

# Urgencias endocrinológicas en pediatría

Purificación Ros Pérez<sup>(1,2)</sup>, Alba Manso Pérez<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

<sup>(2)</sup> Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

Ros Pérez P, Manso Pérez A. Urgencias endocrinológicas en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;1:307-28.



## RESUMEN

El objetivo de este capítulo es actualizar las últimas recomendaciones para el manejo práctico de las entidades endocrinológicas más importantes que pueden presentarse como una urgencia médica en Pediatría; su reconocimiento y manejo precoz es imprescindible. Por tanto, se exponen situaciones como: hipoglucemia, insuficiencia suprarrenal, alteraciones del metabolismo cálcico, crisis tiroidea, hipopituitarismo y ambigüedad genital. Se revisa su aproximación diagnóstica, así como la estabilización y actitud terapéutica inicial. Debido a la trascendencia clínica, su reconocimiento es esencial.

**Palabras clave:** urgencias endocrinológicas; Pediatría; hipoglucemia; insuficiencia suprarrenal; hipocalcemia; hipercalcemia; crisis tiroidea; hipopituitarismo; ambigüedad genital.

## Endocrine emergencies in pediatrics

### ABSTRACT

The purpose of this document is to update the current recommendations for the practical management of the most important endocrinological diseases that can present as medical emergencies in Pediatrics. Therefore, situations such as hypoglycemia, adrenal insufficiency, disorders of calcium metabolism, thyrotoxic crisis, hypopituitarism and genital ambiguity are exposed. We review its diagnostic approach as well as the stabilization and initial therapeutic attitude. The clinical significance of these entities makes its recognition and early management essential.

**Key words:** endocrinology emergencies; Pediatrics; hypoglycemia; adrenal insufficiency; hypocalcemia; hypercalcemia; thyrotoxic crisis; hypopituitarism; genital ambiguity.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las urgencias endocrinológicas en la edad pediátrica, aun siendo poco frecuentes, revisten especial importancia debido a su clínica poco específica, así como la morbimortalidad derivada de un diagnóstico tardío.

Dentro de las entidades endocrinológicas que pueden causar una urgencia médica en todas las edades se incluyen fundamentalmente: patología del páncreas endocrino, suprarrenal, tiroidea, hipofisaria y del metabolismo calcio-fósforo. En algunos casos, la ambigüedad genital al nacimiento, además de suponer una urgencia “social”, puede asociar también riesgo vital, como ocurre en determinadas formas de hiperplasia suprarrenal congénita que asocian pérdida salina<sup>1,2</sup>.

En este capítulo se revisa, desde un punto de vista práctico, tanto la aproximación diagnóstica como el manejo inicial de algunas de las entidades endocrinológicas que más frecuentemente requieren una actitud urgente. Entre ellas se incluyen: la hipoglucemia, la insuficiencia suprarrenal aguda, las alteraciones del calcio (hipo- e hipercalcemia aguda), la crisis tiroidea y la ambigüedad genital en el periodo neonatal<sup>1-3</sup>. Las emergencias médicas derivadas propiamente de la diabetes *mellitus* tipo 1 y su manejo constituyen objeto de otro capítulo.

## 2. HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia se define generalmente como **glucosa plasmática <45 mg/dl** a partir de las 24 horas de vida. Se puede producir por defecto en la producción de glucosa en el organismo, aumento de su utilización o combinación de ambas. Es uno de los trastornos más frecuentes

en la edad pediátrica y su diagnóstico y tratamiento precoz es esencial para la prevención de secuelas neurológicas<sup>4-6</sup>. Dado que es una manifestación común a numerosas entidades nosológicas propias de la infancia, es de vital importancia realizar una aproximación diagnóstica adecuada, considerando todas las opciones del diagnóstico diferencial, teniendo siempre cuenta su distribución etaria (**Tabla 1**).

La **sintomatología general** suele ser inespecífica, tanto más cuanto más pequeño es el niño, y viene dada inicialmente síntomas autonómicos por la activación del sistema adrenérgico (taquicardia, sudoración, palidez, debilidad, etc.). Más tardíamente, si la hipoglucemia se mantiene, aparecen los síntomas neuroglucopénicos, debidos a un aporte insuficiente de glucosa al cerebro (cefalea, somnolencia, letargia, visión borrosa, irritabilidad, hipotermia, convulsiones y coma). La glucopenia muscular se presenta en forma de debilidad muscular, calambres, hipotonía y trastornos de ritmo cardiaco. Episodios repetidos de hipoglucemia pueden producir daño permanente del sistema nervioso central (SNC).

Ante toda sospecha clínica de hipoglucemia se debe determinar al momento la glucemia capilar como método rápido de diagnóstico. No obstante, es importante destacar que la determinación de glucosa capilar mediante tiras reactivas específicas tiene una menor sensibilidad en rango de hipoglucemia, por lo que se recomienda siempre **confirmar el diagnóstico** mediante glucemia plasmática.

Las **causas principales** de hipoglucemia varían dependiendo de la edad de presentación y de la naturaleza transitoria o permanente de la misma, así como del tiempo de tolerancia al ayuno (**Tabla 1**)<sup>4,5</sup>. **En el periodo neonatal**, la

**Tabla 1.** Causas más frecuentes de hipoglucemia según la edad y el tiempo de tolerancia al ayuno (excluidas las causas de hipoglucemia neonatal transitoria)

<2 años	2-8 años	>8 años	
Hiperinsulinismo	Hipoglucemia cetósica idiopática (ayuno prolongado)	Adenoma pancreático, insulinoma	
<b>Déficit enzimáticos:</b> Metabolismo hidrocarbonado: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucogenosis</li> <li>• Alteraciones de la neoglucoénesis</li> <li>• Intolerancia a la fructosa</li> </ul> Metabolismo de los ácidos grasos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defectos de la <math>\beta</math>-oxidación</li> <li>• Defectos del metabolismo y transporte de L-carnitina</li> </ul> Metabolismo de los aminoácidos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce</li> <li>• Aciduria metilmalónica y propiónica</li> <li>• Tirosinemia</li> <li>• Acidosis isovalérica</li> </ul> Galactosemia, fructosemia	<b>Otros:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intoxicaciones (insulina, sulfonilureas; etanol)</li> <li>• Fallo hepático</li> <li>• Hiperinsulinismo</li> </ul>	<b>Otros:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intoxicaciones (insulina, sulfonilureas; etanol)</li> <li>• Fallo hepático</li> <li>• Hiperinsulinismo</li> </ul>	
<b>Déficit de hormonas contrarreguladoras (GH, ACTH y cortisol):</b> insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo)			
<b>Tiempo de tolerancia al ayuno en distintas entidades patogénicas</b>			
<b>&lt;3 horas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucogenosis tipo I</li> <li>• Intolerancia hereditaria a la fructosa</li> <li>– Galactosemia</li> </ul>	<b>3-8 horas:</b> Déficit de glucógeno sintetasa Glucogenosis tipo III, VI y IX	<b>8 horas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones de la neoglucoénesis</li> <li>• Trastornos de la <math>\beta</math>-oxidación de ácidos grasos</li> <li>• Alteración de la cetogénesis y cetolisis</li> <li>• Acidurias orgánicas</li> <li>• Hipoglucemia cetósica idiopática</li> </ul>	<b>En cualquier momento:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperinsulinismo</li> <li>• Déficits endocrinológicos (ACTH, cortisol, GH)</li> </ul>

**ACTH:** hormona adrenocorticotropa; **GH:** hormona del crecimiento

mayoría de las causas son transitorias, debido a una producción disminuida o utilización aumentada de glucosa (por ejemplo, hijo de madre diabética, prematuridad, distrés neonatal)

(Tabla 2)<sup>7</sup>. Por otra parte, la hipoglucemia persistente, sobre todo con requerimientos altos de glucosa (>10-12 mg/kg/minuto) en el periodo neonatal y lactantes pequeños suele ser de-

**Tabla 2.** Hipoglucemia en neonato

<p><b>Hipoglucemia transitoria</b> (primeros 7 días de vida): prematuridad, CIR, hijo madre diabética, distrés respiratorio (carencia sustrato, defecto producción, exceso consumo periférico)</p>
<p><b>Hipoglucemia permanente</b> (&gt; 7 días a pesar aportes adecuados)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperinsulinismo congénito o transitorio prolongado: CIR, PEG, Beckwith-Wiedemann</li> <li>• Metabolopatías (trastornos <math>\beta</math>-oxidación, galactosemia)</li> <li>• Deficiencia hormonas contrarreguladoras (hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal como hiperplasia suprarrenal congénita)</li> </ul>

**CIR:** crecimiento uterino retardado; **PEG:** pequeño para la edad gestacional.

bida a hiperinsulinismo (defectos congénitos de los canales de potasio, enzimas relacionadas con el metabolismo de la célula beta pancreática, síndrome de Beckwith-Wiedemann, adenoma de células beta, entre otros), hipopituitarismo o enfermedades metabólicas. En **lactantes mayores y niños** menores de 7 años, la hipoglucemia cetósica idiopática es la causa más común, y siempre es un diagnóstico de exclusión. Se suele presentar entre los 18 meses y los 5 años, tras un ayuno prolongado o infección intercurrente, resolviéndose de forma espontánea generalmente a partir de los 7-8 años de edad. También en situaciones con aumento de requerimientos energéticos existe más riesgo de hipoglucemia (sepsis, *shock*, quemaduras).

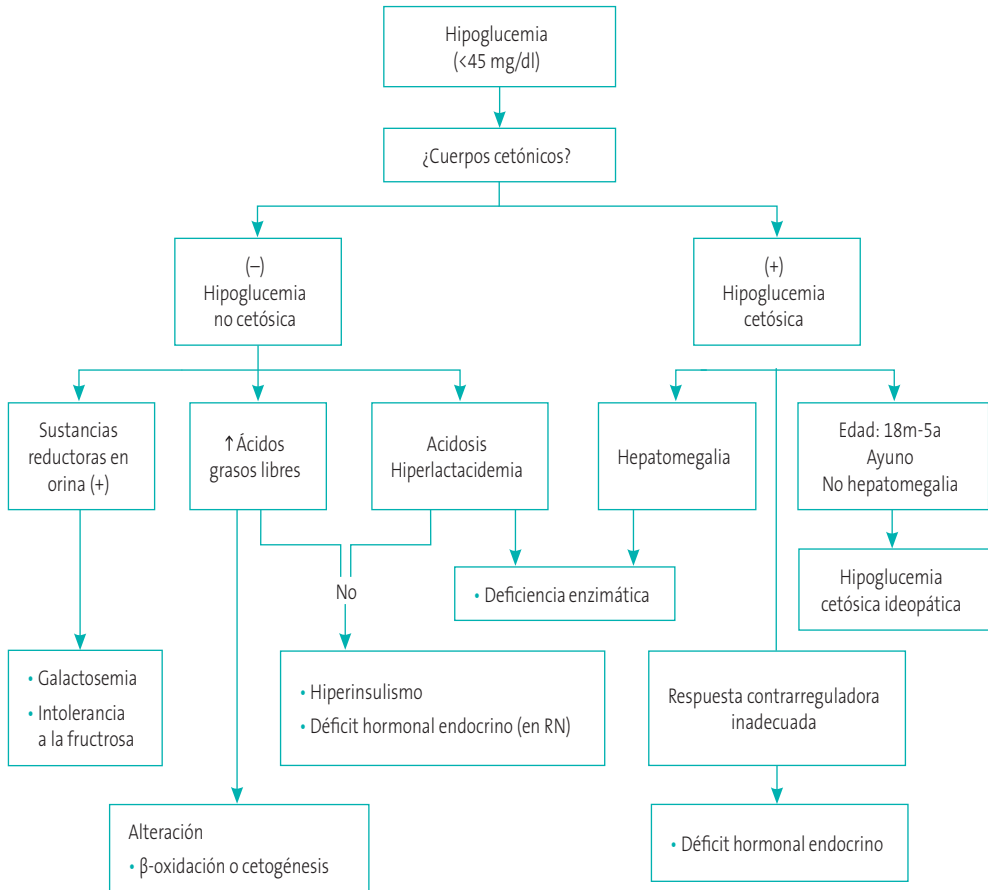
La **aproximación diagnóstica** deberá orientarse dependiendo de la edad de presentación, el tiempo de tolerancia al ayuno, la presencia o no de cetosis, la persistencia o recurrencia del cuadro y la respuesta contrarreguladora, así como características específicas de cada entidad, según se describe en la **Figura 1**<sup>4,5</sup>. Para el diagnóstico etiológico es fundamental extraer, en el mismo momento de la hipoglucemia y previo al tratamiento, además de la analítica urgente, muestras de suero (tubo heparinizado) y orina para congelar. Las determinaciones deberán incluir:

- Sangre venosa:
  - Gasometría. Iones
  - Lactato/piruvato.
  - Cuerpos cetónicos.
  - Ácidos grasos libres.
  - Función hepática con amonio.
  - Carnitina total/libre.
  - Determinaciones hormonales (hormona adrenocorticotropa [ACTH], cortisol, insulina, péptido C, glucagón).
- Orina:
  - Cuerpos cetónicos.
  - Sustancias reductoras.
- Congelar muestra de suero y orina, para la determinación de ácidos grasos, aminoácidos, ácidos orgánicos, sulfonilureas, acil-carnitinas, carnitina libre y total plasmática, etc.

Otras determinaciones útiles incluyen los electrolitos, para el cálculo del anión gap, y el análisis toxicológico (salicilatos, alcohol y sulfonilureas).

En relación con el **grado de cetosis**, la presencia de cetosis leve o moderada (niveles de

**Figura 1.** Aproximación diagnóstica de la hipoglucemia en la edad pediátrica



$\beta$ -hidroxibutirato  $<2,5$  mEq/l) en el momento de la hipoglucemia en un niño indica que las grasas no están siendo movilizadas de forma adecuada o que no pueden formar cuerpos cetónicos. Estos hallazgos sugieren la existencia de hiperinsulinismo o defectos de la oxidación de ácidos grasos, respectivamente (**Figura 1**).

El objetivo general del **tratamiento** consiste en mantener la glucemia por encima de 60-70

mg/dl. Aunque existen diversos protocolos, casi todos con grados de evidencia con recomendación C. La pauta más aceptada consiste en:

1. En la **hipoglucemia sintomática leve-moderada** se puede intentar el tratamiento con glucosa por vía oral (hidratos de carbono de absorción rápida: zumos azucarados o glucosa oral). En caso de **hipoglucemia moderada con falta de tolerancia oral** o **hipoglucemia grave** (síntomatología neuroglucopénica) se debe ad-

ministrar glucosa por vía intravenosa, evitando soluciones hipertónicas:

- Administración de suero glucosado al 10% en dosis de 2,5 ml/kg (250 mg/kg de glucosa) lentamente, durante 5-10 minutos (2-3 ml/min). Concentraciones más altas de glucosa pueden causar daño tisular si extravasación<sup>8-10</sup>.

Esto debería incrementar las cifras de glucemia en unos 35 mg/dl. La experiencia clínica sugiere que tanto la infusión de bolos de glucosa al 30-50% como dosis de hasta 0,5-1 g/kg de glucosa son excesivos produciendo hiperglucemia e hiperosmolaridad posterior, con hiperinsulinemia de rebote y consecuentemente nueva hipoglucemia<sup>8</sup>.

En caso de persistir la tendencia a la hipoglucemia o la causa desencadenante se deberá continuar con un aporte de glucosa intravenosa de aproximadamente 5-8 mg/kg/minuto en forma de suero glucosado al 5-10% con salino, para evitar la administración de sueros hipotónicos y el desarrollo de hiponatremia posterior (se recomienda un ritmo de perfusión de glucosa de 6-8 mg/kg/min en lactantes y de 3-5 mg/kg/min en el niño mayor)<sup>9,10</sup>. La perfusión de glucosa se irá disminuyendo progresivamente, sin interrupción brusca de la misma, a medida que el niño tolera la alimentación oral o se inicia el efecto de la terapia etiológica.

El cálculo de la perfusión de glucosa se puede realizar mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Glucosa (mg/kg/min)} = \frac{\% \text{ de glucosa en suero} \times 10 \times \text{ritmo de infusión de suero deseado (cc/hora)} / 60 \times \text{peso (kg)}}{1}$$

- Ritmo de infusión de glucosa deseado (mg/kg/minuto).
- Porcentaje de glucosa en suero (por ejemplo, 10%).
- Ritmo de infusión del suero (cc/hora).

Así, por ejemplo, la infusión de suero glucosado (SG) al 10% a 3 ml/kg/hora proporciona 5 mg/kg/min de glucosa<sup>8</sup>.

2. En caso de que la vía intravenosa no sea posible y el paciente sea incapaz de utilizar la vía oral, se puede administrar glucagón intramuscular o subcutáneo (dosis de 0,03 mg/kg; máximo 1 mg). Un incremento de 30 mg/dl de glucemia respecto nivel basal dentro de los primeros 40 minutos tras la administración de glucagón (test positivo)<sup>7</sup> sugiere un atrapamiento “inadecuado” del glucógeno hepático y el diagnóstico de hiperinsulinismo.

3. En caso de **no observar respuesta**, y mientras se establece el diagnóstico etiológico una vez extraídas las muestras necesarias, se puede administrar un bolo de hidrocortisona en dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa.

Inicialmente se debe monitorizar la glucemia cada 30-60 minutos y modificar ritmo de infusión de glucosa según aquella hasta conseguir cifras estables entre 70-120 mg/dl. Posteriormente espaciar controles cada 2-4 horas<sup>8</sup>.

En caso de **persistencia** de la tendencia a hipoglucemia y, dependiendo del diagnóstico etiológico, se valorarán otras opciones terapéuticas específicas, como:

- Hipoglucemia cetósica idiopática: evitar ayunos prolongados con ingesta frecuente

de hidratos de carbono (insistir en hidratos de carbono de absorción lenta en la cena).

- Hiperinsulinismo: glucosa intravenosa (incluso hasta 10-25 mg/kg/minuto); diazóxido por vía oral (5-15 mg/kg/día, en 3-4 dosis); somatostatina intravenosa (1-5 µg/kg/hora); glucagón intravenoso (1 mg/día; 5-10 µg/kg/hora, durante 2-3 días); nifedipino por vía oral (0,5-2 mg/kg/día); pancreatoclectomía, etc.
- Deficiencia de ACTH/cortisol/hormona de crecimiento: tratamiento sustitutivo adecuado.
- Glucogenosis tipo I: ingesta frecuente de carbohidratos de absorción lenta (cada 2-4 horas); alimentación enteral continua nocturna con polímeros de glucosa/dextrinomaltoza; alopurinol; en casos tipo Ib/c valorar asociar filgastrin subcutáneo (2-3 mg/kg/día).
- Intolerancia hereditaria a la fructosa y galactosemia: evitar la ingesta de fructosa (azúcar, miel, frutas, etc.) o galactosa (lácteos y derivados), respectivamente.
- Alteraciones de la  $\beta$ -oxidación y de la cetogénesis: evitar ayuno de más de 8 horas, comidas frecuentes ricas en carbohidratos y pobres en grasas; tratamiento de las descompensaciones, carnitina y riboflavina según cada caso.

### 3. INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA

La insuficiencia suprarrenal (IS) se define como una alteración en la síntesis de hormonas pro-

ducidas en la corteza adrenal; puede ser una afectación parcial o global y se trata de un trastorno potencialmente letal.

Se denomina **insuficiencia suprarrenal primaria** o enfermedad de Addison cuando existe una patología subyacente de la glándula suprarrenal e **insuficiencia suprarrenal secundaria o terciaria** cuando existe un defecto a nivel de hipófisis o hipotálamo, respectivamente. La IS primaria cursa con déficit corticoideo con elevación de niveles de ACTH e hiperpigmentación cutáneo-mucosa por aumento de la hormona estimulante de los melanocitos, junto con hiperpotasemia y mayor afectación hemodinámica por posibilidad de asociar déficit mineraloideo. En la IS secundaria los pacientes presentan niveles normales o bajos de ACTH con clínica de déficit corticoideo. No suelen asociar hiperpotasemia, debido a que la regulación de secreción de aldosterona es independiente del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, aunque sí podrían presentar hiponatremia dilucional debido a que el cortisol contribuye a regular la excreción de agua libre (**Tabla 3**). Por otra parte, puede ser aguda o crónica, según el modo de presentación<sup>11</sup>.

La insuficiencia suprarrenal aguda o crisis suprarrenal se debe a **déficit agudo (absoluto o relativo) de glucocorticoides y/o mineralocorticoides**. En su forma más grave se manifiesta con hipoglucemia, hiponatremia y colapso circulatorio, su reconocimiento precoz y el inicio rápido de la terapia adecuada son vitales para la supervivencia de estos pacientes<sup>12</sup>.

La IS es más prevalente en neonatos y lactantes pequeños, su etiología más frecuente es la hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. Fuera del periodo neonatal,

**Tabla 3.** Etiología de la insuficiencia suprarrenal aguda

Primarias (déficit de hormona suprarrenal)	Secundarias (déficit de ACTH) o terciarias (déficit de CRH)
<b>Congénitas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia suprarrenal congénita (déficit 21-OH, otros déficit enzimáticos)</li> <li>• Hipoplasia suprarrenal congénita</li> <li>• Insensibilidad a la ACTH</li> <li>• Adrenoleucodistrofia</li> <li>• Síndromes de Zelweger, de Wolman y de Smith-Lemli-Opitz</li> </ul>	<b>Congénitas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panhipopituitarismo asociado o no a defectos anatómicos (por ejemplo, displasia septoóptica)</li> <li>• Déficit congénito aislado de ACTH o de CRH</li> <li>• Déficit congénito combinado de hormonas hipofisarias</li> </ul>
<b>Adquiridas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoinmune (aislada o asociada a síndrome poliglandular autoinmune)</li> <li>• Infecciosa (sepsis, tuberculosis, micosis, VIH)</li> <li>• Hemorragia suprarrenal neonatal</li> <li>• Enfermedades de depósito</li> </ul>	<b>Adquiridas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iatrogénicas: corticoterapia crónica</li> <li>• Déficit adquirido de ACTH o CRH por lesiones hipofisarias-hipotalámicas (por ejemplo, tumores, irradiación, infecciones, hemorragias, traumatismos, etc.)</li> </ul>
<b>Iatrogénicas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tóxicos</li> <li>• Suprarrenalectomía</li> </ul>	
<b>Déficits glucocorticoideos o mineralocorticoideos aislados</b>	

**ACTH:** hormona adrenocorticotropa; **CRH:** hormona estimulante de la corticotrofina; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

la etiología autoinmune es la más frecuente, aunque cada vez se observan más casos secundarios al uso crónico de la terapia corticoidea. Salvo en periodo neonatal, la forma de presentación de crisis suprarrenal aguda suele ser la descompensación de una IS crónica por algún factor precipitante (procesos intercurrentes como fiebre, infecciones, cirugías, estrés, incumplimiento del tratamiento sustitutivo, etc.).

La crisis suprarrenal se presenta de forma brusca, aunque puede haber previamente **sintomatología** inespecífica como astenia, irritabilidad, hipoglucemia de ayuno, dolor abdominal o náuseas. La presentación aguda se caracteriza por vómitos, deshidratación, irritabilidad, hipotermia, disminución del nivel de conciencia

y *shock*. En las determinaciones analíticas encontraremos **hiponatremia e hiperpotasemia** con aumento de excreción urinaria de sodio (formas primarias), **acidosis metabólica, hipogluccemia** y eosinofilia o linfocitosis.

En cuanto a la aproximación diagnóstica, antes de iniciar el tratamiento se deben extraer las siguientes determinaciones analíticas<sup>11,13</sup>: hemograma, bioquímica con función renal, glucosa, iones, gasometría venosa, ACTH<sup>1</sup>, cortisol plasmático, actividad de la renina plasmática (ARP),

1 El ACTH requiere procesamiento inmediato o congelar la muestra para su cuantificación posterior (en tubo de hemograma con EDTA; el resto de las determinaciones hormonales irán en tubo de bioquímica aparte, que también hay que guardar en el congelador hasta su procesamiento).



aldosterona y 17-OH progesterona. En orina de una micción: natriuria, creatinina, con cálculo de excreción fraccionada de sodio y cetonuria.

El **tratamiento** de la crisis adrenal constituye una verdadera urgencia médica dada la morbi-mortalidad asociada a un retraso en su tratamiento. Debe ir dirigido a reponer la volemia, corregir el desequilibrio ácido-base y normalizar los iones. Las principales bases del tratamiento son la **administración de líquidos y electrolitos** intravenosos junto con la **terapia corticoidea**. Se debe mantener monitorizado al paciente desde el punto de vista respiratorio, hemodinámico y neurológico e intentar canalizar dos vías venosas periféricas para extracciones y administración simultánea de líquidos y corticoide (en caso de disponer de única vía venosa y con paciente hemodinámicamente estable, comenzar por tratamiento corticoideo)<sup>11,13-16</sup>.

### 3.1. Administración de hidrocortisona intravenosa (Actocortina®)

Bolo inicial de 50-75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal<sup>16</sup> (mínimo 25 mg/dosis y máximo 100 mg/dosis) (las dosis recomendadas oscilan entre 50-100 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal). Posteriormente continuar con hidrocortisona intravenosa en dosis de 50-100 mg/m<sup>2</sup>/día en varias dosis, divididas cada 6 horas<sup>15</sup>.

De este modo, de forma aproximada las dosis medias iniciales que hay que administrar, dependiendo de la edad, son:

- En <3 años: 25 mg por vía intravenosa.
- De 3 a 12 años: 50 mg por vía intravenosa.
- Mayores de 12 años y adolescentes: 100 mg por vía intravenosa.

La **hidrocortisona** es el fármaco de elección, ya que es el esteroide de uso intravenoso con mayor efecto mineralocorticoide. Además, la vía de administración debe ser **intravenosa** debido a que la administración intramuscular tiene una acción más lenta y puede no ser efectiva en situaciones de hipoperfusión tisular. La prednisona no es una alternativa válida ya que debe metabolizarse a prednisolona para ejercer su efecto. Por otra parte, dosis comparables de otros corticoides como la metilprednisolona (10-15 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal) o la dexametasona (1,5-2 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal) tienen el inconveniente de su escasa o nula acción mineralocorticoide.

Una vez conseguida estabilización del paciente e iniciada la tolerancia oral, se seguirá con hidroaltosona por vía oral (20 mg/m<sup>2</sup> SC/día repartida en 2-3 dosis). Se valorará añadir un mineralocorticoide (9  $\alpha$ -flúor-hidrocortisona; Astonin® 0,1 mg) en dosis de 50-100  $\mu$ g/día.

### 3.2. Reposición de volumen

#### 3.2.1. Hipovolemia grave o shock

Expandir con suero salino fisiológico (0,9%) a 20 cc/kg/dosis. Se puede repetir hasta un total de 60 ml/kg si hay *shock*.

Las medidas de hidrocortisona intravenosa + reposición de volemia suelen ser suficientes para la corrección de alteraciones hidroelectrolíticas en la mayoría de los casos, pero si persisten hay que valorar continuar con las siguientes correcciones.

#### 3.2.2. Hiponatremia<sup>11</sup>

Una vez conseguida estabilidad hemodinámica se deberán administrar suero para la corrección de la hiponatremia.

En caso de **hiponatremia sintomática o Na <120 mEq/l**, administrar suero salino al 3% (2-3 cc/kg por vía intravenosa, en 20-30 minutos).

**En caso de Na 120-125 mEq/l**: reposición de sodio según la fórmula habitual:

$$\text{Déficit de Na: } (125 - \text{Na actual}) \times \text{kg de peso} \times \text{cte},$$

donde cte: 0,65 en lactantes y niños mayores, y 0,75 en RN = mEq de Na a pasar en 3-4 horas.

**En caso de Na >125 mEq/l**: reposición de sodio según la fórmula habitual.

$$\text{Déficit de Na: } (135 - \text{Na actual}) \times \text{kg de peso} \times \text{cte},$$

donde cte: 0,65 en lactantes y niños mayores, y 0,75 en RN = mEq de Na a pasar en 24 h, añadidos a las necesidades basales de sodio.

Ritmo de reposición inicial de sodio 1-1,5 mEq/l durante 3-4 horas y después más lento para una **corrección de hiponatremia máxima de 12 mEq/l al día** para evitar complicaciones neurológicas (desmielinización centropontina)<sup>13</sup>.

### 3.2.3. Hipoglucemia sintomática

Administrar 0,5 g/kg de glucosa (GR50 1 ml/kg diluido en 2 ml/kg de suero fisiológico [SSF] o GR33 1,5 ml/kg diluido en 1,5 ml/kg de SSF) intravenosa en 10-15 minutos<sup>13</sup>. Posteriormente se añadirá suero glucosado al 5-10-15%, dependiendo del control de la glucemia.

Otra posibilidad si no disponemos de vía venosa es administrar glucagón intramuscular (0,5 mg < 20 kg o 1 mg si >20 kg).

### 3.2.4. Hiperpotasemia >7 mEq/l o signos electrocardiográficos

- Gluconato cálcico al 10%, 0,5 cc/kg por vía intravenosa, lento, en 15 minutos.
- Bicarbonato sódico 1 M: 1 mEq/kg por vía intravenosa en 30 minutos.
- Insulina rápida o regular: perfusión intravenosa en dosis de 0,05 UI/kg/hora (junto con aporte de glucosa).
- Resinas de intercambio iónico. Una vez estabilizado el paciente, se iniciará una fluidoterapia de **mantenimiento** con suero glucosado al 10% (120-140 ml/kg metabólico/día) + ClNa (10-14 mEq/kg metabólico/día; 80-100 mEq/l). No añadir potasio inicialmente hasta control de la enfermedad.

En general, los requerimientos de volumen durante las primeras 24 horas suelen oscilar entre 100-120 ml/kg (en menores de 20 kg) y 75-100 ml/kg (en mayores de 20 kg), precisando un 20-25% de este volumen en las primeras 2-3 horas.

## 4. ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL CALCIO

El calcio del organismo se encuentra en un 98-99% en el hueso, el calcio plasmático representa solo un 1% del total. En el plasma, el calcio está presente en tres formas, libre o ionizado, que representa el 40-60% de la calcemia (calcio iónico); unido a proteínas, principalmente la albúmina (30-50%), y formando complejos con citrato, fosfato o bicarbonato (5-15%). La fracción libre desempeña un papel clave como

cofactor enzimático en numerosos procesos biológicos y actividades hormonales imprescindibles para la supervivencia del individuo.

El calcio se mantiene en un rango que oscila entre 8,5 y 10,5 mg/dl y está estrechamente regulado por la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D y la calcitonina. La PTH incrementa los niveles de calcio mediante la estimulación de la resorción ósea, la reabsorción tubular renal junto con la activación de la vitamina D. Esta, a su vez, aumenta la absorción intestinal de calcio y la resorción ósea. La calcitonina, por su parte, disminuye los niveles de calcio a través de la inhibición de la actividad osteoclástica y el aumento de la excreción urinaria de calcio.

Los niveles normales de calcio total (CaT) y calcio iónico según la edad son:

- CaT: 7,6-10 mg/dl (en recién nacidos).
- CaT: 9-10,5 mg/dl (en lactantes y niño mayor).
- Calcio iónico: 4,4-5,2 mg/dl.

#### 4.1. Hipocalcemia

La **hipocalcemia** se define como valores de **calcio sérico total <8,5 mg/dl o calcio iónico <4 mg/dl**. Es importante destacar que la calcemia está influenciada tanto por los niveles de albúmina (por cada g/dl de disminución de la albúmina, el calcio sérico disminuye 0,8 mg/dl) como el pH sanguíneo (los estados de acidosis la incrementan mientras que la alcalosis la disminuye)<sup>3,17</sup> y puede existir una situación de “pseudohipocalcemia”. En este sentido, hay que aclarar que la alcalosis respiratoria aumenta la unión del calcio a la albúmina disminuyendo su fracción libre (por cada 0,1 unidad que se

incrementa el pH disminuye el calcio iónico en 0,16 mg o 0,8 mmol/l).

En la edad pediátrica, diversas patologías son causa de hipocalcemia y se debe diferenciar entre las que se presentan en el periodo neonatal, generalmente transitorias, y las que se inician en el lactante o niño mayor, entre las que destacan el déficit de vitamina D y el hipoparatiroidismo como causas más frecuentes de hipocalcemia crónica (**Tabla 4**).

Las **manifestaciones clínicas** dependen en gran medida de la gravedad y de la cronicidad del proceso, su aparición puede ser intermitente y variable en su intensidad. En general, los síntomas aparecen cuando el calcio iónico desciende por debajo de 2,5 mg/dl (0,63 mmol/l), (equivalente a una calcemia total inferior a 7,5 mg/dl).

La clínica incluye generalmente temblores, parestesias, calambres, espasmos (sobre todo carpopedales), debilidad, fatiga, letargia, estatus mental alterado, convulsiones o equivalentes convulsivos, papiledema y más raramente manifestaciones respiratorias (apnea, estridor, laringoespasma). Los casos de hipocalcemia de larga evolución suelen asociar retraso del desarrollo y ocasionalmente cataratas lenticulares, así como problemas cutáneos y dentales. En la semiología de la **exploración clínica** cabe destacar el signo de Chvostek, presente hasta en el 10% de la población sana (contracción del labio superior al percutir el nervio facial) y signo de Trousseau (espasmo carpopedal tras ocluir tres minutos la circulación de la extremidad superior con un manguito; más específico que Chvostek). En los casos moderados y graves podemos ver prolongación del Q-T en el electrocardiograma (ECG). En los casos graves podemos encontrar laringoespasma, tetania y

**Tabla 4.** Principales etiologías de los trastornos del calcio (hipocalcemia e hipercalcemia)

Hipocalcemia	Hipercalcemia
<b>Hipoparatiroidismo</b> Neonatal transitório (prematuridad, asfisia, hijo madre DM, hiperPTH materno) Congénito, genético: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Barakat</li> <li>• Síndrome de DiGeorge</li> <li>• Síndrome de CHARGE</li> <li>• Síndrome de Sanjad-Sakati</li> <li>• Síndrome de Kenny-Caffey</li> <li>• Enfermedades mitocondriales</li> <li>• Formas aisladas de hipoparatiroidismo genético</li> <li>• Otros</li> </ul> Adquirido: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posquirúrgico</li> <li>• Hemosiderosis</li> <li>• Enfermedad de Wilson</li> <li>• Síndrome poliglandular tipo I</li> </ul>	<b>Hiperparatiroidismo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neonatal grave (mutaciones inactivadoras del sensor del calcio)</li> <li>• Secundario</li> </ul>
	<b>Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (benigna)</b>
	<b>Condrodisplasia metafisaria de Jansen (mutación del receptor de PTH)</b> Hipervitaminosis D: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercalcemia neonatal idiopática</li> <li>• Intoxicación por vitamina D</li> <li>• Necrosis grasa subcutánea</li> </ul>
<b>Mutaciones del receptor/sensor del calcio</b>	<b>Neoplásicos</b>
<b>Pseudohipoparatiroidismo (resistencia a la PTH)</b>	<b>Otros:</b> iatrogenia, síndrome de Williams, hipofosfatasia, hipofosforemia, inmovilización prolongada, acidosis tubular, etc.
<b>Síndrome autoinmune poliglandular tipo I (APECED)</b>	
<b>Hipovitaminosis D:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carencial</li> <li>• Raquitismo dependiente de vitamina D (tipo I)</li> <li>• Raquitismo dependiente de vitamina D (tipo II)</li> <li>• Otros: insuficiencia renal, etc.</li> </ul>	
<b>Hipomagnesemia</b>	
<b>Hiperfosforemia</b>	
<b>Otros:</b> pancreatitis, sepsis, síndrome de hueso hambriento, uso masivo de transfusiones, diuréticos, otros fármacos, etc.	

**PTH:** hormona paratiroidea.

convulsiones, y constituye una verdadera emergencia endocrina con riesgo vital.

El **diagnóstico** se confirma con los niveles séricos bajos de calcio (total o ionizado). En los casos en los que nos manejemos con cifras de

calcio total debemos descartar la hipoalbuminemia y las alteraciones del equilibrio ácido-base como causa de la misma (pseudohipocalcemia). El calcio sérico corregido para las cifras de albúmina se calcula mediante la siguiente fórmula:

Ca sérico corregido = Ca sérico (mg/dl) + 0,8  
[4- albúmina (g/dl)]

Ca iónico (mg/dl) = Ca total (mg/dl) – 0,98 ×  
albúmina (g/dl)<sup>19</sup>

Equivalencia Ca iónico: 1 mmol/l = 4 mg/dl

En caso de alteraciones ácido-base se recomienda determinar el calcio iónico.

Dentro del **estudio analítico** se debe incluir la determinación de: calcio total y calcio iónico, fósforo, hormona paratiroidea (PTHi), fosfatasa alcalina (FA), magnesio, gasometría venosa, 25-OH vitamina D y 1,25-OH vitamina D; proteínas totales y albúmina, creatinina, así como índice calcio/creatinina en orina (una micción), calciuria en orina 24 h; fosfatúria y reabsorción tubular de fósforo (RTP). Además, si el paciente presenta hipocalcemia franca, hay que realizar monitorización ECG.

La elevación de fósforo, en ausencia de insuficiencia renal, y sobre todo si asocia niveles inapropiadamente bajos de PTH, sugiere la existencia de hipoparatiroidismo; por otra parte, los niveles altos de PTH sugieren un pseudohipoparatiroidismo o déficit de vitamina D. La elevación de FA orientará hacia un raquitismo. La hiper calciuria puede indicar la existencia de un hipoparatiroidismo familiar hereditario por alteraciones en el sensor del calcio. Por último, la determinación de los niveles de magnesio es clave, sobre todo cuando existe mala respuesta al tratamiento (la hipomagnesemia influye en la secreción de PTH y en la acción de esta).

En el **tratamiento** hay que diferenciar entre dos situaciones: la hipocalcemia aguda grave y la hipocalcemia crónica<sup>1,3,17-20</sup>.

Si se trata de **hipocalcemia aguda grave** (parada cardiorrespiratoria [PCR], convulsión, arritmia, laringoespasma, etc.)<sup>19</sup>:

- **De elección: bolo intravenoso lento de gluconato cálcico al 10%** en dosis de 1-2 ml/kg (100-200 mg de sal/kg, siendo 100 mg sal/ml, 9,3 mg de calcio elemento/ml; 0,46 mEq/ml) (máx. 20ml) **diluido al 1/5** (1 parte de calcio + 4 de SG5% o SSF) o más. Pasar en 15-20 min (máx. 100 mg sal/min). Repetir cada 10 min hasta el cese de los síntomas.
- **En caso de PCR/insuficiencia hepática/situación crítica: bolo intravenoso de cloruro cálcico al 10% en dosis 0,2 ml/kg** (20 mg de sal/kg, máx. 10 ml) (siendo 100 mg de sal/ml, 18,2 mg de calcio elemento/ml), **diluido al menos 1/5** (4 ml de SG5% o SSF por cada ml de ClCa). Pasar en 15-20 min. Repetir cada 10 min hasta cese de síntomas (máx. 100 mg/sal/min).
- En **hipocalcemia aguda sintomática leve** (tetania, parestesias, temblor) o tras controlar sintomatología grave con bolo intravenoso, administrar calcio en perfusión hasta alcanzar eucalcemia, continuando después con aportes orales<sup>19</sup>.
- La dosis habitual en perfusión intravenosa es 0,5-4 mg de calcio elemento/kg/hora. Ritmo máximo en perfusión: hasta 24 mg de calcio elemento/h.
- Elección: perfusión intravenosa de **gluconato cálcico al 10% en dosis de 0,05-0,5 ml/kg/hora** (5,5-40 mg de sal/kg/h) (aproximadamente equivale a 0,5-4 mg de calcio elemento/kg/hora). Diluir al 1/5 con SSF o SG5% para concentración máx. 50 mg/ml.

- Si insuficiencia hepática: cloruro cálcico al 10% en dosis de 0,02-0,15 ml/kg/h (2-15 mg de sal/kg/h), diluir igual al quinto (1 + 4). Concentración máxima 20 mg de sal/ml.

Precauciones que hay que tener en cuenta en la administración de calcio intravenoso<sup>19</sup>:

- Su extravasación puede producir necrosis cutánea, no se recomienda administrar en venas periféricas de pequeño calibre ni epicraneales, es preferible la vía venosa central. Para minimizarlo, recomendamos **diluir** al menos al tercio, pero si la vena es de pequeño calibre, hay que diluirlo más (hasta 1/10). En caso de extravasación, valorar administración local precoz de hialuronidasa.
- El cloruro cálcico al 10% tiene mayor rapidez de acción, por eso es preferible en situación crítica (PCR o si hay si hay alteración hepática que impida metabolizar gluconato). Sin embargo, produce mayor lesión cutánea si hay extravasación.
- Nunca calcio junto con bicarbonato o fosfatos porque precipita (debemos canalizar otra vía).
- Siempre administrar diluido y **lento** (su administración rápida puede producir vasodilatación, hipotensión y arritmias) (monitoreización cardíaca).
- Si hay hipocalcemia resistente, descartar hipomagnesemia y tratarla (sulfato de magnesio 25-50 mg/kg por vía intravenosa en 20-30 min, se puede repetir cada 4-6 h; máx. 1 g/día).
- Los bolos intravenosos aumentarán la calcemia durante 2-3 horas, debemos seguir

posteriormente con infusión continua lenta de calcio.

- Por todo ello, ante cuadro de hipocalcemia grave que precise tratamiento intravenoso, idealmente se debe realizar en una Unidad de Cuidados Intensivos, donde podamos realizar monitorización continua con manejo óptimo de la hipocalcemia y de sus posibles complicaciones.

Cuando se compruebe la tolerancia oral, se recomienda iniciar precozmente con calcitriol (Rocaltrol®) en dosis de 4 µg/día (repartido en dos dosis) durante 48 horas y posteriormente 2 µg/día, disminuyendo paralelamente el aporte parenteral y ajustando según calcemia.

En los casos de hipocalcemia **resistente al tratamiento** en los que se asocia **hipomagnesemia**, añadir sulfato de magnesio al 50% en dosis de 25-50 mg/kg por vía intravenosa (en 20-30 minutos, pudiéndose repetir cada 6 horas en función de la respuesta).

En los casos de **hipocalcemia crónica**, además del tratamiento etiológico, siempre que sea posible se deberá suplementar con calcio oral con/ sin vitamina D. En caso de hipocalcemia **leve**, generalmente será suficiente con administrar un suplemento de calcio oral (carbonato cálcico, gluconato cálcico o lactato cálcico en dosis de 0,5-1 g de calcio elemento/día). En los casos de hipocalcemia **moderada**, además de los suplementos de calcio, se requerirán 1,25 (OH)<sub>2</sub> D o calcitriol (Rocaltrol® comprimidos de 0,25 y 0,5 µg) en dosis de 0,02-0,04 µg/kg/día, repartidos en 2-3 dosis. La dosis inicial recomendada suele ser de 0,25 µg/día (en 2-3 dosis), aunque puede ser necesaria una dosis final entre 0,5 y 1,25 µg/día. Una alternativa es el alfalcidol (Etalpa®)

gotas 2 µg/ml), con menor rapidez de acción, pero una vida media más larga, lo cual permite su administración cada 24 horas. En ambos casos se deberá ajustar la dosis según niveles de calcio sérico y calciuria, con objeto de evitar hipercalcemia, nefrocalcinosis y litiasis renal<sup>1,3,18</sup>.

## 4.2. Hipercalcemia

La hipercalcemia es una entidad infrecuente en la edad pediátrica y en su etiología se incluyen hipervitaminosis D, hiperparatiroidismo (la causa más frecuente de hipercalcemia en la infancia), neoplasias (principalmente por leucemias linfoblásticas agudas), enfermedades granulomatosas, uso crónico de diuréticos tiazídicos o síndromes genéticos como el síndrome de Williams o la condrodysplasia metafisaria de Jansen. La inmovilización prolongada, el síndrome de leche y alcalinos, así como la acidosis tubular renal pueden ser causa también de hipercalcemia. Dentro del periodo neonatal, la causa más frecuente de hipercalcemia es la iatrogénica que, afortunadamente, suele ser moderada y transitoria.

La **hipercalcemia** se **define** como concentraciones séricas de **calcio superiores a 10,5-11 mg/dl** y generalmente está determinada por la afluencia de calcio de origen gastrointestinal o tejido óseo, superando la capacidad de excreción renal o más raramente por incremento de la reabsorción tubular renal del mismo.

Los **síntomas** de hipercalcemia se suelen presentar con niveles de calcio sérico superiores a 12 mg/dl, son graves cuando las cifras de calcio superan los 15 mg/dl. En general, la clínica habitual suele ser vaga y poco específica, con manifestaciones gastrointestinales, renales y del sistema nervioso, y es frecuentemente un

hallazgo casual en una analítica de rutina. La clínica sugestiva incluye debilidad, irritabilidad, letargia, confusión, alucinaciones, marcha inestable, anorexia, náuseas, vómitos y estreñimiento. Ocasionalmente, la poliuria y la polidipsia (por diabetes nefrogénica secundaria) y la nefrolitiasis pueden ser el motivo de consulta. En la exploración podemos encontrar bradicardia, disminución del nivel de consciencia, hiporreflexia, etc.

La **confirmación diagnóstica** viene dada por los niveles de calcio sérico que, al igual que en la hipocalcemia, deben interpretarse en el contexto de un determinado estado ácido-base y unas cifras de albúmina concretas, descartando pseudohipercalcemia. En el ECG podemos ver disminución del segmento ST, onda T ancha y Q-T corto. Al igual que en el estudio de hipocalcemia, además de analítica con función renal, iones, gasometría, albúmina, deberemos determinar la fosforemia, los niveles de PTH, FA, magnesio y 25-OH vitamina D, así como determinación de creatinina e iones en orina con excreción urinaria de calcio y fósforo.

La urgencia del **tratamiento** va a depender de las cifras de calcio sérico (cifras superiores a 14 mg/dl representan un riesgo para el paciente), así como de la sintomatología acompañante (manifestaciones gastrointestinales, cardíacas o neurológicas) y de la causa subyacente. En general, siempre que el **calcio plasmático sea superior a 14-15 mg/dl, o mayor de 13 mg/dl con sintomatología** deberá iniciarse una **terapia agresiva**, cuyos objetivos generales incluyen tanto optimizar la volemia y la excreción de calcio, como disminuir la salida de este desde el compartimento óseo. La monitorización continua cardiorrespiratoria es obligada debido al riesgo de ectopias ventriculares<sup>1,3,21-23</sup>.

- La primera medida consiste en la **administración de suero salino fisiológico al 0,9%** tanto para reponer la volemia como para mejorar la excreción de calcio. Debe administrarse un volumen de aproximadamente el doble de la necesidades basales (**3000-4000 ml/m<sup>2</sup>** de superficie corporal/día) durante las primeras 24-48 horas, ya que los pacientes con hipercalcemia asocian de forma constante un grado variable de deshidratación (por anorexia y poliuria) (máx. 4 l/día).
- La asociación de un **diurético de asa (furosemida)** en dosis de 1-2 mg/kg/dosis cada 4-6 horas, según evolución) una vez realizada la expansión inicial puede ayudar a optimizar el tratamiento, no solo promoviendo la natriuresis y la calciuria, sino también evitando la sobrecarga hídrica. No obstante, se debe prestar especial atención al balance hídrico y hemodinámico, pues la hipovolemia puede exacerbar la hipercalcemia, por alteración del aclaramiento renal. Durante la corrección se pueden producir diversas alteraciones hidroelectrolíticas, por lo que se deben monitorizar los niveles séricos de los principales electrolitos (sodio, potasio, cloro y magnesio).
- Estas medidas están contraindicadas si el paciente presenta insuficiencia cardiaca congestiva o insuficiencia renal. Reducir líquidos intravenosos a necesidades basales cuando el calcio <12 mg/dl y prescindir de furosemida.
- El uso de **corticoides intravenosos**, como la hidrocortisona en dosis de 5 mg/kg/6 horas, o metilprednisolona en dosis de 2 mg/kg/día por vía intravenosa, tiene poco efecto sobre la resorción ósea, pero disminuye la absorción intestinal y aumenta la excreción urinaria de calcio. No prolongar durante más de 5 días. Su mayor eficacia se ha objetivado en neoplasias, enfermedades granulomatosas y toxicidad por vitamina D.
- La **calcitonina**, combinada o no con corticoides, en dosis de 4-8 UI/kg/6-12-24 horas por vía parenteral (subcutánea o intramuscular) debería considerarse en las hipercalcemias refractarias. El efecto de la calcitonina puede ser transitorio (días) por el desarrollo de taquiflaxia, pero puede prolongarse al administrarse simultáneamente con corticoides.

Como tercer escalón si hipercalcemia refractaria:

- Cuando con las medidas anteriores no hay respuesta, se pueden considerar los **bisfosfonatos**, que actúan bloqueando la resorción ósea. Aunque su uso en Pediatría ha sido limitado, existe cierta experiencia de su efectividad con el pamidronato (dosis única de 0,5-1 mg/kg en infusión intravenosa, a pasar en 4-6 horas, diluido en SSF o SG5%; máx. 60 mg/hora)<sup>1,3,17,22</sup>. Los efectos adversos reportados incluyen febrícula o fiebre, mialgias, linfopenia, gastritis, dolor óseo e hipocalcemia transitorias. Otra opción sería etidronato en dosis de 7,5 mg/kg/día por vía intravenosa en 4 horas.
- Otras opciones terapéuticas en la que existe todavía una experiencia muy limitada incluyen las sales de fosfato (5-10 mg/kg/6 horas), la mitramicina (25 µg/kg por vía in-

En general, la respuesta al tratamiento inicial con suero salino fisiológico al 0,9% y diuréticos de asa suele consistir en un descenso de la calcemia en torno a 0,5-2 mg/dl, por lo que se deben asociar otros abordajes terapéuticos:



travenosa) o el ketoconazol (3-9 mg/kg/día en 3 dosis), requiriéndose nuevos estudios para su uso en Pediatría.

En caso de que las medidas farmacológicas mencionadas anteriormente fallen y persista la situación de gravedad (insuficiencia renal o cardíaca), se deberá considerar la hemodiálisis o la diálisis peritoneal con dializados exentos de calcio.

Por otra parte, como medidas generales se deben suspender los aportes de calcio y vitamina D de la dieta, los medicamentos que empeoren la hipercalcemia (como tiazidas) y evitar la inmovilización prolongada.

## 5. CRISIS TIROIDEA

La **crisis tirotóxica o tormenta tiroidea** es muy rara en la infancia y se debe a un estado grave de hipertiroidismo, asociado a riesgo vital. Ocurre siempre en el contexto de un hipertiroidismo no controlado y suele estar precipitada por cirugía o trauma, infecciones, retirada brusca de antitiroideos, mal cumplimiento del tratamiento médico o tras el uso de yodo radiactivo (2-8 días), por liberación de hormona tiroidea preformada. En la edad pediátrica, las causas principales de la tormenta tiroidea son la enfermedad de Graves-Basedow y la tiroiditis autoinmune.

La **presentación clínica** consiste en un cuadro agudo de hipertiroidismo que incluye siempre fiebre (ocasionalmente hipertermia). Asocia además sudoración profusa, dolor abdominal, diarrea, hipertensión arterial, taquicardia extrema y arritmias, así como trastornos neuropsiquiátricos (agitación, hipercinesia, delirio, psicosis, apatía, estupor, coma, etc.).

El **estudio inicial** debe incluir la determinación de triyodotironina (T3), tiroxina (T4) total y libre y tirotrópina (TSH), autoinmunidad tiroidea (anticuerpos TSI, anti-TPO y anti-TG), electrolitos séricos y la realización de un ECG. El paciente debe controlarse en una Unidad de Cuidados Intensivos para la monitorización adecuada y el inicio del tratamiento, incluso sin esperar a los resultados definitivos en los casos de riesgo vital inminente.

El **objetivo del tratamiento** consiste en disminuir rápidamente las hormonas tiroideas, controlar la causa precipitante, la temperatura y las alteraciones hidroelectrolíticas, así como las posibles complicaciones cardíacas (arritmias, insuficiencia cardíaca), neuropsiquiátricas (estupor, coma, etc.) y metabólicas (hipoglucemia)<sup>1,3,24-26</sup>.

Además de las **medidas generales** (fluidoterapia, antitérmicos, sedación y ventilación mecánica si es precisa), y del tratamiento del factor desencadenante, el tratamiento se basa en la administración de **antitiroideos (ATD)** en dosis altas y **yodo** para bloquear la liberación de T3 y T4 de la glándula.

El **metimazol** en dosis de 0,8-1 mg/kg/día cada 8 horas por vía oral (rango de dosis en hipertiroidismo 0,1-1 mg/kg/día c/8-12 o 24 h) es el fármaco de elección en la edad pediátrica y puede administrarse por vía rectal en caso de contraindicación de la vía oral.

En situaciones de tirotoxicosis, el **propiltiouracilo** oral en dosis de 15-20 mg/kg/día c/6 h (máx. 1200 mg/día)<sup>29</sup>, podría tener ventajas teóricas sobre el metimazol, porque, además de inhibir la síntesis de hormonas tiroideas, también inhibe la conversión periférica de T4 a T3. Sin embargo, las guías de la Asociación

Europea y Americana de Tiroides y la FDA desaconsejan la utilización de propiltiouracilo en la edad pediátrica y adolescencia por el riesgo incrementado de hepatotoxicidad y fallo hepático<sup>25,27,28</sup>.

Antes de iniciar el tratamiento con ATD se debe realizar hemograma (para conocer la cifra de leucocitos totales y neutrófilos) y perfil hepático, y monitorizar ambos durante el seguimiento, debido al potencial efecto secundario de estos: neutropenia e hipertransaminasemia, en cuyo caso se debe valorar suspender el tratamiento<sup>29</sup>.

El **yodo** inorgánico inhibe el transporte y la organificación de yodo y bloquea la liberación de hormonas tiroideas preformadas. Las soluciones yodadas deben administrarse **entre 1-3 horas después de la primera dosis de ATD**, para evitar un incremento en las reservas de yodo en la glándula. Se pueden utilizar soluciones de lopotato de sodio (solución de Lugol®; 126 mg de yodo/ml; una gota supone aproximadamente 8 mg de yodo)<sup>27</sup> en dosis de 4-6 gotas cada 8 horas, o bien yoduro potásico (SSKI®; 1000 mg/ml; contiene un 76,4% de yodo; 1 gota son 50 mg de yodo elemento)<sup>27,29</sup> a dosis de 2-3 gotas cada 8 h (100-150 mg de yodo). Se administran diluidos en suero salino fisiológico por vía oral o rectal. Alternativamente, se puede administrar yoduro sódico intravenoso en dosis de 0,5 mg cada 8 horas.

Los **corticoides** inhiben la liberación y conversión periférica de hormonas tiroideas. Aunque no existen recomendaciones basadas en la evidencia para la dosificación de la dexametasona ni el lopotato de sodio en Pediatría, se sugieren dosis de dexametasona de 0,15 mg/kg/dosis, cada 6 horas, por vía intravenosa, o hidrocorti-

sona (2 mg/kg/dosis; máximo 100 mg, cada 8 horas, IV)<sup>1,24,25,29</sup>.

Para el manejo sintomático de los síntomas adrenérgicos (taquicardia, arritmia, sudoración, temblor, etc.) se utilizan los **β-bloqueantes**: propranolol en dosis de 0,01-0,1 mg/kg/dosis por vía intravenosa inicialmente (en 10 min; máx. 1 mg) cada 4 horas hasta normalizar la frecuencia cardiaca. Posteriormente, pasar a vía oral en dosis de 0,5-2 mg/kg/día c/6-8 h (máx. 60-80 mg/dosis). Propranolol contraindicado en insuficiencia cardiaca, diabetes *mellitus* o asma (utilizar atenolol en dosis de 0,5-1 mg/kg/día por vía oral c/12-24 h máx. 100 mg/día)<sup>29</sup>.

Para la fiebre se debe utilizar paracetamol o ibuprofeno, el uso de ácido acetilsalicílico está contraindicado debido a su capacidad de desplazar la T4 de su proteína transportadora (TGB).

Una vez controlada la crisis tiorotóxica, se suspenderán inicialmente los corticoides y la sal yodada y posteriormente el β-bloqueante, manteniendo el ATD (mantener también β-bloqueante a dosis bajas si persiste sintomatología autonómica).

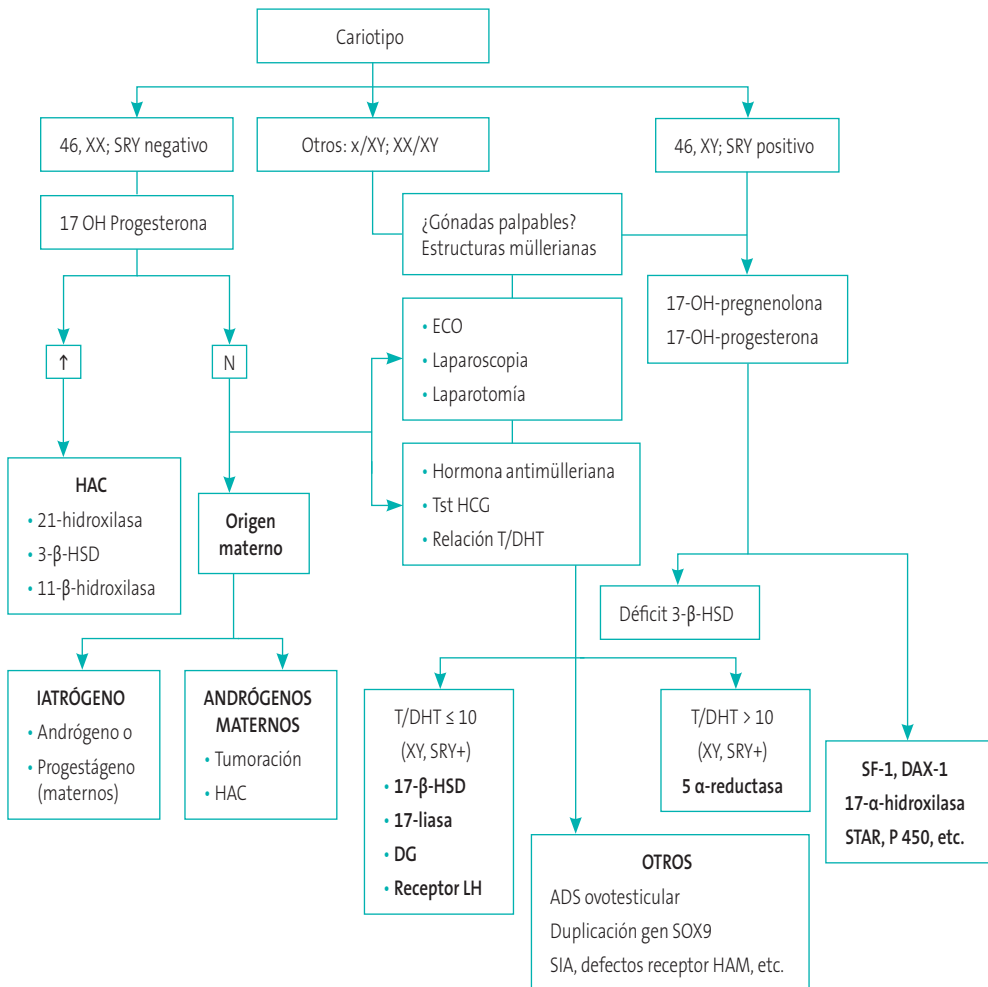
## 6. AMBIGÜEDAD GENITAL

La ambigüedad sexual en el periodo neonatal, con una incidencia aproximada de 1/4500 recién nacidos vivos, supone una doble urgencia, debido a la necesidad de asignación de sexo (urgencia social), así como la necesidad de descartar una hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) como causa más frecuente de ambigüedad sexual, que constituye una verdadera urgencia médica cuando asocia pérdida salina (forma pierde sal)<sup>1,30</sup>.

Las pruebas complementarias de primer nivel que hay que realizar ante un recién nacido con genitales ambiguos deben ser: cariotipo, ionograma, glucosa, gasometría, función renal, estudio hormonal que incluya: 17-hidroxiprogesterona, dehidroepiandrosterona (DHEA), pro-

gesterona, testosterona, FSH, LH, cortisol y ACTH basal (valorar si factible hormona anti-mülleriana, inhibina B, esteroides en orina), y ecografía abdomino-pélvica para búsqueda de gónadas y estructuras müllerianas<sup>31</sup>. La aproximación diagnóstica queda recogida en la **Figura 2**.

**Figura 2.** Aproximación diagnóstica inicial de la ambigüedad sexual en el periodo neonatal



**ADS:** alteración de la diferenciación sexual; **DG:** disgenesia gonadal; **DHT:** dihidrotestosterona; **HAM:** hormona antimülleriana; **HCG:** hormona coriónica; **SIA:** insensibilidad a andrógenos; **T:** testosterona.

En caso de confirmarse una HSC con pérdida salina, generalmente por déficit de 21-hidroxilasa, las pautas de tratamiento serían similares a las descritas en el apartado de insuficiencia suprarrenal, debiendo asegurar una estabilidad hemodinámica, un control del equilibrio hidroelectrolítico adecuado (normovolemia, normonatremia, normoglucemia y cifras de potasio sérico en rango de la normalidad) y un tratamiento corticoideo (glucocorticoide y mineralocorticoide) sustitutivo adecuado<sup>1,30</sup>.

## 7. HIPOPITUITARISMO

### 7.1. Déficits hormonales asociados

La función del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) debe controlarse en todos los pacientes diagnosticados de otros déficits adenohipofisarios, especialmente en aquellos con anomalías anatómicas de la hipófisis o tallo hipofisario. En este grupo de pacientes, el déficit múltiple (déficit de hormona del crecimiento y de ACTH), sobre todo en el periodo neonatal, puede determinar una situación de gravedad, debido a la asociación de hipoglucemia y pérdida salina.

Un hecho bien conocido es el riesgo de precipitar una crisis suprarrenal tras el inicio del tratamiento de un hipotiroidismo, en un paciente con insuficiencia suprarrenal de base no conocida. La situación más frecuente en la edad pediátrica es el paciente con múltiples deficiencias hipofisarias. De forma similar, la existencia de un hipertiroidismo puede aumentar el metabolismo del cortisol. En este sentido, se ha sugerido el incremento de la dosis sustitutiva de esteroides al doble de la basal debido a la mayor tasa de aclaramiento<sup>2</sup>.

La hormona de crecimiento (GH) parece inhibir la actividad hepática de la enzima 11- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa-1, con la consiguiente disminución de conversión de cortisona (inactiva) en cortisol (activa). Por tanto, se recomienda la monitorización de signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando se inicia la terapia con GH exógena en pacientes con déficit de GH e insuficiencia suprarrenal secundaria asociada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aránguiz G, Trujillo O, Loreto Reyes GM. Emergencias endocrinas en Pediatría. *Rev Med Chile*. 2005;133:1371-80.
2. Gracia Bouthelier R, Guerrero-Fernández J, Alcalde de Alvaré A. Urgencias en endocrinología en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60(Supl 2):76-8.
3. Argente Óliver J, Soriano Guillén L (eds.). *Manual de endocrinología pediátrica*. Madrid: Ergon; 2010.
4. Dekelbab BH, Sperling MA. Hypoglycemia in newborns and infants. *Adv Pediatr*. 2006;53:5-22.
5. Achoki R, Opiyo N, English M. Mini-review: management of hypoglycaemia in children aged 0-59 months. *J Trop Pediatr*. 2010;56(4):227-34.
6. Rubio-Cabezas O, Argente J. Metodología diagnóstica de la hipoglucemia en la infancia. *Horm Fact Crec*. 2008;XI(1):9-22.
7. Itza Martín N, Güemes Hidalgo M, Guerrero-Fernández J, Salamanca Fresno L. Hipoglucemia. Manejo diagnóstico-terapéutico inicial. En: *Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2018. p. 205-20.

8. Snehag A, Haymond MW. Approach to hypoglycemia in infants and children. En: Uptodate [en línea] [consultado el 18/02/2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-hypoglycemia-in-infants-and-children>
9. Argente Óliver J, Soriano Guillén L (eds.). Manual de endocrinología pediátrica. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2014.
10. Rubio-Cabezas, Pozo Román J. Hipoglucemia en el niño. En: Casado Flores J, Serrano A (eds.). Urgencias y tratamiento del niño grave. 3.ª ed. Madrid: Ergon; 2015. p. 1375-82.
11. Soriano Guillén L, Muñoz Calvo MT. Hipotensión, hiponatremia e hipercaliemia. Insuficiencia suprarrenal aguda. En: Casado Flores J, Serrano A (eds.). Urgencias y tratamiento del niño grave. 3.ª ed. Madrid: Ergon; 2015. p. 1404-07.
12. Simm PJ, McDonnell CM, Zacharin MR. Primary adrenal insufficiency in childhood and adolescence: advances in diagnosis and management. *J Paediatr Child Health*. 2004;40:596-9.
13. Guerrero-Fernández J. Hipocortisolismo. Crisis adrenal. En: Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica. Madrid: Ergon; 2018. p. 714-18.
14. Martínez A, Pasqualini T, Stivel M, Heinrich JJ. Pediatric emergency: adrenal insufficiency and adrenal crisis. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(2):167-70.
15. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, *et al*. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364-89.
16. Kirkgoz, T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrin Metab*. 2018;32:397-424.
17. Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo. En: Pombo (ed). Tratado de endocrinología pediátrica. 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2009. p. 445-57.
18. Zhou P, Markowitz M. Hypocalcemia in infants and children. *Pediatr Rev*. 2009;30(5):190-2.
19. Martos Tello JM, Alcañiz Rodríguez P, Menéndez Suso JJ. Hipocalcemia. Diagnóstico diferencial y tratamiento. En: Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica. Madrid: Ergon; 2018. p. 335-49.
20. Goltzman D. Treatment of hypocalcemia. En: Uptodate [en línea] [consultado el 18/02/2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypocalcemia>
21. Benjamin RW, Moats-Staats BM, Calikoglu's A, Savendahl L, Chrysis D. Hypercalcemia in children. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;5(3):778-84.
22. Gussinyé M, Yeste D, Clemente M, Albisu MA, Carrascosa A. Actitud ante una hipercalcemia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1 (Suppl):81-5.
23. Chan JCM, Santos F. Fluidos, electrolitos y alteraciones ácido-base en niños. En: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. Brenner y Rector. El riñón. 10.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 2365-401.
24. Rivkees A. Pediatric Graves' disease: controversies in management. *Horm Res Paediatr*. 2010;74:305-11.
25. Rivkees A. Controversies in the management of Graves' disease in children. *J Endocrinol Invest*. 2016 Nov;39(11):1247-57.
26. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35(4):663-86.
27. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, *et al*. 2016 American Thyroid Asso-

- ciation Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-421.
28. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7:167-86.
29. Itza Martín N, Guerrero-Fernández J, Alija Merillas M. Tirotoxicosis. Hipertiroidismo. En: Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica. Madrid: Ergon; 2018. p. 822-36.
30. Houck CP, Hughes IA, Ahmed SF, Lee PA. Writing committee for the international intersex consensus conference participants. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. International intersex consensus conference. *Pediatrics*. 2006;118:753-7.
31. Guerrero-Fernández J, Mora Palma C, Azcona San Julián MC, *et al.* Ambigüedad genital en el recién nacido. Anomalías de la diferenciación sexual. En: Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica. Madrid: Ergon; 2018. p. 476-505.
32. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, *et al.* Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4133-60.