¿Cuáles son las novedades en el manejo y tratamiento de la hipercalcemia maligna?

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Miércoles, 26 Abril 2023 14:36
Escrito por: Sofia
Visitas: 4763

La hipercalcemia maligna conlleva un aumento importante en la morbimortalidad de los pacientes. Además de bifosfonatos y denosumab, las medidas generales para todos los pacientes incluyen una adecuada hidratación endovenosa para forzar la calciuria y eventualmente el uso de diuréticos de asa como la furosemida.

Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Tratamiento de la hipercalcemia maligna en adultos: Una Guía de Práctica Clínica de la Endocrine Society

Ghada El-Hajj Fuleihan y Col. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2023, 108: 507-528

Disculpe su navegador web no soporta audios.
Descargar ¿Cuáles son las novedades en el manejo y tratamiento de la hipercalcemia maligna?

Puntos de interés

La hipercalcemia maligna es una complicación de enfermedades oncológicas avanzadas, y supone un mal pronóstico a corto plazo. Afortunadamente, en la actualidad y gracias a los avances terapéuticos, la esta compilación se presenta con menor frecuencia y además se cuenta con distintos fármacos para su tratamiento. Recientemente, la Endocrine Society ha publicado sus guías para el manejo clínico de esta entidad, las cuales se presentan aquí.

Resumen

Antecedentes: La hipercalcemia maligna (HCM) es la complicación metabólica más frecuente de las neoplasias malignas, pero su incidencia puede estar declinando debido a los potentes agentes

Phoca PDF

quimioterapéuticos. La elevada mortalidad asociada a la HCM ha disminuido notablemente gracias a la introducción de fármacos quimioterápicos cada vez más eficaces. A pesar de la amplia disponibilidad de medicamentos eficaces para tratar la HCM, las recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento de esta enfermedad debilitante no son suficientes.

Objetivo: Desarrollar directrices para el tratamiento de adultos con HCM.

Métodos: Un panel multidisciplinario de expertos clínicos, junto con expertos en revisión sistemática de la literatura, identificaron y priorizaron 8 preguntas clínicas relacionadas con el tratamiento de la HCM en pacientes adultos. Las revisiones sistemáticas (RS) consultaron bases de datos electrónicas en busca de estudios relevantes a las preguntas seleccionadas. Se utilizó la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para evaluar la certeza de las pruebas y formular recomendaciones. Paralelamente, se llevó a cabo una RS independiente para evaluar los valores y las preferencias de los pacientes y los médicos, así como los costos, los recursos necesarios, la aceptabilidad, la viabilidad, la equidad y otros aspectos relevantes para el marco Evidence-to-Decision, así como para emitir juicios y recomendaciones.

Resultados: El panel recomienda (recomendación fuerte) en adultos con HCM el tratamiento con denosumab (Dmab) o un bifosfonato (BF) intravenoso (IV). Las siguientes recomendaciones se basaron en una baja certeza de la evidencia. El panel sugiere (recomendación condicional) (1) en adultos con HCM, el uso de Dmab en lugar de un BF IV; (2) en adultos con HCM grave, una combinación de calcitonina y un BF IV o un tratamiento con Dmab como tratamiento inicial; y (3) en adultos con HCM refractaria/recurrente a pesar del tratamiento con BF, el uso de Dmab. El panel sugiere (recomendación condicional) la adición de un BF IV o Dmab en pacientes adultos con hipercalcemia debida a tumores asociados a niveles elevados de calcitriol que ya reciben tratamiento con glucocorticoides pero siguen presentando HCM grave o sintomática. El panel sugiere (recomendación condicional) en pacientes adultos con hipercalcemia debida a carcinoma paratiroideo, el tratamiento con un calcimimético o un antirresortivo (BF IV o Dmab). El grupo de expertos considera que los tratamientos son probablemente accesibles y viables para la mayoría de las recomendaciones, pero observó variabilidad en los costos, los recursos necesarios y su impacto en la equidad.

Conclusiones: Las recomendaciones del panel se basan en la evidencia actualmente disponible considerando los resultados más importantes en HCM para pacientes y partes interesadas clave. El tratamiento de la

Phoca PDF

neoplasia primaria es fundamental para controlar la hipercalcemia y prevenir su recurrencia. Las recomendaciones proporcionan un marco para el manejo médico de los adultos con HCM e incorporan importantes factores contextuales y de decisión importantes. Las directrices subrayan las actuales lagunas de conocimiento que pueden utilizarse para establecer futuras agendas de investigación.

Comentario

La hipercalcemia maligna (HCM) es la complicación metabólica más frecuente de las neoplasias malignas, y se asocia con una elevada morbimortalidad. Los cánceres más comunes asociados a HCM son el cáncer de mama, pulmón y riñón, y el mieloma múltiple. Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas, y se relacionan con la gravedad de la misma, la rapidez con la que se alcanzaron los niveles de calcio y/o la presencia de metástasis óseas. La HCM se define como leve (calcemia <12 mg/dL), moderada (calcemia 12-14 mg/dL), o grave (calcemia >14 mg/dL). El desarrollo de HCM implica un mal pronóstico y el aumento de las tasas de hospitalización y mortalidad. El tratamiento de la neoplasia primaria es fundamental para controlar la hipercalcemia y prevenir su recurrencia.

Se presenta a continuación un resumen de las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica desarrollada por la Endocrine Society, para el manejo de pacientes adultos con HCM. Las mismas se aplican al tratamiento de cualquiera de las siguientes fisiopatologías: de causa humoral (secreción de péptido relacionado a parathormona [PTHrp] con la consecuente hiperfunción osteoclástica), osteolítica local debido a la presencia directa de metástasis óseas, hipercalcemia debida a mieloma múltiple, hipercalcemia mediada por calcitriol (como la que se produce con el linfoma) o hipercalcemia debida a carcinoma paratiroideo. Existen actualmente 2 terapias antirresortivas que disminuyen la actividad osteoclástica, los bifosfonatos (BF) y el denosumab (Dmab).

En relación a las herramientas terapéuticas con las que se cuenta a la fecha para el tratamiento de la HCM, más allá de los fármacos, las medidas generales para todos los pacientes incluyen una adecuada hidratación endovenosa para forzar la calciuria y eventualmente el uso de diuréticos de asa como la furosemida, aunque la evidencia para su adición es muy escasa. La Figura 1 muestra un algoritmo resumido de manejo.

Phoca PDF

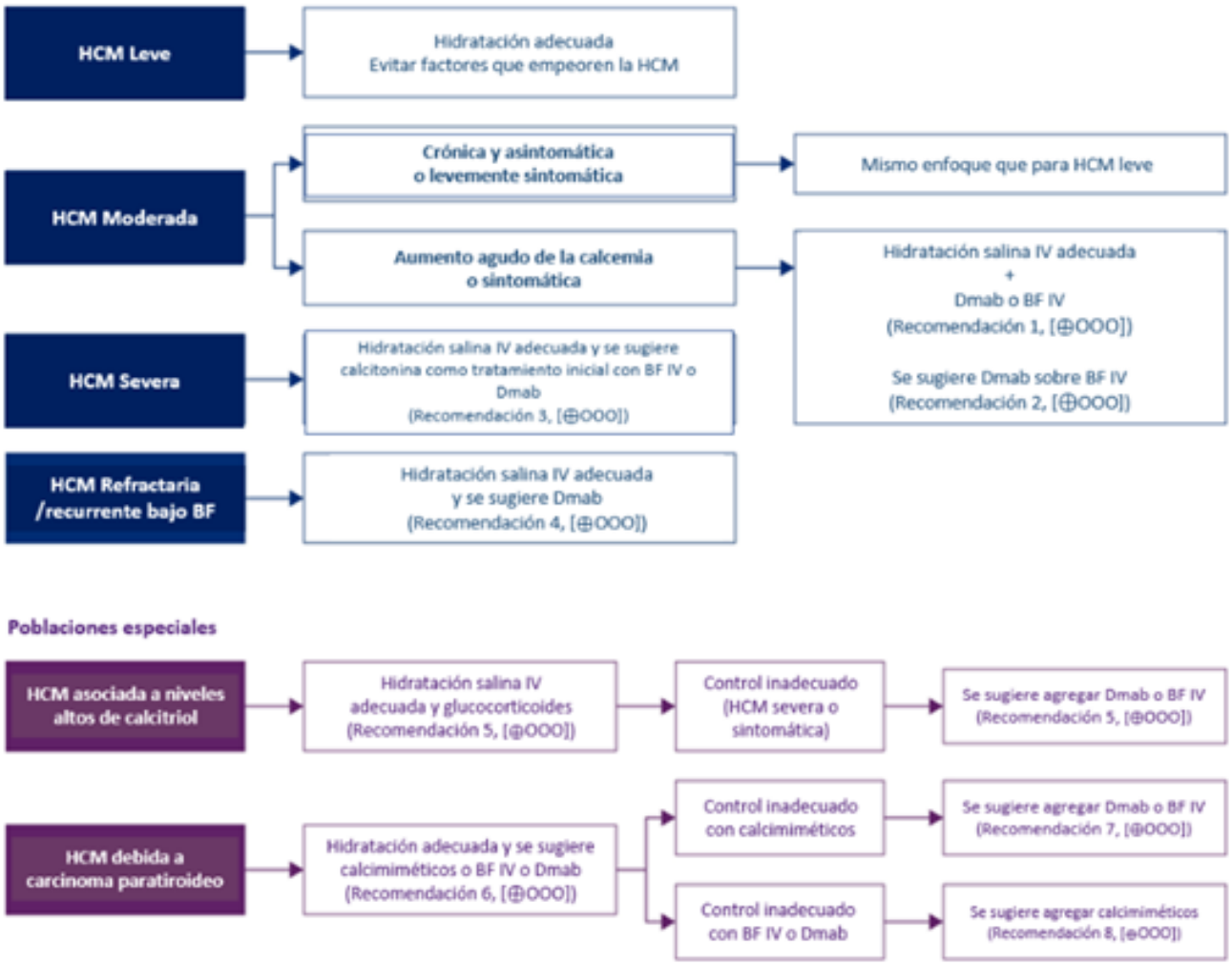


Figura 1. *Algoritmo sugerido para el tratamiento de la HCM. El enfoque terapéutico depende de la fisiopatología y la gravedad de la hipercalcemia, así como de la rapidez del aumento del calcio sérico. HCM, hipercalcemia*

maligna; IV, intravenoso; Dmab, denosumab; BF IV, bifosfonato intravenoso

Adultos con hipercalcemia de origen maligno

Phoca PDF

Recomendación 1. En adultos con HCM, se recomienda el tratamiento con un bifosfonato (BF) intravenoso (IV) o denosumab (Dmab). (1â□□OOO)

Los estudios que evaluaron la eficacia de los BF en el tratamiento de la HCM, compararon este tipo de fármacos contra placebo. Globalmente, 61.3% de los pacientes tratados resolvieron la hipercalcemia en comparación con el 27.5% de quienes recibieron placebo. Todos los pacientes recibieron hidratación endovenosa, la cual induce un aumento de la calciuria, lo cual explica el descenso de la calcemia en los grupos placebo. Se destaca que si bien en estos estudios se evaluaron distintos BF (etidronato, clodronato y pamidronato), este último es más potente al ser nitrogenado, y es el único de los 3 en estar aprobado por la FDA para el tratamiento de la HCM. El ácido zoledrónico, otro BF nitrogenado aprobado por la FDA, demostró ser aún más eficaz que el pamidronato en el tratamiento de esta complicación.

El Dmab no ha sido comparado contra placebo sino contra los BF ya aprobados, y demostró a su vez una mayor eficacia. Es por este motivo que la droga fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la HCM refractaria al tratamiento con BF. Su uso sería especialmente útil en casos de deterioro de la función renal.

Recomendación 2. En adultos con HCM, se sugiere el tratamiento con Dmab frente a un BF intravenoso. (2â□□OOO)

No se hallaron estudios prospectivos comparativos entre BF y Dmab que tuvieran la resolución de la HCM como *endpoint* primario. Sí se analizaron estudios prospectivos en fase 3 que compararon la eficacia de ácido zoledrónico 4 mg *vs* Dmab 120 mg con diferentes *endpoints* (eventos esqueléticos: fractura patológica, compresión medular, etc.) y se vio indirectamente una mayor eficacia de Dmab para retrasar la aparición de HCM, además de una menor incidencia de eventos esqueléticos, sin observarse diferencias en cuanto a mortalidad. Se interpreta que el Dmab ocasiona una mayor supresión de la resorción ósea, de ahí sus mejores resultados.

Recomendación 3

En adultos con HCM grave (calcemia >14 mg/dL [3,5 mmol/L]), se sugiere una combinación de calcitonina y un BF intravenoso (IV) o Dmab como tratamiento inicial en comparación con sólo BF IV o Dmab. (2â□□OOO)

Phoca PDF

Observación: El tratamiento con calcitonina debe limitarse a 48-72 horas debido a la taquifilaxia.

La evidencia para esta recomendación es muy escasa: sólo se encontró 1 estudio comparativo retrospectivo que incluyó a 140 pacientes con HCM moderada a severa, divididos en 2 grupos (BF solos o BF en combinación con calcitonina), con resultados ligeramente favorecedores al grupo que recibió la combinación. Sin embargo, se destaca también una mayor mortalidad observada, la cual podría explicarse por una enfermedad de base más avanzada.

Hipercalcemia refractaria y recurrente

Recomendación 4

En adultos con HCM refractaria/recurrente recibiendo BF IV, se sugiere el uso de Dmab. (2â□□OOO)

El tratamiento de la HCM refractaria a BF IV se investigó en un estudio abierto de fase 2 con Dmab. En este estudio, el Dmab demostró ser eficaz para reducir los niveles de calcemia en 10 días, con una duración media de la respuesta de 104 días. Globalmente, la evidencia para hacer esta recomendación es escasa y se obtuvo de forma indirecta. Se destaca la necesidad de contar con estudios controlados que evalúen la eficacia y la relación costo/beneficio de la intervención.

Hipercalcemia maligna debido a calcitriol

Recomendación 5

En adultos con HCM por tumores asociados a niveles elevados de calcitriol, como linfomas, que ya estén recibiendo tratamiento con glucocorticoides pero que siguen presentando hipercalcemia grave o sintomática, se sugiere la adición de un BF IV o Dmab. (2â□□OOO)

La producción ectópica de la forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D (o calcitriol), es un mecanismo menos

Phoca PDF

frecuente de HCM que se observa casi exclusivamente en los linfomas. El exceso de calcitriol provoca un aumento de la absorción de calcio y fósforo en el tracto gastrointestinal (GI) y un aumento de la resorción ósea mediada por osteoclastos. Los glucocorticoides interfieren en la absorción GI del calcio y también son útiles en este contexto por su capacidad de inhibir la enzima 1-Î±-hidroxilasa, limitando así la conversión del precursor 25-hidroxivitamina D en calcitriol. También es necesario restringir la ingesta de calcio en la dieta. Frecuentemente, los pacientes con HCM mediada por calcitriol presentan hipercalcemia continua a pesar del tratamiento con glucocorticoides.

No se halló evidencia robusta que justifique la adición de BF IV o Dmab a pacientes con HCM mediada por exceso de calcitriol que continúen con niveles elevados de calcemia. Sin embargo, dado el probado poder antirresortivo de estas drogas y el relativamente fácil acceso a las mismas, se justifica su uso en estos casos. Se destaca la necesidad de contar a futuro con estudios controlados que aborden esta temática.

Adultos con hipercalcemia por carcinoma paratiroideo

Recomendación 6

En pacientes adultos con hipercalcemia debida a carcinoma paratiroideo, se sugiere el tratamiento ya sea con un calcimimético o un BF IV o Dmab. (2â OOO)

Observaciones

- En pacientes adultos con carcinoma paratiroideo, debe considerarse la cirugía cuando sea factible, una vez que se haya logrado el control de la hipercalcemia grave.

- Dependiendo de la situación clínica y de la gravedad de la hipercalcemia, puede ser útil un BF IV o Dmab antes de iniciar el tratamiento con calcimiméticos. En adultos con hipercalcemia leve y síntomas relacionados, se sugiere iniciar la terapia con calcimiméticos; por el contrario, para adultos con hipercalcemia moderada a grave y síntomas relacionados, un BF IV o Dmab deberían ser el tratamiento inicial.

Phoca PDF

– Esta recomendación tiene en cuenta el inicio de acción más rápido de un BF IV o Dmab y el perfil de tolerabilidad generalmente mejor que el de un calcimimético (ya que los eventos adversos son frecuentes al aumentar las dosis de calcimiméticos).

El cinacalcet ha sido aprobado por la FDA y por la EMA para el tratamiento de la HCM en pacientes adultos con carcinoma paratiroideo. Cinacalcet es eficaz para reducir los niveles de calcemia, pero los efectos adversos, principalmente GI, pueden impedir el uso de una dosis plenamente eficaz. Tanto el BF IV ácido zoledrónico como el Dmab, están globalmente aprobados para el tratamiento de la HCM. Luego de llevar a cabo una revisión sistemática para la búsqueda de evidencia, el panel acordó que, basándose en las pruebas de muy baja certeza, no se observaron diferencias importantes en los resultados con ninguno de los 3 regímenes. Se concluye que el tratamiento es probablemente factible y accesible.

Recomendación 7

En pacientes adultos con hipercalcemia debida a carcinoma paratiroideo no controlada adecuadamente a pesar del tratamiento con un calcimimético, se sugiere la adición de un BF IV o Dmab. (2â□□OOO)

La mejora del control de la HCM con la adición de un BF IV o Dmab al cinacalcet puede dar lugar a una disminución de la dosis o incluso retiro de cinacalcet, una relación riesgo/beneficio superior y una disminución de la hospitalización. El Dmab es más fácil de administrar y con menos necesidad de monitorear la función renal. Los eventos adversos observados a menudo durante la titulación de cinacalcet impiden con frecuencia alcanzar una dosis eficaz necesaria para controlar la HCM. En este contexto, se espera que la adición de un BF IV o Dmab conduciría a una menor dosificación de cinacalcet, una mejoría del control de la de la HCM y una menor hospitalización. Por esto se concluye que este tratamiento sería factible y accesible.

Recomendación 8

En pacientes adultos con hipercalcemia debida a carcinoma paratiroideo que no están adecuadamente controlados con un BP IV o Dmab, se sugiere la adición de un calcimimético. (2â□□OOO)

Phoca PDF

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Miércoles, 26 Abril 2023 14:36
Escrito por: Sofia
Visitas: 4763

En este sentido, la evidencia con la que se cuenta para hacer esta recomendación es de baja calidad y se destaca la necesidad de contar a futuro con estudios controlados que evalúen este tema. Sin embargo, el panel concluye que el balance de efectos probablemente favorezca la intervención, los costos serían moderados y, por tanto, el tratamiento probablemente resulte factible y eficaz.

Conclusiones

Las recomendaciones del panel se basan en la evidencia actualmente disponible para el manejo de la HCM. El tratamiento de la neoplasia primaria resulta fundamental para controlar la hipercalcemia y prevenir su recurrencia. Estas recomendaciones proporcionan un marco para el manejo médico de los adultos con HCM e incorporan importantes factores contextuales y de decisión importantes. Finalmente, se subrayan las actuales lagunas de conocimiento que pueden utilizarse para establecer futuras agendas de investigación.

Copyright 2023. Endoweb.net

Phoca PDF