

Hipercalcemia por Malignidad

La hipercalcemia es una enfermedad en la que el nivel de calcio en la sangre está por encima del normal. La hipercalcemia por malignidad, es decir, secundario a un proceso canceroso, es la complicación metabólica más común de las malignidades y es la causa más común de hipercalcemia en pacientes hospitalizados. Está asociada a una mortalidad y morbilidad alta. Se estima que afecta entre un 20% a 30% de los pacientes con cáncer, aunque varía de acuerdo con el tipo de malignidad y el estadio de la enfermedad. Las malignidades más asociadas con hipercalcemia son aquellas de tumores sólidos o hematológicos y tiene fisiopatología variada, (ver tabla 1).

En su fisiopatología, la hipercalcemia por malignidad tiene cuatro mecanismos principales por los que puede ocurrir:

- **Producción tumoral de la proteína relacionada a la hormona paratiroidea: (PTHrP).** Conocida como hipercalcemia por malignidad humoral, es la causa más común de hipercalcemia por malignidad tanto en tumores sólidos no metastásicos, como en el linfoma de non-Hodgkin y consta de un 80% de los casos (ver tabla 1). Dentro de los laboratorios vamos a observar: niveles de hormona paratiroidea (PTH) bajos, niveles de vitamina 1,25-D normales o bajos, y niveles sumamente altos de PTHrP.
- **Metástasis osteolítica:** Responsable de aproximadamente 20% de los casos y es causado por la destrucción ósea (osteólisis), a causa de tumores sólidos con metástasis a hueso o mieloma múltiple (MM). Sin embargo, es menos común en casos de linfoma y leucemia. El tumor sólido más común que produce hipercalcemia por este medio es el cáncer de seno. (ver tabla 1). La destrucción ósea es causada por la estimulación de los osteoclastos debido a factores estimuladores que provienen del tumor y no por las células cancerosas per se. Como resultado, tenemos un aumento en la resorción del esqueleto, a nivel local. En las pruebas de laboratorio podemos encontrar niveles bajos de PTHrP, niveles bajos de PTH, niveles normales o bajos de 1,25-Vitamina D. Un estudio de imagen nos permite ver las lesiones metastásicas a nivel del esqueleto.
- **Producción tumoral de 1,25-dihidroxyvitamina D (calcitriol):** es la causa más común de hipercalcemia por malignidad en linfoma de Hodgkin y en aproximadamente un tercio de los casos de linfoma Non-Hodgkin, [\(ver tabla 1\)](#).
- **Liberación ectópica de hormona de paratiroides (PTH):** ocurre de manera poco común en carcinomas de ovario, carcinoma de células pequeñas de pulmón y carcinoma de células escamosas de pulmón, entre otros (ver tabla 1). En estos casos, podemos encontrar niveles inapropiadamente normales o elevados de PTH en un paciente con hipercalcemia, en el cual no se han podido encontrar crecimiento de paratiroides.

Malignancies associated with hypercalcemia

Humoral hypercalcemia (secretion of PTHrP):
Squamous cell carcinomas
Renal carcinomas
Bladder carcinoma
Breast carcinoma
Lung cancer
Ovarian carcinoma
Prostate carcinoma
Colorectal carcinoma
Non-Hodgkin lymphoma
CML
Leukemia
Lymphoma
Osteolytic metastases:
Breast carcinoma
Multiple myeloma
Lymphoma
Leukemia
1,25-dihydroxyvitamin D:
Lymphoma (non-Hodgkin, Hodgkin, lymphomatosis/granulomatosis)
Ovarian dysgerminomas
Ectopic PTH secretion:
Ovarian carcinoma
Lung carcinomas
Neuroectodermal tumor
Thyroid papillary carcinoma
Rhabdomyosarcoma
Pancreatic carcinoma

PTHrP: parathyroid hormone-related protein; CML: chronic myeloid leukemia; PTH: parathyroid hormone.

UpToDate®

El calcio se transporta por el torrente sanguíneo unido a proteínas, específicamente albumina. Así, que siempre es importante calcular el calcio corregido a albumina para tener un valor real. La hipercalcemia se puede clasificar como leve: 12 mg/dl, moderada: 12-14, mg/dl y severa >14 mg/dl. En pacientes con hipercalcemia de malignidad, por lo general, vemos hipercalcemia moderada a severa. Los síntomas pueden variar y también dependen de la magnitud de la hipercalcemia: deshidratación, dolor abdominal, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, estreñimiento, cansancio y debilidad, confusión o estado mental alterado, entre otros. Por lo general, los pacientes con hipercalcemia de malignidad necesitan hospitalización debido a niveles de calcio de moderado a severo.

El tipo de tratamiento se determina si la hipercalcemia es moderada o severa. Como antes mencionado, puede tener diferentes etiologías fisiopatológicas, pero lo más importante es la hidratación. La deshidratación aporta a la hipercalcemia debido a la disminución de la excreción renal del calcio. Los pacientes deben ser hidratados con solución isotónica para promover la expansión de volumen. Un régimen razonable de hidratación es de una velocidad de 200 ml/hr para mantener una producción de orina de 100-150ml/hr. Sin embargo, esto va a depender las condiciones médicas que pueda tener el paciente: (fallo cardíaco, insuficiencia renal, edad, entre otras). El uso de diuréticos como furosemida, no está recomendado en pacientes que no tienen fallo cardíaco o insuficiencia renal. Es de suma importancia medir los niveles de vitamina D 25, y determinar el estado de la función renal del paciente. Si los niveles de vitamina D 25 están elevados, significa que la causa de hipercalcemia puede ser intoxicación con vitamina D y no hipercalcemia por malignidad. El tratamiento también depende la etiología, (ver tabla 2), como los casos más comunes están relacionados a reabsorción ósea, se

recomienda comenzar con la terapia de bisfosfonatos endovenosa. Si la función renal está comprometida, el bisfosfonato debe ser administrado a una velocidad más lenta o a una dosis reducida. Esto se debe a que el daño tubular a nivel del riñón depende de la rapidez con la se administra el medicamento. La calcitonina, puede ser utilizada para tratar la hipercalcemia de manera aguda y rápida, teniendo en cuenta que su uso continuo luego de 48-72 horas puede causar taquifilaxia, es decir, *una disminución gradual del efecto del fármaco*. Por lo tanto, se recomienda utilizar solo en este periodo de tiempo, permitiendo así que los niveles de calcio en sangre comiencen a mejorar mientras la terapia de bisfosfonato actúa. Los bisfosfonatos utilizados son Pamidronato o Acido Zoledronico. En aquellos casos que la terapia de bisfosfonatos está contraindicada, se recomienda utilizar *Denosumab*. Las últimas guías del *Endocrine Society*, diciembre 2022, añadieron la recomendación de utilizar la combinación de calcitonina, con un bisfosfonato endovenoso o Denosumab como tratamiento inicial para la hipercalcemia por malignidad severa. Aunque menos comunes, los casos donde la hipercalcemia es causada por exceso de 1,25-vitamin D, estos pacientes deben ser tratados con glucocorticoides ya que disminuyen su producción, ([ver tabla 2](#)):

Treatment of hypercalcemia in adults

Intervention	Mode of action	Onset of action	Duration of action
Isotonic saline hydration	Restores intravascular volume Increases urinary calcium excretion	Hours	During infusion
Calcitonin	Inhibits bone resorption via interference with osteoclast function Promotes urinary calcium excretion	4 to 6 hours	48 hours*
Bisphosphonates	Inhibit bone resorption via interference with osteoclast recruitment and function	24 to 72 hours	2 to 4 weeks
Loop diuretics†	Increase urinary calcium excretion via inhibition of calcium reabsorption in the loop of Henle	Hours	During therapy
Glucocorticoids	Decrease intestinal calcium absorption Decrease 1,25-dihydroxyvitamin D production by activated mononuclear cells in patients with granulomatous diseases or lymphoma	2 to 5 days	Variation duration of effect (days to weeks)
Denosumab	Inhibits bone resorption via inhibition of RANKL	4 to 10 days	4 to 15 weeks
Calcimimetics	Calcium-sensing receptor agonists, reduces PTH (parathyroid carcinoma, secondary hyperparathyroidism in CKD)	2 to 3 days	During therapy
Dialysis	Removes calcium, a low or no calcium dialysate should be used	Hours	Reduction of calcium during dialysis

RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; PTH: parathyroid hormone; CKD: chronic kidney disease.

* The efficacy of calcitonin is limited to the first 48 hours, even with repeated doses, due to the development of tachyphylaxis.

† Loop diuretics should not be used routinely. However, in patients with renal insufficiency or heart failure, judicious use of loop diuretics may be required to prevent fluid overload during saline hydration.

Data from: Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (Sixth Edition). American Society of Bone and Mineral Research 2006; 179.

UpToDate®

En conclusión, la hipercalcemia por malignidad es por lo general severa y es la causa más común de hipercalcemia en pacientes hospitalizados. Su incidencia ha disminuido con los pasados años debido a

los nuevos agentes potentes de quimioterapia. Aun así, para el momento en el que se diagnostica hipercalcemia por malignidad, estos pacientes presentan una prognosis de vida pobre.

Author

spedadmin