



# Protocolo diagnóstico y terapéutico de la hipercalcemia en el paciente oncológico

B. Martínez-Amores Martínez, M. Martín Angulo, F. Navarro Expósito y M. Hassanhi

Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Unidad Asociada I+D al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Centro Nacional de Biotecnología). Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid.

## Introducción

La hipercalcemia es la urgencia metabólica más frecuente en cáncer, estimándose que hasta un 20-30% de los

pacientes la presentarán en algún momento de la evolución de la enfermedad<sup>1</sup>.

## Etiología y fisiopatología

El hiperparatiroidismo primario y las neoplasias son las dos causas principales de hipercalcemia. Desde el punto de vista oncológico, los tumores más frecuentemente implicados son los carcinomas de mama y pulmón no microcítico, así como el mieloma múltiple, los tumores de cabeza y cuello y los linfomas. Es algo menos frecuente en el cáncer de células renales, en el de esófago, de tiroides y tumores uroteliales, y poco común en el cáncer de colon y en el microcítico de pulmón. La mayor parte de las hipercalcemias ocurren en estadios avanzados, y en más del 80% de las ocasiones existe enfermedad metastásica. Salvo el mieloma, es raro que las neoplasias hematológicas produzcan hipercalcemia.

En el pasado la hipercalcemia tumoral fue directamente relacionada con la presencia de metástasis óseas, debido al aumento indebido de resorción ósea provocada por la acción directa de las células tumorales (hipercalcemia osteolítica). Aunque ésta es, sin duda, una de las vías para su desarrollo, actualmente se sabe que en la mayoría de los pacientes con tumores sólidos, incluso con afectación ósea extensa, el mecanismo más frecuente consiste en la producción de factores que estimulan una osteólisis acelerada, e incluso la reabsorción tubular de calcio por el riñón (hipercalcemia humoral)<sup>2</sup>.

Otro mecanismo menos importante lo constituye la secreción de vitamina D (1,25-dihidroxitamina D) implicada en la hipercalcemia de los linfomas que provoca un aumento de la actividad osteoclástica y de la absorción intestinal de calcio<sup>3</sup>. La secreción ectópica de paratohormona (PTH) es una causa rara de hipercalcemia, pero está descrita<sup>4</sup>.

Otros factores predisponentes son: inmovilización prolongada (se incrementa la resorción ósea de calcio), deshidratación, anorexia, náuseas y vómitos (ya que reducen la eliminación de calcio a nivel renal) y fármacos (diuréticos tiazídicos, vitaminas D y A, teofilina, estrógenos, tamoxifeno, andrógenos y progestágenos).

TABLA 1

### Manifestaciones clínicas de la hipercalcemia

Síntomas generales: deshidratación, astenia, anorexia, pérdida de peso, prurito
Gastrointestinales: náuseas, vómitos, estreñimiento
Renales: poliuria, polidipsia, insuficiencia renal
Neuromusculares: debilidad muscular, confusión, hiporreflexia, psicosis, crisis comiciales, somnolencia, coma
Cardiovasculares (especialmente en elevaciones rápidas): bradicardia, alargamiento PR, QT corto, onda T ancha, arritmias auriculares o ventriculares, parada cardíaca

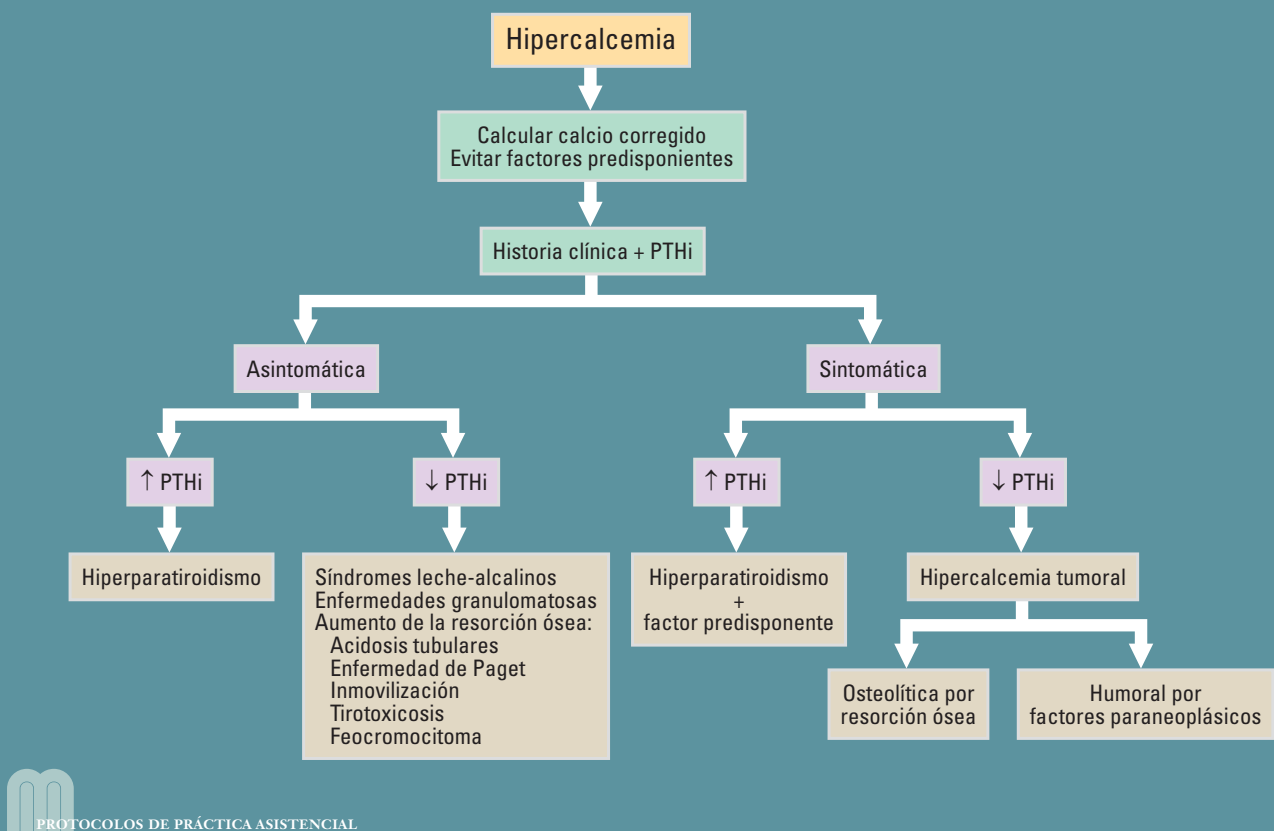
## Clínica

La intensidad de los síntomas se correlacionan con el nivel de calcio sérico y la rapidez de instauración de la hipercalcemia, la edad, la localización de las metástasis y la afectación hepática o renal. Los síntomas iniciales suelen ser astenia, letargia o estreñimiento, mientras que los vómitos y la poliuria posterior pueden conducir a una deshidratación importante, llevando al enfermo a una situación de estupor o coma.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y variadas y vienen definidas en la tabla 1.

## Diagnóstico

Se define la hipercalcemia como la existencia de un calcio sérico total mayor de 10,5 mg/dl (se consideran valores normales en hombres de 9 a 10,3 mg/dl y en mujeres de 8,9 a 10,2 mg/dl), aunque hay que tener en cuenta que el calcio se une en la sangre a la albúmina, por lo que su concentración puede estar alterada si hay cambios en la concentración de proteínas en sangre. Dada la frecuente presencia de hipoalbuminemia en los pacientes oncológicos es importante calcular el calcio sérico en función de los niveles de albúmina:



**Fig. 1.** Algoritmo diagnóstico de la hipercalcemia.

PTHi: paratohormona inmunorreactiva.

Calcio corregido (mg/dl) = calcio medido (mg/dl) + 0,8 (4 – albúmina en sangre [g/dl])

En el caso del mieloma múltiple no se aplicará esta corrección por la producción de paraproteínas, utilizándose el calcio iónico, que está elevado si es mayor de 1,3 ml/minuto.

Otros parámetros utilizados son: PTH inmunorreactiva para descartar hiperparatiroidismo, 1,25 (OH)<sub>2</sub>-vitamina D, función renal con cifras de urea, creatinina e iones y electrocardiograma.

El algoritmo general de diagnóstico se define en la figura 1.

## Tratamiento

Como norma general debe tratarse toda hipercalcemia superior a 10,5 mg/dl que sea sintomática o superior a 13 mg/dl, tenga o no síntomas. Se tomarán las siguientes medidas:

### Medidas generales

Se evitará la inmovilización, así como los fármacos que inhiben la excreción urinaria de calcio (tiazidas) o disminuyen el flujo renal sanguíneo (antiinflamatorios no esteroideos o antiH2). También se deben evitar alimentos ricos en calcio, vitamina D3, vitamina A y retinoides y tratamientos hormonales.

### Hidratación intravenosa y diuréticos

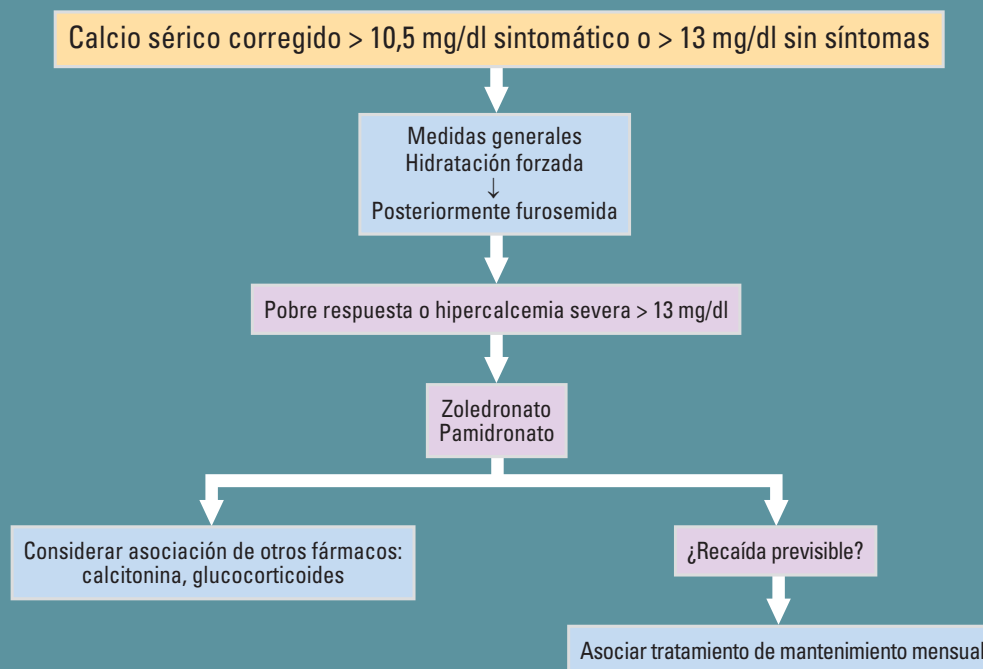
En primer lugar, debe procederse a una rehidratación vigorosa con suero salino fisiológico (SSF), dado que produce aumento del filtrado glomerular y favorece la excreción de calcio. La cantidad de líquidos a administrar depende de la clínica, del grado de deshidratación, de la función cardiovascular y de la capacidad de excreción renal.

Con una adecuada función renal y cardiovascular puede considerarse un ritmo inicial de 500-1.000 cc/hora durante las primeras horas, manteniendo posteriormente 100-200 cc/hora para conseguir un aporte de 3 a 6 litros en 24 horas. Es preciso monitorizar la diuresis para conseguir un ritmo horario de 100-200 cc.

La asociación de furosemida debe restringirse a aquellos pacientes bien rehidratados con problemas para el manejo de líquidos. A dosis de 20-40 mg por vía intravenosa cada 6-12 horas permite incrementar la excreción renal de calcio, aunque con un efecto limitado. Es imprescindible controlar la posible aparición de hipopotasemia e hipomagnesemia secundarias a su empleo.

### Hipercalcemias graves, leves-moderadas

Las medidas anteriormente expuestas pueden ser suficientes; sin embargo, rara vez bastan por sí solas para disminuir de



**Fig. 2.** Algoritmo terapéutico de la hipercalcemia.

una forma significativa y mantenida la calcemia en casos graves ( $> 13$  mg/dl). Por dicho motivo suele ser preciso asociar tratamiento farmacológico hipocalcemiante. El algoritmo de actuación para ambos casos se ilustra en la figura 2.

### Bifosfonatos

Tan pronto como se determine la hipercalcemia se administrará, como fármaco de elección, ácido zoledrónico a dosis única de 4 mg por vía intravenosa en 100 cc de SSF al 0,9% o suero glucosado al 5% en 15 minutos. Su tasa de respuestas alcanza un 88% durante los 10 primeros días. Debe mantenerse una buena hidratación antes y después de su empleo. En caso de insuficiencia renal mantenida deberá ajustarse la dosis según la ficha técnica. En aquellos casos en los que se prevea la reaparición de hipercalcemia se recomienda repetir con periodicidad mensual. Otro bifosfonato utilizado, en caso de no disponer del anterior, es pamidronato, que se administra en dosis única de 60-90 mg por vía intravenosa en 500 cc de SSF al 0,9% en dos horas, con una eficacia claramente inferior (en torno al 70%)<sup>5</sup>.

### Otros fármacos

Se emplean menos en la actualidad (si los bifosfonatos son inefectivos o están contraindicados). Calcitonina presenta un efecto muy rápido, pero de corta duración. Se administra por vía subcutánea o intramuscular a dosis iniciales de 4 U/kg/12 horas, pudiendo escalar hasta 8 U/kg/12 horas. Se considera su empleo si los síntomas son graves y se precisa un rápido descenso de la calcemia, pero asociando bifosfonatos para un mantenimiento prolongado<sup>6</sup>. Los glucocorticoides (por

ejemplo, prednisona 40-100 mg/24 horas oral) tienen una eficacia limitada, pero asociados a calcitonina prolongan el efecto de ésta.

En los pacientes con hipercalcemia grave e insuficiencia renal marcada, insuficiencia cardíaca o síntomas neurológicos graves debe considerarse la diálisis.

## Bibliografía

● Importante ● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ● Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004;350(16):1655-64.
2. Stewart AF, Vignery A, Silverglate A, Ravin ND, LiVolsi V, Broadus AE, et al. Quantitative bone histomorphometry in humoral hypercalcemia of malignancy: uncoupling of bone cell activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(2):219-27.
3. Seymour JF, Gagel RF, Hegemeister FB, Dimopoulos MA, Cabanillas F. Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med.* 1994;121(9):633-40.
4. ● Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(4):373-9.
5. ✓ ● Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, 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;19:558-67.
6. Binstock ML, Mundy GR. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination of the hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med.* 1980; 93:269-72.