

# Hipercalcemia como efecto secundario de los quelantes de potasio

David Arroyo, Nayara Panizo, Soledad García de Vinuesa, Marian Goicoechea, Úrsula Verdalles, José Luño

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Nefrología 2012;32(5):655-8

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11500

## RESUMEN

La hipercalcemia es un efecto adverso potencial de las resinas cálcicas de intercambio iónico, de uso frecuente en el tratamiento y la prevención de la hiperpotasemia en la enfermedad renal crónica (ERC). Describimos una serie de siete pacientes con ERC moderada de la consulta de Nefrología Clínica (filtrado glomerular medio estimado por CKD-EPI:  $41,29 \pm 10,83$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), que presentan hipercalcemia leve en relación con el tratamiento con poliestireno sulfonato cálcico. El calcio sérico se elevó de media  $0,91 \pm 0,46$  mg/dl, con un descenso paralelo de los niveles de hormona paratiroidea intacta (iPTH) de  $49,29 \pm 52,24$  ng/dl de media. Tras la retirada o la reducción de la dosis, se objetivó una recuperación de las cifras de calcio e iPTH séricos. Los quelantes cálcicos de potasio se deben incluir en el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia en pacientes con ERC no avanzada.

**Palabras clave:** Resinas de intercambio iónico. Hipercalcemia. Hiperpotasemia. Poliestireno sulfonato cálcico.

## INTRODUCCIÓN

La hiperpotasemia es una de las alteraciones electrolíticas más frecuentes en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC). Se ha estimado que afecta al 2,5% de los pacientes mayores de 65 años con ERC<sup>1</sup> y que aparece de forma sintomática con una prevalencia del 1,5% en la población hospitalizada<sup>2</sup>. La causa principal de la hiperpotasemia en la ERC es la disminución del filtrado glomerular, pero a menudo existen otros factores contribuyentes, como la utilización

## *Hypercalcemia as a side effect of potassium binding agents*

### ABSTRACT

*Hypercalcemia is a potential adverse effect of calcium-containing ion exchange resins, often used in the treatment and prevention of hyperkalemia in chronic kidney disease (CKD). We describe a series of seven outpatients with moderate CKD (mean glomerular filtration rate estimated with the CKD-EPI formula  $41.29 \pm 10.83$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), presenting mild hypercalcemia in relation to the treatment with calcium polystyrene sulfonate. Serum calcium increased a mean of  $0.91 \pm 0.46$  mg/dL, with a mean concomitant decrease of serum intact parathormone (iPTH) of  $49.29 \pm 52.24$  ng/dL. After treatment withdrawal or dose reduction, we observed a recovery of serum calcium and iPTH values. Treatment with calcium potassium binders should be included in the differential diagnosis of hypercalcemia in patients with moderate CKD.*

**Keywords:** Ion exchange resins. Hypercalcemia. Hyperpotasemia. Polystyrene sulfonate calcium.

de fármacos hiperkalemiantes (bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, antiinflamatorios no esteroideos, etc.). Además, algunas causas de ERC, como la nefropatía diabética o la nefropatía tubulointersticial, pueden asociar un hipoaldosteronismo hiporreninémico que favorece la aparición de hiperpotasemia con filtrado glomerular moderadamente disminuido<sup>3</sup>.

La hiperpotasemia severa es una condición proarritmogénica, pudiendo producir bradicardia, fibrilación ventricular y finalmente la muerte<sup>4,5</sup>. Por ello debemos utilizar diversos métodos para su control. La dieta pobre en potasio es una de las primeras medidas a implementar, explicándole al paciente la necesidad de moderar el consumo de frutas y vegetales cru-

**Correspondencia:** David Arroyo

Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

dvdrry@gmail.com

dos, chocolate o frutos secos, y recomendando la doble cocción de verduras y legumbres.

Cuando persiste la tendencia a la hiperpotasemia, está indicado el uso de resinas orales de intercambio iónico, que actúan como «quelantes» de potasio<sup>6</sup>. El más utilizado en nuestro entorno es el poliestireno sulfonato cálcico (PSC), si bien existen otros como el poliestireno sulfonato sódico<sup>7</sup>.

Los efectos adversos más comunes del PSC son la hipopotasemia en pacientes buenos cumplidores con la dieta restrictiva, y el estreñimiento severo, que en ocasiones puede generar oclusiones intestinales<sup>8,9</sup>. El PSC debe su poder quelante a su contenido en calcio, al intercambiar cada ión de calcio por dos de potasio en el tracto gastrointestinal. Cierta cantidad de este calcio puede ser absorbida. Este hecho no es un problema en los pacientes con estadios más avanzados de enfermedad renal, que presentan tendencia a la hipocalcemia. Sin embargo, en estadios más precoces se pueden elevar levemente las cifras de calcio sérico y, concomitantemente, descender los niveles séricos de hormona paratiroidea intacta (iPTH). Resincalcio<sup>®</sup> y Sorbisterit<sup>®</sup> son los dos preparados de PSC disponibles en España; sus fichas técnicas señalan la hipercalcemia como posible efecto adverso<sup>10</sup>. Las guías de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo del metabolismo óseo mineral mencionan la importancia de recordar el contenido en calcio de las resinas de intercambio iónico<sup>11</sup>. Se estima que un gramo de PSC contiene 2,1 mmol de calcio elemento<sup>12</sup>, por lo que un sobre de 15 gramos de Resincalcio<sup>®</sup> aporta 31,7 mmol de calcio elemento. En un estudio mexicano, se hace una breve referencia al aumento en la absorción de calcio con el uso de estos fármacos, que no es estadísticamente significativo<sup>13</sup>. No existen otros datos descritos en la literatura referentes a este posible efecto adverso.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En 2011, se identificó un paciente con hipercalcemia leve en la consulta externa del Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se descartaron otras causas conocidas de hipercalcemia, incluyendo aportes exógenos de calcio o vitamina D, y enfermedades concomitantes con afectación ósea. Se valoró la posibilidad de que la hipercalcemia estuviera en relación con el tratamiento con resinas (Resincalcio<sup>®</sup>), por lo que se procedió a su retirada. Se objetivó la corrección de la hipercalcemia y se comunicó el hecho como evento adverso.

Posteriormente, se recogió durante un período de tres meses a todos aquellos pacientes seguidos en nuestra consulta de Nefrología Clínica (que excluye la ERC avanzada con filtrado glomerular inferior a 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), que presentaron elevaciones de la calcemia sin causas secundarias atribuibles diferentes a los aportes de quelantes de potasio. En dichos pacientes, se procedió a retirar o disminuir la dosis de PSC. Se

recogieron los datos relativos a la función renal, la calcemia y los niveles séricos de iPTH, previos a la introducción del quelante, durante el tratamiento y tras su retirada.

Para la revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda en la base de datos *Pubmed-Medline* con los términos MeSH (*Medical Subject Heading*) «polystyrene sulfonic acid» y «calcium polystyrene sulfonate», tanto solos como en combinación con otros términos MeSH: «hyperkalemia», «hypercalcemia» y «chronic kidney disease».

## RESULTADOS

Se encontraron siete pacientes que cumplían los criterios descritos. Se trata de 6 hombres y una mujer, con edades comprendidas entre los 50 y los 89 años (media: 66 años). Tres pacientes (el 43%) son diabéticos; dos (28,5%) tienen nefropatía intersticial crónica; una (14,3%), lupus eritematoso sistémico, y otro, glomerulonefritis crónica. El filtrado glomerular medio estimado por CKD-EPI es de 41,29 ± 10,83 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Cuatro pacientes se clasificaban en estadio 3A, dos en estadio 3B y uno en estadio 4 de la clasificación K/DOQI. El 85% (6 pacientes) seguían tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina para el control de la hipertensión arterial o la proteinuria. El nivel de potasio sérico previo al tratamiento era de 5,9 ± 0,46 mmol/l. La dosis media de Resincalcio<sup>®</sup> era de 8,93 ± 3,49 g/día.

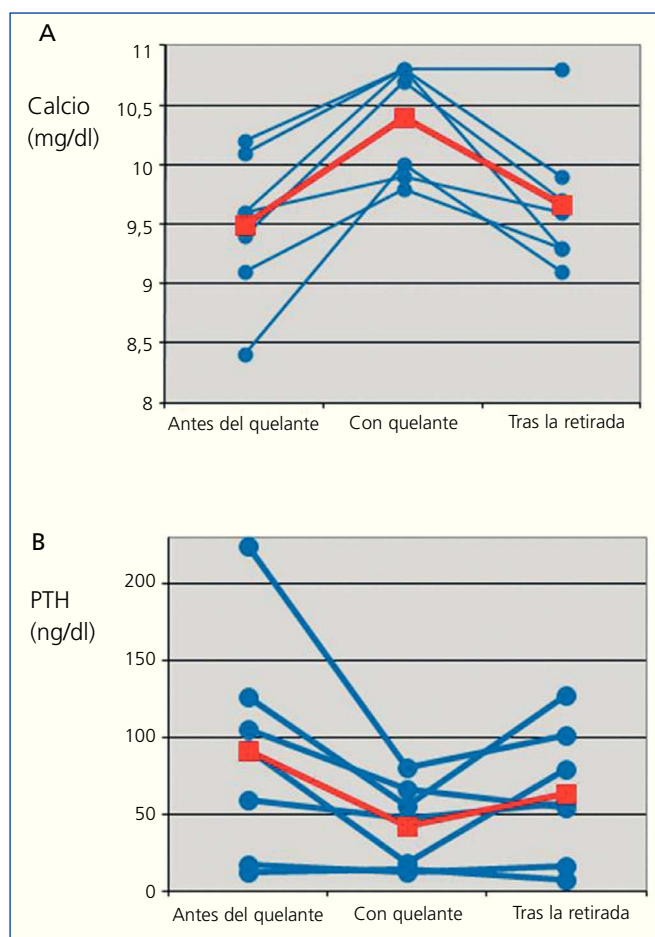
El calcio sérico se elevó de media 0,91 ± 0,46 mg/dl sobre el nivel basal. Asimismo, se observó un descenso paralelo de los niveles de iPTH de 49,29 ± 52,24 ng/dl, equivalente a una caída media del 38,83% sobre los niveles basales.

Se indicó la retirada o la reducción de la dosis de PSC. En el seguimiento posterior, se objetivó un retorno de las cifras de calcio e iPTH a valores similares a los basales en casi todos los casos (figura 1, tabla 1).

Dado que este evento adverso no está claramente descrito en la literatura, se comunicaron aquellos casos con hipercalcemia bioquímica franca al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, a través del Programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos («Tarjeta Amarilla»).

## DISCUSIÓN

La hipercalcemia relacionada con el tratamiento con resinas cálcicas de intercambio iónico no es frecuente en la práctica clínica, probablemente porque los quelantes de potasio sólo suelen utilizarse en los estadios avanzados de ERC. En estos estadios coexiste la hiperpotasemia con tendencia a la hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario, y ambos efectos se contrarrestan, pudiendo llegar a resultar beneficioso.



**Figura 1.** Evolución de los niveles séricos de calcio (A) y hormona paratiroidea (B) antes de la prescripción de poliestireno sulfonato cálcico, durante el tratamiento y tras su retirada. En azul, valores individuales de cada paciente. En rojo, valores medios de cada variable. PTH: hormona paratiroidea.

En ocasiones, encontramos pacientes con tendencia a la hiperpotasemia a pesar de tener estadios más precoces de disfunción renal. Esto se debe a la existencia de ciertas patologías que producen hiperpotasemia por hipoaldosteronismo

hiporreninémico, como la diabetes o la nefritis intersticial crónica. Si se añade la necesidad de prescribir varios fármacos hiperkalemiantes, como los betabloqueantes, o los bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, a menudo a dosis plenas, no es raro ver pacientes con disfunción renal leve o moderada e hiperpotasemia que requiere de medidas terapéuticas.

En estas situaciones, los pacientes presentan valores séricos normales de calcio. Por ello, se debe tener en cuenta este potencial efecto hipercalcemiante del PSC, y por ello debemos incluirlo en los esquemas de diagnóstico diferencial. En nuestra serie, todos los pacientes presentaban filtrado glomerular superior a 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y en cuatro de los casos se alcanzó hipercalcemia bioquímica. En uno de los casos, esta hipercalcemia persistió porque se consideró imprescindible mantener el tratamiento con el PSC.

Concomitantemente con el ascenso de la calcemia, se observa un descenso inverso de la iPTH. En condiciones normales, con valores séricos de iPTH en rango o discretamente elevados, este efecto es anecdótico o incluso beneficioso. Sin embargo, como se observa en la figura 1, en dos casos los pacientes presentaban valores de iPTH inferiores a 20 ng/dl. En esta situación, una mayor inhibición de la paratiroides puede resultar un problema clínico. Estas variaciones de la iPTH también son reversibles con la retirada del PSC.

## CONCLUSIONES

En pacientes con enfermedad renal crónica no avanzada, el tratamiento de la hiperpotasemia con resinas cálcicas de intercambio iónico (PSC) puede producir una hipercalcemia leve, que debe tenerse en cuenta de cara al diagnóstico diferencial.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

**Tabla 1.** Medias de calcio y hormona paratiroidea séricos antes del tratamiento con ResinCalcio®, con él y tras su retirada

	Previo al tratamiento	Con el tratamiento	Tras la retirada
Calcio (mg/dl)	9,49 ± 0,61	10,40 ± 0,47 <sup>a</sup>	9,67 ± 0,57 <sup>b</sup>
PTH (ng/dl)	91,00 ± 73,25	41,71 ± 27,31 <sup>a</sup>	63,14 ± 43,56

<sup>a</sup> p < 0,05 respecto al valor previo al tratamiento; <sup>b</sup> p < 0,05 respecto al calcio con el tratamiento.

PTH: hormona paratiroidea.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drawz PE, Babineau DC, Rahman M. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(2):310-5.
2. Paice B, Gray JM, McBride D, Donnelly T, Lawson DH. Hyperkalaemia in patients in hospital. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286(6372):1189-92.
3. Alcázar Arroyo R. Alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base en la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología* 2008;28 Suppl 3:87-93.
4. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2011;18(3):233-45.
5. De Sequera Ortiz P, Pérez García R, Alcázar Arroyo R, Albalade Ramón M, Asegurado P, Ortega Gómez M, et al. Hiperpotasemia en pacientes hospitalizados: ¿podemos evitarla? En: Resúmenes XLI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Sevilla; *Nefrología* 2011;31 Suppl 2:167.
6. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 2010;21(5):733-5.
7. Chernin G, Gal-Oz A, Ben-Assa E, Schwartz IF, Weinstein T, Schwartz D, et al. Secondary prevention of hyperkalemia with sodium polystyrene sulfonate in cardiac and kidney patients on renin-angiotensin-aldosterone system inhibition therapy. *Clin Cardiol* 2012;35(1):32-6.
8. Goutorbe P, Montcriol A, Lacroix G, Bordes J, Meaudre E, Souraud JB. Intestinal necrosis associated with orally administered calcium polystyrene sulfonate without sorbitol. *Ann Pharmacother* 2011. [Epub ahead of print].
9. Joo M, Bae WK, Kim NH, Han SR. Colonic mucosal necrosis following administration of calcium polystyrene sulfonate (Kalimate) in a uremic patient. *J Korean Med Sci* 2009;24(6):1207-11.
10. Vademecum.es. Ficha técnica de poliestireno sulfonato cálcico. Available at: <http://www.vademecum.es/principios-activos-poliestireno-sulfonato-calcico-v03ae01-m1> [Accessed: June 20, 2012].
11. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, de Francisco AL, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.M.). *Nefrología* 2011;31 Suppl 1:3-32.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Sorbisterit®. Available at: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69234&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf> [Accessed: June 20, 2012].
13. Lagunas-Muñoz J, Méndez-Durán A, Pérez-Grovás H, Argueta-Villamar V, Mejía-Saldívar M, Molina-Pérez A, et al. Eficacia y seguridad del poliestireno sulfonato cálcico en hiperkalemia en pacientes con enfermedad renal crónica. *Arch Med Urg Mex* 2010;2(1):12-6.