

## Pamidronato. Una alternativa para el manejo de la hipercalcemia severa y aguda en los pacientes en hemodiálisis.

Hernán Trimarchi<sup>(1)</sup>, Fernando Lombi<sup>(1)</sup>, Mariano Forrester<sup>(1)</sup>, Cristina Elizondo<sup>(2)</sup>, Dreidre Sawinski<sup>(3)</sup>, Horacio Pereyra<sup>(1)</sup> y Emilio Freixas<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Departamento de Medicina, División de Nefrología. Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.

<sup>(2)</sup>Departamento de Medicina, División de Medicina Interna, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.

<sup>(3)</sup>Departamento de Medicina Interna, Columbia University Medical Center, New York, New York USA.

### RESUMEN

**Introducción:** Se presenta un paciente de 48 años con diagnóstico reciente de mieloma múltiple con rápida progresión a insuficiencia renal terminal oligúrica con requerimientos de hemodiálisis que presentó hipercalcemia severa sintomática. Calcemia: 13.6 mg/dl (corregida a 14.4 mg/dl de acuerdo a hipoalbuminemia); PTH normal. Resonancia cerebral normal; EEG consistente con trastornos metabólicos. La biopsia renal fue compatible con riñón del mieloma. La hipercalcemia fue tratada con tres infusiones diarias de pamidronate 30mg, siendo bien tolerada. La calcemia fue monitoreada diariamente y se llegó a 10.8 mg/dl al tercer día de tratamiento.

*Palabras clave: hipercalcemia, bisfosfonatos, mieloma múltiple, pamidronato, hemodiálisis.*

### ABSTRACT

A 48-year-old man with a recent diagnosis of multiple myeloma rapidly progressing to oliguric end-stage renal disease which required hemodialysis presented with symptomatic hypercalcemia. Laboratory studies revealed a serum calcium of 13.6 mg/dl (corrected to 14.4 mg/dl for hypoalbuminemia); Brain MRI was unrevealing. EEG was consistent with metabolic disarray. Kidney biopsy was consistent with myeloma kidney.

Pamidronate was administered in three consecutive daily 30mg intravenous infusion doses. Serum calcium was monitored daily and noted to decrease appropriately with bisphosphonate administration (10.6 mg/dl at day 3 after pamidronate infusion).

*Key Words: hypercalcemia, bisphosphonates, multiple myeloma, pamidronate, hemodialysis.*

### INTRODUCCION

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el trastorno más frecuente relacionado con el metabolismo del calcio es la hipocalcemia. Si bien las causas son múltiples, principalmente comienza a desarrollarse cuando el filtrado glomerular disminuye a nivel tal que comienza a

desarrollarse hiperfosfatemia, con la consecuente hipocalcemia, y ambas llevan a un aumento de la PTH. Por otro lado, tanto la hiperfosfatemia como el daño renal disminuyen la síntesis de vitamina D, originando un cuadro clínico definido como hiperparatiroidismo secundario, caracterizado además por resistencia periférica a la acción de la PTH. No obstante, la hipercalcemia es una complicación frecuente en los dializados cuando se utilizan altas dosis de sales de calcio como quelantes del fósforo, sobre todo si se ingieren incorrectamente entre comidas, cuando se usa vitamina D, en la hipercalcemia relacionada con la patología tumoral, en el hiperparatiroidismo primario o terciario, o por secreción de citoquinas autócrinas como el mieloma múltiple o los linfomas. Además de suspender las sales de calcio o la vitamina D dependiendo del caso, el uso de furosemida está limitado por el daño renal existente, y la diálisis con baños con bajo contenido de calcio son la última opción. Es recomendable utilizar un baño con bajo calcio (2.5 mEq/litro) y no libre del mismo, para evitar una rápida disminución del calcio iónico y las consecuentes tetania o convulsiones.

Presentamos un paciente con hipercalcemia severa relacionada al mieloma múltiple que no se corrigió con la hemodiálisis diaria. El uso intravenoso de pamidronato ayudó a corregir rápida y exitosamente esta emergencia médica.

### CASO CLINICO

Hombre de 48 años con antecedentes de hipertensión, dislipemia y tabaco comenzó con astenia, dolores óseos difusos y oliguria. La creatinina sérica fue 23 mg/dl. La proteinuria fue positiva para Bence-Jones con cadenas livianas kappa, a pesar de que dos proteinogramas electroforéticos no demostraron componente "M". Una biopsia de médula ósea fue compatible con mieloma múltiple y la biopsia renal fue compatible con riñón del mieloma. Se comenzó con hemodiálisis y quimioterapia (vincristina, adriamicina y dexametasona); una nueva biopsia renal a los 3 meses demostró una regresión tumoral del 15%. Sin embargo, el régimen de quimioterapia fue suspendido debido a convulsiones secundarias a leucoencefalopatía multifocal reversible.

Seis meses después comenzó con confusión, astenia, anorexia y pérdida de peso, coincidentes con una calcemia de 13.6 mg/dl (corregida a 14.4 mg/dl según albuminemia de 3.0 g/dl); fosfatemia: 6.8 mg/dl, PTH: 24 pg/ml; hematocrito: 42%. Un EEG fue compatible con trastornos metabólicos y una RMN de cerebro fue normal. Como la hipercalcemia no pudo ser tratada por los métodos convencionales (furosemida iv con hiperhidratación con solución salina) debido a la insuficiencia renal oligúrica y la misma no pudo corregirse con un baño de diálisis con baja concentración de calcio, se comenzó con una infusión diaria de 30 mg de pamidronato diluidos en 300 ml de solución salina a pasar en 40 minutos. Este procedimiento se realizó durante 3 sesiones consecutivas de diálisis, recibiendo en total 90 mg de pamidronato. Los niveles de calcio fueron monitoreados diariamente. Se observó una disminución rápida y sostenida del calcio sérico luego del tratamiento con pamidronato (10.6mg/dL al día 3 de tratamiento). El paciente mejoró sintómicamente, y luego de 2 meses de seguimiento los niveles de calcio, fósforo y PTH se mantienen en límites normales.

## DISCUSION

La hipercalcemia se define por un calcio sérico mayor a 10.5mg/dl o un calcio iónico mayor a 4.8 mg/dl y debe ser distinguida a la pseudohipercalcemia<sup>(1)</sup>. La pseudohipercalcemia ocurre cuando una concentración elevada de albúmina o de paraproteínas elevan la calcemia pero los niveles de calcio iónico se mantienen normales. Esto sucede cuando las paraproteínas se unen al calcio con gran afinidad, llevando potencialmente a un marcado aumento en la concentración plasmática total de calcio. La ausencia de síntomas asociados es la clave más importante para el diagnóstico de pseudohipercalcemia, sugiriendo que la fracción ionizada es normal. En esta entidad, el tratamiento no es necesario<sup>(2)</sup>.

En la población general las causas más frecuentes de hipercalcemia son el hiperparatiroidismo primario o la hipercalcemia asociada al cáncer. Los tumores más comúnmente asociados a malignidad con el cáncer de mama breast, el carcinoma escamoso de pulmón, y el mieloma múltiple<sup>(1)</sup>. Existen tres mecanismos principales por los cuales los tumores producen hipercalcemia: Péptido relacionado a la PTH (PTHrP), metástasis osteolíticas, y la síntesis de calcitriol por las células tumorales. El mecanismo más frecuente de hipercalcemia en pacientes con tumores sólidos no metastáticos y en algunos pacientes con linfoma no-Hodgkin es la secreción de PTHrP, también llamada hipercalcemia humoral maligna<sup>(3)</sup>. Los niveles de PTH están típicamente bajos. La PTHrP es una molécula secretada por una amplia variedad de tejidos neuroendócrinos, epiteliales y derivados del mesodermo, e interviene en el crecimiento del cartílago, del tejido mamario y del diente<sup>(4)</sup>. Tanto la PTHrP como la PTH se unen al mismo receptor, aumentando la

resorción ósea, la absorción tubular distal de calcio y la fosfaturia, si bien la PTHrP no estimula la producción de calcitriol. La aumentada absorción tubular de calcio juega un rol importante en la génesis de la hipercalcemia.

En el mieloma múltiple, la hipercalcemia es causada por la interleukina-6 y el TNF-alfa, que provocan una alteración en la regulación de la remodelación ósea. Las células mielomatosas activan a los genes que estimulan tanto la resorción ósea por la activación osteoclástica como la falta de osteogénesis al inhibir a los osteoblastos<sup>(5)</sup>. Un mecanismo particularmente importante de regulación involucra al activador del ligando del receptor del factor nuclear  $\beta$ -K (RANKL). Cuando la molécula RANKL se une a los receptores en los precursores de los osteoclastos estimula un proceso de activación de diferenciación en estas células. Los niveles séricos de RANKL están aumentados en el mieloma múltiple, produciendo las típicas lesiones líticas. Las células del mieloma secretan no sólo RANKL, sino también dickkopf 1 (DKK1), una molécula que inhibe la formación de hueso<sup>(6)</sup>. Mientras la creatinina sérica está elevada en aproximadamente el 50% de los pacientes con mieloma, la hipercalcemia se diagnostica en el 25% de los casos<sup>(5)</sup>.

En la enfermedad de Hodgkin y en cerca de un 30% de los linfomas no Hodgkin la hipercalcemia es debida a la secreción tumoral de vitamina D y responde usualmente a tratamiento glucocorticoideo<sup>(7)</sup>.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, la hipocalcemia es más frecuente y comienza a desarrollarse cuando los niveles de fósforo aumentan, la síntesis de vitamina D disminuyen y los niveles de PTH se elevan, dando origen al hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, la hipercalcemia puede ocurrir en esta población en ciertas circunstancias: Cuando se utilizan altas dosis de sales de calcio como quelantes del fósforo, cuando la vitamina D es prescrita para disminuir los niveles de PTH, cuando el calcio es liberado del hueso por acción de la PTHrP (hipercalcemia maligna), cuando existe una secreción autónoma de PTH (hiperparatiroidismo primario o terciario) o por secreción de citoquinas autócrinas (mieloma múltiple).

Los síntomas atribuidos a la hipercalcemia son no específicos y no se correlacionan directamente con el grado de hipercalcemia; sin embargo, usualmente aparecen cuando la calcemia excede los 12 mg/dl. Fatiga, depresión, alteraciones en el status mental, anorexia, náuseas, vómitos, constipación, poliuria, y arritmias cardíacas son algunos de los hallazgos observados<sup>(8)</sup>.

El tratamiento inicial de la hipercalcemia está dirigido a restaurar la depleción de volumen intravascular y a provocar hipercalcemia. En pacientes con una adecuada función cardiovascular y renal esto se logra con infusiones de solución salina al 0.9% a razón de 300 a 500 ml/hora hasta reponer el déficit de fluidos. Los diuréticos del asa se usan paralelamente para mantener el balance con la administración intravenosa de líquidos y para

aumentar la excreción urinaria de calcio. Los esteroides son útiles solo en ciertas situaciones de hipercalcemia, como en las enfermedades granulomatosas en las que la vitamina D juega un papel principal. Finalmente, la calcitonina no es de mucha utilidad, particularmente para períodos prolongados, debido a taquifilaxia.

En los pacientes con insuficiencia renal, las opciones están reducidas. La hemodiálisis es el tratamiento de elección para lograr una rápida disminución del calcio sérico en estos pacientes y en aquéllos con insuficiencia cardíaca o que sean resistentes a otros estándares de tratamientos. Sin embargo, como en nuestro caso, la diálisis puede no ser suficiente para corregir rápidamente la hipercalcemia y puede carecer de un efecto duradero, aún con sesiones diarias. En esta situación, las infusiones de pamidronato pueden tornarse útiles como el tratamiento principal o como complemento a las otras estrategias.

Aunque la dosis estándar diaria en infusión en pacientes con función renal normal es usualmente entre 60 a 90 mg durando 2 a 4 horas, nosotros creemos prudente comenzar con dosis bajas de 30 mg/día y por períodos breves hasta que más se sepa sobre los bisfosfonatos en los pacientes en diálisis. La capacidad del pamidronato de reducir los niveles de calcio es aparentemente prolongada en el tiempo, siendo la hipocalcemia una temida complicación, aumentando los niveles de PTH levels. El ácido zolendrónico, a razón de 4 mg iv en infusión de 15 minutos, puede ser superior al pamidronato, pero hay experiencia en los pacientes en diálisis<sup>(9,10)</sup>.

Los bisfosfonatos se adhieren a las superficies del hueso, ejerciendo efectos físicoquímicos similares a los de los polifosfatos, uniéndose a la superficie de los cristales de fosfato de calcio inhibiendo así la formación y disolución de osteoclastos, impidiendo la habilidad de éstos de formar un frente de resorción y reduciendo la cantidad de protones necesarios para alcanzar la resorción así como la sobrevida osteoclástica estimulando la apoptosis<sup>(11)</sup>.

Los bisfosfonatos se excretan sin cambios en la orina por filtración glomerular y por secreción tubular activa<sup>(12)</sup>.

Tanto la proteinuria como la insuficiencia renal por glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante han sido asociadas a la administración de pamidronato<sup>(13)</sup>. Esto debe tenerse en cuenta cuando se considera la administración crónica de bisfosfonatos.

Si bien un estudio demostró que la administración intravenosa de pamidronato agravó el hiperparatiroidismo secundario<sup>(14)</sup>, Torregrosa *et al* demostraron que por períodos cortos el pamidronato es seguro y eficaz para corregir la hipercalcemia en pacientes en diálisis<sup>(15)</sup>.

Además de sus probados efectos para corregir la hipercalcemia en pacientes con función renal normal, los bisfosfonatos se utilizan en la enfermedad de Paget, en la enfermedad tumoral ósea, y en la osteoporosis<sup>(11,12)</sup>. En los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, los bisfosfonatos deberían ser considerados no sólo para el tratamiento de la hipercalcemia, sino que deberían ser

estudiados para mejorar la densidad ósea en los pacientes en diálisis, una población en la cual las fracturas óseas son más frecuentes que en la población general por diversos mecanismos<sup>(16)</sup>.

## CONCLUSIONES

El pamidronato intravenoso puede ser una droga segura y eficaz y con efectos duraderos que debe ser considerada para corregir la hipercalcemia en pacientes en hemodiálisis en ciertas circunstancias. Hasta que se disponga de mayor información, debería administrarse en bajas dosis y por períodos breves, como en ciclos de tres días consecutivos en infusiones diarias de 30 mg. En nuestro paciente, la calcemia y la PTH se mantienen en valores normales a los 2 meses de su tratamiento.

**Tabla 1** Causas de Hipercalcemia

<p>I. Absorción intestinal aumentada</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ingesta aumentada con excreción disminuida                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal crónica</li> <li>• Síndrome leche-alcalino</li> </ul> </li> <li>- Hipervitaminosis D                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de derivados de la vitamina D</li> <li>• Enfermedades granulomatosas</li> <li>• Linfomas</li> </ul> </li> </ul> <p>II. Resorción aumentada</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperparatiroidismo primario</li> <li>- Hiperparatiroidismo secundario</li> <li>- Malignidad</li> <li>- Inmovilización</li> <li>- Hipervitaminosis A</li> </ul> <p>III. Misceláneas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Drogas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Litio, trazidas, theofilina, aluminio</li> </ul> </li> <li>- Insuficiencia renal aguda por rabdomiólisis</li> <li>- Insuficiencia adrenal</li> <li>- Feocromocitoma</li> <li>- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar</li> </ul>
--

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barri YM *et al*. Hypercalcemia and electrolyte disturbances in malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 775-790
2. Pearce CJ *et al*. Hypercalcemia due to calcium binding by a polymeric IgA Kappa paraprotein. *Ann Clin Biochem* 1991; 28: 229-234.
3. Ratcliffe WA *et al*. Role of assays of Parathyroid hormone related protein in the investigation of hypercalcemia. *The Lancet* 1992; 339: 164-167.
4. Stewler GJ. The physiology of parathyroid hormone related protein. *N Engl J Med* 2000; 342: 177-185.
5. Rajkumar V, Kyle R. Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* 2005; 80: 1371-1382.

6. Glass Donall *et al.* A new insight into the formation of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2479- 2480
7. Scheinman SJ *et al.* Hypercalcemia with excess serum 1,25 dihydroxyvitamin D in lymphomatoid granulomatosis/angiocentric lymphoma. *Am J Med Sci* 1991; 301: 178-181
8. Popovtzer M *et al.* Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D, and Parathyroid Hormone activity, 287-369. In: *Renal and electrolyte disorders*, 4<sup>th</sup> edition; 1992. Schrier R, ed. Little, Brown and Company, Boston.
9. Yap AS, Hockings GI, Fleming SJ, Khafagi FA. Use of amino hydroxypropylidene bisphosphonate (AHPPrBP, "APD") for the treatment of hypercalcemia in patients with renal impairment. *Clin Nephrol* 1990; 34: 225-229.
10. Davenport A, Goel S, Mackenzie JC. Treatment of hypercalcemia with pamidronate in patients with end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 447-451.
11. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996; 97: 2692-2696.
12. Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanism of action. *Endoc. Rev.* 1998; 19: 80-100
13. Markowitz Glen, Appel Gerald *et al.* Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose Pamidronate. *J Am Soc Nephrol*, 2001; 12: 1164-1172
14. Kuo-Cheng Lu *et al.* Acute effect of pamidronate on PTH secretion in postmenopausal hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney dis*, 2003; 42: 1221-1227
15. Torregrosa JV *et al.* Usefulness of pamidronate in severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 2003; 63: (S-85): 88-90
16. Lindberg J, Moe S. Osteoporosis in End-Stage renal disease. *Seminars in Nephrol*, 1999; 19: 115-122

Recibido en forma original: 10 de enero de 2006

En su forma corregida: 20 de febrero de 2006

Aceptación Final: 3 de marzo de 2006

Dr. Hernán Trimarchi

Servicio de Nefrología - Hospital Británico de Buenos Aires.

Pedriel 74

(1280) Ciudad Aut. de Buenos Aires

Buenos Aires - Argentina

Tel: (54 11) 4309-6400

E-mail: htrimarchi@hotmail.com