

# Hhypercalcemia humoral maligna

## Humoral hypercalcemia of malignancy

Camilo Jiménez<sup>1</sup>, Gloria Garavito<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Endocrinología, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

### Resumen

La hipercalcemia es el trastorno metabólico más común relacionado con las enfermedades neoplásicas y representa una complicación potencialmente mortal. Ocurre en el 10% al 20% de todos los adultos con cáncer y esta relacionada con mayor frecuencia a los tumores sólidos, entre otros el de mama y pulmón, al igual que a múltiples neoplasias hematológicas. La hipercalcemia maligna humoral resulta de la producción de múltiples factores que actúan sobre la matriz ósea ocasionando la liberación de calcio. El compromiso humoral es característico de ciertas neoplasias en las que no se encuentra enfermedad ósea metastásica. Uno de los mediadores más importantes es la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), que actúa sobre el transporte de calcio y en la biología del desarrollo. La PTHrP comparte una secuencia parcial de amino ácidos homólogos a la PTH normal y se une a los mismos receptores localizados en los tejidos diana esqueléticos y renales, afectando la homeostasis del calcio y del fósforo. Algunos factores circulantes también pueden mediar la hipercalcemia; entre otros se encuentran el factor transformador de crecimiento, la interleucina 1 y 6, y el factor de necrosis tumoral.

**Palabras clave:** hipercalcemia, complicaciones, hormona paratiroidea, proteína relacionada a la hormona paratiroidea.

### Abstract

Hypercalcemia is the most common life-threatening metabolic disorder associated with neoplastic diseases, occurring in an estimated 10% to 20% of all adults with cancer. Solid tumors (such as lung or breast cancer tumors) as well as certain hematologic malignancies (particularly multiple myeloma) are most frequently associated with hypercalcemia. Humoral hypercalcemia in malignant disease results from the production of humoral factors that act on bone to demineralize the skeleton, with subsequent release of calcium. It is characteristic of certain tumours without bony metastases. A recently discovered parathyroid hormone-related protein (PTHrP) has been implicated as a causative hypercalcemic agent. PTHrP exerts its calcium-mobilizing effects by interaction with parathyroid hormone (PTH) receptors in bone and kidney through its amino-terminal sequence, which is homologous with that of PTH. The human PTHrP gene could encode multiple isoforms of the protein due to alternative exon usage. Apart from its involvement in humoral hypercalcemia of malignancy, PTHrP has also been identified in normal tissues, such as keratinocytes and placenta, and is present in high concentration in milk. PTHrP may modulate the calcium homeostasis in some normal physiological conditions.

**Key words:** hypercalcemia, complications, parathyroid hormone, parathyroid hormone related protein.

---

#### Correspondencia:

Camilo Jiménez, Grupo Endocrinología, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.,  
Calle 1 No. 9-85, Bogotá, D.C., Colombia - Teléfono: (571)-3340820  
Correo electrónico: [cjimenez@cancer.gov.co](mailto:cjimenez@cancer.gov.co), [camilojv@hotmail.com](mailto:camilojv@hotmail.com)

Recibido: 04/03/2005; aceptado: 08/04/2005

## Introducción

La hipercalcemia humoral maligna es un síndrome clínico caracterizado por la elevación anormal del calcio sérico como consecuencia de la síntesis y la secreción no regulada de un factor hormonal calcémico circulante por parte de un tumor maligno (1).

La hipercalcemia humoral maligna es un ejemplo de un sistema endocrino anormal en el que una hormona, la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), es sintetizada excesivamente por parte de una "glándula" intrusa, el cáncer, y ejerce acciones excesivas sobre sus órganos blanco, los riñones, y, especialmente, el tejido óseo (1).

Otras formas de hipercalcemia observadas con menor frecuencia en pacientes con cáncer, como la hipercalcemia secundaria a la destrucción tumoral del tejido óseo o la hipercalcemia secundaria a la excesiva secreción de vitamina D o de hormona paratiroidea, no son consideradas por definición como parte del síndrome de hipercalcemia humoral maligna y serán revisadas en otros artículos presentados en números futuros de esta revista.

## Epidemiología

La hipercalcemia humoral maligna es el trastorno metabólico más frecuente en personas con cáncer avanzado (2). Cerca de 30% de los individuos con cáncer avanzado padecerán de hipercalcemia humoral maligna en algún momento durante el curso de su enfermedad, lo que la convierte en la primera causa de hipercalcemia en pacientes hospitalizados (2). Dado que se presenta casi exclusivamente en pacientes con cáncer avanzado, la hipercalcemia sugiere una enorme masa tumoral e indica un pobre pronóstico para el curso de la enfermedad; se asocia con una mortalidad cercana al 100% al cabo de tres meses de presentarse (2).

## Principios de tratamiento

### Proteína relacionada con la hormona paratiroidea

El gen de la PTHrP se encuentra localizado en el cromosoma 12. Este gen posee tres promotores y 9 exones, y presenta patrones complejos de espacia-

miento alternativo que determinan la síntesis de tres isoformas de PTHrP de 139, 141, y 173 aminoácidos, respectivamente (3). Este gen posee un gen ancestral común con el gen de la hormona paratiroidea (PTH), lo que le confiere a la PTHrP homología con el 70% de los aminoácidos del extremo amino-terminal de la PTH (3). Sin embargo, el resto de la estructura de la PTHrP es diferente del de la estructura de la PTH que contiene una menor cantidad de aminoácidos en su estructura primaria (84 aminoácidos). Aunque la PTHrP actúa sobre un receptor específico para ella (el receptor de PTHrP), gracias a la homología de su estructura primaria con la porción amino-terminal de la PTH, la PTHrP también actúa sobre el receptor PTH-1 de la PTH y esta interacción es responsable de muchos de los efectos clínicos observados en pacientes con hipercalcemia humoral maligna (1,3).

## Actividad normal de la PTHrP

La PTHrP es una hormona muy importante durante el desarrollo embrionario del ser humano. Posee tres hormonas dentro de su estructura primaria:

1. El péptido tipo hormona paratiroidea (PTH-like) con acciones determinantes importantes en el desarrollo de los tejidos cartilaginoso, las glándulas mamarias y la piel (1,3);
2. La región central que es determinante del transporte de calcio a través de la placenta y del transporte de bicarbonato en los riñones (1,3), y
3. La osteostatina o porción carboxilo-terminal de la PTHrP que es reguladora del desarrollo cerebral y de la reabsorción ósea (1,3).

La actividad normal de la PTHrP afecta los tejidos mesenquimatosos y epiteliales. En el cartílago, promueve la proliferación de condrocitos e inhibe la diferenciación terminal y su apoptosis (1,3). En el hueso, inhibe la reabsorción mediada por osteoclastos para favorecer la formación de este tejido (1,3). En el músculo liso, favorece la relajación en respuesta a la distensión; en el músculo cardíaco, esta proteína es un estímulo cronotrópico positivo e, indirectamente, ejerce un efecto inotrópico; en el músculo esquelético, sus acciones no son conocidas, aunque es un tejido rico en receptores de PTHrP (1,3). En los tejidos epiteliales, también, ejerce

importantes acciones. En el tejido mamario, favorece la formación de ramificaciones de los conductos galactóforos (1,3). La PTHrP se secreta en cantidades abundantes durante la lactancia y, posiblemente, ejerce un efecto regulador sobre ella (1,3). En la piel, inhibe la fase anágena (1,3). Además, la PTHrP es estimulante de la secreción de insulina y del crecimiento somático del páncreas y, posiblemente, posee efectos determinantes del desarrollo de la piel, del intestino y del sistema nervioso central, incluido el cerebelo, el hipocampo, el hipotálamo y la hipófisis (1,3).

## Actividad anormal de la PTHrP

La excesiva síntesis y secreción de PTHrP ejerce efectos similares a los de la hormona paratiroidea sobre el tejido óseo. La PTHrP estimula el recambio óseo y, como consecuencia del incremento de la actividad de los osteoclastos, destruye la matriz ósea con liberación de enormes cantidades del calcio depositado en el hueso (4). Además, las acciones renales de la PTHrP producen hipofosfatemia, fosfaturia y aumento de la producción de AMPc (4); sin embargo, la absorción renal de calcio es menor con la PTHrP y, en vez de estimular la actividad de la alfa hidroxilasa renal, la inhibe y reduce y, también, la cantidad de calcitriol sérico y la absorción intestinal de calcio y de fósforo (4). Por lo tanto, el calcio de la dieta es un factor que no contribuye para el desarrollo de la hipercalcemia humoral maligna (1,5). Además y por mecanismos no conocidos, las cantidades excesivas de PTHrP impiden la actividad de los osteoblastos y evitan el depósito de calcio en el tejido óseo (4). En últimas, y con excepción de las denominadas crisis paratiroideas, la hipercalcemia maligna resulta mucho más grave clínicamente cuando se compara con la hipercalcemia del hiperparatiroidismo primario. A ello se añade que esta última se instaura más lentamente, lo que da tiempo al organismo para adaptarse a ella (1-6).

Los tumores originados en tejidos que normalmente sintetizan PTHrP mantendrán la capacidad de producirla en cantidades excesivas en la medida que crecen. Tal producción anormal es útil para obtener factores de crecimiento y nutrientes provenientes del tejido óseo. Por ejemplo, el factor transformante de crecimiento  $\beta$  es liberado desde el hueso bajo la influencia de dicha proteína. Este factor hormonal contribuye a la preservación de las células tumora-

les de cáncer de seno, lo que perpetúa un círculo vicioso (1).

En conclusión, el bloqueo de la actividad ósea exagerada inducida por la PTHrP se convierte en uno de los pilares del tratamiento de la hipercalcemia humoral maligna.

## Fisiología renal del calcio

El 100% del calcio sérico se filtra a través del glomérulo renal. Sin embargo, el 98% se reabsorbe en los túbulos renales. El 70% del calcio se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal mediante transporte paracelular pasivo predominantemente, en segundo lugar, por reabsorción paralela de calcio y sodio, y en una mínima proporción, por transporte activo en las porciones distales del túbulo proximal (1). El 20% se reabsorbe por transporte facilitado en la porción ascendente del asa de Henle y el 8% en el túbulo contorneado distal mediante transporte activo mediado por la calbindina y la hormona paratiroidea (1). La mayor parte de la absorción del calcio depende del transporte pasivo. Factores tales como la concentración de cationes ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ) y de protones en el espacio intersticial determinan gradientes de concentración y gradientes eléctricos reguladores de la efectividad de la reabsorción de calcio. Por consiguiente, la manipulación de estos gradientes será útil en el tratamiento de la hipercalcemia humoral (1).

## Causas

Los tumores asociados con mayor frecuencia con esta complicación son tumores de origen epitelial, mesenquimatoso o ambos, como el cáncer de pulmón (35%) (escamocelular y adenocarcinoma), el cáncer de seno (25%), los tumores hematológicos (14%) (leucemia/linfoma de células T asociado con infección por HLTV-I), los tumores escamocelulares de cabeza y cuello (8%) y los tumores originados en el tracto genitourinario (6%) (próstata, vejiga, cuello uterino, etc.) (1,5-15).

## Gravedad de la hipercalcemia humoral maligna

La hipercalcemia humoral maligna se inicia por la liberación rápida y exagerada de la PTHrP. Esto induce una liberación de calcio exagerada y veloz por

parte del hueso, a la que el organismo no se puede adaptar rápidamente, lo que ocasiona deshidratación grave, diabetes insípida nefrogénica, falla renal aguda, deterioro de las funciones cognitivas hasta el coma y choque (1,4,5). La gravedad de los síntomas es proporcional a las cifras de hipercalcemia encontradas en sangre, lo que permite clasificarla de acuerdo con ellas, como sigue (5):

- a. leve: <12 mg/dl,
- b. moderada; de 12 a 13,5 mg/dl, y
- c. severa, >13,5 mg/dl.

## Tratamiento

El tratamiento más importante para la hipercalcemia humoral maligna es la destrucción o reducción del tamaño del tumor responsable de ella, mediante cirugía, quimioterapia o radioterapia (5). Infortunadamente, los pacientes con esta complicación usualmente presentan una enorme masa tumoral que impide el éxito de estos tratamientos en la mayoría de los casos. Esto obliga a la búsqueda de terapias que bloqueen la acción de la PTHrP (terapia antirresortiva) y que eliminen el exceso de calcio circulante (terapia calciúrica) (5,6,16,17).

### Terapia calciúrica

La terapia calciúrica trata de aumentar la excreción renal de calcio para así reducir el calcio sérico. Incluye el uso de solución salina normal, diuréticos de asa y diálisis.

**Solución salina normal.** La solución salina promueve la expansión del volumen circulante de fluidos, corrigiendo la deshidratación ocasionada por la hipercalcemia y permitiendo la filtración glomerular de calcio, lo que favorece la excreción renal de este elemento (5,18-20).

El tratamiento con solución salina implica la administración de un bolo endovenoso de 2 a 4 litros en una a dos horas, con una infusión de mantenimiento de 200-400 ml por hora, según la gravedad de la hipercalcemia, el grado de deshidratación y el estado cardiovascular. La solución salina induce una eliminación de calcio en 24 a

48 horas, con una duración de acción de 2 a 3 días y una reducción promedio de los valores de calcio de 0,5 a 2 mg/dl (19). Aunque relativamente segura, los pacientes en tratamiento con los volúmenes descritos de solución salina pueden desarrollar hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia y sobrecarga de fluidos. Esto implica una monitorización hemodinámica y de electrolitos estricta y suplemento de estos últimos en caso necesario (5,12-16).

**Furosemida.** La furosemida actúa en el asa de Henle aumentando la excreción renal de calcio y evitando la sobrecarga de fluidos en el caso de que el volumen administrado de solución salina resulte excesivo para el paciente en cuestión (5,6). El uso de furosemida se recomienda en un paciente que haya recuperado la volemia. Esta terapia, igualmente, puede producir hipopotasemia e hipomagnesemia, lo que implica el seguimiento estricto de estos electrolitos y su suplemento, si fuere necesario (5,13,18).

**Diálisis.** La hemodiálisis es una terapia efectiva, sobre todo en pacientes con falla renal crónica. Siempre que se opte por este tratamiento, la solución de diálisis utilizada debe ser de bajo contenido de calcio o libre de éste (6,12,17).

### Terapia antirresortiva

La terapia antirresortiva bloquea la acción destructora de los osteoclastos sobre el tejido óseo, lo cual disminuye la liberación de calcio por parte de éste. Los bisfosfonatos, la calcitonina, la plicamicina, los esteroides, y otros constituyen los inhibidores de la reabsorción ósea.

**Calcitonina.** La calcitonina es una hormona anabólica del tejido óseo que, rápidamente, es capaz de bloquear la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos. Además, la calcitonina puede aumentar la excreción renal de calcio por un efecto directo sobre los túbulos renales y contribuye a aliviar el dolor óseo del paciente afectado (9,11,18).

La calcitonina se utiliza en dosis de 4-8 UI/kg, subcutánea o endovenosa, cada 6-12 horas. Esta medicación actúa rápidamente en 4 a 6 horas y reduce el calcio sérico en un promedio de 2 a 3 mg/dl, por 1 a 4 días (5,6).

La calcitonina es relativamente segura, aunque puede ocasionar náusea, rubor, inflamación localizada en el sitio de aplicación y malestar general (15,20).

**Bisfosfonatos.** Los bisfosfonatos son agentes tóxicos para los osteoclastos que inhiben la reabsorción ósea, la actividad de los precursores de los osteoclastos y la disolución de los cristales de hidroxapatita (5,13,17). También previenen el reconocimiento del hueso por parte de los osteoblastos y tienen una tasa baja de efectos adversos (síndrome febril transitorio, reacciones cutáneas, etc.) (5,6).

Los siguientes dos bisfosfonatos cuentan con aprobación para el tratamiento de la hipercalcemia humoral maligna.

**Pamidronato:** una dosis única de 90 mg de pamidronato endovenoso comienza a reducir los niveles de calcio en 2 a 6 días, con un pico de actividad en 5 a 6 días y con una duración de acción de 28 días. Su potencia es tal, que puede llegar a normalizar el calcio sérico en 60% a 100% de los pacientes afectados (5,6).

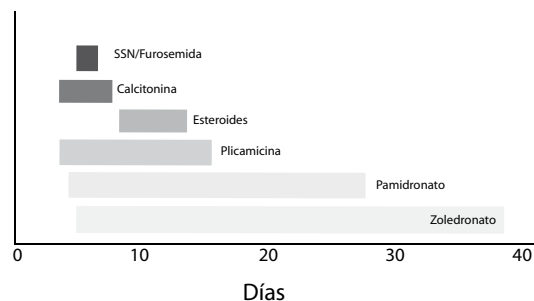
**Zoledronato:** una dosis única de 4 mg de zoledronato endovenoso comienza a reducir los niveles de calcio en 2 a 4 días, con un pico de actividad en 5 a 7 días y una duración de acción más prolongada que la del pamidronato, de 32 a 43 días. Su potencia es mayor que la del pamidronato, lo cual permite controlar entre 80% y 100% de los casos de hipercalcemia humoral maligna (5-7).

**Plicamicina.** La plicamicina es un potente inhibidor de la síntesis de ARN en los osteoclastos que impiden su actividad. La plicamicina actúa rápidamente (12-72 horas), con una duración de acción de hasta 14 días y una reducción máxima de las cifras de calcio sérico de 1-2 mg/dl. Sin embargo, la toxicidad renal, hepática y hematológica de esta medicación hace que su uso se limite a pacientes con hipercalcemia refractaria a otros tratamientos (5,6).

**Esteroides.** Los esteroides se encuentran indicados únicamente en el tratamiento de tumores sensibles a ellos (algunas leucemias y linfomas) (8) y tumores con actividad de  $\alpha$ -1 hidroxilasa (algunos linfomas, carcinoma renal, etc.) que inducen cantidades excesivas de vitamina D con el consecuente aumento de la absorción de calcio desde el intestino delgado. La

hidrocortisona, en dosis de 200 a 400 mg/día por 3-4 días, puede reducir el calcio sérico en 0,5 a 3 mg/dl. Sin embargo, el inicio de la acción de los esteroides es lento (7 días), lo cual implica el uso de otros agentes en espera de un efecto terapéutico (12,15,17).

La figura 1 resume el inicio y la duración de la acción de las diferentes medicaciones utilizadas en el tratamiento de la hipercalcemia humoral maligna.



**Figura 1.** Inicio y duración de acción de las diferentes medicaciones contra la hipercalcemia humoral maligna

## Estrategia de tratamiento

Considerando la fisiopatología de la hipercalcemia y la rapidez, la potencia, y la duración de acción de los agentes utilizados para tratar esta complicación, se propone el siguiente esquema de tratamiento:

1. tratar el tumor si es posible;
2. no restringir la ingestión en la dieta del calcio;
3. movilizar al paciente;
4. hidratar al paciente con solución salina normal al 0,9% a velocidad de infusión entre 200 y 400 ml por hora;
5. furosemida, 20-380 mg, de acuerdo con la necesidad;
6. pamidronato, 90 mg, o zoledronato, 4 mg, endovenosos;
7. añadir calcitonina en los cuadros de hipercalcemia grave durante 2-3 días (4-8 UI/kg, subcutánea o endovenosa, cada 6-12 horas);

8. si la hipercalcemia es refractaria, repetir la dosis de zoledronato, 8 mg, o indicar plicamicina, y
9. esteroides cuando estén indicados (hipercalcemia debida a excesiva secreción de vitamina D, hipercalcemia secundaria a destrucción ósea por tumor presente en el hueso).

## Referencias

1. Horwitz M, Stewart A. Humoral hypercalcemia of malignancy. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 5ed. American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p.246-50.
2. Ralson SH, Gallagher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. *Ann Intern Med* 1990;112:499-504.
3. Wysolmerski JJ, Stewart AF. The physiology of parathyroid hormone-related protein - an emerging role as developmental factor. *Annu Rev Physiol* 1998;60:431-60.
4. Wysolmerski JJ, Broadus AE. Hypercalcemia of malignancy - the central role of parathyroid hormone-related protein. *Annu Rev Med* 1994;45:189-200.
5. Davidson TG. Conventional treatment of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58: S8-15.
6. Stewart A. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.
7. Major P, Lortholary A 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.
8. Seymour JF, Gagel RF, Hagemeister FB, Dimopoulos MA, Cabanillas F. Calcitriol production in hypercalcemia and normocalcemic patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1994;121:633-40.
9. Demers LM, Costa L, Chinchilli M, Gaydos L, Curley E, Lipton A. Biochem markers of bone turnover in patients with metastatic bone disease. *Clin Chem* 1995;41:1489-1494.
10. Firkin F, Seymour JF, Watson AM, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein in hypercalcemia associated with haematological malignancy. *Br J Haematol* 1996;94:486-492.
11. Guise TA, Mundy GR. Pathologic and physiologic roles of PTH-rP. *Curr Opin Nephrol Hyper* 1996; 5:307-315.
12. Warrell RP Jr. Metabolic emergencies. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, 5 ed.: Lippincott-Raven Publishers, 1997., pp 2486-93.
13. Theriault RL. Hypercalcemia of malignancy: pathophysiology and implications for treatment. *Oncology* 1993;7(1):47-50.
14. Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM. The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms. *N Engl J Med* 1984;310(26):1718-27.
15. Mundy GR, Martin TJ. The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism* 1982;31(12):1247-77.
16. Solidando DA. Overview of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58 Suppl 3: S4-7.
17. Ralston SH. Pathogenesis and management of cancer associated hypercalcaemia. *Cancer Surv* 1994; 21:179-96.
18. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Hypercalcemia of malignancy: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1991;11(1):1-27.
19. Ralston SH. The pathogenesis of humoral hypercalcaemia of malignancy. *Lancet* 1987;2(8573):1443-6.
20. Esbrit P. Hypercalcemia of malignancy-new insights into an old syndrome. *Clin Lab* 2001; 47(1-2):67-71.