

TRACTAMENT DE LES HIPERCALCÈMIES

M. SABRIÀ LEAL *

Paraules clau: Hipercalcèmia/tractament. Furosemida. Corticoides. Calcitonina. Mitramicina. Fosfats. EDTA. Bifosfonats.

INTRODUCCIÓ

L'espectre de les manifestacions clíniques de les hipercalcèmies varia considerablement. Per això alguns individus amb xifres de calci sèric de 14 mg/dl poden estar asimptomàtics mentre que d'altres amb xifres de 12 mg/dl arriben a l'hospital amb estat de coma. Conseqüentment, l'agressivitat del tractament d'una hipercalcèmia no s'haurà de basar mai únicament en els nivells plasmàtics de calci, sinó que caldrà tenir en compte molts d'altres factors: rapidesa amb la qual s'ha produït l'elevació del calci sèric, hidratació del malalt, funció cardíoc-vascular, presència o no d'altres alteracions iòniques i estat de consciència. Tenint en compte, a més, que les entitats clíniques que poden cursar amb hipercalcèmia són diverses i els mecanismes que induïxen al seu desenvolupament diferents, és molt difícil plantejar un esquema comú o una estratègia senzilla del tractament d'aquesta complicació. Tanmateix, hem d'afirmar que en tots els casos el tractament s'ha de dirigir a la causa de la hipercalcèmia. Això no obstant, sempre que la hipercalcèmia estigui posant en perill la vida del malalt, o quan la correcció etiològica no sigui possible, serà imprescindible l'adopció d'una sèrie de mesures terapèutiques.

MESURES GENERALS

Hidratació i correcció electrolítica

Una de les primeres mesures terapèutiques que hem d'adoptar en enfocar el tractament de la hipercalcèmia, especialment de la forma aguda, és la de corregir l'estat de deshidratació en el qual es pot trobar el malalt. La deshidratació és una constant de les crisis hipercalcèmiques que contribueix a l'augment de les xifres de calci sèric i al desenvolupament d'una insuficiència renal aguda. La correcció d'aquesta deshidratació s'ha de portar a terme amb sèrum salí isotònic (sèrum fisiològic). Atès que el sodi es reabsorbeix en els mateixos punts del túbul renal que el calci, s'estableix una competència entre ambdós ions que afavoreix netament la calciuresi. A la vegada, doncs, que expandim el volum extracel·lular i millorem la filtració glomerular, incrementem l'excreció urinària de calci. La quantitat de líquid a administrar dependrà del grau de deshidratació i de la tolerància cardíoc-vascular del pacient, tot i que en les crisis hipercalcèmiques (vegeu més endavant) cal ser generós en aquest sentit.

És freqüent que aquests pacients, com a conseqüència dels vòmits iteratius, estiguin en situació d'hipocalcèmia,

que es pot agreujar, encara més, amb l'administració de sèrum fisiològic en facilitar l'intercanvi sodi-potassi en el túbul distal. Com a conseqüència cal administrar suplementes de potassi sempre que hom temí aquesta complicació.

D'altra banda, diversos estudis experimentals han demostrat que la hipomagnesèmia estimula la secreció d'hormona paratiroidal, amb la qual cosa teòricament aquesta situació electrolítica potencia la hipercalcèmia¹. Cal tenir sempre en compte aquest fet i procedir si cal a la seva correcció.

Mobilització

La immobilització prolongada afavoreix, per mecanismes poc coneguts, el desenvolupament d'hipercalcèmia en els individus que hi són predisposats². Així passa, per exemple, en els malalts amb hiperparatiroidisme primari, tirotoxicosi, osteodistrofia renal o metástasis osteolítiques. És obvi doncs que caldrà evitar, en aquests casos, els enllitaments prolongats, que potser poden ser requerits a conseqüència de la malaltia de base, aconsellant pel contrari una prompta deambulació. El fet simple de caminar evita la hipercalcèmia secundària a la immobilització.

Dieta

Tot i que molts autors aconsellen, en casos d'hipercalcèmia, restringir el contingut de calci de la dieta, molt poques vegades cal recórrer a aquesta mesura d'una forma dràstica, llevat en aquells processos en què l'absorció intestinal d'aquest ió estigui francament augmentada (sarcoïdosi i intoxicació per vitamina D). D'altra banda, cal tenir en compte que la majoria d'aliments rics en calci ho són també en fòsfor, per la qual cosa les restriccions dietètiques severes poden generar hipofosfatèmia greu, amb els inconvenients que això comportaria si no fos que s'administren suplementes de fòsfor per prevenir aquesta complicació¹.

D'altra banda, s'aconsella que la dieta sigui rica en sodi³, amb la finalitat que, en augmentar l'aportació de sodi al ronyó s'afavoreixi, indirectament, la calciuresi. Una càrrega adequada de sodi l'aconseguiríem administrant de 8 a 10 grams per dia.

MESURES INESPECÍFIQUES.
ARSENAL TERAPÈUTIC

Furosemida

La base de l'efecte hipocalcemiant de la furosemida rau en la seva acció calciurètica. La inhibició de la resorció de sodi, que a nivell de la nansa de Henle condiciona aquest

*Servei de Medicina Interna (Prof. M. Foz). Hospital de Badalona "Germans Trias i Pujol".
Departament de Patologia General (Prof. M. Foz). Facultat de Medicina. Universitat Autònoma. Bellaterra.

diurètic incideix, igualment, sobre el calci. Això condiciona un augment simultani de les pèrdues renals d'ambdós ions⁴. La furosemda s'utilitza associada a l'administració de sèrum salí isotònic amb la qual cosa es crea, a través d'aquesta associació, una situació de diuresi forçada que aconsegueix fer disminuir les xifres de calci sèric dins de les primers dotze hores de tractament. Cal controlar estrictament el balanç de líquids i els nivells sèrics de potassi i magnesi, que tendeixen a reduir-se considerablement, administrant els suplementes que hom cregui necessaris.

Corticoides

El mecanisme íntim de l'acció hipocalcèmica dels corticoides no es coneix amb precisió. Tanmateix, han resultat ser igualment útils tant en processos que cursen amb un augment de l'absorció intestinal de calci (sarcoïdosi i intoxicació per vitamina D) com en les hipercalcèmies secundàries a reabsorció òssia (neoplàsiques). En aquest sentit, diferents autors han demostrat que els corticoides inhibeixen l'acció del factor activador dels osteoclasts⁵. Contràriament, les hipercalcèmies secundàries a hiperparatiroidisme primari, no acostumen a respondre a l'administració de corticoides. I és per això que s'utilitzen moltes vegades com a prova diagnòstica en l'anàlisi discriminatòria dels estats hipercalcèmics.

L'inici de l'acció hipocalcèmica dels corticoides acostuma a ser lenta (diversos dies) i les dosis a administrar, en el cas que se n'aconselli l'ús, són variables, tot i que la majoria d'autors estan d'acord a iniciar el tractament amb hidro cortisona o prednisona a dosis altes per continuar posteriorment amb prednisona a dosis de 10-30 mg/dia de forma indefinida¹³. Els inconvenients de l'administració de corticoides són prou coneguts de tothom.

Calcitonina

L'acció hipocalcèmica de la calcitonina es basa fonamentalment en la seva capacitat per inhibir la reabsorció òssia². I és per això que és especialment útil en les hipercalcèmies secundàries a una exageració d'aquesta (neoplàsies, hiperparatiroidisme primari, tirotoxicosi, intoxicació per vitamina D). S'utilitza, principalment, en el tractament de les crisis hipercalcèmiques. La seva eficàcia en tractaments és més dubtosa. Amb el seu ús continuat es desenvolupa una pèrdua d'activitat que es creu secundària a diferents mecanismes: estimulació de la secreció de PTH, formació d'anticossos neutralitzants i desenvolupament de resistència cel·lular².

La calcitonina d'elecció és la de salmó; hom acostuma a utilitzar-la a dosis de 4 unitats MRC per kg i s'administra per via subcutània o intramuscular cada dotze hores. Els seus efectes secundaris són escassos. Els més notables, independentment de la seva presumible acció sobre la PTH són les náusees, els vòmits i les sufocacions.

Mitramicina

La mitramicina és un antibiòtic produït pel *Streptomyces plicatus*. A l'igual que l'actinomicina D és un inhibidor potent de la síntesi del DNA mitjançada pel RNA i és utilitzat, principalment, com agent quimioteràpic dels tumors testiculars de cèl·lules embrionàries¹. Durant els estudis

experimentals amb aquest antibiòtic es van constatar els seus efectes hipocalcèmics que, posteriorment, s'han atribuït a la inhibició de la reabsorció òssia mitjançada pels osteoclasts, cèl·lules que, segons que sembla, són molt sensibles a l'acció d'aquest antibiòtic. Per això és especialment útil en les hipercalcèmies secundàries a processos que cursen amb un augment d'aquesta activitat. Les dosis hipocalcèmiques de mitramicina són de 25 µg/kg, molt inferiors a les que s'utilitzen amb finalitats quimioteràpiques en les neoplàsies malignes. Administrada per via endovenosa aconsegueix, en la majoria dels casos, un efecte hipocalcèmic dins de les primeres 24 hores, efecte que es perllonga prop d'una setmana. Generalment, les reaccions adverses de la droga es redueixen a náusees i vòmits; tanmateix, és potencialment hepatotòxica i nefrotòxica i pot donar origen, d'altra banda, a trombocitopènies greus. Això no obstant, a les dosis assenyalades aquests efectes secundaris són excepcionals.

Fosfats

La utilització de fosfats en el tractament de les hipercalcèmies ha estat i és motiu de discussions. Toti que es tracta de fàrmacs d'eficàcia terapèutica indubtable, el temor al desenvolupament de calcificacions extraesquelètiques, amb lesió en alguns casos d'estructures vitals (miocardi, pulmons, vasos sanguinis, pàncreas, fetge i melsa), ha fet que molts autors en desaconsellin l'ús. Altres, contràriament, creuen o afirmen que aquests efectes secundaris són excepcionals. Els fosfats actuen alterant l'equilibri fisicoquímic entre el calci i el fòsfor sèrics, amb la qual cosa promouen la precipitació de cristalls de CaHPO_4 en l'os i en els teixits blans¹. S'usen per via endovenosa en el tractament de les crisis hipercalcèmiques i per via oral en el tractament a llarg termini de les hipercalcèmies. Es aconsella limitar-ne l'ús als casos que cursin amb nivells de fòsfor baixos³, (v.g. hiperparatiroidisme primari). Entre els seus efectes secundaris més freqüents, que són emprats per via oral, es troben el malestar abdominal inespecífic i les diàrees, eventualitats que limiten moltes vegades el seu ús. Complicacions més greus, a part de les derivades de les calcificacions extraesquelètiques a què poden donar origen, són la necrosi cortical renal i el xoc, aquestes darreres descrites, excepcionalment, amb el seu ús per via endovenosa.

Edta

La sal trisòdica de l'àcid edètic (EDTA) constitueix l'alternativa terapèutica més vàlida per reduir, immediatament, els nivells sèrics de calci ionitzat. Tot i que augmenta l'excreció urinària d'aquest ió, el seu mecanisme principal d'acció està en la formació de complexos amb ell dins del torrent circulatori. Tanmateix, la brevetat de la seva acció, així com l'elevat risc d'insuficiència renal aguda que comporta el seu ús, fan que només s'aconselli en aquelles situacions en què perill, realment, la vida del malalt.

Bifosfonats

Els bifosfonats són anàlegs dels pirofosfats en els quals s'han reemplaçat els enllaços fòsfor-oxigen (P-O-P), molt

làbils, per enllaços fòsfor-craboni (P-C-P), molt més estables. Fins en aquest moment els bifosfonats més utilitzats en els estudis clínics han estat el 1-hidroxietilidè (etidronat disòdic, comercialitzat en diversos països amb el nom de Didronel i Etidron per a usar-los principalment en la malaltia de Paget), el diclorometilè (clodronat disòdic) i el 3-amino-1-hidroxiopropilidè⁶. Els bifosfonats actuen a nivell ossi inhibint la formació i la dissolució de cristalls d'hidroxiapatita i la reabsorció òssia mitjançada pels osteoclasts⁶. El clodronat disòdic, a dosis terapèutiques, inhibeix la reabsorció òssia amb poc efecte sobre la mineralització⁷. És per això que en els estudis sobre hipercalcèmies secundàries a reabsorció òssia el bifosfonat ha estat més utilitzat. En aquest sentit s'ha emprat tant per via endovenosa com per via oral, essent en ambdós casos igualment efectiu. En un estudi sobre dotze pacients amb hipercalcèmia neoplàsica tractats amb diclorometilè per via endovenosa (5 mg/kg/dia durant set dies) els nivells de calci sèric van iniciar la caiguda als dos dies de tractament, assolint valors normals al cap d'una setmana de seguir-lo, essent la durada d'aquest efecte variable⁸. Resultats semblants s'han obtingut amb el seu ús per via oral en pacients amb hiperparatiroidisme, metàstasis osteolítiques o amb mieloma^{9,10}. Tanmateix, aquests resultats esperançadors cal que siguin confirmats a través de molts més estudis.

MESURES TERAPEÙTIQUES ESPECÍFIQUES

El tractament de les hipercalcèmies ha de ser, sempre que sigui possible, etiològic. Per això en primer lloc cal orientar correctament el diagnòstic amb la finalitat d'efectuar el tractament més precís. La hipercalcèmia simptomàtica deguda a hiperparatiroidisme primari es beneficiarà de la paratiroidectomia. Igualment, la correcció de la tirotoxicosi, la supressió de les tiazides, els preparats de vitamina D, els antiàcids quelants de fosfats, les dietes excessives en llet i alcalins, la mobilització precoç o la correcció del volum extracel·lular rectificaran, paral·lelament, les hipercalcèmies degudes a aqueixes causes. La hipercalcèmia observada en la tuberculosi, i els corticoides faran el mateix en la sarcoïdosi. Igualment, en els casos d'hipercalcèmies secundàries a processos malignes, l'exèresi tumoral o la terapèutica oncològica precisa reduir, de vegades, les xifres de calci sèric a valors normals.

Tanmateix, tot esperant el tractament definitiu, moltes hipercalcèmies es beneficiaran de l'adopció d'alternatives terapèutiques concretes, independents de les mesures generals assenyalades abans. En recórrer als diferents fàrmacs indicats a l'apartat anterior valorarem el mecanisme de producció de la hipercalcèmia, el mecanisme d'acció del fàrmac i els efectes indesitjables derivats del seu ús.

Els corticoides (prednisona a dosis inicials altes i de 10-30 mg/dia de manteniment) són especialment útils en les hipercalcèmies degudes a metàstasis osteolítiques, mieloma múltiple i limfomes, així com en les sarcoïdosis i en la intoxicació per vitamina D. Tanmateix, les conseqüències inherents a l'ús perllongat d'aquests fàrmacs desaconsellen, moltes vegades, el seu ús.

La calcitonina, tal com hem assenyalat anteriorment, no és aconsellable per al tractament a llarg termini. Tanmateix, fa poc s'ha assenyalat que, associada a corticoides, millora el seu rendiment; molts autors aconsellen

aquesta associació en els casos d'hipercalcèmia neoplàsica¹¹.

La mitramicina (15-25 µg/kg i.v.; dosi que es podrà repetir als 3-5 dies amb la finalitat de mantenir els nivells de calci sèric per sota dels 12 mg/dl) s'utilitza especialment en les hipercalcèmies secundàries a neoplàsies malignes, sempre que el mecanisme de producció d'aquestes sigui degut a un augment de la reabsorció òssia. L'administració de fosfats per via oral (500 mg tres o quatre vegades al dia) acostuma a ser eficaç en el control de la majoria d'hipercalcèmies i constitueix, en molts casos, una mesura terapèutica addicional. Això no obstant, cal considerar els perills que comporta el seu ús i limitar, en darrer terme, la seva utilització en els casos d'hipercalcèmia associada a hipofosfosfatèmia. La presència de xifres elevades de fòsfor sèric en contraïndica l'ús.

Si la causa de la hipercalcèmia no és corregible s'imposa, òbviament, el seu tractament a llarg termini. A la pràctica, això acostuma a passar quasi exclusivament amb les hipercalcèmies secundàries a neoplàsies malignes. Com que els mecanismes implicats en la seva gènesi són diversos, també poden ser diverses, així mateix, les formes de tractament; tot això obliga a un comentari especial.

Els principals fàrmacs que cal tenir en compte en aquests casos són dos: els corticoides i els fosfats. El seu mecanisme d'acció ja ha estat comentat. Els corticoides són menys eficaços, globalment, que no els fosfats, però posseeixen, a curt termini, menys nombre d'efectes indesitjables. Prop d'un 50% de les hipercalcèmies neoplàsiques responen al tractament esteroïdal, essent aquest percentatge molt més gran si solament es consideren les neoplàsies hematològiques⁶. Els fosfats són molt més efectius. Això no obstant, les molesties abdominals i les diarrees que comporta el seu ús a les dosis que abans hem comentat, fa que molts pacients no tolerin aquesta forma de tractament⁶. Cal tenir en compte, d'altra banda, els seus efectes indesitjables a llarg termini. L'associació de corticoides i calcitonina constitueix, tal com hem assenyalat anteriorment, una alternativa terapèutica vàlida a la qual cada dia es va donant més importància.

Atès que les prostaglandines han estat involucrades en alguns casos d'hipercalcèmia associada a neoplàsies malignes, cal assajar l'ús d'inhibidors d'aquestes com a alternatives terapèutiques. En aquest sentit s'han descrit èxits, molt ocasionalment, amb l'ús de l'aspirina (600-1200 mg per via oral tres cops al dia) i d'indometacina (50 mg per via oral tres cops al dia)^{12,13}.

L'arsenal terapèutic, en els casos d'hipercalcèmies neoplàsiques, es completa amb la mitramicina, ja comentada, i amb els bifosfonats, en vies d'experimentació.

Tractament de les crisis hipercalcèmiques

Quan la concentració de calci iònic present en l'espai extracel·lular arriba a valors molt elevats o la seva entrada en aquest espai és tan abrupta que ultrapassa la capacitat de compensació dels mecanismes reguladors, es desenvolupa, ràpidament, una sèrie d'esdeveniments que porten a l'anomenada crisi hipercalcèmica. Les manifestacions clíniques més notables, en aquests casos, són els dolors abdominals, les nàusees, els vòmits, la polidipsia i la poliúria. Com a conseqüència es va instaurant un estat de deshidratació progressiva que porta, en el cas que no es prenguin les mesures necessàries, a la insuficiència renal aguda. El

malalt acostuma a estar estuporós i, en estadis més avançats, comatós.

Es tracta doncs d'una veritable situació d'emergència que requereix la instauració de mesures terapèutiques ràpides i eficaces.

La primera línia de tractament consisteix en l'administració de líquids per via endovenosa. S'utilitzarà sèrum salí isotònic, i la quantitat a administrar dependrà de la tolerància cardíoc-vascular del pacient. És doncs molt important disposar d'un control de PVC. Es controlarà, així mateix, la diuresi horària i cada 4-6 hores es determinaran el potassi i el sodi plasmàtics. Cal iniciar la pauta d'hidratació amb 500 cc de sèrum fisiològic cada hora, tenint cura que la pressió venosa central no sobrepassi els 10 cm d'H₂O. Amb la finalitat d'augmentar l'excreció urinària de sodi i evitar, al mateix temps, la sobrecàrrega circulatòria s'administraran dosis petites i repetides de furosemida (40-80 mg i.v. cada dues hores). Amb aquest règim terapèutic s'aconsegueixen, en la majoria de casos, que el calci sèric descendeixi de forma important i que millori l'estat general del pacient. En el cas que la diuresi forçada amb sèrum salí i furosemida estigués contraindicada o no s'obtingués la resposta que se n'esperava, cal recórrer a la segona línia de tractament.

La segona línia de tractament la constitueixen, deixant de banda els fosfats per via intravenosa, la mitramicina i la calcitonina. Ambdós fàrmacs s'empraran sempre que s'hagi aconseguit hidratar correctament el malalt.

S'administraran 25 µg/kg de mitramicina en una infusió lenta (4-6 hores), que es repetiran l'endemà en el cas que es cregui necessari. La caiguda del calci sèric és evident, generalment, entre les 12 i les 24 hores. Aquest retard queda compensat per l'elevat percentatge d'èxits que s'aconsegueixen amb aquest antibiòtic en aqueixes situacions. Tanmateix, posa en relleu la necessitat d'exhaurir les possibilitats quant a la fluidoteràpia. A les dosis esmentades no hem d'esperar efectes secundaris greus.

La calcitonina avantatja la mitramicina pel que fa a la rapidesa de la seva acció (cal esperar una resposta dins de les tres primeres hores) i a l'absència pràcticament total d'efectes secundaris. Això no obstant, el descens de la calcèmia aconseguit amb aquest fàrmac és discret i no sostingut. En les crisis hipercalcèmiques s'administra a dosis de 4 unitats MRC/kg cada 12 hores per via subcutània o intramuscular.

Amb les mesures apuntades acostumen a quedar avortades la majoria de crisis hipercalcèmiques i només excepcionalment cal recórrer a mesures heroïques com serien l'ús de fosfats per via endovenosa o d'EDTA. En aquests casos és molt més aconsellable traslladar el malalt a un centre dotat d'equips de diàlisi. La diàlisi peritoneal o l'hèmodiàlisi davant dels banys amb nivells baixos de calci posseeixen una notable eficàcia i els seus efectes hipocalcemians són immediats amb riscos escassos.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodman J.S., Sherwood L.M., Disorders of Mineral Metabolism in Malignancy. A: Avioli L.V., Krane S.M., ed. *Metabolic Bone Disease. Vol II*. Nova York, Academic Press 1978; 610-622.
2. Pack Ch. Y.C. Pathogenesis and management of hypercalcemic states. A: Isselbacher K.J., Adams R.D., Braunwald E., ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Update I*. Nova York, Mc Graw-Hill 1981; 171-190.
3. Pohlman T., Mineral, Parathyroid and Metabolic Bone Disease. A: Campbell ed. *Manual of Medical Therapeutics*. Boston, Little Brown 1980; 323-334.
4. Agus Z.S., Goldfarb S. Clinical Disorders of calcium and phosphate. *Med. Clin. North A.* (1981), 65; 385-399.
5. Mundy G.R., Cooper L.G., Schechter R.A., Salmon S.E. Evidence for the secretion of and osteoclast stimulating factor in myeloma. *N. Eng. J. Med.* (1974), 291; 1041-1046.
6. Heath D.A. Hypercalcemia of malignancy. En: Heath D.A., Marx S.J. ed. *Calcium Disorders*. Londres. Butterworth Scientific, 1982; 233-244.
7. Russell R.G.G., Fleish H. Pyrophosphate and diphosphonates in skeletal metabolism: physiological, clinical and therapeutic aspects *Clin Orthop.* (1975) 108: 241-263.
8. Jacobs T.P., Siris E.S., Bilezikian J.P., Hypercalcemia of malignancy: treatment with intravenous dichloromethylene Diphosphonate. *Ann Int Med* (1981), 94: 312-316.
9. Douglas D.L., Duckworth T., Russell R.G.G. Effect of Dichloromethylene Diphosphonate in Paget's disease of Bone and in hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism or Malignant Disease. *Lancet* (1980) I: 1045-1046.
10. Elomaa I., Blomqvist C., Grohn P. Ensayo controlado a largo plazo con difosfonato en pacientes con metástasis osteolíticas. *Lancet (ed. española)*, (1983) 2: 397-400.
11. Binstock M.L., Mundy G.R. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann Int Med* (1980) 93: 269-272.
12. McKay H.A., Gavrell G.J., Meehan W.L. Prostaglandin-mediated hypercalcaemia in transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urology* (1978), 119: 689-692.
13. Seyberth H.W., Segree G.V., Morgan J.L. Prostaglandins as mediators of hypercalcaemia associated with certain types of cancer. *N. Eng. J. Med.* (1975), 293: 1278-1283.

Ann Med (Barc), 1984, 70: 290-293

