

13. HIPERCALCAMIA MALIGNA

Dr. JOHN J. FRANCO

Es la anormalidad metabólica más común en pacientes con cáncer que puede poner en peligro su vida. Las causas más comunes de hipercalcemia son malignidad e hiperparatiroidismo.

● **EPIDEMIOLOGÍA**

Las neoplasias mas frecuentemente asociadas con hipercalcemia son: seno, pulmón, hipernefoma, mieloma múltiple, escamocelulares de cabeza y cuello, esófago, tiroides. Los de origen ginecológico rara vez la producen.

● **FISIOPATOLOGÍA**

La neoplasias mas frecuentemente asociadas con hipercalcemia son: seno, pulmón, hipernefoma, mieloma múltiples, escamocelulares de cabeza y cuello, esófago, tiroides.

- 1) Proteína relacionada a paratohormona (PrPTH).
- 2) Reabsorción ósea de origen neoplásico.
- 3) Prostaglandinas osteolíticas (pulmón, riñón, ovario).
- 4) Factor activador de osteoclastos (mieloma múltiple).
- 5) Metabolitos activos de Vitamina D (linfoma de células T).

Para distinguir entre hipercalcemia por malignidad del hiperparatiroidismo primario se necesita medir los niveles séricos de PrPTH.

● **CLÍNICA**

Fatiga, anorexia,, náusea, polidipsia, constipación, debilidad muscular, letargia, apatía, hiperreflexia, coma. Arritmias cardíacas, intervalos QT corto, sensibilidad aumentada a la digital, intervalo PR prolongado, bradicardia, onda T ancha. La hipercalcemia se debe sospechar en todo paciente con cáncer que presente: deshidratación de difícil corrección, polidipsia, poliuria, alteración en el estado de la conciencia, vómito pertinaz que no se controla con antieméticos, insuficiencia renal aguda (IRA), acidosis tubular renal.

● LABORATORIO

Debe incluir nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, fósforo, EKG, calcio corregido o idealmente calcio ionizado. Calcio corregido = calcio sérico (4 – albúmina g/dl) x 0.8
PTHrP > 2 pmol/L es un marcador de hipercalcemia maligna.

● TRATAMIENTO

Debe orientarse teniendo en cuenta los siguientes factores:

- 1) Magnitud.
- 2) Estado clínico del paciente.
- 3) Extensión del tumor de base.
- 4) Duración y severidad del trastorno metabólico y síntomas.

Se debe recordar que lo ideal es tratar ONCOLÓGICAMENTE la neoplasia de base, lo cual la mayoría de las veces ya no es posible.

Medidas generales

- a) **Hidratación**_La solución salina normal isotónica reemplaza la pérdida de volumen intravascular y aumenta la excreción urinaria de calcio. La velocidad de la infusión depende del grado de deshidratación, de la magnitud de la hipercalcemia y de la capacidad del individuo de manejar la sobrecarga de fluidos. En general se necesitan 3 a 6 litros en 24 horas. Si ocurriese una sobrecarga, se administran diuréticos de ASA, los cuales contribuyen a la calciuresis. Se debe tener en cuenta el estado electrolítico del paciente y vigilarlo adecuadamente.

El uso de la hidratación sola corrige la hipercalcemia en menos del 30% de los pacientes, en otras palabras, disminuye el calcio en el mejor de los casos en 1.5 mg/dl como máximo. Por lo tanto, en casos severos como medida única no es lo más apropiado.

Otra medidas

Son más específicas y van dirigidas a la inhibición de la actividad osteoclástica, tales como el uso de bifosfonatos, calcitonina etc.

- a) **Calcitonina**_Hormona peptídica que regula el metabolismo del calcio, tiene una potente actividad inhibitoria osteoclástica y aumenta la calciuresis. Puede ser utilizada IM, SC, EV. Induce una rápida caída del calcio sérico con un nadir entre 12

y 24 hrs. Es un medicamento muy útil en situaciones de emergencia, pero puede presentar el fenómeno de "escape" con la administración continua (va perdiendo en pocos días su potencial terapéutico). Es efectiva entre el 60 y 80% de los pacientes; posee acción analgésica en dolor óseo por metástasis y su toxicidad incluye flushing facial, cólicos, náusea, vómito y, en ocasiones, anafilaxis cuando se usa la extraída del salmón. La dosis recomendada es de 3 a 6 microgr/kg/día.

- b) **Glucocorticoides**_Son útiles principalmente en hipercalcemias de neoplasias hematológicas, linfomas y mieloma múltiple. Actúan inhibiendo el crecimiento del tejido linfoide y parecen tener alguna acción en cáncer de seno hormono dependiente. La respuesta clínica se ve en varios días y puede durar hasta una semana.
- c) **Bifosfonatos**_Son análogos al pirofosfato, se unen a hidroxapatita en áreas de aumento de recambio óseo y posteriormente, inhiben la resorción osteoclástica y la disolución de cristales de hidroxapatita. Algunos tienen poca absorción gastrointestinal, vida media larga en hueso y se excretan sin cambios por el riñón.

El agente más comúnmente usado es el PAMIDRONATO, potente y de poca toxicidad. La dosis usual es de 90 mg endovenoso en 3hrs. En casos de mieloma deberá tenerse cuidado de nefrotoxicidad. Restaura la normocalcemia entre el 60 y 100% de los pacientes y sus efectos duran aproximadamente 4 semanas. Los efectos indeseables son aumento transitorio de aminotransferasas, flebitis, síntomas gastrointestinales leves, hipofosfatemia leve, hipomagnesemia y aumento de la temperatura en un grado centígrado.

El CLODRONATO en dosis de 500-1500 mg puede ser administrado por vía EV o SC. Tiene menor costo que el Pamidronato y sus efectos duran aproximadamente 3 semanas.

- d) **Ácido Zolendrónico (Zometa)**_Bifosfonato potente de nueva generación que contiene un segundo átomo de nitrógeno en anillo imidazol. Tiene potencia y propiedades farmacológicas superiores a otros bifosfonatos, y es superior en ensayos clínicos al pamidronato. La dosis es 4 mg en 15 min. en el paciente hidratado; si es refractario, se pueden prescribir 8 mg, pero no antes de una semana. Es un inhibidor efectivo de resorción ósea: se acumula en la matriz ósea mineralizada haciéndola más resistente a la disolución por osteoclastos.

Lecturas recomendadas

- 1_Body JJ, Bar1 R, Burckhardt P, et al. (1998) *Current use of bisphosphonates in oncology.* J Clin Oncol., 6:3890-3899.
- 2_Body JJ. (1998) *Bisphosphonates.* Eur J cancer. 34:263-269.
- 3_Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM, et al. (1984) *The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms.* N Engl J Med., 310: 1718-1727.
- 4_Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, et al. (1999) *Molecular mechanism of action of bisphosphonates.* Bone, 24 (suppl): 73s-79s.
- 5_Watters J, Gerrard G, Dodwell D. (1996) *The management of malignant Hypercalcemia* Drugs., 52: 837-848.

