

❖ HIPERCALCEMIA MALIGNA

• INTRODUCCIÓN

La Hipercalemia Maligna es una complicación metabólica frecuente y grave en pacientes con cáncer. Suele afectar a pacientes con estadios oncológicos avanzados, constituyendo, en la mayoría de los casos, un factor de mal pronóstico con supervivencia menor a 3 meses desde la producción del evento^{1,2,3}. Su prevalencia ha disminuido a lo largo del tiempo, desde un 20%-30% en la década del 90 hasta un 2-3% en la actualidad, debido al uso rutinario de bifosfonatos en pacientes con metástasis óseas.^{1,2,4}

• DEFINICIÓN

Se define hipercalemia como un aumento del calcio plasmático por encima del valor normal (8,5-10,5 mg/dl). El 50 % del calcio plasmático se halla unido a proteínas séricas principalmente la albúmina, mientras que un 10% se une a otros aniones. El calcio biológicamente activo corresponde a la fracción ionizada cuya concentración varía entre 4,5 y 5,5.^{2,5}

• EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer es la segunda causa de hipercalemia en la población general, constituyendo el hiperparatiroidismo primario la más frecuente.⁶

Su frecuencia varía según la estirpe tumoral:

- ✓ Cáncer de pulmón (35%)
- ✓ Cáncer de mama (25%)
- ✓ Mieloma múltiple (14%)
- ✓ Cáncer de cabeza y cuello (6%)
- ✓ Cáncer de riñón (3%)⁷

Algunos tumores infrecuentemente desarrollan hipercalemia como el cáncer de próstata y colon.^{4,8}

• FISIOPATOLOGÍA

Existen 4 mecanismos descritos en la etiopatogenia de la Hipercalemia Maligna, los cuales suelen combinarse en la generación del trastorno del metabolismo fosfocálcico.

- **Hipercalemia humoral (80%).** Secreción tumoral de prPTH (proteína relacionada con la Hormona Paratiroidea) codificada por un gen localizado en el cromosoma 12. Se une al receptor de PTH-1 y a sus propios receptores. Estimula la reabsorción renal de Ca⁺ y la resorción ósea, favoreciendo la expresión y producción de RANKL en los osteoblastos e inhibiendo la producción de osteoprotegerina. Favorece el desarrollo y progresión de las metástasis óseas, estimulando el crecimiento de la célula neoplásica. Su valor plasmático es un factor pronóstico y de respuesta al tratamiento. Ej. Carcinomas escamosos de pulmón, esófago, riñón, cuello uterino.^{2,5,9}
- **Hipercalemia osteolítica (20%).** Reabsorción ósea por liberación local de citoquinas (FNT α , FCT β , PGE, IL-6, IL-1) por las células

tumorales o inflamatorias, provocando producción local de prPTH con activación osteoclástica. Comprende a los pacientes con metástasis óseas múltiples como por ej el cáncer de mama, mieloma.^{2,5,10,11.}

- **Producción de 1,25(OH)₂ D₃** (1%). Secreción de vitamina D activada por ej en Linfomas, Tumores de células germinales ováricos.^{5, 12}
- **Hiperparatiroidismo ectópico** (< 1%). Por secreción de PTH ectópica. Infrecuente como por ej en carcinoma de pulmón de células pequeñas, adenocarcinomas.^{5,13}

• CLASIFICACIÓN

La hipercalcemia maligna se clasifica según sus valores plasmáticos en:

Leve: 10,5 - 11,9 mg/dl (Ca²⁺ < 6)

Moderada: 12 – 13,9 mg/ dl (Ca²⁺ 6-8)

Severa: > 14 mg/dl (Ca²⁺ > 8)²

• MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La severidad de las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia no depende sólo de la concentración plasmática, sino también de la velocidad de ascenso de la calcemia, de la edad del paciente, de la presencia de enfermedades neurológicas previas y del uso concomitante de medicación con acción específica sobre el sistema nervioso central (ansiolíticos, sedantes).

Se pueden clasificar en

- ✓ **Síntomas generales:** astenia, deshidratación, pérdida de peso.
- ✓ **Neurológicos:** mareos, somnolencia, obnubilación, desorientación, delirium, estupor, coma, leucoencefalopatía posterior reversible.
- ✓ **Digestivos:** hiporexia, náuseas, vómitos, constipación.
- ✓ **Nefrourológicas:** poliuria, deshidratación.
- ✓ **Cardiovasculares:** Arritmias auriculares o ventriculares, alteraciones ECG.^{8,10}

• DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hipercalcemia comienza por su sospecha clínica, ante la presencia de manifestaciones clínicas floridas e inespecíficas (náuseas, vómitos, constipación, deterioro neurológico, etc.) en un paciente con historia de pérdida de peso, astenia, debilidad muscular, o con diagnóstico ya establecido de cáncer. La interpretación precoz de dicha entidad permitirá la solicitud de estudios complementarios confirmatorios.

MÉTODOS COMPLEMENTARIOS

➤ **Laboratorio:**

- Calcio plasmático. Se recomienda dosar Ca²⁺ iónico, si se dispone del mismo.
- Ionograma plasmático (coexistencia de trastornos hidroelectrolíticos).
- Urea y creatinina (suelen estar elevados y condicionan la administración de

- bifosfonatos).
- P⁺
- PTH (diagnóstico diferencial).
- rpPTH (no disponible en laboratorios clínicos básicos)

➤ **Electrocardiograma y evaluación cardiológica** (QT corto, prolongación PR, ensanchamiento QRS, T plana o invertida).^{2,5}

- **Diagnósticos diferenciales**

Se deben descartar otras causas productoras de hipercalcemia como fármacos (diuréticos tiazídicos, litio) e hiperparatiroidismo primario. Esta última es la principal causa en la población general y tiene una incidencia del orden del 5 % en los pacientes con cáncer que presentan hipercalcemia.

Dado las manifestaciones múltiples e inespecíficas el diagnóstico diferencial varía desde metástasis cerebrales, trastornos psiquiátricos, intoxicaciones farmacológicas, hasta alteraciones metabólicas o procesos infecciosos. En base a esto la importancia de sospechar esta alteración metabólica y la solicitud de los estudios correspondientes.^{2,5}

- **Tratamiento**

El tratamiento más importante es el correspondiente al tumor primario que dio origen a esta urgencia metabólica.⁸ Incluye, además, medidas generales y específicas teniendo en cuenta la fisiopatogenia del síndrome.

- **Medidas generales**

El tratamiento de los pacientes puede realizarse en forma *ambulatoria* en las hipercalcemias leves y asintomáticas, mientras que en las hipercalcemias moderadas/severas o ante la presencia de síntomas asociados a esta emergencia oncológica se decidirá su *internación*.

- **HIDRATACIÓN**

Se trata de pacientes deshidratados dado la presencia de náuseas, vómitos, anorexia, poliuria por tubulopatía renal ("*diabetes insípida nefrogénica*"). La primera medida es la hidratación mediante la administración de solución fisiológica (0,9%), aportando 200-500 ml/ hora hasta obtener un ritmo diurético de 50-100 ml por hora. Los objetivos son: reestablecer la volemia, aumentar el filtrado glomerular renal, disminuir la reabsorción tubular renal de calcio (bomba de intercambio Na⁺-Ca⁺), y permitir el uso de bifosfonatos a través de la corrección de la función renal. La eficacia como tratamiento único disminuye la calcemia 1- 2 mg/ dl.^{2,5}

Se debe tener especial precaución en pacientes con deterioro de la función renal y/o antecedentes cardiovasculares. (Nivel de Evidencia IIb)

En pacientes con *hipercalcemias leves* se indica hidratación como única modalidad terapéutica (3000 ml/día) y control ambulatorio estricto.

- **CORTICOIDES**

Se indican en tumores hematológicos esteroide-respondedores (linfomas, mielomas). Su función se debe a la acción citolítica directa contra la célula linfoide y mediante la

inhibición de la metabolización de vitamina D activa, por producción y expresión de receptores de calcitonina e inhibición de citoquinas. Las dosis utilizadas son de meprednisona 40-100mg/d, dexametasona 8-16 mg/día. La respuesta es lenta, de 6 a 10 días y escasa 1-2 mg/dl.¹⁴ (Nivel de evidencia IIa)

- **DIURÉTICOS DE ASA: FUROSEMIDA**

Su acción es a través de la inhibición de la absorción de calcio en el asa de Henle renal. No cumplen un rol importante en el manejo de la Hipercalcemia Maligna por dos motivos: los pacientes suelen estar deshidratados e hipovolémico y su efectividad es baja. Ante la falta de estudios que avalen su utilización, su uso debería reservarse para pacientes con sobrecarga de volumen luego de la hidratación inicial.¹⁵ (Nivel de evidencia IV)

- **OTRAS MEDIDAS:** Suspender aportes exógenos de calcio, fármacos (litio, vitamina D, diuréticos tiazídicos), indicar aporte de sales de fosfato.²

Medidas específicas

- **BIFOSFONATOS**

Son análogos sintéticos de los pirofosfatos endógenos, con sustitución del O² central por un carbono, impidiendo su hidrólisis. La nueva generación presenta además un grupo amino. Constituyen el tratamiento más eficaz para tratar la hipercalcemia maligna.

Actúan bloqueando la reabsorción ósea por

Inhibición de la enzima farnesyl diphosphate sintasa del osteoclasto.

Metabolización a análogos de ATP favoreciendo la apoptosis del osteoclasto.

Estimulación del crecimiento osteoblástico y producción de osteoprotegerina.

Inhibición de fosfatasas en la matriz ósea a través de su unión a la hidroxiapatita.^{8,10}

En cáncer están aprobados sólo en infusión endovenosa dado la errática absorción oral (< 1-2 %).⁸ Su efectividad se encuentra entre el 70-90% en el control de la hipercalcemia, con una relación dosis-respuesta. La disminución de la calcemia comienza a las 48 - 72 h. de administrada la medicación, con un nadir a los 4-7 días y una duración del efecto de 21-28 días. La eliminación es por vía renal exclusivamente, por lo cual deben administrarse luego de haber obtenido un adecuado ritmo diurético.^{2,5,16,17}

En Hipercalcemia Maligna están aprobados para su uso por FDA el pamidronato y el zoledronato. En Europa (EMA) están autorizados, además, el clodronato y el ibandronato. (Nivel de Evidencia Ia)

Administración

Pamidronato disódico: 90mg en 200-400 ml de S.F. a pasar EV en 2 hs.¹³

Zoledronato: 4mg en 100 ml de S.F. a pasar en 15 minutos.¹⁴

Efectos adversos:

Síndrome pseudo-gripal, escalofríos, fiebre, náuseas, constipación, hipofosfatemia, hipocalcemia, insuficiencia renal, osteonecrosis de mandíbula. El deterioro de la función renal se ha observado en pacientes con tratamientos prolongados, con falla renal previa y con la administración de zoledronato a dosis > 4 mg y en infusiones rápidas de 5 minutos.⁸ Ante situaciones de insuficiencia renal se recomienda administrar denosumab y, como alternativa, pamidronato en infusión lenta.²

Eficacia:

Dos estudios multicéntricos, randomizados, doble ciego, paralelos, compararon la efectividad de pamidronato y zoledronato en el tratamiento de la Hipercalcemia Maligna.

Se analizaron 287 pacientes en 3 ramas en Europa y EEUU.

	Pamidronato 90mg	Zoledronato 4 mg	Zoledronato 8 mg
Nº pacientes	99	86	90
Respuesta día 10	69.7 %	88.4 %*	86,7 %*
Eficacia día 4	33%	45 %*	55 %*
Tiempo recaída	17 días	30 días*	40 días*
Nefrotoxicidad grado 3-4	4 %	2.3%	5.2%
Respuesta a reinfusión			52 %

* p significativa

Major et al.¹⁷

BIFOSFONATOS: Características diferenciales

- **Zoledronato**

Amino-bifosfonato. Cien veces más potente in vitro que pamidronato.

Facilidad de infusión (15 m. vs. 120 m.)

Dosis autorizada 4 mg. No hay diferencias en la respuesta terapéutica con dosis de 8 mg, con mayor riesgo de nefrotoxicidad.

Velocidad de infusión > 15 m.

Respuesta independiente de la concentración de prPTH.

- **Pamidronato**

Amino-bifosfonato. Más económico y menos nefrotóxico que zoledronato.

Menor respuesta (60%) en pacientes con hipercalcemia con valores elevados de prPTH plasmática, sin metástasis óseas.

Velocidad de infusión > de 2 hs.^{2,5}

- **Denosumab**

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa β), ejerciendo un efector inhibidor y proapoptótico sobre el osteoclasto. Es la última droga aprobada a nivel mundial para el tratamiento de la Hipercalcemia Maligna y como terapia específica en pacientes con Mieloma Múltiple y tumores sólidos con metástasis óseas.

En 8/2014 FDA aprobó Denosumab para el tratamiento de la Hipercalcemia Maligna refractaria a bifosfonatos basado en un estudio fase II, abierto, de brazo único con 33 pacientes con hipercalcemia persistente luego de la administración de bifosfonatos demostrando un tasa de respuesta completa de 63.6%, un tiempo hasta la aparición del efecto de 9 días con una duración del efecto medio de 104 días. Dado su falta de metabolismo y eliminación renal puede utilizarse en pacientes con falla renal severa.¹⁸

Su uso en Hipercalcemia Maligna en Argentina es off-label y sus indicaciones principales son pacientes con hipercalcemia resistente a bifosfonatos o con insuficiencia renal.⁵

- **CALCITONINA**

Inhibe la reabsorción ósea osteoclástica y estimula la calciuresis.

En Hipercalcemia Maligna la respuesta es rápida (horas) pero escasa (1-2 mg/dl) y de corta duración (12- 24 h) por aparición de taquifilaxia.

Dosis 4-8 UI/kg cada 6-12 h por vía sc o im.

Indicación: Hipercalcemia severa sintomática hasta respuesta de bifosfonatos.^{2, 5} (Nivel de Evidencia IIa)

- **CINACALCET**

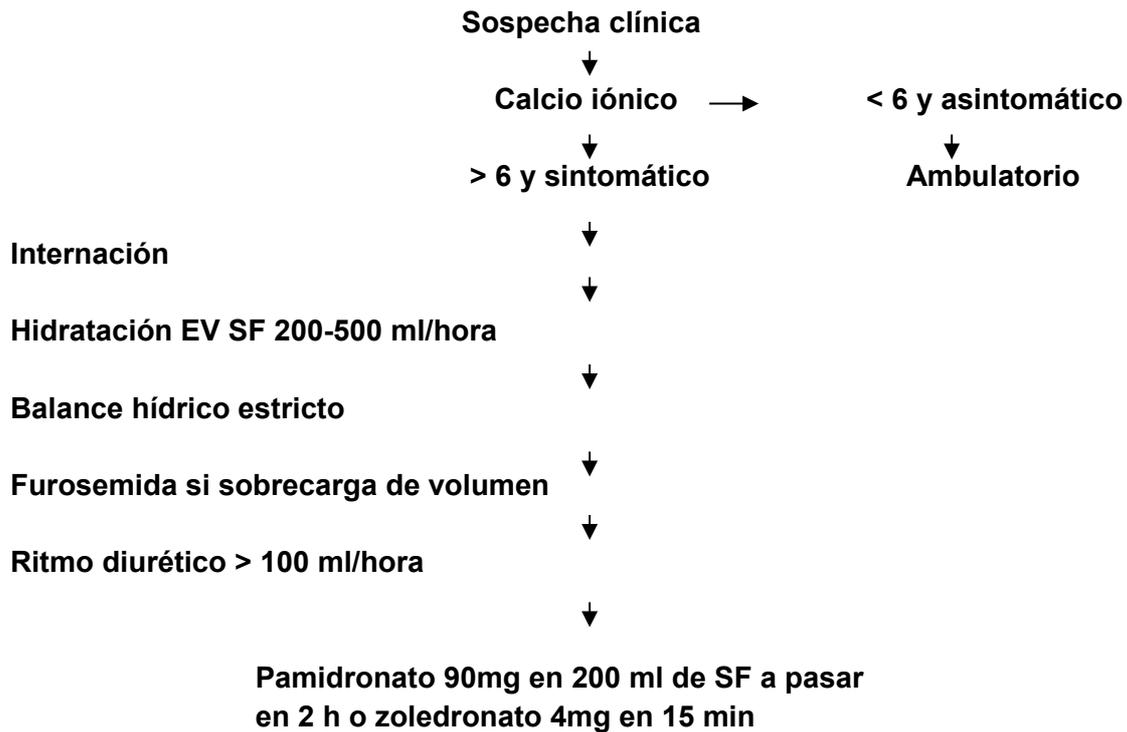
Reduce la producción de PTH y es utilizado para la hipercalcemia secundaria a carcinoma paratiroideo. La dosis es de 60 a 360mg VO. Los efectos adversos incluyen náuseas, vómitos y cefalea.⁵

- ❖ **NUEVAS TERAPIAS TARGET**

Anticuerpos monoclonales contra prPTH.

Osteoprotegerina recombinante.

Algoritmo terapéutico del IOAHR



Bibliografía

- 1- Fojo A. Oncologic Emergencies: Metabolic Emergencies. En: De Vita, Hellman, Rosenberg. Cancer principles and Practice. 10º ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2015:1829-1830.
- 2- Stewart A. Hypercalcemia Associated with Cancer. N Engl J Med 2005; 352:373-379.
- 3- De Oliveira Ramos R, Perez M, Silva M, et al. Malignancy-Related Hypercalcemia in Advanced Solid Tumors: Survival Outcomes. J Glob Onco 2017; 3(6):728-733.
- 4- Gastanaga V, Schwartzberg L, Jain R, et al. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. Cancer Medicine 2016; 5(8):2091-2100.
- 5- Mirrakhimov A. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. North American Journal of Medical Sciences 2015; 7 (11):483-493.
- 6- Holick M, Krane S, Potts J. Trastornos del metabolismo mineral y óseo. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 14º ed. Mc Graw Hill-Interamericana; 1998: 2519-2533.
- 7- Mundy G, Martin T. The hypercalcemia of Malignancy: pathogenesis and management. Metabolism 1982;31(12):1247-1277.
- 8- Major P. The Use of Zoledronic Acid, a Novel, Highly Potent Bisphosphonate, for the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. Oncologist 2002;7(6):481-491.
- 9- Strewler G. The Physiology of Parathyroid Hormone-Related Protein. N Engl J Med 2007; 342:177-189.

- 10- Clines G, Guise T. Hypercalcaemia of Malignancy and Basic Research on Mechanisms Responsible for Osteolytic and Osteoblastic Metastasis to Bone. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12:549-583.
- 11- Guise T, Yin J, Taylor S, et al. Evidence for a Causal Role of Parathyroid Hormone-Related Protein in the Pathogenesis of Human Breast Cancer-Mediated Osteolysis. *J Clin Invest* 1996; 98:1544-1549.
- 12- Seymour J, Gagel R, Hagemester F, et al. Calcitriol Production in Hypercalcemic and Normocalcemic Patients with non-Hodgkin Lymphoma. *Ann Intern Med* 1994; 121:633-640.
- 13- Nussbaum S, Gaz R, Arnold A. Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *N Engl J Med* 1990;323: 1324-1328.
- 14- Binstok M, Mundy G. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med* 1980;93:269-272.
- 15- LeGrand S, Leskuski D, Zama I. Narrative Review: Furosemide for Hypercalcemia: An Unproven yet Common Practice. *Annals of Internal Medicine* 2208; 149:259-263.
- 16- Nussbaum S, Younger J, Vandepol C, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med* 1993 Sep;95(3):297-304
- 17- Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19:558-567.
- 18- Hu M, Glezerman I, Leboulleux S, et al. Denosumab for Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(9):3144-3152.