

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Tratamiento de las Hipercalcemias Asociadas a Neoplasias Malignas

* Dr. Jorge Vega S.

INTRODUCCION

El uso rutinario de la medición de calcio sérico ha hecho que la hipercalcemia asociada a enfermedades neoplásicas sea cada vez más frecuente. La hipercalcemia empeora el pronóstico de las neoplasias, produciendo trastornos renales, cardíacos, hidroelectrolíticos y neurológicos, e incluso la muerte muchas veces antes que el enfermo pueda beneficiarse del tratamiento antineoplásico.

Aunque ningún tratamiento es absolutamente efectivo en las hipercalcemias tumorales, existe una serie de medidas cuya mayor o menor eficacia será revisada a continuación.

I. TRATAMIENTO DEL TUMOR

La reducción o extirpación del tejido tumoral es la única acción efectiva a largo plazo. Las otras medidas suelen ser útiles por plazos cortos, dado que se acompañan de toxicidad o pierden su efectividad en días o semanas. En general se las utiliza para reducir la calcemia durante el período que el tratamiento tumoricida, médico o quirúrgico, demora en ser efectivo o en las crisis hipercalcémicas que amenacen la vida.

II. RESTRICCIÓN DEL APORTE DE CALCIO

La absorción intestinal de calcio depende de la vitamina D hidroxilada en posición 1 y 25 (1,25 (OH)₂ D₃). Los pacientes con neoplasias asociadas a hipercalcemias tienen concentraciones bajas de esta hormona, por lo cual la absorción intestinal de calcio está reducida (1). Este hecho

no hace necesario indicar dietas marcadamente hipocálcicas en estos enfermos, los cuales frecuentemente tienen además limitada su ingesta por anorexia y vómitos. Deben suspenderse los suplementos de calcio en las papillas de alimentación enteral y en las soluciones de hiperalimentación parenteral.

III. MOVILIZACION

El reposo estimula la actividad osteoclástica y reduce la osteoblástica, acelerando la reabsorción ósea. Por esto debe limitarse, dentro de lo posible, el uso de drogas (narcóticos y sedantes) que limiten la actividad física.

IV. SUERO FISIOLÓGICO Y FUROSEMIDA

La infusión de suero fisiológico disminuye la calcemia al aumentar la excreción urinaria del ion (2), dado que el transporte de sodio y de calcio en el túbulo proximal están acoplados (3). Así, la furosemida produce calciuresis en directa proporción a la excreción de sodio urinario.

El calcio es normalmente reabsorbido, en conjunto con el sodio, en el túbulo contorneado proximal y por acción de la PTH en el túbulo distal.

Como la poliuria y los vómitos son causa frecuente de que estos pacientes estén hipovolémicos, es recomendable comenzar la hidratación con una infusión de solución salina isotónica hasta corregir el déficit de volumen, para luego administrar furosemida.

La prevención de la contracción del volumen extracelular es muy importante, ya que ella es capaz de provocar un aumento de la reabsorción tubular proximal de sodio y por ende de calcio, que hace perder el efecto calciúrico buscado.

Se recomienda iniciar la hidratación con 1 a 2 litros de suero fisiológico en la

*Residente de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

primera hora; luego furosemida en dosis de 40 a 80 mg por vía endovenosa cada 2 ó 3 horas. Se deberá medir la diuresis en forma horaria aportando el mismo volumen en la hora siguiente, de modo que en general la velocidad de administración sea igual a la velocidad de diuresis. Debe prestarse especial atención a la suplementación de potasio, ya que con ese ritmo de hidratación pueden perderse 20 mEq ó más de potasio por hora.

La medición frecuente de las concentraciones séricas de sodio, potasio, cloro, bicarbonato, nitrógeno ureico, creatinina, calcio, fósforo y magnesio, y urinarias de sodio y potasio permitirá corregir los eventuales desbalances.

La excreción de magnesio aumenta con la furosemida, lo que deriva en hipomagnesemia. Esta es en general asintomática, recomendándose aportar sulfato de magnesio intramuscular o en infusión continua a razón de 15 mg/h (2).

Con el esquema señalado, la eliminación urinaria de calcio fluctúa entre 42 y 150 mg/h.

Si se toman las medidas apropiadas de control, no existen complicaciones frecuentes con esta terapia. Ellas corresponden a retención de volumen con insuficiencia cardíaca congestiva, hipernatremia (en pacientes con daño renal especialmente), hipokalemia e hipomagnesemia.

Esta terapia agresiva requiere de un control estricto de presión venosa central, balances horarios, búsqueda de signos de insuficiencia cardíaca, etc. Es recomendable que este manejo se haga solamente en salas de terapia intensiva.

Un esquema terapéutico más simple consiste en infundir una solución de NaCl al 0,9% o a una velocidad de 200 a 300 ml/hora, aportando potasio y magnesio según necesidad. Este método logra reducir las calcemias en 2 a 3 mg/dl en 1 a 2 días. La furosemida puede emplearse en dosis de 40 mg una a cuatro veces al día,

por vía oral o parental (4).

V. FOSFORO

El fosforo oral se ha utilizado en el tratamiento de las hipercalcemias, dado que inhibe la reabsorción ósea y la absorción intestinal, de calcio. Promueve la calcificación de tejidos blandos, favorece el depósito de calcio en el hueso. Este hecho es importante, ya que si la fosfemia se eleva en forma excesiva pueden producirse depósitos extraesqueléticos de calcio, con riesgo potencial de insuficiencia renal aguda, trastornos cardíacos y distrofias de tejidos blandos (3, 4).

Se usa en dosis de 500 a 1500 mg de fósforo elemental al día, repartido en cuatro dosis. Si su uso ha sido efectivo y bien tolerado durante tres días, puede duplicarse la dosis hasta 3000 mg diarios. Dosis mayores producen diarrea. En ocasiones, habiendo tenido éxito en reducir la calcemia, ésta regresa a sus valores iniciales, pese al uso continuo de fósforo (5). Esta terapia puede emplearse cuando los valores séricos de fósforo están bajo 3.0 mg/dl.

El uso endovenoso de fósforo se considera peligroso, porque produce grandes y rápidas elevaciones del producto calcio-fósforo y se ha asociado a necrosis renal cortical, paro cardíaco y muerte súbita (3). Sólo debería utilizarse en pacientes hipofosfatémicos que no responden a otras medidas y que no pueden recibir la droga por vía enteral (4,6). En estos casos se infunde 400 a 800 mg de fósforo elemental en 12 a 24 horas; la infusión se suspende ante elevación de la creatinina o cuando la fosfemia alcanza el valor medio normal. La respuesta hipocalcémica es casi inmediata.

VI. CORTICOIDES

Los corticoides son útiles en el trata-

miento de las hipercalcemias asociadas a cáncer de mama, linfoma, leucemia y mieloma. Probablemente son efectivos porque reducen la reabsorción ósea tanto a través de un efecto tumoricida, como por la interferencia que hacen en la producción del factor estimulante de los osteoclastos (OAF) y de prostaglandinas (4,5).

Los corticoides son inefectivos en revertir la hipercalcemia mediada por parathormona y sustancias afines de producción ectópica.

Se utilizan en dosis de 40 a 60 mg/día de prednisona ó 3 a 5 mg/Kg/día de hidrocortisona (3).

La calcemia demora entre 5 a 10 días en descender en forma significativa. Los corticoides son por sí mismos osteolíticos y contribuyen a la desmineralización ósea. Otro efecto útil es la inhibición de la taquifilaxis a la calcitonina.

VII. CALCITONINA

Es una hormona que actúa como un potente inhibidor de la reabsorción ósea con algún efecto calciúrico. Se obtiene de salmón. Su acción es rápida, logrando antes de doce horas una caída de la calcemia de 2 a 3 mg/dl en el 75% de los pacientes (3). No tiene toxicidad sólo efectos laterales menores raros, como náuseas y bochornos.

El efecto de la calcitonina es transitorio, con escape de los osteoclastos a su efecto dentro de 48 horas. Al asociarla a corticoides, su efecto se prolonga, aún en aquellos casos en que el corticoide aislado no redujo la calcemia.

Con esta terapia combinada se produce el escape al 5º ó 6º día, lo que se ha evitado suspendiendo la calcitonina por 48 horas y reinstalándola nuevamente. Durante este lapso de suspensión la calcemia sube 1.5 mg% en promedio (7).

No ocurre hipocalcemia con la calcitonina. La dosis utilizada es de 100 a 200 Me-

dical Research Council Units s/c c/12 horas ó 4 Uds/Kg EV como dosis inicial seguida de 4 Uds/Kg c/12 horas.

La calcitonina es la droga de elección, junto con la hidratación y furosemida, en los primeros días mientras se espera el efecto de los agentes terapéuticos más lentos.

VIII. MITRAMICINA

Es un antibiótico producido por el *Streptomyces Tanashiensis*, muy activo contra gérmenes gram positivos (8). Se utiliza en cánceres testiculares (carcinoma embrionario), población donde se observó que producía hipocalcemia en sujetos que previamente eran normocalcémicos.

Su mecanismo de acción no está bien definido, pero hay datos que sugieren que inhibe la reabsorción ósea (8). De hecho su efecto hipocalcémico se acompaña de hipofosfatemia, hipocalciuria y disminución de la excreción de hidroxiprolina urinaria (9).

Se usa por vía endovenosa en dosis de 25 ug/Kg, la cual se repite a las 24 a 48 horas si no se ha logrado efecto (10) y luego cada 3 ó 4 días según necesidad. Su acción se inicia a las 12 horas y el efecto máximo se alcanza entre las 48 y 96 horas.

Se recomienda diluir la droga en 50 cc. de una solución glucosada al 5% e infundirla en tres horas, a objeto de evitar molestias gastrointestinales.

La dosis útil en hipercalcemias corresponde a 1/5 a 1/10 de la usada en quimioterapia. Su principal indicación está en los pacientes que no han respondido a la hidratación y furosemida. Se usa por no más de 2 a 3 semanas, ya que su toxicidad limita su empleo por tiempo más largo, aunque hay comunicaciones en contrario (4).

Los efectos secundarios descritos son: trombocitopenia, defectos plaquetarios cualitativos que llevan a hemorragias, toxi-

cidad hepática y renal (proteinuria y retención nitrogenada). En pacientes con daño renal o hepático se recomienda utilizar la mitad de la dosis habitual.

Aunque su efecto puede durar días o semanas, pueden producirse hipercalcemias de rebote que pueden llevar a la muerte en un lapso menor a 24 horas. De allí su uso debe ser en pacientes hospitalizados y sólo en el manejo inicial de la hipercalcemia, continuando luego con agentes orales (5).

IX. INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE PROSTAGLADINAS

Aunque las primeras observaciones sugirieron su utilidad en el tratamiento de la hipercalcemia asociada a neoplasias (11, 12), se ha comprobado que son efectivos ocasionalmente (4, 5). Este hecho no implica que las prostaglandinas no jueguen un rol causal en la hipercalcemia de algunos pacientes, sino que probablemente estos agentes no alcanzan concentraciones suficientes (5).

X. DIFOSFONATOS

El mineral óseo está compuesto principalmente por cristales de hidroxiapatita, que son cristales de calcio y fosfato unidos por puentes de pirofosfato (P-O-P) inorgánico (4). Este último es un poderoso inhibidor de la formación, agregación y disolución de los cristales de hidroxiapatita, que está presente en líquidos biológicos como el plasma, orina, saliva y líquido articular protegiendo a los tejidos blandos de la calcificación (3). Las fosfatasas ácidas y alcalinas (pirofosfatasas) actúan sobre estos puentes de pirofosfato produciendo su ruptura y permitiendo la reabsorción ósea por los osteoclastos (4).

El pirofosfato no puede emplearse porque no actúa por vía oral y por la parenteral se hidroliza (13).

Los difosfonatos son estructuras análogas al pirofosfato endógeno, con la propiedad de ser resistentes a las pirofosfatasas. Químicamente difieren del anterior en que en vez de contener un átomo de oxígeno (P-O-P) tienen un átomo de carbono (P-C-P) que les da la resistencia a las fosfatasas (4, 13).

Son potentes inhibidores de la reabsorción ósea (14), cuyo mecanismo de acción no se conoce bien. Se postula que después de adsorberse a la superficie de los cristales de hidroxiapatita, los difosfonatos serían fagocitados por los osteoclastos activos, inhibiendo algunos mecanismos enzimáticos dentro de dichas células (13, 15).

Tanto in vivo como in vitro los difosfonatos inhiben la reabsorción ósea inducida por PTH, prostaglandinas y la 1,25 dihidroxivitamina D (13).

Clínicamente se han utilizado tres compuestos: Ethane-Hidroxi-Diphosphonate (EHDP), Amino-Hidroxi-Propylidene-Diphosphonate (APD) y Dicloromethilene Diphosphonate (Cl₂MDP). Estos tres compuestos han sido utilizados en la enfermedad de Paget, mejorando los dolores óseos (16).

Etano-hidroxi-difosfonato (EHDP): su forma oral se ha usado en el tratamiento de la enfermedad de Paget y de la osificación heterotópica, pero no es útil en la hipercalcemia de origen tumoral. Por vía endovenosa ha demostrado ser tan útil como el Cl₂ MDP, aunque con un período de latencia más largo. Tiene buena tolerancia, pero el uso a largo plazo se ha asociado a la aparición de osteomalacia (4, 17). La dosis por vía endovenosa es 500 mg inyectada en 5 minutos, aunque en hipercalcemias muy severas se han usado dosis mayores.

Amino-hidroxi-propilidina-difosfonato (APD): es activo por vía oral y parenteral, pero su uso es sólo experimental en casos de mieloma y cáncer mamario, y como es un inhibidor de la reabsorción ósea puede

utilizarse para detener el proceso osteolítico de las metástasis (18).

Diclorometilen-difosfonato (Cl_2MDP): es el más potente inhibidor de la reabsorción ósea conocido y el que menos deprime la formación de hueso (19). Se ha utilizado con éxito en la hipercalcemia asociada a mieloma múltiple, metástasis óseas y carcinoma paratiroideo (19, 17, 16) y en hipercalcemias mediada por PTH (17). Por vía oral se usa en dosis de 1.600 mg dos veces al día, teniendo una absorción menor de un 50%. La vía parenteral es la de elección, especialmente en las emergencias, teniendo un período de la latencia de 48 a 72 horas. El efecto beneficioso sobre la calcemia dura una semana después de la última dosis (20). La dosis usual es de 500 mg EV/día, inyectada en 3 a 5 minutos. Si la calcemia es mayor de 16 mg^o/o se recomienda utilizar 1000 mg en 100 cc de solución salina al 0,90% infundidos en una hora (17). Tiene buena tolerancia.

XI. DIALISIS

La hemodiálisis con soluciones con bajo contenido de calcio es un procedimiento efectivo y rápido en reducir la calcemia

(4), especialmente en casos graves acompañados de arritmias cardíacas ventriculares.

Se ha utilizado también en pacientes con insuficiencia renal reversible, en los cuales no caben la hidratación, furosemida, fosfatos y mitramicina. En esta condición la calcitonina y la diálisis son las únicas medidas practicables.

Si bien es un arma terapéutica de efecto transitorio, en cada hora remueve alrededor de 270 mg de calcio, de manera que 5 horas de hemodiálisis remueven una cantidad de calcio similar a la inducida con la diuresis forzada durante 24 horas (21).

XII. ETILEN DIAMINA (EDTA)

Actúa formando complejos con el calcio en la sangre antes de excretarse por el riñón, reduciendo el calcio iónico sin latencia. En dosis de 15 a 50 ug/Kg en 4 horas es probablemente el tratamiento inmediato más efectivo para la hipercalcemia, pero desafortunadamente es muy nefrotóxico. Sólo debería usarse en situaciones en que exista peligro para la vida, donde la necesidad de reducción inmediata del calcio iónico sea crítica (3).

REFERENCIAS

1. Stewart A.F. et al: Evaluación bioquímica de los pacientes con hipercalcemia asociada a enfermedades malignas: evidencia de grupos humorales y no humorales. *New Engl. J. Med* 303: 1377-1383, 1980.
2. Suki W.N. et al: Tratamiento agudo de la hipercalcemia con furosemide. *New Engl. J. Med.* 283: 836-840, 1970.
3. Agus Z.S. et al: El paciente con trastornos del calcio y fosfato séricos. *Manual de Nefrología. Diagnóstico y tratamiento.* R. W. Schrier M.D. Little Brown and Co., Boston, 1981.
4. Stewart A.F.: Tratamiento de las hipercalcemias asociadas a enfermedades malignas. *Am J. Med.* 74: 475-480, 1983.

-
5. Mundy G. et al: Estudio comparativo de la terapia médica disponible en la hipercalcemia asociada a enfermedades malignas. *Am. J. Med.* 74: 421-432, 1983.
 6. Goldsmith R.S. et al: Tratamiento con fósforo inorgánico de las hipercalcemias de diversa etiología. *New Engl. J. Med.* 274: 1-7, 1966.
 7. Burstock M.L. et al: Efectos de la calcitonina y de los glucocorticoides en combinación en las hipercalcemias asociadas a enfermedades malignas. *Ann. Int. Med.* 96: 269-272, 1980.
 8. Kennedy B.J. et al: Efectos metabólicos y tóxicos de la mitramicina durante la terapia tumoral. *Am. J. Med.* 49: 494-503, 1970.
 9. Kiang D.T. et al: Mecanismo del efecto hipocalcémico de la mitramicina. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 48: 341-344, 1979.
 10. Pertia et al: Tratamiento de las hipercalcemias con mitramicina. *Cáncer* 25: 389-394, 1970.
 11. Seyberth et al: Prostaglandinas y estados hipercalcémicos. *Ann. Rev. Med.* 29: 23, 1978.
 12. Seyberth et al: Las prostaglandinas como mediadores de la hipercalcemia asociada con ciertos tipos de cáncer. *New Engl. J. Med.* 293: 1278-1283, 1975.
 13. Fleisch H.: Bases experimentales para el uso clínico de los difosfonatos en la enfermedad de Paget ósea. *Arthritis and Rheumatism* 23: 1162-1171, 1980.
 14. Siris et al: Efectos del Cl_2MDP en la movilización esquelética de calcio en mieloma múltiple. *New Engl. J. of Med.* 302: 310-315, 1980.
 15. Russel et al: Pirofosfatos y difosfonatos en el metabolismo esquelético: aspectos fisiológicos, clínicos y terapéuticos. *Clin. Orthop* 108: 241-263, 1975.
 16. Siris E. et al: Efectos del diclorometilendifosfonato en mujeres con carcinoma mamario con metástasis esqueléticas. *Am. J. Med.* 74: 401-406, 1983.
 17. Jung A.: Comparación de dos difosfonatos en la hipercalcemia de las enfermedades malignas. *Am. J. Med.* 72: 221-226, 1982.
 18. Van Breukelen et al: Inhibición de lesiones osteolíticas con APD. *Lancet* 1: 803-805, 1979.
 19. Chapuy et al: Efectos del disodio diclorometilendifosfonato en las hipercalcemias por metástasis óseas. *J. Clin. Invest.* 65: 1243-1247, 1980.
 20. Jung A. et al: Difosfonatos parenterales en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral. *Cáncer* 48: 1922-1925, 1981.
 21. Strauch B.S. et al: La hemodiálisis en el tratamiento de la hipercalcemia grave. *J.A.M.A.* 235: 1347-1348, 1976.