica.

Se valora la presencia de dolor óseo, historia de fracturas, crecimiento, momento puberal y la puntuación ajustada a la altura en la DMO. En función de los resultados, se podría ajustar el tratamiento: en general, si la DMO se encuentra por encima de 0 desviaciones estándar, se podría reducir la dosis a

la mitad (dosis de mantenimiento). No se recomienda retirar el tratamiento hasta finalizar el crecimiento, aunque es un punto controvertido en la bibliografía, dada la posibilidad de caída de la DMO tras la suspensión.

Tras alcanzar una talla adulta se retira el tratamiento, aunque podría reevaluarse cuando la DMO comienza a disminuir.

Osteoporosis juvenil idiopática

Se puede considerar el uso de bifosfonatos en formas graves. Esta entidad, rara y de etiología desconocida, afecta a jóvenes y puede resultar incapacitante por el dolor asociado, la presencia de fracturas de huesos largos y el colapso de cuerpos vertebrales, que pueden causar incapacidad y deformidad importantes.

Un estudio de casos y controles⁽¹⁵⁾ realizado en 11 pacientes (cinco de ellos tratados con pamidronato) mostró que en esta entidad es poco probable la recuperación espontánea de la DMO. El tratamiento con pamidronato parece asociarse a una recuperación más precoz y a una reducción de la tasa de fracturas y de discapacidad permanente. No se describieron efectos secundarios graves.

La pauta sería similar a la descrita en la osteogenia imperfecta ([Tabla 1](#)).

Osteoporosis secundaria

Se ha asociado a múltiples entidades en la infancia ([Tabla 2](#)).

Tabla 1. Pauta de tratamiento con bifosfonatos.

Niños < 2-3 años	Dosis	Intervalos
Pamidronato	Nacimiento-2 años: 0,025 mg/kg/día 1 0,5 mg/kg días 2 y 3	Osteogenia imperfecta grave: Cada 2 meses
Zoledronato	Nacimiento-2 años: 0,025-0,05 mg/kg/día 1 dosis	Cada 3 meses
Niños > 2-3 años	Dosis	Intervalos
Pamidronato	Dosis total: 9 mg/kg/año Máximo: 60 mg/dosis 1 mg/kg/día durante tres días	Cada 4 meses
Zoledronato	Dosis total: 0,1 mg/kg/año Máximo: 5 mg/año 0,05 mg/kg en un día	Cada 6 meses
Dosis de mantenimiento	Dosis	Intervalos
Pamidronato	Dosis total: 3 mg/kg/año 0,5 mg/kg/dosis durante tres días	Cada 6 meses
Zoledronato	Dosis única de 0,025 mg/kg/año	Cada 12 meses

Generalmente en la primera dosis se utiliza la mitad de la dosis.

Tabla 2. Causas de osteoporosis secundaria⁽¹²⁾.

Enfermedad ósea secundaria a otros procesos	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad inflamatoria crónica: enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino corto artritis juvenil idiopática, lupus, enfermedad mixta tejido conectivo Enfermedad celiaca Enfermedad renal: glomerulonefritis, síndrome nefrótico Fibrosis quística
Inmovilización crónica	<ul style="list-style-type: none"> Parálisis cerebral infantil Enfermedades neuromusculares: enfermedad de Duchenne Epidermolisis bullosa
Alteraciones endocrinas	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Turner Anorexia nerviosa, en particular, en situación de amenorrea Diabetes de tipo 1 Hipopituitarismo/hipogonadismo Hipercortisolismo Hipertiroidismo de larga evolución Hiperparatiroidismo
Cáncer y sus terapias con efectos en la salud ósea	<ul style="list-style-type: none"> Leucemia, quimioterapia Trasplante de médula ósea
Enfermedades hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> Talasemia Anemia de células falciformes
Enfermedades genéticas	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad Ehlers-Danlos Enfermedad de Marfan Galactosemia
Medicaciones	<ul style="list-style-type: none"> Glucocorticoides Fármacos antiepilepticos Anticoagulantes Metotrexato Inhibidores de la bomba protones Antirretrovirales
Estilo de vida	<ul style="list-style-type: none"> Limitación a la exposición solar Déficit nutricional: calcio y vitamina D

En los últimos años ha crecido el interés por preservar la salud ósea de los niños, dadas las implicaciones que podría tener en la vida adulta, y su presencia se ha asociado a secuelas graves y disminución de la calidad de vida en el adulto, e, incluso, a disminución de la esperanza de vida en algunas entidades.

Las guías recomiendan considerar el uso de bifosfonatos en pacientes con fragilidad ósea demostrada.

Antes del inicio de esta terapia, y teniendo en cuenta la población de riesgo (Tabla 2), se deben optimizar otros factores relacionados con la salud ósea: ingesta de calcio, exposición solar, normalización de los niveles de vitamina D, fisioterapia para prevenir la patología ósea por inmovilización, disminución o suspensión de fármacos osteotóxicos (en particular, fármacos antiepilepticos y glucocorticoides), en la medida de lo posible, y tratamiento de la deficiencia de hormonas sexuales si procede en caso de hipogonadismo o pubertad retrasada.

Tras la evaluación inicial de la fragilidad ósea, son varias las entidades en las que se ha utilizado el

tratamiento con bifosfonatos, aunque no contamos en la mayoría de las entidades con estudios bien diseñados en los que basar la indicación de tratamiento. Como en el caso de la osteoporosis primaria, el uso de bifosfonatos debe seguir las directrices *off label*.

Las pautas de tratamiento son similares a las de la osteoporosis primaria (Tabla 1).

El paradigma de la osteoporosis secundaria⁽¹⁶⁾ y en la que hay más experiencia es la parálisis cerebral infantil. El tratamiento con pamidronato parece reducir la tasa de fracturas y tener un efecto protector mantenido durante varios años tras su suspensión.

En general, el tratamiento profiláctico (es decir, el tratamiento de una puntuación *z* de densidad ósea baja en ausencia de fractura) no se recomienda. Sin embargo, podría ser una excepción el caso de los pacientes con parálisis cerebral infantil. La baja DMO es un problema grave en esta patología. En alguna serie de pacientes⁽¹⁷⁾ se recogen puntuaciones *z* medias que van desde -3,4 en el fémur distal hasta -0,8 en la columna lumbar, una prevalencia

de puntuaciones z de la DMO por debajo de -2 desviaciones estándar del 77% (IC del 95%: 65,0-87,1%), y una incidencia anual de fracturas del 4%. Por otro lado, estudios epidemiológicos realizados en algunos países europeos⁽¹⁸⁾ muestran que el sexo masculino, la epilepsia y la medicación anticonvulsiva se asociaron con tasas de fractura más altas, en particular en las extremidades inferiores, en los niños no ambulatorios con parálisis cerebral.

Otros estudios⁽¹⁹⁾ recogen evidencia 'probable' de que los bifosfonatos, la evidencia 'posible' de que la vitamina D/calcio y la evidencia 'insuficiente' de que la fisioterapia con ejercicios de fuerza y resistencia son intervenciones eficaces para mejorar la DMO baja en niños con parálisis cerebral. Por tanto, se podría recomendar el uso un año, con reevaluación de la DMO, y mantener más allá de dos años sólo si hay fracturas o dolor de huesos. Sin embargo, ésta es un área que necesita mayor investigación.

Las evidencias en la osteoporosis no relacionada con la parálisis cerebral son limitadas, ya que existen pocos estudios aleatorizados y con pocos pacientes.

Se han publicado estudios en artritis juvenil idiopática, trasplante renal, tratamiento crónico con glucocorticoides, enfermedad de Crohn y otras enfermedades inflamatorias.

Todos los estudios, aunque con pocos casos y escaso seguimiento a largo plazo, apoyan el efecto positivo del tratamiento sobre la mejoría en la DMO. En algunos de estos estudios se han utilizado bifosfonatos orales, dada la mayor experiencia de su uso en la población adulta. Posiblemente se necesiten más estudios para poder recomendar esta práctica en casos individualizados, y siempre teniendo en cuenta el factor riesgo/beneficio y la ausencia de estudios de sus efectos a largo plazo.

En cuanto al uso de bifosfonatos en pacientes con distrofia muscular de Duchenne⁽²⁰⁾, paradigma de patología muscular con inmovilización y tratamiento a largo plazo con corticoesteroides, los estudios demuestran una mejora de la DMO y reducción del dolor. En una revisión reciente, las guías de atención a estos pacientes respaldan valorar la inducción puberal en niños a los 12-14 años y el inicio de una terapia con bifosfonatos idealmente intravenosa, en lugar de oral, ante el primer signo de fractura vertebral o después de una fractura de un único hueso largo.

Retirada del tratamiento

Es controvertido decidir la retirada de la medicación, y se plantearía en estas situaciones⁽¹¹⁾:

- Ausencia de nuevas fracturas vertebrales en las imágenes anuales de la columna.
- Remodelación de cuerpos vertebrales previamente fracturados.
- Ausencia de dolor de espalda.
- Ausencia de nuevas fracturas de huesos largos.
- Restauración de la movilidad normal (según corresponda a la enfermedad subyacente).
- Normalización de las trayectorias de puntuación z de la DMO para edad, sexo y altura.

Uso de bifosfonatos en condiciones distintas a fragilidad esquelética

Se han probado los bifosfonatos en otras entidades sin fragilidad ósea:

- Displasia fibrosa: es una enfermedad ósea rara, pero potencialmente grave, que suele cursar con fracturas, deformidades y dolor óseo. Posiblemente, y a falta de un grupo de control, los resultados de algunas series de pacientes⁽²¹⁾ sugieren que el pamidronato intravenoso mejora el aspecto radiológico de las lesiones, disminuye el recambio óseo y puede disminuir la intensidad del dolor. Sin embargo, otros estudios no han demostrado efectos beneficiosos en la displasia fibrosa poliostótica en niños con síndrome de McCune-Albright.
- Necrosis avascular: los estudios publicados⁽²²⁾ incluyen pocos pacientes, tiempos de tratamiento y seguimiento variables, por lo que no se puede concluir el papel de los bifosfonatos en la prevención o desaceleración de la progresión de osteonecrosis secundaria a leucemia linfoblástica aguda. Sin embargo, puede proporcionar alivio del dolor relevante.
- Quistes óseos, tumores óseos y metástasis esqueléticas: en los quistes óseos aneurismáticos⁽²³⁾ se consideraba su uso en lesiones grandes o de rápida expansión, si no son factibles otras terapias, aunque actualmente⁽³⁸⁾ la embolización arterial selectiva o la radiación, así como la terapia con denosumab, se utilizan ampliamente para los quistes arteriales en ubicaciones anatómicas donde la cirugía aumentaría significativamente la morbilidad.
- La terapia con bifosfonatos se utiliza en adultos en enfermedad metastásica ósea para reducir el dolor y otros problemas esqueléticos, pero no hay datos en niños.

- Osteomielitis multifocal: en los pacientes con afectación de la columna vertebral, las lesiones pueden causar deformidades por compresión con una gama de gravedad que va desde un acuñamiento anterior mínimo hasta una pérdida de altura circunferencial, conocida como vértebra plana. En una cohorte de 170 pacientes⁽²⁴⁾ con esta entidad, con nivel de evidencia II, retrospectivo, los bifosfonatos han tenido éxito en la prevención de la progresión de la pérdida de altura del cuerpo vertebral.
- Calcificación arterial generalizada de la infancia: es un trastorno genético poco común que afecta el sistema circulatorio, además de a otros sistemas del cuerpo. Puede aparecer en edad neonatal. La tasa de supervivencia de los pacientes con calcificación arterial generalizada de la infancia a los que se les administran bifosfonatos es del 65%, que es mucho más alta que la tasa de supervivencia del 31% de los pacientes con calcificación arterial generalizada de la infancia a los que no se les administran⁽²⁵⁾.
- Hipercalcemia: en situaciones de hipercalcemia grave, cuando las medidas conservadoras fracasan (hiperhidratación y restricción dietética), se pueden usar bifosfonatos en dosis bajas (pamidronato a 0,25 mg/kg o zoledronato a 0,0125 mg/kg). Generalmente se administra una dosis, aunque en casos refractarios se podría repetir la dosis a las 48 horas. Es imprescindible la monitorización estrecha de la calcemia y la fosfatemia.

Efectos secundarios

1. Hipocalcemia/hipofosfatemia: antes de la administración del tratamiento tenemos que estar seguros de que nuestro paciente está preparado para recibirla, para minimizar las posibilidades de hipocalcemia e hipofosfatemia, sobre todo antes de la primera administración.

La preparación del paciente antes de la infusión es la siguiente:

- Asegurar la ingesta dietética y/o suplementada de manera adecuada de calcio y vitamina D.
- Analítica de sangre: comprobar la eufosfatemia y la eucalcemia, la suficiencia de 25-hidroxivitamina D (nivel sérico de al menos 50 nmol/L o 20 ng/mL) y la función renal adecuada.
- Comprobar la normalidad de la función renal: el ácido zoledrónico intravenoso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal aguda,

y se requieren ajustes de dosis en la terapia intravenosa para pacientes con tasas de filtración glomerular estimadas menores a 60 mL/min/1,73 m².

Al finalizar la infusión del tratamiento, es mandatorio realizar un control analítico, comprobando de nuevo la normalidad del calcio y el fósforo séricos, ya que la hipocalcemia es uno de los efectos secundarios más frecuentes.

2. Cuadro pseudogripal: se caracteriza por fiebre, náuseas y malestar general. Es autolimitado y responde al paracetamol o a los antiinflamatorios no esteroideos⁽²⁶⁾. Este efecto es más frecuente en la primera administración, por lo que se recomienda usar la mitad de la dosis.
3. Esofagitis: se describe comúnmente en caso de administrar bifosfonatos orales. Para reducir este riesgo, el niño debe mantenerse en posición erguida durante al menos 30 minutos después de la administración.
4. Retardo de la formación de callo de fractura: en pacientes sometidos a osteotomías, con clavos intramedulares o con fracturas recientes, no se recomienda administrar bifosfonatos hasta que se haya producido la curación del proceso⁽²⁷⁾.
5. Otros efectos secundarios más graves: aparecen en un pequeño porcentaje de pacientes: uveítis, diarrea, vómitos y distrés respiratorio⁽²⁸⁾.

Conclusiones

En España podemos usar bifosfonatos endovenosos (pamidronato y zoledronato) en situaciones de fragilidad ósea demostrada siguiendo las directrices de uso *off label*.

Parecen haber demostrado una mejoría de la DMO y una menor *ratio* de fracturas en estos pacientes en las dosis indicadas en las guías clínicas.

A corto plazo, el tratamiento se tolera bien.

Necesitaríamos acumular experiencia y contar con series de pacientes más amplias que permitan establecer pautas e indicaciones claras de tratamiento para preservar la salud ósea de nuestros niños.

Bibliografía

1. Watts NB, Chesnut CH, Genant HK, Harris ST, Jackson RD, Angelo A. et al. History of etidronate. Bone 2020; 134: 115222.

2. Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969; 165(3899): 1262-4.
3. Bassett CAL, Donath A, Macagno F, Preisig R, Fleisch H, Francis MD. Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet* 1969; 2: 845.
4. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
5. Brumsen C, Hamdy NA, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 266-83.
6. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-52.
7. Michigami T, Ozono K. Roles of phosphate in skeleton. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 180.
8. Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 485-91.
9. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Anton J, Arundel P, Burren CP, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1424-32.
10. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 pediatric official positions. *J Clin Densitom* 2014; 17: 275-80.
11. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, et al; APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2018; 54: 223-33.
12. Ward LM. A practical guide to the diagnosis and management of osteoporosis in childhood and adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 14: 1266986.
13. Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007; 356: 1075-6.
14. Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Glorieux FH. Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2007; 40: 821-7.
15. Baroncelli GI, Vierucci F, Bertelloni S, Erba P, Zampollo E, Giuca MR. Pamidronate treatment stimulates the onset of recovery phase reducing fracture rate and skeletal deformities in patients with idiopathic juvenile osteoporosis: comparison with untreated patients. *J Bone Miner Metab* 2013; 31: 533-43.
16. Bachrach SJ, Kecskemethy HH, Harcke HT, Hossain J. Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 837-42.
17. Mergler S, Evenhuis HM, Boot AM, De Man SA, Bindels-De Heus KG, Huijbers WA, et al. Epidemiology of low bone mineral density and fractures in children with severe cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 773-8.
18. Granild-Jensen JB, Pedersen AB, Kristiansen EB, Langdahl B, Møller-Madsen B, Søndergaard C, et al. Fracture rates in children with cerebral palsy: a Danish, nationwide register-based study. *Clin Epidemiol* 2022; 14: 1405-14.
19. Ozel S, Switzer L, Macintosh A, Fehlings D. Informing evidence-based clinical practice guidelines for children with cerebral palsy at risk of osteoporosis: an update. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58: 918-23.
20. Phung K, Crabtree N, Connolly AM, Furlong P, Hoffman EP, Jackowski SA, et al. Moving beyond the 2018 minimum international care considerations for osteoporosis management in Duchenne muscular dystrophy (DMD): meeting report from the 3rd International Muscle-Bone Interactions Meeting 7th and 14th November 2022. *J Neuromuscul Dis* 2024; 11: 233-52.
21. Chapurlat RD, Hugueny P, Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone* 2004; 35: 235-42.
22. Patel AH, Wilder JH, Lee OC, Ross AJ, Vemulapalli KC, Gladden PB, et al. A review of proximal tibia entry points for intramedullary nailing and

- validation of the lateral parapatellar approach as extra-articular. *Orthop Rev (Pavia)* 2022; 14: 31909.
23. Bakarman KA. Diagnosis and current treatment of aneurysmal bone cysts. *Cureus* 2024; 16: e53587.
 24. Rogers ND, Trizno AA, Joyce CD, Roberts JL, Soep JB, Donaldson NJ. Spine involvement and vertebral deformity in patients diagnosed with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Pediatr Orthop* 2024; 44: 561-6.
 25. Rutsch F, Böyer P, Nitschke Y, Ruf N, Lorenz-Depierieux B, Wittkampf T, et al; GACI Study Group. Hypophosphatemia, hyperphosphaturia, and bisphosphonate treatment are associated with survival beyond infancy in generalized arterial calcification of infancy. *Circ Cardiovasc Genet* 2008; 1: 133-40.
 26. Hgler W, Yap F, Little D, Ambler G, McQuade M, Cowell CT. Short-term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children. *J Pediatr* 2004; 145: 701-4.
 27. Anam EA, Rauch F, Glorieux FH, Fassier F, Hamdy R. Osteotomy healing in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 1362-8.
 28. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35: 231-4.

Management of Pseudohypoparathyroidism

Manejo del Pseudohipoparatiroidismo

Agnès Linglart¹, Diana-Alexandra Ertl¹, Arrate Pereda², Africa Manero-Azua², Giulia Del Sindaco³, Giovanna Mantovani³, Guiomar Perez De Nanclares²

¹ Paris Saclay University. AP-HP. Department of Endocrinology and Diabetology for Children. Bicêtre Paris Saclay Hospital. Le Kremlin-Bicêtre, France

² Molecular (Epi) Genetics Laboratory. Bioaraba Health Research Institute. Araba University Hospital. Vitoria-Gasteiz, Spain

³ Endocrinology Unit, Department of Clinical Sciences and Community Health. Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. University of Milan. Milan, Italy

Abstract

Pseudohypoparathyroidism (PHP), now reclassified under the umbrella term inactivating PTH/PTHrP signaling disorder (iPPSD), is a rare endocrine disorder characterized by resistance to the parathyroid hormone (PTH), leading to hypocalcemia and hyperphosphatemia despite elevated PTH levels. This condition results from genetic mutations affecting the GNAS gene, which encodes the stimulatory G protein alpha subunit (Gsa) as well as methylation alterations at the various DMRs located at GNAS locus that involve a lower expression of Gsa. The disorder manifests through a range of endocrine, skeletal, metabolic, and neurocognitive abnormalities that significantly impact patients' quality of life. This review provides a comprehensive overview of the classification, pathophysiology, diagnosis, and current management strategies for iPPSD, emphasizing the importance of a multidisciplinary approach in optimizing clinical outcomes.

Introduction

Pseudohypoparathyroidism (PHP) was first described by Albright in 1942 as a disorder affecting calcium-phosphate metabolism due to impaired

PTH signaling. It encompasses a group of rare conditions characterized by resistance to PTH, leading to biochemical imbalances such as hypocalcemia and hyperphosphatemia. Apart from these metabolic disturbances, PHP is associated with resistance to multiple hormones, skeletal abnormalities, and neurocognitive deficits. The complex nature of this condition requires careful diagnostic evaluation and long-term management strategies⁽¹⁾. The newly proposed classification of inactivating PTH/PTHrP signaling disorder (iPPSD), developed by the European EuroPHP network, provides a more precise framework for understanding the pathophysiology and clinical spectrum of these disorders. It is based on clinical, biochemical, and genetic criteria, with major and minor diagnostic features^(2,3). At least one major criterion, from PTH resistance, ectopic ossifications, or brachydactyly type E, is required for diagnosis. Additionally, minor criteria provide supporting evidence, requiring at least two minor or one major criterion. These include TSH resistance, other hormone resistance, short stature and/or obesity, cognitive or neurodevelopmental impairment, and facial dysmorphism. This classification ensures a more comprehensive and standardized diagnosis of iPPSD.

Presentation of pseudohypoparathyroidism

PHP encompasses a spectrum of phenotypic features, including Albright's hereditary osteodystrophy (AHO), which manifests as short stature, brachydactyly, round face, and ectopic ossifications. Additional endocrine resistance, particularly to TSH, is common in PHP type 1A (PHP1A or iPPSD2mat), but is less frequent in other

Correspondencia:

Agnès Linglart
Paris Saclay University. AP-HP. Department of Endocrinology and Diabetology for Children. Bicêtre Paris Saclay Hospital. Le Kremlin-Bicêtre, France
E-mail: agnes.linglart@aphp.fr

types. Biochemically, patients exhibit low serum calcium, elevated phosphate, and elevated PTH, with some individuals also displaying resistance to other hormones such as TSH, gonadotropins, and GHRH. Radiologically, the disorder is associated with skeletal abnormalities, including premature epiphyseal closure, shortening of the metacarpals (brachydactyly type E), and variable degrees of ectopic ossifications, which in severe cases may extend into connective tissues and muscles, restrict mobility and cause significant discomfort. Patients may present with intracranial calcifications, particularly in basal ganglia, resembling Fahr's syndrome with an incidence of up to 72% in some cohorts. Imaging techniques such as CT and MRI are useful in detecting these lesions, even in asymptomatic patients⁽⁴⁾. Growth and pubertal abnormalities are frequently observed, including short stature due to early epiphyseal closure with/without growth hormone (GH) deficiency. Cognitive and behavioral impairments including intellectual disability, executive dysfunction, and increased prevalence of ADHD affect a subset of patients, and require supportive interventions⁽⁵⁾. A distinctive feature of iPPSD, particularly in iPPSD2mat/PHP1A, is early-onset obesity that often develops during infancy. Studies suggest that this obesity results from reduced resting energy expenditure (REE) rather than increased caloric intake, differentiating it from common obesity. Dysfunction in hypothalamic melanocortin signaling has been implicated in the impaired regulation of energy homeostasis⁽⁶⁾.

The variable expressivity and phenotypic overlap among PHP subtypes necessitate genetic and epigenetic analysis for accurate diagnosis and classification.

Diagnosis

The diagnosis of iPPSD relies on a combination of clinical, biochemical, and genetic findings. Key diagnostic criteria include the evaluation of biochemical markers that may show serum calcium, elevated phosphate, and high PTH levels, with normal vitamin D, and of radiographic features showing evidence of brachydactyly and ectopic ossifications. Genetic diagnosis of iPPSD is essential for accurate classification, management, and genetic counseling. Early diagnosis has been demonstrated to be crucial for preventing complications and undertaking appropriate treatment⁽¹⁾. iPPSD disorders primarily result from molecular defects affecting the *GNAS* gene, which encodes the alpha subunit of the stimulatory G protein (G_sa) involved in PTH signal transduction. Maternal iPPSD2 (or PHP1A) is caused by maternally inherited inactivating variants in the *GNAS* gene, whereas paternal inheritance is associated with pseudopseudohypoparathyroidism (PPHP) or

progressive osseous heteroplasia (POH) or paternal iPPSD2. Meanwhile, iPPSD3 (or PHP1B) is associated with epigenetic alterations at the *GNAS* locus, leading to defective imprinting and methylation changes, and particularly loss of methylation in the A/B differentially methylated region (DMR, *GNAS* A/B:TSS-DMR). Molecular testing should therefore include sequencing of the *GNAS* gene, methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA) to detect epigenetic changes, and SNP array analysis to identify uniparental disomy (UPD) when this is suspected. Other genes implicated in iPPSD include *PRKAR1A*, *PDE4D*, and *PDE3A*, which have been described in overlapping phenotypes such as acrodysostosis. Given the phenotypic overlap between different iPPSD subtypes, integrating genetic, epigenetic, and biochemical testing is crucial for establishing an accurate diagnosis and guiding appropriate management^(2,7).

Management

The management of hormone resistance in iPPSD primarily involves targeted hormonal substitution to correct metabolic imbalances and prevent complications. Treatment of PTH resistance typically consists of active vitamin D analogs such as calcitriol or alfacalcidol, combined with calcium supplementation to maintain serum calcium within the normal range while minimizing hypercalcioria and nephrocalcinosis. Recent guidelines emphasize that serum calcium should be maintained at the upper-normal limit to mitigate excessive PTH secretion and prevent tertiary hyperparathyroidism^(8,9). TSH resistance, frequently observed in iPPSD2mat/ PHP1A and some iPPSD3/ PHP1B, manifests as elevated TSH with normal or slightly reduced free T4 levels. Although many patients exhibit mild resistance, some require levothyroxine supplementation to maintain euthyroidism and support normal growth and neurodevelopment. Levothyroxine dosing in iPPSD is often higher than in primary hypothyroidism due to partial TSH insensitivity, and treatment should be tailored based on free T4 rather than TSH levels alone⁽⁸⁾. Regular biochemical monitoring, including serum calcium, phosphate, PTH, urinary calcium excretion, and thyroid function tests, is essential for optimizing therapy and preventing long-term complications. Growth hormone (GH) therapy has been shown to significantly improve growth velocity and final adult height in patients with iPPSD2/PHP1A presenting GH deficiency or short stature. A multicenter study demonstrated that recombinant human GH (rhGH) therapy led to a height gain of 0.7 SDS after one year and 1.5 SDS after three years, with a final adult height improvement of 1.9 SDS compared to untreated individuals. Importantly,

rhGH therapy did not significantly alter BMI, suggesting that weight management should be addressed separately⁽¹⁰⁾. Given these benefits, screening for GH deficiency in iPPSD2/PHP1A should be routine, and treatment should be considered at an early stage to optimize growth outcomes. Management of obesity is complex. A structured low-calorie diet focusing on nutrient-dense foods is recommended. Physical activity programs should be tailored to individual abilities, emphasizing metabolic benefits rather than rapid weight loss. Pharmacological interventions may be considered, such as metformin which has shown promise in improving insulin sensitivity and mitigating weight gain in some individuals⁽¹¹⁻¹³⁾. In severe cases of morbid obesity unresponsive to medical interventions, bariatric surgery, such as a Roux-en-Y gastric bypass, may be considered, though long-term metabolic risks warrant careful evaluation. Emerging treatments targeting hypothalamic MC4R signaling are under investigation.

The biggest challenge in managing iPPSD is the treatment of ossifications. Except for the very limited and painful ossifications, surgery should be avoided. So far, there is no efficient treatment to reduce the ectopic ossification process. Sodium thiosulfate is currently under evaluation in clinical trials.

A multidisciplinary approach involving endocrinologists, nephrologists, and dietitians is crucial for comprehensive management and individualized treatment adjustments.

Futures directions

Advances in molecular medicine hold promise for targeted therapies that address the underlying genetic and epigenetic defects in iPPSD. Gene therapy and novel pharmacological interventions are being explored to improve treatment efficacy. Continued research and patient registries will be instrumental in refining clinical guidelines and therapeutic strategies.

Conclusion

The reclassification of PHP as iPPSD provides a more comprehensive and clinically relevant framework for diagnosis and treatment. Early recognition, precise diagnosis, and a tailored therapeutic approach are essential for optimizing patient outcomes. The integration of a multidisciplinary care model enhances disease management, and improves quality of life for affected individuals. Ongoing research will pave the way for innovative treatments

which may offer more effective and personalized care for patients with iPPSD.

References

1. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:476–500. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0042-0>.
2. Pereda A, Elli FM, Thiele S, de Sanctis L, Rothenbuhler A, Hanna P, et al. Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders (iPPSDs): evaluation of the new classification in a multicenter large series of 544 molecularly characterized patients. *Eur J Endocrinol* 2021;184:311–20. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0625>.
3. Thiele S, Mantovani G, Barlier A, Boldrin V, Bordini 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:P1–17. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0107>.
4. Araki Y, Furukawa T, Tsuda K, Yamamoto T, Tsukaguchi I. High field MR imaging of the brain in pseudohypoparathyroidism. *Neuroradiology* 1990;32:325–7.
5. Perez KM, Lee EB, Kahanda S, Duis J, Reyes M, Jüppner H, et al. Cognitive and behavioral phenotype of children with pseudohypoparathyroidism type 1A. *Am J Med Genet A* 2018;176:283–9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38534>.
6. Hanna P, Grybek V, Perez de Nanclares G, Tran LC, de Sanctis L, Elli F, et al. Genetic and Epigenetic Defects at the GNAS Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity. *J Bone Miner Res* 2018;33:1480–8. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3450>.
7. Pereda A, Garin I, Spanish Network for Imprinting Disorders, Perez de Nanclares G. What to consider when pseudohypoparathyroidism is ruled out: iPPSD and differential diagnosis. *BMC Med Genet* 2018;19:32. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0530-z>.
8. Antoun J, Williamson D, Hubler M, Shoemaker AH. Calcitriol and Levothyroxine Dosing for Patients With Pseudohypoparathyroidism. *J Endocr Soc* 2021;5:bvab161. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab161>.

9. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Ahmed SF, et al. Recommendations for Diagnosis and Treatment of Pseudohypoparathyroidism and Related Disorders: An Updated Practical Tool for Physicians and Patients. *Horm Res Paediatr* 2020;93:182–96. <https://doi.org/10.1159/000508985>.
10. Ertl D-A, de Nanclares GP, Jüppner H, Hanna P, Pagnano A, Pereda A, et al. Recombinant growth hormone improves growth and adult height in patients with maternal inactivating GNAS mutations. *Eur J Endocrinol* 2023;189:123–31. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad085>.
11. Muniyappa R, Warren MA, Zhao X, Aney SC, Courville AB, Chen KY, et al. Reduced insulin sensitivity in adults with pseudohypoparathyroidism type 1a. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1796-1801. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1594>.
12. Miñones-Suarez L, Pérez de Nanclares G, Marín-Del Barrio S, Alcázar Villar MJ, de Sotto-Esteban D, Mogas E, et al. Nutrition recommendations for patients with pseudohypoparathyroidism. An *Endocrinol (Engl Ed)* 2023;99:129–35. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2023.05.007>.
13. Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Pediatr* 2019;31:537–49. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000783>.

Management of Refractory Hypoparathyroidism to conventional treatment

Manejo del hipoparatiroidismo refractario al tratamiento convencional

Evelien Gevers

Consultant Paediatrician in Endocrinology and Diabetes and Honorary Reader in Paediatric Endocrinology and Diabetes; Dept of Paediatric Endocrinology. Barts Health Trust - Royal London Hospital. London, UK; Centre for Endocrinology. William Harvey Research Institute. Barts and The London Medical School. Queen Mary University of London, UK

Hypoparathyroidism is characterized by insufficient secretion of parathyroid hormone (PTH) leading to hypocalcemia, and is diagnosed on biochemical grounds. Low calcium concentrations with concurrent inappropriately low serum PTH concentration are the hallmarks of the disease. There may also be hyperphosphataemia and hypercalciuria.

Hypoparathyroidism in children can have many different etiologies. In adults, hypoparathyroidism is most commonly related to surgery for thyroidectomy, but in children most causes of hypoparathyroidism are related to underlying genetic or immune abnormalities. The hypoparathyroidism can be isolated, as in familial isolated hypoparathyroidism due to GCM2 or PTH gene variants, or autosomal dominant hypocalcaemia (ADH), or part of a syndrome such as DiGeorge Syndrome, CHARGE syndrome, Sanjad-Sankati syndrome, or genetic immune disorders such as APACED syndrome.

ADH1 is caused by Calcium Sensing Receptor (*CaSR*) gain-of-function (GoF) variants, leading to hypoparathyroidism, hypocalcaemia, seizures, hyperphosphatemia, hypomagnesaemia and

severe hypercalciuria, and can lead to isolated hypoparathyroidism. It may have additional features, such as Bartter syndrome.

Many children with hypoparathyroidism present with seizures due to hypocalcaemia.

Conventional treatment of hypoparathyroidism is with Alphacalcidol and Calcium, while ensuring vitamin D concentrations are normal using Cholecalciferol supplementation. This treatment is usually sufficient to stop seizures and normalize hypocalcaemia, but predisposes to hypercalciuria, resulting in nephrocalcinosis and renal impairment. However, this treatment may not be sufficient to stop seizures or symptoms of hypocalcaemia in children with severe hypoparathyroidism.

Treatment with PTH is more physiological, and can improve treatment outcomes. PTH 1-34 has a short half-life, whereas PTH 1-84 has a longer half-life. PTH 1-34 is licenced for the treatment of osteoporosis in adults. Treatment of severe hypoparathyroidism with multiple daily injections of PTH may be effective, but can still lead to inadequate control of symptoms due to its short half-life. PTH 1-84 required less frequent injections, but has been withdrawn from the market.

Continuous subcutaneous infusion of PTH (CSPI) is an option for treatment of severe hypoparathyroidism, and is delivered using insulin pumps. It has been used successfully for severe forms of hypoparathyroidism, but mostly for short periods of time. I will discuss how long-term treatment in a small cohort of patients with ADH1. CSPI by insulin pump effectively increases serum calcium concentrations and reduces seizures, hospital

Correspondencia:

Evelien Gevers

Consultant and Honorary Reader in Paediatric Endocrinology and Diabetes; Barts Health Trust - Royal London Hospital / Centre for Endocrinology, Queen Mary University of London
Mobile: 07906985674

E-mail: evelien.gevers@nhs.net

Secretary endocrinology: Farshana Hussain 02073777000 ext 40418, farshana.hussain@nhs.net

Secretary diabetes: Maggie Murphy, 02073777000, ext 46950, margareth.murphy11@nhs.net

admissions and calcium excretion (mean CSPI duration=3.2±0.6 years), and I will present longer-term data on the safety and efficacy of CSPI in this cohort.

Other treatments, in the form of long acting PTH or inhibition of CaSR activity in ADH1, are potential effective alternatives for refractory or severe hypoparathyroidism. I will discuss new long-acting forms of PTH, their mode of action and the results of recent trials. I will also discuss Encalret, which inhibits CaSR activity, its mode of action and efficacy in ADH.

References

1. Sun M, Wu X, Yu Y, Wang L, Xie D, Zhang Z, Chen L, Lu A, Zhang G, Li F. Disorders of Calcium and Phosphorus Metabolism and the Proteomics/Metabolomics-Based Research. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Sep 10;8:576110. doi: 10.3389/fcell.2020.576110. PMID: 33015068; PMCID: PMC7511772.
2. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasieka JL, Rejnmark L, Shoback DM, Potts JT, Guyatt GH, Mannstadt M. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022 Dec;37(12):2568-2585. doi: 10.1002/jbmr.4691. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36054621.
3. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol.* 2016 Oct;57(3):R127-42. doi: 10.1530/JME-16-0124. PMID: 27647839; PMCID: PMC5064759.
4. Theman TA, Collins MT, Dempster DW, Zhou H, Reynolds JC, Brahim JS, Roschger P, Klaushofer K, Winer KK. PTH(1-34) replacement therapy in a child with hypoparathyroidism caused by a sporadic calcium receptor mutation. *J Bone Miner Res.* 2009 May;24(5):964-73. doi: 10.1359/jbmr.081233. PMID: 19063686; PMCID: PMC2672210.
5. Gosmanova EO, Chen K, Rejnmark L, Mu F, Swallow E, Briggs A, Ayodele O, Sherry N, Ketteler M. Risk of Chronic Kidney Disease and Estimated Glomerular Filtration Rate Decline in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther.* 2021 Apr;38(4):1876-1888. doi: 10.1007/s12325-021-01658-1. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33687651; PMCID: PMC8004481.
6. Ketteler M, Chen K, Gosmanova EO, Signorovitch J, Mu F, Young JA, Sherry N, Rejnmark L. Risk of Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther.* 2021 Apr;38(4):1946-1957. doi: 10.1007/s12325-021-01649-2. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33704680; PMCID: PMC8004511.
7. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz B Jr, Cutler GB Jr. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep;93(9):3389-95. doi: 10.1210/jc.2007-2552. Epub 2008 May 20. PMID: 18492754; PMCID: PMC2567852.
8. Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GB Jr. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2680-8. doi: 10.1210/jc.2009-2464. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20392870; PMCID: PMC2902068.
9. Winer KK, Kelly A, Johns A, Zhang B, Dowdy K, Kim L, Reynolds JC, Albert PS, Cutler GB Jr. Long-Term Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy in Children with Hypoparathyroidism. *J Pediatr.* 2018 Dec;203:391-399.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.08.010. PMID: 30470382; PMCID: PMC6298875.
10. Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I, Lucchini P, Silve C, Bougnères P. Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):3308-12. doi: 10.1210/jc.2011-1359. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21865375.
11. Winer KK, Fulton KA, Albert PS, Cutler GB Jr. Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. *J Pediatr.* 2014 Sep;165(3):556-63.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.060. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24948345; PMCID: PMC4174419.
12. Saraff V, Rothenbuhler A, Höglér W, Linglart A. Continuous Subcutaneous Recombinant Parathyroid Hormone (1-34) Infusion in the Management of Childhood Hypoparathyroidism Associated with Malabsorption. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(4):271-277. doi: 10.1159/000479867. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28926829.

13. Sastre A, Valentino K, Hannan FM, Lines KE, Gluck AK, Stevenson M, Ryalls M, Gorriaga RJ, Pullen D, Buck J, Sankaranarayanan S, Allgrove J, Thakker RV, Gevers EF. PTH Infusion for Seizures in Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 1. *N Engl J Med.* 2021 Jul 8;385(2):189-191. doi: 10.1056/NEJMc2034981. PMID: 34233101; PMCID: PMC7614858.
14. Khan AA, Rejnmark L, Rubin M, Schwarz P, Vokes T, Clarke B, Ahmed I, Hofbauer L, Marcocci C, Pagotto U, Palermo A, Eriksen E, Brod M, Markova D, Smith A, Pihl S, Mourya S, Karpf DB, Shu AD. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jan 1;107(1):e372-e385. doi: 10.1210/clinem/dgab577. PMID: 34347093; PMCID: PMC8684498.
15. Roberts MS, Gafni RI, Brillante B, Guthrie LC, Streit J, Gash D, Gelb J, Krusinska E, Brennan SC, Schepelmann M, Riccardi D, Bin Khayat ME, Ward DT, Nemeth EF, Rosskamp R, Collins MT. Treatment of Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 1 With the Calcilytic NPSP795 (SHP635). *J Bone Miner Res.* 2019 Sep;34(9):1609-1618. doi: 10.1002/jbmr.3747. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31063613; PMCID: PMC6744344.
16. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, Palermo A, Marcocci C, Clarke BL, Abbott LG, Hofbauer LC, Kohlmeier L, Pihl S, An X, Eng WF, Smith AR, Ukena J, Sibley CT, Shu AD, Rejnmark L. Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Bone Miner Res.* 2023 Jan;38(1):14-25. doi: 10.1002/jbmr.4726. Epub 2022 Nov 12. PMID: 36271471; PMCID: PMC10099823.
17. Clarke BL, Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, Palermo A, Abbott LG, Hofbauer LC, Kohlmeier L, Cetani F, Pihl S, An X, Smith AR, Lai B, Ukena J, Sibley CT, Shu AD, Rejnmark L. Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 Mar 17;110(4):951-960. doi: 10.1210/clinem/dgae693. PMID: 39376010.
18. Rejnmark L, Gosmanova EO, Khan AA, Makita N, Imanishi Y, Takeuchi Y, Sprague S, Shoback DM, Kohlmeier L, Rubin MR, Palermo A, Schwarz P, Gagnon C, Tsourdi E, Zhao C, Makara MA, Ominsky MS, Lai B, Ukena J, Sibley CT, Shu AD. Palopeptiderparatide Treatment Improves Renal Function in Adults with Chronic Hypoparathyroidism: 1-Year Results from the Phase 3 PaTHway Trial. *Adv Ther.* 2024 Jun;41(6):2500-2518. doi: 10.1007/s12325-024-02843-8. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38691316; PMCID: PMC11133178.
19. Takacs I, Mezosi E, Soto A, Kamenický P, Figueires L, Galvez Moreno MA, Lemoine S, Borson-Chazot F, Capel I, Ouldridge T, Lucas N, Allas S, Sumeray M, Ovize M, Mannstadt M. An Open-label Phase 2 Study of Eneboparatide, a Novel PTH Receptor 1 Agonist, in Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Aug 13;109(9):2199-2209. doi: 10.1210/clinem/dgae121. PMID: 38449442.
20. Gafni RI, Hartley IR, Roszko KL, Nemeth EF, Pozo KA, Lombardi E, Sridhar AV, Roberts MS, Fox JC, Collins MT. Efficacy and Safety of Encalieret in Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 1. *N Engl J Med.* 2023 Sep 28;389(13):1245-1247. doi: 10.1056/NEJMc2302708. PMID: 37754292; PMCID: PMC10616810.

Casos clínicos de hipocalcemia

Clinical cases of hypocalcemia

Isabel Leiva Gea

Unidad de Endocrinología Pediátrica. HMI Regional de Málaga

Casos clínicos 1 y 2

Caso clínico 1

Niña de 4 años de raza africana, nacida en España, de origen senegalés.

Motivo de consulta: derivada por su pediatra de atención primaria por sospecha de displasia ósea.

Antecedentes de interés:

- Gestación no controlada. Bajo peso para su edad gestacional.
- Control en atención primaria hasta el año de vida.
- Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses, posterior dieta a base de legumbres con rechazo de productos lácteos.

Clínica:

- Dolor óseo. Alteraciones en los huesos de la muñeca.
- Inicio de la deambulación a la edad de 4 años.

Exploración:

- Talla en -5,89 SDS.
- *Genu valgum* grave (Fig. 1).
- Protrusión de las mesetas tibiales internas (Fig. 2).
- Hiperlordosis marcada.
- Pies plantígrados.
- Inclinación radial de ambas muñecas.
- Frente prominente.

Correspondencia:

Isabel Leiva Gea

Unidad de Endocrinología Pediátrica. HMI Regional de Málaga

E-mail: isabeleivag@gmail.com



Figura 1. Caso 1.

Exámenes complementarios (Fig. 3).

Caso clínico 2

Niña de 2 años y 8/12 meses de raza africana. Nacida en España. En seguimiento desde el nacimiento en atención primaria hasta la actualidad.

Motivo de consulta: sospecha de raquitismo.



Figura 2. Caso 1.



Figura 4. Caso 2.

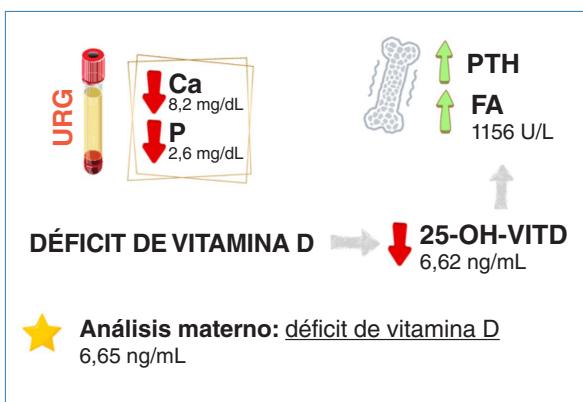


Figura 3. Exámenes complementarios del caso 1. 25-OH-VITD: 25-hidroxivitamina D; FA: fosfatasa alcalina; PTH: parathormona.

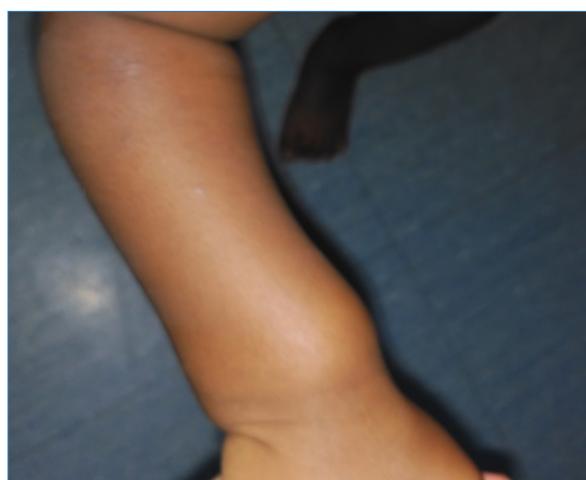


Figura 5. Caso 2.



Figura 6. Caso 2.

Antecedentes:

- Gestación controlada en nuestro medio.
- Lactancia materna exclusiva hasta los 18 meses de edad.

Clínica:

- Inicio de la deambulación a los 2 años.
- Marcha inestable y tambaleante.

Exploración:

- Talla en -1,97 SDS.
- *Genu varum* grave (Fig. 4).
- Hiperlordosis compensadora.
- Ensanchamiento epifisario distal del cúbito y el radio (Fig. 5 y Fig. 6).
- Marcha anadeante.
- Frente prominente.

Comentarios de utilidad en la resolución diagnóstica de los casos 1 y 2 (Tabla 1)

Diagnóstico: raquitismo carencial.

El diagnóstico de raquitismo carencial lo obtenemos de la deficiencia detectada en la 25-hidroxivitamina D₃ (calcidiol) (Fig. 7).

Los niveles de calcio a menudo los encontramos normales por el efecto de la parathormona (PTH) compensadora.

El aumento en la secreción de PTH inducido por la hipocalcemia estimula la producción de 1,25-dihidroxivitamina D. Así, en individuos con deficiencia de vitamina D, la 25(OH)D es baja, mientras que la

Tabla 1. Características diferenciales de los exámenes complementarios de los casos 1 y 2.

	Caso 1	Caso 2
Raza	Africana	Africana
Embarazo	No controlado	Controlado
Peso neonatal	BPEG	PAEG
Alimentación	Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses Alimentación posterior a base de legumbres Rechazo de lácteos	Lactancia materna exclusiva hasta los 18 meses
Seguimiento pediátrico	Hasta el año de vida	Sí
Edad de inicio de la deambulación	4 años	2 años
Exploración	Talla baja (-5,89 SDS) <i>Genu valgum</i> Protrusión de las mesetas tibiales internas Hiperlordosis lumbar compensadora Pies plantigrados Mano zamba radial Inclinación radial de ambas muñecas Frente prominente	Talla baja (-1,98 SDS) <i>Genu varum</i> Hiperlordosis lumbar compensadora Marcha anadeante Ensanchamiento epifisario distal del cúbito y el radio Frente prominente
Bioquímica	Calcio: 8,7 mg/dL Fósforo: 3,7 mg/dL Fosfatasa alcalina: 1.156 U/L PTH: 175 pg/mL 25-hidroxivitamina D ₃ : 6,62 ng/mL	Calcio: 8,2 mg/dL Fósforo: 2,6 mg/dL Fosfatasa alcalina: 2.019 U/L PTH: 315 pg/mL 25-hidroxivitamina D ₃ : 7,24 ng/mL
Ánalisis materno	25-hidroxivitamina D ₃ : 6,65 ng/mL	25-hidroxivitamina D ₃ : 16,20 ng/mL

BPEG: bajo peso para la edad gestacional; PAEG: peso adecuado para la edad gestacional; PTH: parathormona; SDS: puntuaciones de desviación estándar.

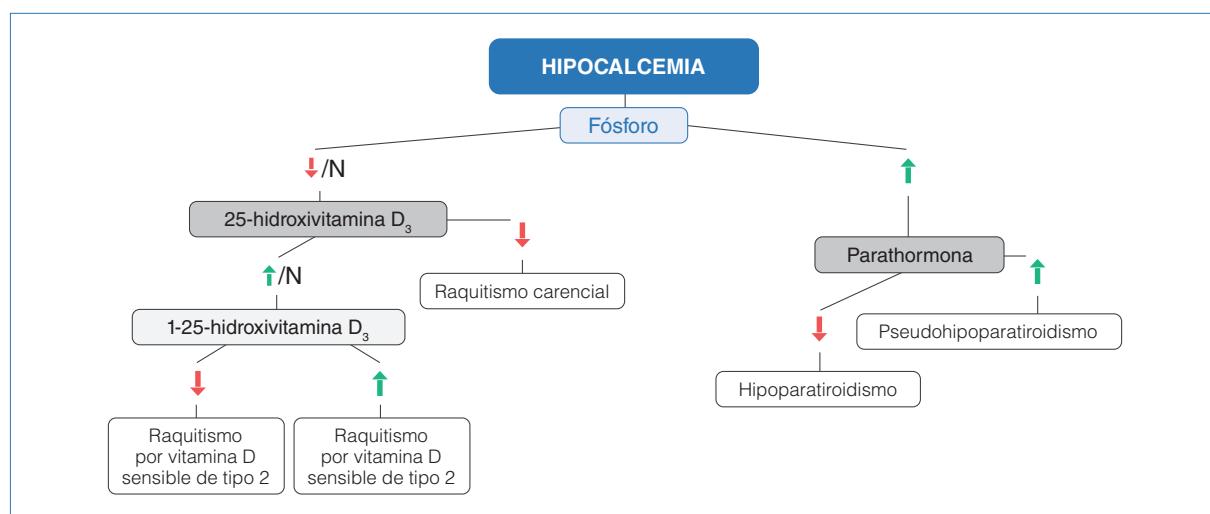


Figura 7. Esquema diagnóstico básico de la hipocalcemia.

1,25-dihidroxivitamina D es habitualmente normal o alta, pero puede disminuir posteriormente debido a la disponibilidad limitada de su sustrato 25(OH)D.

Los niveles de fósforo suelen estar disminuidos por el defecto de función de la vitamina D (absorción de calcio y fósforo intestinal), así como por el efecto fosfatúrico de la PTH (aumento compensador por el defecto de vitamina D).

El aumento de fosfatasa alcalina y PTH muestra de forma bioquímica el elevado remodelado óseo compensador.

El concepto raquitismo hace alusión a la alteración de la mineralización ósea que afecta al cartílago de crecimiento, generando una talla baja patológica.

La presencia de *genu valgum* o *varum* queda determinada por el inicio de la deambulación. La prolongación de la fase de gateo puede favorecer el *genu valgum* en lugar del *varum*. El tipo de deformidad depende de las fuerzas biomecánicas que actúan sobre las extremidades inferiores en el momento en que se desarrolla la debilidad estructural.

El dolor óseo es frecuente.

Los factores de riesgo más destacados son raza africana, lactancia materna prolongada, alimentación pobre en productos lácteos y baja exposición solar. Pero el factor de riesgo más determinante es el defecto de vitamina D materno, que es el mayor condicionante de las reservas de vitamina D en la etapa inicial de la vida.

El tratamiento se realiza con vitamina D (calcidiol) en dosis elevadas. En las etapas iniciales requiere suplementos elevados de carbonato cálcico por riesgo de hipocalcemia reactiva por el fenómeno de "hueso hambriento". En pacientes con riesgo de baja adherencia terapéutica se recomienda el uso de vitamina D de vida media prolongada⁽¹⁾.

La monitorización de la respuesta al tratamiento se evalúa con la normalización de los niveles de vitamina D, el descenso de los parámetros de remodelamiento óseo (PTH y fosfatasa alcalina) y la normalización de los niveles de calcio y fósforo.

Caso clínico 3

Motivo de consulta: lactante de 5 meses remitido por craneotabes y rosario costal en revisión de niño sano para el cribado de raquitismo carencial.

Antecedentes perinatales: embarazo controlado. Alimentación con lactancia materna con suplementos

tación de vitamina D. Sin antecedentes familiares de interés.

Exámenes complementarios (Fig. 8).

Exámenes radiológicos (Fig. 9).

Comentarios de utilidad en la resolución diagnóstica del caso 3

Diagnóstico: déficit de alfa-1-hidroxilasa.

El motivo de consulta evidencia un defecto óseo por alteración de la mineralización que tiene una correlación bioquímica con un aumento de remodelamiento óseo evidenciado por el aumento de la PTH y la fosfatasa alcalina.

La disminución concomitante de calcio y fósforo en analítica urgente evidencia un posible defecto funcional de vitamina D, que es la que favorece la absorción sinérgica de estos dos iones. La disminución de fósforo podría estar relacionada también con el efecto fosfatúrico de la PTH aumentada.

La normalidad de la vitamina D₃ descarta el raquitismo carencial que acontecía en los casos clínicos 1 y 2. En este caso, el diagnóstico lo sugieren los niveles disminuidos de 1,25(OH)vitamina D. El aumento de PTH condiciona el paso de 25(OH)vitamina D a 1,25 vitamina D. En este caso, a pesar de los niveles elevados de PTH, se mantienen descendidos los niveles de 1,25(OH)vitamina D, por lo que la sospecha es la de un *stop* enzimático que limite el paso de 25 a 1,25(OH)vitamina D, llevado a cabo por la enzima alfa-1-hidroxilasa.

El diagnóstico de precisión es genético, y este déficit enzimático se confirma por la mutación en el gen CYP27B1, variante c.1136+1G>T⁽²⁾, detectada.

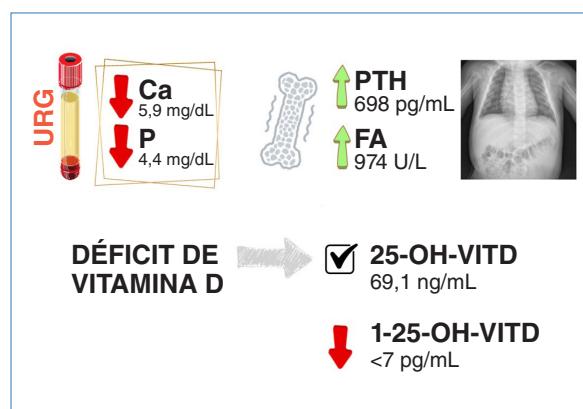


Figura 8. Resumen de los exámenes complementarios del caso 3. 25-OH-VITD: 25-hidroxivitamina D; FA: fosfatasa alcalina; PTH: parathormona.

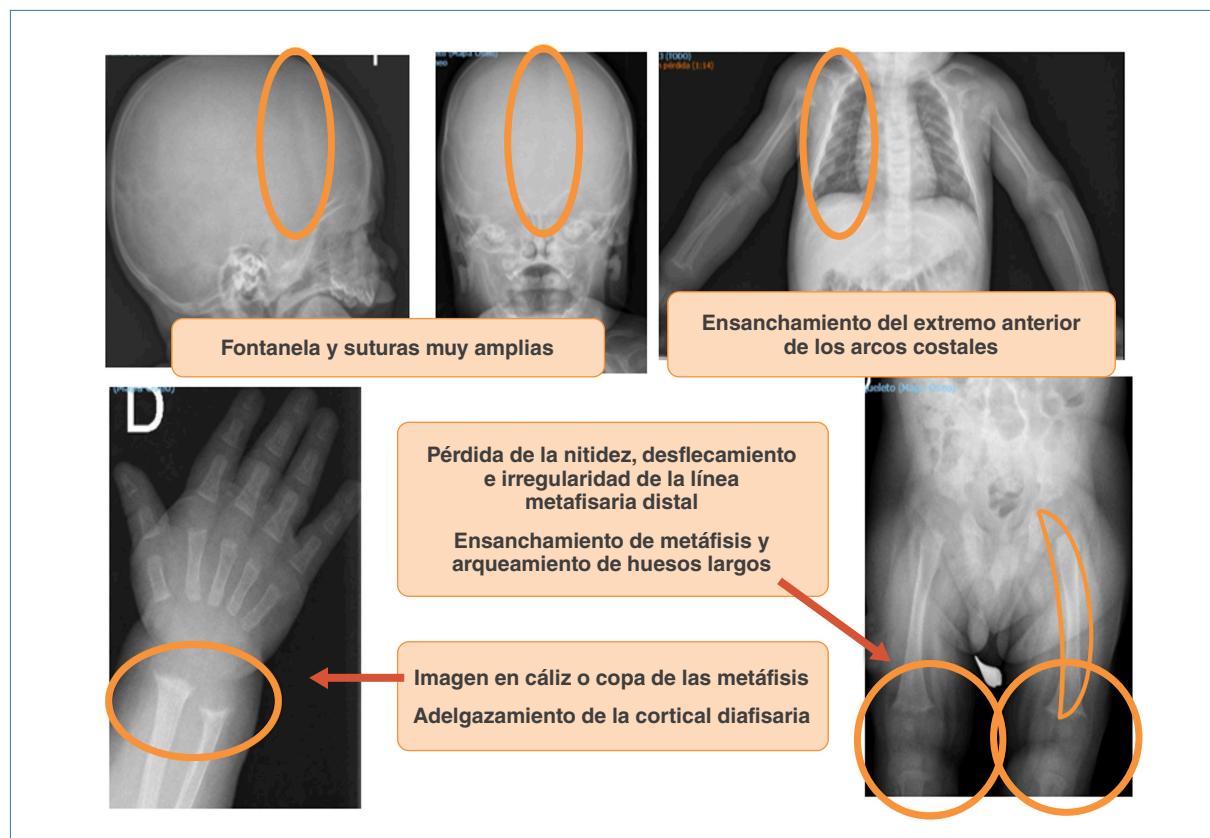


Figura 9. Mapa óseo del caso 3.

El tratamiento requiere la utilización de una forma activa de la vitamina D: calcitriol 1,25(OH)vitamina D o con alfacalcidiol 1-(OH)vitamina D, que requiere la hidroxilación hepática para ser activado, con dosis más elevadas que las utilizadas en los casos de hipoparatiroidismo.

Los marcadores evolutivos de respuesta terapéutica conllevan la normalización del calcio y el fósforo, así como la frenación del remodelamiento óseo con la normalización de la PTH y la fosfatasa alcalina.

Caso clínico 4

Motivo de consulta: niño de 9 años que consulta a su pediatra por clínica de un mes de evolución consistente en hiporexia, astenia, mialgias y parestesias.

Exámenes complementarios (Fig. 10).

Comentarios de utilidad en la resolución diagnóstica del caso 4

Diagnóstico: hipoparatiroidismo pendiente de genotipado definitivo.

La clínica de hipocalcemia no siempre se presenta de forma abrupta, con convulsiones o síntomas de tetania. En ocasiones puede ser larvada, como en este caso, y se relaciona con astenia, que se intensifica con el ejercicio, asociada a miastenias y parestesias.

El binomio de hipocalcemia con hiperfosforemia en ausencia de enfermedad renal nos debe orientar a

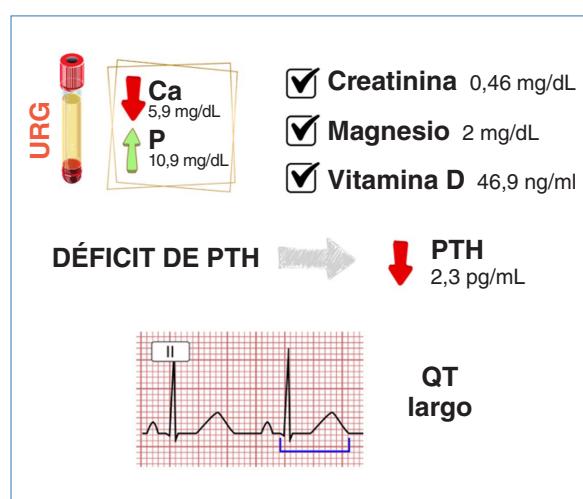


Figura 10. Resumen de los exámenes complementarios del caso 4. PTH: parathormona.

un déficit de PTH o a un pseudohipoparatiroidismo (resistencia a la PTH)⁽³⁾.

En caso de sospecha de hipoparatiroidismo es importante el cribado de hipomagnesemia, que podría producir un déficit funcional de PTH, que, en este caso, es normal.

El diagnóstico de hipoparatiroidismo hace necesaria la utilización de tratamiento con calcitriol o alfa-calcidiol en la dosis mínima eficaz que permita el control sintomático, el mantenimiento de la calcemia plasmática intentando minimizar el cociente calcio/creatinina urinaria⁽⁴⁾.

La falta de un diagnóstico genético del caso impide la realización de un diagnóstico de precisión, lo que nos obliga a continuar ampliando paneles genéticos en un centro de referencia que nos permita cerrar el diagnóstico⁽⁵⁾.

Caso clínico 5

Motivo de consulta: lactante de 6 meses que ingresa para la corrección quirúrgica de una tetralogía de Fallot.

En la analítica del ingreso hospitalario previo a la intervención quirúrgica se detectan hipocalcemia e hiperosforemia. En los antecedentes familiares, la madre refiere diagnóstico de hipoparatiroidismo en tratamiento con calcitriol, al igual que otros miembros de su familia: bisabuela con insuficiencia renal, fallecida a los 65 años; y abuela con nefrocalcinoses e insuficiencia renal terminal (véase el árbol genealógico en la [fig. 11](#)).

Exámenes complementarios ([Fig. 12](#)).

Comentarios de utilidad en la resolución diagnóstica del caso 5

Diagnóstico: mutación en el receptor del sensor del calcio (*CaSR*).

La hipocalcemia con carácter autosómico dominante, como el caso que nos ocupa, está comúnmente causada por una mutación activadora del gen del receptor sensor de calcio (*CaSR*). Estos pacientes a menudo son etiquetados como hipoparatiroidismo idiopático, a menos que se analice su gen *CaSR*⁽⁶⁾.

Las características bioquímicas que lo definen son concentración de calcio plasmático generalmente en el rango de 6-8 mg/dL, con concentraciones de PTH bajas o dentro del rango normal. Las pruebas bioquímicas habituales no discriminan este trastor-

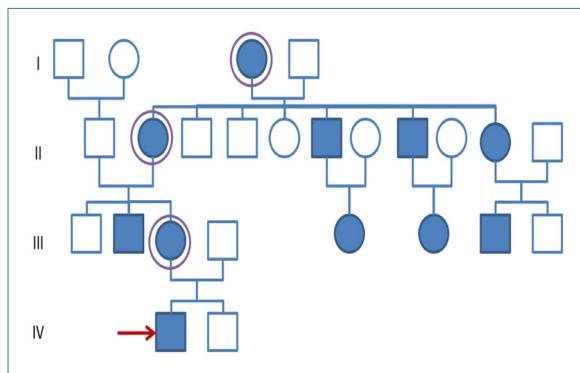


Figura 11. Árbol genealógico familiar.

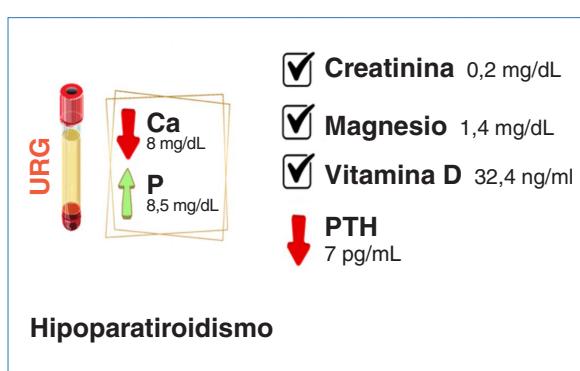


Figura 12. Esquema diagnóstico del caso 5. PTH: parathormona.

no de otras formas de hipoparatiroidismo con deficiencia de PTH. Es característica la elevación de la excreción de calcio urinario en lugar del descenso esperado en presencia de hipocalcemia.

Una vez establecido el diagnóstico, los intentos de elevar la concentración de calcio plasmático sólo deben considerarse en pacientes sintomáticos y sólo deben tratarse hasta que los síntomas desaparezcan, ya que existe un elevado potencial de efectos adversos y nefrocalcinoses al elevar el calcio plasmático con suplementos de calcio y vitamina D activada. A medida que aumenta la concentración de calcio sérico, la mutación activadora en *CaSR* en el asa de Henle conducirá a un marcado aumento en la excreción de calcio urinario, lo que puede favorecer la nefrocalcinoses y el deterioro de la función renal. Los pacientes que requieren terapia pueden ser tratados con suplementos cuidadosos de calcio y vitamina D activada con monitorización de la excreción de calcio urinario. Un posible complemento, en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de la hipercalciuria, es administrar un diurético tiacídico para reducir la excreción de calcio urinario.

Se consideran cifras de calcio plasmático de seguridad de 7,5 a 8,5 mg/dL. Si el calcio plasmático es

<7,5 mg/dL o existen síntomas, se recomienda el inicio de tratamiento. El inicio de la terapia se realiza con suplementos de calcio hasta un máximo de 40-60 mg/kg/día de calcio elemental, así como la normalización de los niveles de vitamina D con calcidiol. Si persiste hipocalcemia, se recomienda la asociación de metabolitos activos de vitamina D en la mínima dosis necesaria (alfacalcidiol frente a calcitriol). Si presentara cocientes calcio/creatinina elevados a pesar de estar el calcio en niveles del límite inferior (7,5-8,5 mg/dL), se recomienda la asociación de diuréticos tiacídicos. El tratamiento debe ser dinámico ajustándonos a la monitorización de la clínica, a la calcemia y a la calciuria.

Bibliografía

1. Chibuzor MT, Graham-Kalio D, Osaji JO, Mere-mikwu MM. Vitamin D, calcium or a combination of vitamin D and calcium for the treatment of nutritional rickets in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: CD012581.
2. Méaux MN, Harambat J, Rothenbuhler A, Léger J, Kamenicky P, Soskin S, et al. Genotype-phenotype description of vitamin D-dependent rickets 1A: CYP27B1 p.(Ala129Thr) variant induces a milder disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 812-26.
3. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 1722-36.
4. Bastepe M, Gensure RC. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. In Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al, eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2024.
5. Mannstadt M, Cianferotti L, Gafni RI, Giusti F, Kemp EH, Koch CA, et al. Hypoparathyroidism: genetics and diagnosis. *J Bone Miner Res* 2022; 37: 2615-29.
6. Zung A, Barash G, Banne E, Levine MA. Novel calcium-sensing receptor (CASR) mutation in a family with autosomal dominant hypocalcemia type 1 (ADH1): genetic study over three generations and clinical characteristics. *Horm Res Paediatr* 2023; 96: 473-82.

Hipercalcemia

Hypercalcemia

Emilio García García

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Área de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla*

Resumen

La hipercalcemia es una entidad muy poco frecuente en pediatría, pero puede aparecer en todas las edades y en muy distintos contextos clínicos: en el paciente ambulatorio, tanto en el centro de salud como en urgencias, y en el paciente ingresado en cualquier servicio: neonatal, cuidados intensivos, oncohematología, nefrología, infectología o crónicos complejos/paliativos, por ejemplo.

Las manifestaciones de la hipercalcemia son muy variopintas e inespecíficas, por lo que, en la mayoría de las ocasiones, nos la vamos a encontrar en el estudio analítico de un niño que no medra o que presenta síntomas digestivos, poliuria, síntomas neurológicos o cardiovasculares, incluso en el paciente asintomático.

A través de seis casos clínicos se presentará el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia en las edades pediátricas, distinguiendo las que se producen en neonatos y lactantes de las que aparecen en el niño mayor y adolescente. También se distinguirán, por su mecanismo patógeno, las que se producen por una mayor secreción de parathormona de las que están causas por otros mecanismos y cursan con esta hormona suprimida.

Introducción

La hipercalcemia es poco frecuente en las edades pediátricas, mucho menos que en el adulto. Si no

disponemos de niveles de calcio iónico, debemos recordar que para valorar el nivel de calcio total (unido a proteínas) hay que tener en cuenta el estado de la albúmina sérica y obtener el nivel de calcio corregido en función de él. También debemos tener en cuenta que, a menor edad, los niveles normales de calcio son más altos. El rango normal que nos ofrece el laboratorio suele ser el de los adultos, mientras que, en los niños, el calcio total es aproximadamente 0,3 mg/dL mayor; en los lactantes, 0,8 mg/dL mayor; y en los neonatos, 1,3 mg/dL mayor que en los adultos.

Situaciones tales como estados de deshidratación, acidosis, trombocitosis y administración de albúmina subirán falsamente los niveles de calcio, y debemos tenerlas en cuenta antes de definir una hipercalcemia.

La principal hormona que eleva los niveles sanguíneos de calcio es la parathormona (PTH), que se secreta por las glándulas paratiroides de forma inversamente proporcional al nivel de calcio iónico circulante. El receptor-sensor de calcio (CaSR) presente en la membrana de la célula paratiroidea regula esta secreción y nos defiende de la hipocalcemia secretando PTH cuando el calcio tiende a bajar.

La PTH ejerce su acción hipercalcemiante en dos órganos diana: el hueso y el riñón. En el riñón, a través de la enzima 1-alfa-hidroxilasa, estimula la segunda hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D (calcidiol) para convertirla en 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), su metabolito más activo, conocido como 'hormona D'. Tanto la PTH como el calcitriol elevan la calcemia estimulando la reabsorción ósea a través de los osteoclastos y la reabsorción renal del calcio filtrado. El calcitriol activa, además, la absorción intestinal de calcio.

La hipercalcemia se manifiesta en la clínica de forma muy variable e inespecífica, según su intensidad y velocidad de instauración. Los pacientes con

Correspondencia:

Emilio García García

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avenida Manuel
Siurot, 43. 41013 Sevilla
Tel.: 605 076 059
E-mail: ejgg67@gmail.com

cifras mayores de 13 mg/dL suelen presentar clínica y necesitar un tratamiento urgente, mientras que, en los que presentan cifras entre 11 y 13 mg/dL, la expresión es muy variable. El paciente puede presentar fallo de medro, poliuria y polidipsia, dado que induce resistencia a la hormona antidiurética, síntomas digestivos (vómitos, estreñimiento, anorexia y dolor abdominal), neurológicos (debilidad muscular, hipotonía, obnubilación, irritabilidad y psicosis) o cardiovasculares (hipertensión y arritmias). En el electrocardiograma podemos encontrar acortamiento de intervalo QT, alargamiento del PR y ensanchamiento del QRS).

En una hipercalcemia grave (con un nivel de calcio total corregido mayor de 15 mg/dL o tras un aumento agudo de éste) pueden producirse complicaciones graves, como pancreatitis, insuficiencia renal y pérdida de conciencia.

En el neonato y el lactante, la clínica es aún más inespecífica, y suele aparecer la hipercalcemia como un hallazgo analítico en el estudio por fallo de medro. Si es grave, pueden aparecer los mismos signos y síntomas que en el niño mayor. Si no se trata precozmente, puede provocar retraso del neurodesarrollo⁽¹⁻⁴⁾.

Casos clínicos presentados

Caso 1. Recién nacido previamente sano que consulta a los 18 días por pérdida de peso y deterioro neurológico

Varón sin antecedentes personales de interés que acude a urgencias a los 18 días de edad por hipotonía global, succión débil, fallo de medro, deshidratación y letargo. La analítica mostró calcio total corregido, 22,4 mg/mL (rango normal del adulto: 8,0-10,5 mg/dL; del neonato: hasta 11,8); fósforo, 1,5 mg/dL (rango normal: 2,5-7); PTH, 526 pg/mL (rango normal: 15-90 pg/mL); 25-hidroxivitamina D, 15,8 ng/mL (rango normal: 30-149); y calcitriol, 26 pg/mL (rango normal: 18-120). Los padres eran primos hermanos y la madre tenía una calcemia de 11,2 mg/dL en el embarazo.

Caso 2. Recién nacida pluripatológica ingresada que presenta problemas de alimentación a los 17 días

Mujer con antecedentes de madre con diabetes mellitus de tipo 1 muy mal controlada e hipertensión arterial, parto por cesárea urgente por sufrimiento fetal agudo a las 36 semanas de gestación, macrosomía de 4,628 g de peso al nacer, test de Apgar 6/7/8, acidosis respiratoria grave (pH, 6,9; pCO₂, 75 mmHg) que precisó ventilación mecánica las primeras 48 horas e hipertrofia del septo interventricular.

Tras una buena evolución inicial, en la tercera semana de edad presentó dificultad en la alimentación enteral, y se encontró en la analítica calcio total corregido, 15,3 mg/dL; fósforo, 5,5 mg/dL; magnesio, 2,1 mg/dL; PTH, 2 pg/mL; 25-hidroxivitamina D, 28 ng/mL; calcitriol, >200 pg/mL; y fosfatasa alcalina, 196 U/L.

Caso 3. Lactante de 10 meses previamente sano que consulta por vómitos y pérdida de peso

Varón de 10 meses sin antecedentes de interés que consulta por vómitos alimentarios en los últimos 15 días inicialmente tras las tomas sólidas, que se hacen más frecuentes y afectan también a las tomas líquidas hasta una intolerancia oral completa. La exploración era normal, incluida la neurológica, salvo el aspecto delgado. Desde el sexto mes de edad no había ganado peso (7,4 kg), bajando del percentil 27 que tenía entonces hasta estar por debajo de percentil 3 desde el noveno mes. En la analítica en el ingreso apareció un calcio total corregido de 13,2 mg/dL y en una ecografía para valorar el píloro apareció una nefrocalcinosis, lo que daba a entender que el proceso era crónico.

La analítica de rutina mostró: fósforo, 4,4 mg/dL; PTH, 6 pg/mL; 25-hidroxivitamina D, 64 ng/mL; calcitriol, 102 pg/mL; y fosfatasa alcalina, 190 U/L.

Caso 4. Adolescente de 11 años con hallazgo incidental de hipercalcemia subclínica

Mujer de 11 años remitida para estudio de hipercalcemia e hipercalciuria subclínicas de cinco años de evolución. Hija de padres sanos, no consanguíneos, ambos con calcemia normal. A los 5,5 años se descubrió incidentalmente calcemia de 11,6 mg/dL, fosforemia de 3,9 mg/dL y cociente calcio/creatinina en orina de 0,8. Desde entonces se ha mantenido siempre asintomática, con tensión arterial y desarrollo pondoestatural normales, pero persisten las alteraciones bioquímicas referidas. Cuando la vemos, el valor de la PTH era de 97 pg/mL, y la función renal, el mapa óseo y la ecografía renal y de las vías urinarias eran normales.

Caso 5. Niña inmigrante de 3 años con tuberculosisiliar y letargo

Mujer de 3 años recién llegada de Oriente Medio que ingresa por fiebre, tos, disnea y afectación del estado general. En la exploración destacaba que estaba letárgica, con aspecto desnutrido, crepitantes diseminados bilaterales y hepatosplenomegalia. En la analítica en el ingreso llamó la atención calcio total corregido, 18,3 mg/dL; cociente calcio/creatinina,

1,25; fósforo, 4,4 mg/dL; y fosfatasa alcalina, 131 U/L. La analítica de rutina mostró: 25-hidroxivitamina D, 45 ng/mL; calcitriol, 345 pg/mL; y PTH, 1,2 pg/mL. La ecografía descubrió una nefrocalcinosis.

Caso 6. Adolescente de 13 años con dolor abdominal y plastrón en la fosa ilíaca

Mujer pospúber de 13 años que consulta por dolor abdominal y vómitos en los últimos dos días y fiebre en las últimas horas, por lo que es remitida por sospecha de apendicitis. Se palpaba una masa dolorosa en la fosa ilíaca derecha. En la analítica de urgencias se encontró calcio corregido, 14,9 mg/dL, y fósforo, 5,1 mg/dL; y en la de rutina, PTH, 10 pg/mL. Las pruebas de imagen vieron una masa ovárica de 12 × 10 × 6 cm no infiltrante.

Hipercalcemia en las edades pediátricas. Diagnóstico diferencial

En el estudio de hipercalcemia en cualquier edad, pediátrica y adulta, lo primero que tenemos que determinar es el nivel de la PTH. Si la hipercalcemia no está producida por un exceso de secreción de esta hormona, la encontraremos adecuadamente suprimida, como cabría esperar por su mecanismo de liberación. Por el contrario, si la hipercalcemia se debe a un aumento en la secreción de PTH, sus niveles se encontrarán aumentados o inadecuadamente normales, pero no suprimidos. Clasificaremos, por tanto, las hipercalcemias en dos grupos, dependientes e independientes del aumento de secreción de PTH, y distinguiremos los cuadros que se presentan en el período neonatal y de lactancia de los del niño mayor y adolescente.

En la hipercalcemia independiente de PTH, a la vez que se inhibe la secreción de esta hormona, también se inhibe la hidroxilación 1-alfa sobre la vitamina D para producir el calcitriol, primero porque esta acción es estimulada por la PTH y en estas circunstancias se encuentra muy deficitaria, y segundo por un efecto directo de la hipercalcemia. Por tanto, si nos encontramos con unas cifras de calcitriol altas o inapropiadamente normales cuando deberían estar bajas, debemos pensar en un aumento de la producción de calcitriol o un defecto en su inactivación como causa de la hipercalcemia⁽¹⁻⁴⁾.

Hipercalcemias dependientes de la parathormona en el neonato y el lactante

El hiperparatiroidismo neonatal reactivo es el cuadro más frecuente y es transitorio, y se resuelve en pocas semanas. Se produce de forma adaptativa tras una hipocalcemia materna de cualquier causa,

ya sea por déficit de vitamina D, por déficit de PTH o por resistencia a ésta en la madre⁽²⁻⁴⁾.

El hiperparatiroidismo primario neonatal grave es un cuadro muy raro en el que se hiperplasian todas las glándulas paratiroides. Además de producir una hipercalcemia muy alta y sintomática, por la intensa actividad osteoblástica puede producir deformidades y fracturas óseas que ya pueden estar presentes en el nacimiento y, en caso de afectar a la parilla costal, dificultar la respiración. Se produce, casi siempre, por herencia autosómica recesiva de dos mutaciones en homocigosis del gen *CaSR*, aunque a veces puede haber una sola en heterocigosis, ya sea *de novo* o por herencia autosómica dominante de origen en un parente afecto y con una madre normocalcémica⁽⁵⁾.

La hipercalcemia familiar benigna o hipercalciemia hipocalciúrica familiar es leve y asintomática. La producen mutaciones en heterocigosis del gen *CaSR*, aunque en raras ocasiones están, al igual que ocurre con el hiperparatiroidismo primario neonatal grave, en otros genes. Los niveles ligeramente elevados de calcio se acompañan de una PTH inapropiadamente normal^(3,4).

Hipercalcemias dependientes de la parathormona en el niño mayor y adolescente

El hiperparatiroidismo primario se da en el rango de 3 a 19 años, pero con mucha menor frecuencia que en el adulto. En dos terceras partes de los casos se debe a un adenoma, con menos frecuencia a una hiperplasia de todas las paratiroides y excepcionalmente a un carcinoma. Suele presentarse con nefrolisis o nefrocalcinosis, pancreatitis o afectación ósea. Puede ser de origen genético (entonces generalmente será una hiperplasia de todas las glándulas) debido a alteraciones en múltiples genes. Recordemos que es la presentación más frecuente en la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1^(6,7).

El hiperparatiroidismo terciario se da en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada y a veces persiste tras el trasplante renal, pero en las edades pediátricas es muy raro⁽¹⁻⁴⁾.

Hipercalcemias independientes de la parathormona en el neonato y el lactante

La depleción de fósforo puede ocurrir en recién nacidos con nutrición parenteral prolongada mal supplementada o en grandes inmaduros y de muy bajo peso que no reciban las fórmulas enterales suplementadas adecuadamente. La hipofosfatemia estimula la producción de calcitriol y produce hipercalcemia⁽²⁻⁴⁾.

La intoxicación por vitamina D generalmente ocurre por ingesta excesiva de la madre en el embarazo. En el recién nacido aparecerán niveles elevados de 25-hidroxivitamina D, pero no de calcitriol, al producirse una inhibición adaptativa de la 1-alfa hidroxilación renal⁽²⁻⁴⁾.

La necrosis grasa (generalmente de la grasa subcutánea, pero también de la grasa parda intraabdominal) ocurre por fenómenos isquémicos en situaciones de gravedad en el nacimiento, sobre todo en diabetes materna, hipoxia, macrosomía e hipotermia. Se eleva la producción de calcitriol por parte de los macrófagos partícipes en la reacción inflamatoria, aumenta la actividad osteoclástica por acción de las prostaglandinas y, además, se libera calcio de las células necróticas. La hipercalcemia aparece días o semanas después y puede ser grave. Sin embargo, es un cuadro autolimitado a las primeras seis semanas. Se suele acompañar de trombopenia, eosinofilia, hipoglucemia e hipertrigliceridemia^(8,9).

La hipercalcemia infantil idiopática, ya sea aislada o en un síndrome de Williams-Beuren (caracterizado por retraso mental, y alteraciones cardíacas y faciales) es una hipercalcemia leve durante la lactancia que desaparece entre los 2 y 4 años de edad, aunque puede persistir. Se debe a una hipersensibilidad a la vitamina D y cursa con hipercalciuria.

Las hipercalcemias infantiles de tipo 1 y de tipo 2 son trastornos genéticos, pero pueden pasar desapercibidos y diagnosticarse en niños mayores. La de tipo 1 se debe a variantes del gen *CYP24A1*, que inhibe la degradación del calcitriol, y la de tipo 2 a mutaciones del gen *SLC34A1*, que aumenta las pérdidas de fósforo, con un aumento reactivo del calcitriol⁽²⁻⁴⁾.

La condrodisplasia metafisaria de Jensen se produce por variantes patogénicas activadoras del gen del receptor de la PTH, por lo que cursa con hipercalcemia e hipofosforemia, aunque con PTH baja, y asocia rasgos faciales, talla baja desproporcionada y deformidades esqueléticas⁽²⁻⁴⁾.

La hipofosfatasia, en su forma infantil grave, produce disminución de la fosfatasa alcalina, hipercalcemia, calciuria y lesiones óseas raquíáticas.

Otras enfermedades genéticas, como el síndrome del pañal azul, el déficit congénito de lactasa/disacáridasa, el síndrome IMAGE (insuficiencia suprarrenal, displasia ósea...) y la mucolipidosis de tipo II también pueden cursar con hipercalcemia neonatal.

El tumor rabdoide maligno del riñón, o nefroma mesoblástico congénito, puede aparecer en la lactancia con una hipercalcemia por aumento de re-cambio óseo⁽²⁻⁴⁾.

Hipercalcemias independientes de la parathormona en el niño mayor y adolescente

La inmovilización prolongada produce hipercalcemia por reducción de la actividad osteoblástica y aumento de la osteoclástica.

Otras situaciones de desequilibrio a favor de la actividad osteoclástica en el hueso las vemos en tratamientos farmacológicos prolongados (tiacidas, vitamina A en altas dosis, su análogo ácido transretinoico, litio, teofilina o tamoxifeno) o enfermedades como el hipertiroidismo, el feocromocitoma, el gigantismo, la rabdomiólisis y la insuficiencia suprarrenal.

La intoxicación por vitamina D exógena puede durar meses tras su suspensión al tener una larga vida media. Aquí se eleva el nivel de 25-hidroxivitamina D, pero no el de calcitriol por inhibición reactiva de la 1-alfa hidroxilación renal.

En enfermedades granulomatosas inflamatorias, como la tuberculosis o la histoplasmosis (otras, como la de Wegener o la sarcoidosis, son más propias del adulto), los macrófagos hidroxilan la vitamina D produciendo grandes cantidades de calcitriol.

El cáncer es una importante causa de hipercalcemia en el adulto, pero en niños solo el 0,4-0,7% la desarrollan, la mayoría con leucemia. Mientras que los pacientes con leucemia aguda linfoblástica tienen más posibilidad de presentar la hipercalcemia en el inicio de su enfermedad y suele controlarse, los que tienen tumores sólidos, de los cuales el más frecuente es el rabdomiosarcoma, la presentan más tarde y suele ser resistente al tratamiento. Otros tumores sólidos que la pueden presentar son el linfoma, el neuroblastoma, el disgerminoma, el sarcoma de Ewing, el meduloblastoma y el tumor de Wilms.

La elevación del calcio en el contexto de la neoplasia puede ocurrir por destrucción directa del hueso por sus metástasis o por producción tumoral de péptidos con función osteoclástica, y el principal es el péptido relacionado con la PTH (PTHRP). También en ocasiones producen calcitriol, prostaglandinas e interleucinas. En niños con cáncer, la hipercalcemia suele ser mayor de 13 mg/dL⁽¹⁻⁴⁾.

Volvemos a los casos clínicos

Caso 1. Hipercalcemia neonatal grave dependiente de la parathormona

En este caso no había evidencia de una hipocalcemia en la madre que justificara un aumento reactivo de la PTH del hijo. Por la gravedad del cuadro se

pensó exclusivamente en un hiperparatiroidismo primario neonatal grave.

Los estudios de imagen del cuello, la ecografía y la gammagrafía con $99m$ Tc-sestamibi fueron normales. El estudio genético reveló una variante patogénica en homocigosis en el gen *CaSR* del paciente y en heterocigosis en ambos progenitores, lo que confirmó el diagnóstico sospechado. Se practicó una paratiroidectomía total que terminó cuando el nivel de PTH bajó a 1,8 pg/mL 10 minutos tras la resección de la cuarta glándula. Apareció clínica de hipocalcemia 36 horas más tarde. La histología reveló una hiperplasia paratiroidea.

El hiperparatiroidismo primario neonatal grave es una enfermedad que amenaza la vida y se presenta en los primeros días de edad con marcada hipercalcemia, relativa hipocalciuria y niveles de PTH hasta 10 veces por encima de lo normal. La paratiroidectomía total es su tratamiento de primera elección. Si queda alguna glándula ectópica o tejido residual, volverá a hiperplasiarse y recidivar la enfermedad. El 7% de los individuos sanos tiene glándulas supernumerarias que pueden ser ectópicas y alojarse en el mediastino, la tiroide o el timo y que deben ser también resecadas⁽⁵⁾.

Caso 2. Hipercalcemia neonatal grave independiente de la parathormona

Nuestra niña no presentaba hipofosforemia, disminución de la fosfatasa alcalina, rasgos dismórficos ni desproporción de los miembros. En su contexto clínico (macrosomía, hija de madre con diabetes que no alcanzaba objetivos de control glucémico, con pluripatología grave) pensamos en una necrosis de la grasa subcutánea, pero no observamos ninguna placa cutánea característica de esta pancitulitis (placas induradas eritematovioláceas en la parte posterior del tronco, las nalgas, las extremidades proximales o las mejillas) (Fig. 1). Sin embargo, la ecografía abdominal mostraba una importante proliferación e hiperecogenicidad de la grasa perirenal y properitoneal, hallazgos que se confirman en la tomografía axial computarizada. Nuestra sospecha clínica fue una necrosis de la grasa intraabdominal, pero no tenemos la confirmación histológica, pues, dada la invasividad del procedimiento y el carácter transitorio de esta enfermedad, no se realizó una biopsia de la grasa. La hipercalcemia inicialmente fue refractaria al tratamiento con hiperhidratación, furosemida y corticoides, y ascendió hasta 16,7 mg/dL, por lo que se añadió una dosis de pamidronato. Se logró una reducción a 12 mg/dL, pero se requirió una segunda dosis en dos semanas, tras la cual el calcio ya no volvió a ascender y la niña persiste normocalcémica y sana a la edad de 2 años.



Figura 1. Pancitulitis del recién nacido asociada con hipercalcemia independiente de la parathormona y dependiente del calcitriol.

Se han descrito casos de necrosis de la grasa parada tanto asociados a la necrosis grasa subcutánea⁽⁶⁾ como sin ella⁽⁷⁾.

Caso 3. Hipercalcemia crónica independiente de la parathormona en el lactante

Este caso no concuerda con ninguna de las enfermedades que producen hipercalcemia en el neonato y el lactante, y se habría considerado una hipercalcemia 'idiopática' antes de la era de la genética. Ésta descubrió una variante inactivadora en homocigosis de gen de la 24 hidroxilasa (*CYP24A1*), que se encarga de transformar el calcitriol en metabolitos inactivos. Este defecto cursa con unos niveles de calcitriol altos o inapropiadamente normales para la situación de hipercalcemia grave con PTH suprimida. En esta situación, el calcitriol debería estar bajo, primero porque la PTH es necesaria para su síntesis y segundo porque la hipercalcemia grave inhibe de forma directa la hidroxilación 1-alfa a nivel renal. Este niño recibió tratamiento con dieta pobre en calcio y vitamina D, limitación de la exposición solar e hidratación. Actualmente se está probando el uso de rifampicina como inductor del metabolismo de calcidiol y calcitriol para poder liberar la dieta y la exposición solar en estos niños⁽⁴⁾.

Caso 4. Hipercalcemia leve dependiente de la parathormona en el niño mayor

En este caso, al ser la función renal normal, había que pensar en un hiperparatiroidismo primario. La ecografía de cuello (Fig. 2) y la gammagrafía con tecnecio-sestamibi (Fig. 3) mostraron imágenes compatibles con adenoma de paratiroides izquierdo. La cirugía evidenció una tumoración de 15 mm en la glándula paratiroides superior izquierda adherida a la pared esofágica, y la inspección del resto de las glándulas fue normal. En el postoperatorio inmediato, la paciente presentó calcemia de 7,7 mg/dL. La anatomía patológica confirmó el diag-



Figura 2. Imagen ecográfica que muestra un nódulo hipoeocógeno adyacente al esófago en situación posteroinferior lateral izquierda en relación con la tiroides.

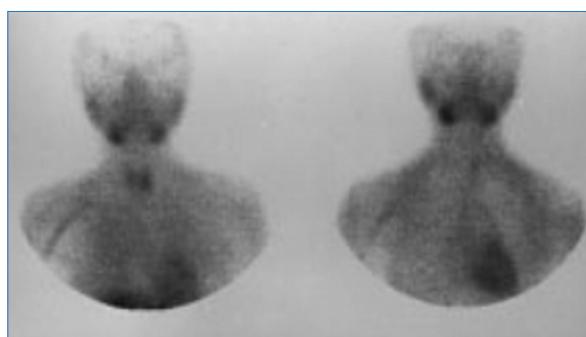


Figura 3. Gammagrafía con tecnecio-sestamibi. A la izquierda, imagen precoz que muestra la captación por la tiroides y la paratiroides. A la derecha, imagen tardía en la que persiste un foco de captación correspondiente a un adenoma de paratiroides izquierdo.

nóstico de adenoma de paratiroides. Al mes de la intervención, la calcemia era de 9,9 mg/dL, y la fosforemia, de 4,5 mg/dL.

Caso 5. Hipercalcemia independiente de la parathormona en el contexto de una tuberculosis

En este caso, la hipercalcemia se interpretó como evolucionada por la presencia de la nefrocalciosis, con agravamiento por la diseminación de la tuberculosis. El nivel de PTH suprimido y de calcitriol aumentado, producido por los macrófagos en las enfermedades granulomatosas, que ejercen una acción de hidroxilación 1-alfa extrarrenal sobre la vitamina D, así lo apoyaban. Tras instaurar el tratamiento antituberculoso, se mantuvo la normocalcemia.

Caso 6. Hipercalcemia independiente de la parathormona en el contexto de una neoplasia

La hipercalcemia acompaña al 5% de las neoplasias ováricas y es menos frecuente en la infancia que en la mujer adulta. El tratamiento se centra en la eliminación del tumor⁽¹⁾. En nuestro caso, la cirugía se demoró seis días hasta tener normalizada la calcemia. La joven se sometió a una ooforectomía y la histología informó de un tumor juvenil de la granulosa. No hubo posibilidad de medir el PTHrP, que, producido por el tumor, debió ser la causa de la hipercalcemia. La joven está libre de enfermedad y con calcemia normal 24 meses después de la cirugía.

Bibliografía

1. Donovan Walker M, Shane E. Hypercalcemia, a review. *JAMA* 2022; 328:1624-36.
2. Bharill S, Wu M. Hypocalcemia and hypercalcemia in children. *Pediatr Rev* 2023; 44: 533-6.
3. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 508-15.
4. Yeste D, Campos A, Fábregas A, Soler L, Mogas E, Clemente M. Patología del metabolismo del calcio. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 217-37.
5. Al-Khalaf FA, Ismail A, Soliman AT, Cole DE, Ben-Omran T. Neonatal severe hyperparathyroidism: further clinical and molecular delineation. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 625-31.
6. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc* 2012; 75: 425-34.
7. Miñones-Suárez L, Pérez de Nanclares G, Castaño L, Rey Cordo L, De Sotto-Esteban D, Riaño Galán I, et al. ¿Qué sabemos del hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica? *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2023; 14: 41-54.
8. Stefanko NS, Drolet BA. Subcutaneous fat necrosis of the newborn and associated hypercalcemia: a systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2019; 36: 24-30.
9. Khedr S, Piskorski A, Bingham AR, Goldstein J, Laptook AR, De Paepe ME. Occult massive visceral fat necrosis following therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatr Dev Pathol* 2018; 21: 502-6.

X-Linked Hypophosphatemia (XLH). Should we look for the obvious?

Hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH). ¿Debemos buscar lo obvio?

Agnès Linglart

Paris Saclay University. AP-HP. Department of Endocrinology and Diabetology for Children. Bicêtre Paris Saclay Hospital. Le Kremlin-Bicêtre, France

Léa presented with a history of short stature and genu valgum, first observed when she was around eight years old. She experienced progressive difficulty in walking and was unable to participate in sports with her peers. Over the years, her growth velocity remained slow, leading to multiple medical consultations to determine an underlying cause for her condition. Despite these efforts, no definitive diagnosis was established, and she was eventually referred to us for a second opinion on her short stature when she was 15 years old.

Her medical history was notable for mild asthma and a normal birth history at 40+6 weeks of gestation, with a birth weight of 3070 g (17th percentile), a birth length of 48.5 cm (16th percentile), and a head circumference of 35 cm (61st percentile). She attained menarche at 13 years of age. Additional medical interventions included surgery for bilateral keratoconus at 14 and 15 years, and epiphysiodesis to correct *genu valgum* at 12 years. Unfortunately, this procedure was complicated by an infection with *Pseudomonas aeruginosa* in the right knee, and it did not result in any significant improvement in her lower limb deformity or walking ability.

Multiple investigations were conducted over the years to determine the cause of her short stature. Genetic and endocrine evaluations were performed

when she was 9, 12, and 14 years old. The results of a karyotype analysis and endocrinological tests, including insulin stimulation testing and IGF1, were normal. However, her bone age was delayed by approximately two years. A full skeletal survey was performed in order to identify specific bone abnormalities. The imaging revealed a straight spine with squared vertebral bodies, blurred vertebral outlines, and evidence of generalized bone undermineralization. However, no conclusive diagnosis based on these findings was made.

At the age of 15, when we first saw her, her weight was 54.5 kg (+0.56 SD), her height was 145 cm (-2.85 SD), and her BMI was calculated at 25.9 kg/m² (IOTF 27), indicating overweight. Her genu valgum persisted with an intermalleolar distance of 13 cm, and she occasionally used crutches for mobility. Pubertal development was deemed complete, and there were no notable dental abnormalities. Laboratory tests at this stage provided crucial insights. Serum calcium was within normal limits at 2.25 mmol/L (reference range 2.20-2.55 mmol/L), but phosphate levels were notably low at 0.71 mmol/L (reference range 1.00-1.79 mmol/L). Urinary analysis showed increased phosphate excretion, with a TmP/GFR of 0.62 mmol/L and a tubular reabsorption of phosphate (TRP) of 88%. Serum biochemical markers revealed an alkaline phosphatase (ALP) level of 209 U/L (within the normal range of 59-259 U/L), but parathyroid hormone (PTH) was elevated at 109 ng/L (normal range 18.5-88 ng/L) and vitamin D levels was low at 25 ng/mL (normal range 30-100 ng/mL).

Given the biochemical findings suggestive of phosphate wasting, further endocrine assessments

Correspondencia:

Agnès Linglart

Paris Saclay University. AP-HP. Department of Endocrinology and Diabetology for Children. Bicêtre Paris Saclay Hospital. Le Kremlin-Bicêtre, France

E-mail: agnes.linglart@aphp.fr

were conducted. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) levels were measured and found to be inappropriately normal at 82 pg/mL (23-95 pg/mL), suggesting a diagnosis of FGF23-dependent hypophosphatemia. Additional investigations included a measurement of calcitriol, which was 49 pg/mL (normal range 20-60 pg/mL).

With this constellation of clinical, biochemical, and radiographic findings, a diagnosis of X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) was strongly suspected⁽¹⁾. Genetic testing was performed to confirm the diagnosis, which identified a likely pathogenic variant in *PHEX* as a mosaic state (30%). Interestingly, a pathogenic variant in *IHH*, inherited from her mother, was also identified⁽²⁾.

The multidisciplinary team managing Léa's case convened to discuss her treatment plan. Her treatment started with burosumab, a monoclonal antibody targeting FGF23, at a dose of 0.8 mg/kg administered via subcutaneous injection. Additionally, she was prescribed cholecalciferol at a dose of 1000 IU per day. Plans were also made for corrective surgery to address her lower limb deformities. Léa presented significant improvements following 2.5 years of burosumab therapy in conjunction with surgical interventions. Her height increased to 147 cm. The six-minute walk test (6MWT) showed a distance of 507 meters, which remained below the expected range (-2 SD for height and <<-2 SD for age), but nevertheless represented functional progress. Importantly, she no longer experienced bone pain. Brain MRI findings remained normal, while renal ultrasound revealed a mild nephrocalcinosis (grade I).

This case underscores several important lessons regarding XLH. First, *PHEX* mosaicism can result in highly variable phenotypic presentations. Mosaic levels can range from 20% to 60%, with disease manifestations varying accordingly. Importantly, this genetic mosaicism can lead to both somatic and germline transmission, with mutations probably occurring during early embryogenesis⁽³⁾. The presence of such a mosaicism may also explain Léa's relatively low-dose requirements for burosumab therapy compared to other patients with XLH.

Another critical takeaway from this case is the importance of including phosphate levels in the initial workup of children with unexplained short stature. The common causes of short stature had initially been ruled out in Léa's case, but the absence of an early phosphate assessment delayed the recognition of her underlying disorder. This highlights the need to consider renal phosphate wasting disorders in children presenting with growth failure and skeletal deformities. Additionally, the

identification of an *IHH* variant in both Léa and her mother suggests that these genetic alterations may not be as rare as previously thought. *IHH* variants have been associated with mild to moderate short stature, sometimes accompanied by body disproportions, but they may not always present with the classic features such as brachydactyly. The increasing recognition of these variants through genetic screening suggests that they may play a more significant role in skeletal dysplasia than previously assumed.

In conclusion, this case highlights the complexities of diagnosing and managing XLH, particularly in patients with genetic mosaicism. It underscores the importance of a comprehensive biochemical and genetic workup in cases of unexplained short stature and bone deformities. Advances in targeted therapies such as burosumab offer promising outcomes for these patients, improving both skeletal health and overall quality of life.

References

1. Haffner, D. *et al.* Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* (2025) doi:10.1038/s41581-024-00926-x.
2. Vasques, G. A. *et al.* *IHH* Gene Mutations Causing Short Stature With Nonspecific Skeletal Abnormalities and Response to Growth Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 103, 604–614 (2018).
3. Goji, K., Ozaki, K., Sadewa, A. H., Nishio, H. & Matsuo, M. Somatic and germline mosaicism for a mutation of the *PHEX* gene can lead to genetic transmission of X-linked hypophosphatemic rickets that mimics an autosomal dominant trait. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 365–370 (2006).

Hipomagnesemia asociada a variante patogénica en el gen *CNNM2*

Hypomagnesemia associated with pathogenic variant in the *CNNM2* gene

Isolina Riaño-Galán^{1,2}, Flor Ángel Ordóñez¹, Luis Castaño González³, Alicia Pérez-Pérez¹

¹ AGC de la Infancia y la Adolescencia. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

² IUOPA-ISPA. Universidad de Oviedo. CIBERESP. Profesora asociada de pediatría. Universidad de Oviedo

³ Hospital Universitario Cruces. UPV/EHU. IIS Biocruces Bizkaia. CIBERDEM/CIBERER. Endo-ERN. Barakaldo/Bilbao

Resumen

La hipomagnesemia es una alteración electrolítica relevante, especialmente en la infancia, en la que puede pasar inadvertida. Presentamos el caso de un niño de 9 años con hipomagnesemia persistente causada por una variante patogénica de novo en el gen *CNNM2*. Se discuten los aspectos fisiopatológicos de esta variante patogénica y los avances diagnósticos y terapéuticos más recientes.

Palabras clave: *CNNM2. Hipomagnesemia. Metabolismo. Variante genética patogénica. Pediatría.*

Abstract

Hypomagnesemia is a significant electrolyte disorder, particularly in childhood, when it may be overlooked. We present the case of a 9-year-old boy with persistent hypomagnesemia caused by a de novo pathogenic variant in the *CNNM2* gene. The physiopathological aspects of this mutation and recent diagnostic and therapeutic advances are discussed.

Keywords: *CNNM2. Pathogenic genetic variant. Hypomagnesemia. Metabolism. Pediatrics.*

Correspondencia:

Isolina Riaño-Galán

AGC de la Infancia y la Adolescencia. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. IUOPA-ISPA. Universidad de Oviedo. CIBERESP. Profesora asociada de pediatría. Universidad de Oviedo

E-mail: rianoisolina@uniovi.es

Introducción

El magnesio es un catión esencial que desempeña funciones críticas en numerosos procesos fisiológicos, incluyendo el metabolismo energético, la regulación de la contracción muscular, la conducción nerviosa y el mantenimiento de la homeostasis mineral. En la infancia, su importancia es mayor, debido al crecimiento y desarrollo, especialmente en el sistema nervioso y el esqueleto. La hipomagnesemia, definida como niveles séricos de magnesio por debajo de 0,65 mmol/L, puede tener consecuencias graves si no se diagnostica y trata a tiempo⁽¹⁾.

En la población pediátrica, las deficiencias de magnesio suelen estar relacionadas con causas secundarias, como malabsorción o enfermedades renales (Tabla 1), y las formas genéticas de hipomagnesemia son menos frecuentes, pero relevantes desde el punto de vista clínico. Entre éstas, destaca la hipomagnesemia renal autosómica dominante de tipo 6, causada por variantes patogénicas en el gen *CNNM2* (*Cyclin and CBS Domain Divalent Metal Cation Transport Mediator 2*), que codifica una proteína implicada en la reabsorción tubular de magnesio⁽²⁾. Estudios recientes han destacado la relevancia clínica de variantes patogénicas en *CNNM2*, asociadas no solo a hipomagnesemia, sino también a trastornos neuropsiquiátricos y del desarrollo⁽³⁾. Touyz et al (2024) resaltan que las variantes patogénicas en transportadores como *CNNM2* no sólo alteran la homeostasis del magnesio, sino que también se asocian con deficiencias en la regulación de otros iones, lo que puede contribuir a una amplia variedad de manifestaciones clínicas, desde neuromusculares hasta cardiovasculares.

Tabla 1. Principales causas de hipomagnesemia.

Disminución en la ingesta o absorción intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Malnutrición o dietas deficientes • Síndromes de malabsorción (enfermedad celíaca, fibrosis quística) • Uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones
Pérdidas renales	<ul style="list-style-type: none"> • Tubulopatías hereditarias (síndrome de Gitelman, síndrome de Bartter, hipomagnesemia primaria familiar con hipercalcioria y nefrocalcinosis) • Fármacos (diuréticos de asa, cisplatino, aminoglucósidos) • Acidosis tubular renal
Pérdidas extrarrenales	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdidas gastrointestinales (vómitos, diarrea crónica) • Estados hipermenabólicos (quemaduras extensas, sepsis)
Alteraciones del metabolismo óseo	<ul style="list-style-type: none"> • Redistribución del magnesio al hueso en situaciones de rápida remineralización

A continuación, se describe el caso de un niño con hipomagnesemia persistente relacionada con una variante patogénica *de novo* en *CNNM2*, y se resalta su relevancia diagnóstica y terapéutica.

Caso clínico

Se presenta el caso de un niño de 9 años a quien se le diagnostica hipomagnesemia persistente durante el seguimiento por endocrinología pediátrica debido a quistes coloides tiroideos y elevación transitoria de la tirotropina.

Entre los antecedentes personales destaca que el paciente tiene un diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), en tratamiento con metilfenidato.

La exploración física general estuvo dentro de límites normales, con neurodesarrollo normal. Destaca únicamente la presencia de *pectus excavatum*, malposición dentaria, y genitales masculinos prepuberales.

El hallazgo más relevante, al revisar la historia clínica, fue detectar hipomagnesemia persistente con niveles séricos de entre 0,53 y 0,57 mmol/L (rango normal: 0,65-1,05 mmol/L), documentada en analíticas hechas desde los 3 años por diversos motivos, y que habían pasado inadvertidas en su momento. El paciente no presentó síntomas neuromusculares ni cardiovasculares evidentes.

Los estudios para llegar al diagnóstico incluyen pruebas bioquímicas, entre las que cabe señalar una excreción fraccionada de magnesio elevada (8%; normal: 2-4%). También, una relación calcio/creatinina en orina elevada (0,32 mg/mg; normal: <0,2 mg/mg). Otras determinaciones, como la albúmina, la parathormona, la vitamina D, el potasio, el calcio y la creatinina en la sangre estaban en rangos normales. En la [figura 1](#) se puede observar la evolución de los niveles séricos de magnesio, cal-

cio total y potasio en el caso clínico desde el diagnóstico de hipomagnesemia.

El estudio de imagen realizado fue una ecografía abdominal sin evidencia de nefrocalcinosis ni anomalías renales.

El estudio genético específico dirigido permitió la identificación de una variante patogénica *de novo* en el gen *CNNM2* (c.1310G>A; p.Gly437Glu), responsable de hipomagnesemia renal autosómica dominante de tipo 6.

El estudio familiar analítico y genético a padres y hermanos no mostró alteraciones.

Inicialmente, se instauró una dieta rica en magnesio, pero, debido a la persistencia de los niveles bajos de magnesio, se inició suplementación oral con 300 mg/día de magnesio elemental, y se apreció una mejoría de los niveles de magnesio, sin llegar a su normalización ([Fig. 1](#)).

Discusión

Este caso pone de manifiesto la importancia del diagnóstico precoz de la hipomagnesemia en la infancia y la contribución de la genética. En la infancia, la hipomagnesemia es una alteración poco frecuente, pero clínicamente significativa, ya que puede generar consecuencias neurológicas, musculares y cardíacas graves.

El magnesio es un mineral esencial para la salud, involucrado en más de 300 reacciones enzimáticas, incluyendo la síntesis de proteínas, el metabolismo energético, y la regulación del calcio y el potasio. Aunque históricamente se subestimó, su importancia clínica ha ganado relevancia en las últimas décadas gracias al avance en la identificación de transportadores específicos de magnesio, como *TRPM6* y *TRPM7*.

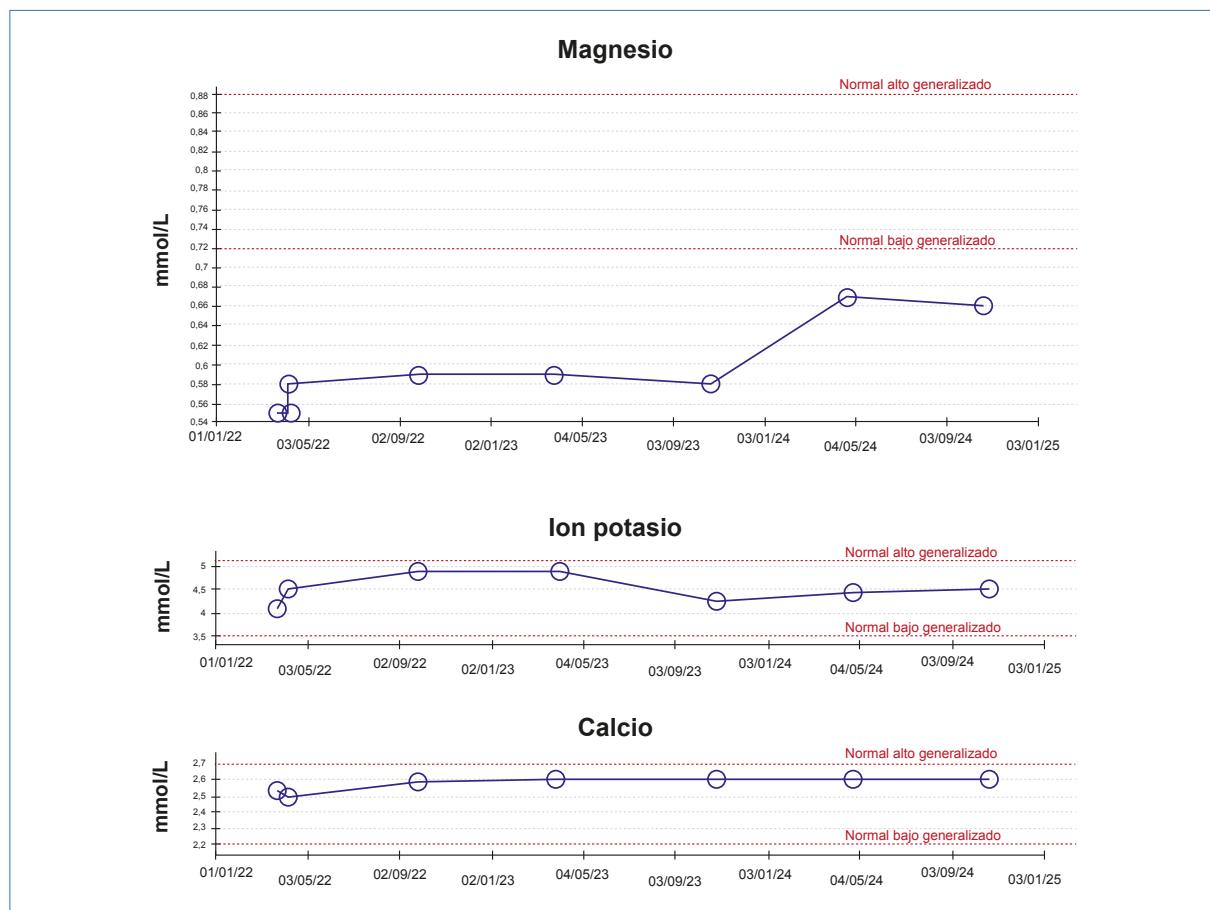


Figura 1. Evolución de los niveles séricos de magnesio, calcio total y potasio en el caso clínico desde el diagnóstico de hipomagnesemia.

El balance de magnesio depende de su absorción intestinal (principalmente en el intestino delgado), la regulación renal y el intercambio óseo. Los niveles séricos normales oscilan entre 1,7 y 2,3 mg/dL (0,7-0,95 mmol/L). El 95% del magnesio filtrado en el glomérulo es reabsorbido, principalmente en el asa de Henle (65-70%) y los túbulos proximales (15-20%). Esta reabsorción está influida por factores como la parathormona y el estado ácido-base.

El tratamiento depende de la causa y la gravedad, tal y como se recoge en la [tabla 2](#). La suplementación oral con magnesio es el pilar del tratamiento en estos casos, aunque la eficacia puede verse limitada por la reabsorción tubular defectuosa, lo que a menudo requiere ajustes en la dosis para alcanzar niveles adecuados. El tratamiento etiológico precisa suspender fármacos nefrotóxicos o ajustar inhibidores de la bomba de protones, así como tratar las causas subyacentes (como malabsorción o tubulopatías).

Las variantes patogénicas en el gen *CNNM2*, como la identificada en este paciente, se han reconocido como una causa de hipomagnesemia primaria, un trastorno hereditario caracterizado por una altera-

ción en la reabsorción tubular renal de magnesio⁽⁴⁾. Según Touyz et al⁽³⁾, *CNNM2* forma parte de una familia de transportadores esenciales en la homeostasis del magnesio, y su disfunción puede provocar no sólo hipomagnesemia, sino también alteraciones en el metabolismo calcio-fósforo.

El gen *CNNM2* codifica una proteína transmembrana que regula el transporte activo de magnesio en los túbulos renales. Las variantes patogénicas en este gen, como la c.1310G>A descrita, afectan a la funcionalidad de esta proteína, lo que da lugar a un defecto en la reabsorción tubular de magnesio y a una pérdida renal excesiva⁽⁵⁾. Este defecto también puede contribuir a anomalías secundarias, como la hipercalciuria observada en este paciente, y puede llevar a nefrocalcincosis en algunos casos, aún no presente en el paciente descrito. Asimismo, estas variantes patogénicas podrían estar asociadas a manifestaciones neuropsiquiátricas leves, como el TDAH, aunque esta relación aún es controvertida.

Franken et al⁽⁶⁾ demostraron en modelos animales que la ausencia del gen *CNNM2* causa hipomagnesemia leve y defectos en el desarrollo, subrayando la importancia de este gen en la homeostasis del magnesio.

Tabla 2. Tratamiento según la gravedad de la hipomagnesemia.

Gravedad de la hipomagnesemia	Tratamiento recomendado
Leve/asintomática (Magnesio sérico: 0,5-0,65 mmol/L)	<ul style="list-style-type: none"> Suplementación oral de sales de magnesio, como citrato o lactato (200-400 mg/día) Cambios en la dieta para incluir alimentos ricos en magnesio (cereales, frutos secos, vegetales verdes)
Moderada (Magnesio sérico: 0,3-0,5 mmol/L)	<ul style="list-style-type: none"> Suplementación oral de magnesio con dosis mayores (400-600 mg/día) Monitorización periódica de niveles séricos de magnesio y otros electrolitos (calcio y potasio)
Grave o sintomática (Magnesio sérico: <0,3 mmol/L o síntomas graves)	<ul style="list-style-type: none"> Reposición intravenosa de magnesio según peso y gravedad (sulfato de magnesio, 25-50 mg/kg/dosis cada 6-8 horas) Manejo hospitalario en casos con síntomas neuromusculares o cardíacos

La caracterización funcional de las proteínas *CNNM2* y su interacción con otros sistemas de transporte iónico sigue siendo un área de investigación activa. Giménez-Mascarell et al⁽⁷⁾ describieron cómo el canal *TRPM6* en la membrana apical y el complejo *CNNM2* en la membrana basolateral trabajan de manera coordinada para regular los niveles intracelulares de magnesio y cómo las proteínas de la unión estrecha, como las claudinas y *CNNM2*, desempeñan un papel fundamental en la regulación del transporte de magnesio a través de la nefrona distal, destacando las vías hormonales y eléctricas implicadas. El conocimiento actual sobre la reabsorción renal del magnesio también incluye avances importantes en los mecanismos moleculares del transporte transcelular y paracelular. García-Castaño et al⁽⁸⁾ aportaron evidencia de variantes novedosas en *CNNM2* asociadas con hipomagnesemia dominante, subrayando la importancia de

estudios genéticos en pacientes con síntomas inespecíficos y desequilibrios persistentes de magnesio. Aunque su papel principal se centra en la regulación del magnesio a nivel renal, también tiene actividad en otros tejidos del cuerpo, como el cerebro, donde parece desempeñar un papel en funciones neurológicas importantes. Por ello, las variantes patogénicas en *CNNM2* no sólo causan hipomagnesemia, sino que también pueden estar relacionadas con alteraciones neurológicas como discapacidad intelectual, trastornos del lenguaje y TDAH.

La figura 2 muestra el algoritmo diagnóstico de hipomagnesemia⁽³⁾. En el caso presentado, el diagnóstico se alcanzó tras una evaluación exhaustiva que incluyó pruebas bioquímicas avanzadas y estudios genéticos. Aunque el paciente no presentó síntomas neuromusculares ni cardiovasculares evidentes, la hipomagnesemia persistente requería

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de hipomagnesemia.

Confirmar la hipomagnesemia:
<ul style="list-style-type: none"> Medir los niveles séricos de magnesio (<0,65 mmol/L)
Evaluación inicial:
<ul style="list-style-type: none"> Historia clínica y antecedentes familiares Exploración física para identificar manifestaciones asociadas
Pruebas bioquímicas:
<ul style="list-style-type: none"> Excreción fraccionada de magnesio (>2-4% sugiere pérdidas renales) Relación calcio/creatinina en la orina Niveles de albúmina, parathormona, calcio, fósforo, potasio y vitamina D
Estudios de imagen:
<ul style="list-style-type: none"> Ecografía abdominal para descartar nefrocalcinoses o anomalías renales
Estudio genético:
<ul style="list-style-type: none"> Estudio genético: secuenciación de genes asociados (incluyendo <i>CNNM2</i>)
Tratamiento dirigido:
<ul style="list-style-type: none"> Basado en la gravedad y los hallazgos diagnósticos

tratamiento para prevenir complicaciones a largo plazo. La suplementación oral con magnesio es el pilar del tratamiento en estos casos, aunque la eficacia puede verse limitada por la reabsorción tubular defectuosa, lo que a menudo requiere ajustes en la dosis para alcanzar niveles adecuados⁽²⁾.

Este caso destaca la importancia de realizar un enfoque multidisciplinario, incluyendo endocrinología, nefrología y genética, para el manejo óptimo de estos pacientes. Los avances recientes en la identificación de variantes patogénicas en *CNNM2* no sólo han mejorado la comprensión de la fisiopatología de la hipomagnesemia, sino que también han abierto nuevas perspectivas terapéuticas basadas en una medicina más personalizada.

Comentarios relevantes

- El gen *CNNM2* regula la reabsorción renal de magnesio. La variante identificada altera su función y causa hipomagnesemia renal.
- Aunque hipomagnesemia renal autosómica dominante de tipo 6 suele asociarse con síntomas neurológicos graves, el paciente presentó sólo TDAH, lo que sugiere un fenotipo leve.
- No se encontraron vínculos entre la variante genética y los trastornos tiroideos.

Bibliografía

1. Jähnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012; 5 (Suppl 1): Si3-14.
2. de Baaij JHF, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95: 1-46.
3. Touyz RM, de Baaij JHF, Hoenderop JGJ. Magnesium Disorders. *N Engl J Med* 2024; 390: 1998-2009.
4. Stuiver M, Lainéz S, Will C, Terryn S, Gunzel D, Debaix H, et al. *CNNM2*, encoding a basolateral protein required for renal Mg²⁺ handling, is mutated in dominant hypomagnesemia. *Am J Hum Genet* 2011; 88: 333-43.
5. Pérez-Pérez A, Courel del Río V, García Fernández S, Castaño González L, Riaño Galán I. Hipomagnesemia, un diagnóstico a considerar. *An Pediatr (Barc)* 2024; 100: 287-98.
6. Franken GAC, Seker M, Bos C, Siemons LAH, van der Eerden BCJ, Christ A, et al. Cyclin M2 (*CNNM2*) knockout mice show mild hypomagnesemia and developmental defects. *Sci Rep* 2021; 11: 8217.
7. Giménez-Mascarell P, Schirrmacher CE, Martínez-Cruz LA, Müller D. Novel aspects of renal magnesium homeostasis. *Front Pediatr* 2018; 6: 77.
8. García-Castaño A, Madariaga L, Antón-Gamero M, Mejía N, Ponce J, Gómez-Conde S, et al. Novel variant in the *CNNM2* gene associated with dominant hypomagnesemia. *PLoS One* 2020; 15: e0239965.



1er Curso de Avances en Patología del
METABOLISMO FOSFOCÁLCICO
DE LA FSEEP/SEEP

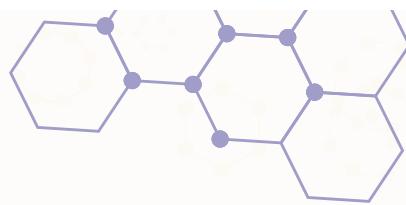
Academia AEP
(calle Fernando el Católico, 63).

28 de marzo de 2025

SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA

FUNDACIÓN SEEP

Ca^{2+}



9:00-9:15h Entrega de documentación.

9:15-9:30h Bienvenida e Inauguración.

Dra. Marta Ramón. Presidenta de la SEEP. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Dra. Silvia Marín. Coordinadora del Grupo de Trabajo de Metabolismo Fosfocalcico de la SEEP. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

9:30- 11:30h Desafíos en el manejo del hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica.

Moderador: Dr. Diego de Sotto. Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Son Espases, Palma, Islas Baleares.

9:30-9:45h ¿Qué sabemos del hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica? Diagnóstico bioquímico.

Dra. Lorena Miñones. Endocrinología Pediátrica. Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra.

9:45-10:05h Aspectos genéticos.

Dr. Luis Castaño. Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces, UPV/EHU, IIS Biobizkaia, CIBERDERM/CIBERER, Endo-ERN, Barakaldo, Bizkaia.

10:05-10:40h Tratamiento quirúrgico y localización pre e intraoperatoria.

Dr. Óscar Vidal. Servicio de Cirugía General y Endocrina. Hospital Clínico, Barcelona.

Dr. Sergi Vidal. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico, Barcelona.

10:40-11:00h Tratamiento médico.

Dra. Silvia Marín. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

11:00-11:30h Discusión.

11:30-12:00h Pausa café.

12:00-14:00h Tratamientos farmacológicos en patología fosfocalcica.

Moderadora: Dra. Guiomar Pérez de Nanclares. Laboratorio de (Epi) Genética Molecular. Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, Alava.

12:00-12:15h Tipos de vitamina D y análogos de vitamina D activa.

Presentaciones e indicaciones.

Dr. Diego Yeste. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

12:15-12:30h Bifosfonatos.

Dra. Lourdes Rey. Endocrinología Pediátrica. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra.



12:30-13:00h Management of Pseudohypoparathyroidism.

Dra. Agnès Linglart. APHP, *Pediatric endocrinology and diabetology for children, Reference Center for Rare Disorders of Calcium and Phosphate Metabolism. Bicêtre Paris Sud Hospital, Le Kremlin Bicêtre, Francia.*

13:00-13:30h Management of Refractory Hypoparathyroidism to conventional treatment.

Dra. Evelien Gevers. *Department of Paediatric Endocrinology, Royal London Hospital, London, UK.*

13:30-14:00h Discusión.**14:00-15:30h Comida.****15:30-17:15h Alteraciones del metabolismo fosfocálcico. Casos clínicos.**

Moderador: Dr. Eduard Mogas. *Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.*

15:30-15:50h Hipocalcemia.

Dra. Isabel Leiva. *Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Regional de Málaga.*

15:50-16:10h Hipercalcemia.

Dr. Emilio García. *Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

16:10-16:30h Clinical Case of Hypophosphatemia.

Dr. Agnès Linglart. APHP, *Pediatric endocrinology and diabetology for children, Reference Center for Rare Disorders of Calcium and Phosphate Metabolism. Bicêtre Paris Sud Hospital, Le Kremlin Bicêtre, Francia.*

16:30-16:45h Otras alteraciones: Hipomagnesemia.

Dra. Isolina Riaño. *Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.*

16:45-17:15h Discusión.**17:15-17:30h Cierre y clausura.**

Dra. Marta Ramón. *Presidenta de la SEEP. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.*

Dra. Silvia Marín. *Coordinadora del Grupo de Trabajo de Metabolismo Fosfocálcico de la SEEP. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.*

