

Hipercalcemia maligna en un centro de referencia nacional Un análisis retrospectivo

Malignant hypercalcemia at a national referral center A retrospective analysis

LILIA ANDREA ROJAS-GARZÓN, LIGIA ROSA OLIVERA-MONROY, RAFAEL ANDRÉS BARÓN-ÁLVAREZ,
WILLIAM ALEXÁNDER SARMIENTO-BURBANO, JUAN ANTONIO TREJOS-NARANJO
• BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2555>

Resumen

La hipercalcemia maligna es la urgencia endocrinológica en cáncer más frecuente, los factores relacionados a su presentación no han sido evaluados, ni hay estudios relacionados en Colombia.

Objetivo: determinar los factores asociados a la presentación de hipercalcemia maligna (HM), en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología (2014-2019).

Diseño: estudio analítico retrospectivo de casos y controles.

Población: se incluyeron 230 casos de adultos con cáncer y calcio corregido por albúmina mayor e igual a 10.5 mg/dL y 223 controles de pacientes oncológicos con calcio corregido normal (8.5 a 10.4 mg/dL), se usó el carcinoma escamocelular como variable pareadora.

Análisis: para establecer asociación se realizó el análisis univariado y bivariado entre las variables y la presentación de HM, se calcularon OR crudos, según significancia estadística ($p < 0.05$) fueron incluidas en regresión logística para el análisis multivariado y excluir sesgos.

Resultados: mediana de calcio en los casos: 12.98 mg/dL (11.64-14.42) vs. 9.4 mg/dL (9.02-9.74) ($p < 0.0001$). Los dos grupos presentaron edad y sexo similares. Hubo mayor proporción de metástasis en los casos (60.0% vs. 39.91%) ($p < 0.0001$). El 54.34% de los casos desarrolló síntomas neurológicos. La mediana de estancia hospitalaria fue de 16 días (RIC 9-27) vs. nueve días (RIC 6-17) para los controles ($p < 0.0001$) y la muerte intrahospitalaria se presentó en el 48.70% vs. 16.59% ($p < 0.0001$). Demostraron asociación con HM: albúmina normal OR 0.41 (IC 95% 0.29-0.55), índice de Karnofsky mayor o igual 70 OR 0.98 (IC95% 0.97-0.99) y presencia de metástasis OR 1.87 (IC 95% 1.23-2.84). (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2555>).

Palabras clave: hipercalcemia, cáncer, endocrinología, calcio, emergencia.

Abstract

Malignant hypercalcemia is the most frequent endocrinological emergency in cancer. The factors related to its occurrence have not been evaluated, nor are there any related studies in Colombia.

Objective: to determine the factors associated with the onset of malignant hypercalcemia (MH) in patients hospitalized at Instituto Nacional de Cancerología (2014-2019).

Design: a retrospective analytical case-control study.

Population: 230 cases of adults with cancer and calcium corrected for albumin equal to or greater than 10.5 mg/dL and 223 controls of cancer patients with normal corrected calcium (8.5 to 10.4 mg/dL) were included. Squamous cell carcinoma was used as the pairing variable.

Analysis: univariate and bivariate analyses between the variables and the occurrence of MH were conducted to determine association, and raw ORs were calculated. Depending on their statistical significance ($p < 0.05$), they were included in the logistic regression for multivariate analysis and to rule out bias.

Results: the median calcium for cases: 12.98 mg/dL (11.64-14.42) vs. 9.4 mg/dL (9.02-9.74) ($p < 0.0001$). The two groups were similar in age and sex. There was more metastasis in the cases

Dra. Lilia Andrea Rojas-Garzón. MSc: Especialista en Medicina Interna y en Docencia Universitaria, Magíster en Epidemiología. Instituto Nacional de Cancerología; Dra. Lilia Rosa Olivera-Monroy: Especialista en Medicina Interna y en Docencia Universitaria. Instituto Nacional de Cancerología; Dr. Rafael Andrés Barón-Álvarez: Especialista en Medicina Interna y en Epidemiología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología; Dr. William Alexander Sarmiento-Burbano: Especialista en Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia; Dr. Juan Antonio Trejos-Naranjo: Especialista en Medicina Interna. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C. (Colombia).
Correspondencia: Dra. Lilia Andrea Rojas-Garzón. Bogotá, D.C. (Colombia).
E-Mail: Irojas@cancer.gov.co
Recibido: 06/1/2022 Aceptado: 31/V/2022

(60.0% vs. 39.91%) ($p < 0.0001$). Altogether, 54.34% of the cases developed neurological symptoms. The median hospital stay was 16 days (IQR 9-27) vs. 9 days (IQR 6-17) for the controls ($p < 0.0001$), and inpatient deaths occurred in 48.70% vs. 16.59% ($p < 0.0001$). The following showed an association with MH: normal albumin, OR 0.41 (95% CI 0.29-0.55); a Karnofsky Index greater than or equal to 70, OR 0.98 (95% CI 0.97-0.99); and metastasis, OR 1.87 (95% CI 1.23-2.84). (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2555>).

Keywords: *hypercalcemia, cancer, endocrinology, calcium, emergency.*

Introducción

La hipercalcemia maligna (HM) es el trastorno electrolítico más común en adultos con cáncer, con una prevalencia entre 3 y 30% (1, 2). Se presenta con mayor frecuencia asociada a estadios avanzados de la enfermedad y en 80% el mecanismo fisiopatológico es la activación de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (1, 3-5). Su frecuencia de presentación varía según el tipo de cáncer y distintas series reportan al carcinoma escamocelular (CEC) como el más frecuente (30-62%), de los cuales el cáncer de pulmón es el principal (35%), seguido por el cáncer de mama (25%), las neoplasias hematológicas (14%) destacándose el mieloma múltiple (6-8).

Por su potencial compromiso neurológico, renal y cardiovascular amerita un estudio y manejo oportunos, su corrección limita las complicaciones que amenazan la vida y permite continuar el manejo oncológico (2, 9-11). El tratamiento de la HM está centrado en la hidratación, el uso de bifosfonatos y denosumab en casos de refractariedad o insuficiencia renal (1, 2, 9, 12-14). En general la HM es marcador de mal pronóstico con una mortalidad intrahospitalaria entre 18% y 22% y tiempo medio de supervivencia entre 30 y 50 días (2, 15-19).

Aunque se ha demostrado mayor frecuencia en pacientes con ciertos tipos de cáncer y se han descrito algunos factores de riesgo relacionados con mayor mortalidad como son enfermedad de órgano sólido, género masculino, compromiso neurológico secundario y presentación por encima de los 140 días, tras el diagnóstico del cáncer (2, 12, 15, 18, 20) no existe información que demuestre la asociación con factores tales como edad, género, enfermedad renal, estado nutricional, inmovilidad, entre otros, que puedan modificar el riesgo de HM.

El comportamiento clínico de la HM, los diagnósticos neoplásicos vinculados a la misma, la estancia hospitalaria y los factores de riesgo relacionados con su presentación en la población oncológica colombiana se desconocen. Este estudio se enfocó en obtener dicha información, que resultaría de gran utilidad para el abordaje clínico y para generar medidas que controlen los factores de riesgo asociados a su aparición. Para ello se estudiaron de manera retrospectiva pacientes tratados en Instituto Nacional de Cancerología (INC), centro de referencia nacional colombiano.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio analítico tipo casos y controles.

Población

Sujetos de investigación con neoplasia sólida o hematolinfóide que cursaron con HM, quienes consultaron al servicio de urgencias u hospitalización en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo 2014-2019.

Muestra

Población censal.

Casos

Sujetos de investigación mayores de 18 años a quienes se confirmó el diagnóstico de HM (calcio sérico corregido por albúmina ≥ 10.5 mg/dL, excluyendo causas no oncológicas de hipercalcemia). Se recogieron y analizaron 230 sujetos de investigación, en el periodo de tiempo predefinido.

Controles

Sujetos de investigación mayores de 18 años con algún tipo confirmado histológicamente de neoplasia, con medición de calcio sérico corregido por albúmina normal (8.5-10.4 mg/dL) en el periodo de tiempo predefinido. Entre los sujetos elegibles se realizó un muestreo aleatorio simple, incluyendo a quienes cumplieron los criterios de inclusión y no los de exclusión. Se seleccionaron 223 controles. La variable para pareamiento entre los casos y controles fue la proporción de sujetos con CEC, para ello se determinó un porcentaje menor o igual a 5% de diferencia entre los grupos. Se eligió esta variable como pareadora, debido a que es la principal y más consistente variable determinante del desarrollo de HM y sus desenlaces; permitiendo evaluar el impacto de las otras variables sobre la presentación de HM y controlando el sesgo de selección.

Criterios de exclusión de casos y controles

Se excluyeron las mujeres embarazadas, aquellos con datos faltantes en más de 20% de las variables y aquellos con un periodo de observación < 48 horas en urgencias u hospitalización en el INC.

La Figura 1 muestra los pacientes incluidos en el estudio luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Análisis

La base de datos fue exportada del sistema RedCap al software estadístico, como datos de-identificados y se analizaron de manera grupal. Se realizó el análisis univariado, las variables categóricas fueron descritas en frecuencias

relativas y absolutas. Las variables numéricas fueron descritas según su naturaleza, en promedios y desviación estándar o en mediana y rango intercuartílico. Se realizó análisis bivariado para explorar posibles asociaciones entre las variables evaluadas y la presentación de HM. Para las variables categóricas con prueba de Fischer o χ^2 y para las variables numéricas *t* de student o U de Mann Whitney según su distribución. Las variables cuya asociación fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$), se incluyeron en el modelo de regresión logística explicativa no predictiva. Además de ello se definió a priori un mínimo de 10 observaciones por variable incluida en el modelo para evitar sesgos por falta de muestra, en caso de no poder incluir todas las variables por falta de observaciones, se escogió las de mayor asociación estadística mostrada en el análisis bivariado.

Consideraciones éticas

El desarrollo del estudio se realizó de acuerdo con las consideraciones éticas de Colombia, según la Resolución No. 008430 de 1993, en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, permitiendo garantizar el cumplimiento de los principios de beneficencia y no maleficencia, autonomía y justicia. El estudio contó con la aprobación del Comité Ética de la Universidad Nacional de Colombia y el Comité de Ética del INC.

Resultados

Los grupos de estudio presentaron similares características en relación a las variables edad y sexo. El índice de Karnofsky en el grupo de casos presentó una mediana de 60% (RIC 50%-80%) y el grupo de controles una mediana de 80% (RIC 60-90%) ($p < 0.00001$). El promedio de los

niveles de albúmina en el grupo de casos fue de 2.8 g/dL (DE 0.72) vs. 3.5 g/dL (DE 0.70) en el grupo control ($p < 0.00001$). La mediana de niveles creatinina en el grupo de casos fue de 1.09 mg/dL (RIC 0.77-1.76) y en el grupo control de 0.87 mg/dL (0.62-1.3), ($p = 0.0001$). La mediana de calcio corregido inicial en los casos fue de 12.98 mg/dL (RIC 11.64-14.42) y en los controles de 9.4 mg/dL (RIC 9.02-9.74). Con respecto a las características histopatológicas, la proporción de CEC fue de 34.34% en los casos y de 28.69% en los controles (Tabla 1). La distribución de las neoplasias asociadas a HM se muestra en la Figura 1, encontrando un claro predominio del CEC de cérvix (16.52%), cáncer de mama (13.04%), mieloma múltiple (10%) y linfoma (8.69%).

La mediana de días de estancia hospitalaria fue de 16 días para los casos y nueve días para los controles y la muerte intrahospitalaria presentó una marcada diferencia, 48.70% de los casos vs. 16.59% de los controles.

La proporción de metástasis fue mayor en los casos con 60 vs. 39.91% en los controles. En los casos se reportaron 50 resultados de PTH con valores bajos o normales.

Se encontró un caso de hiperparatiroidismo primario asociado a adenocarcinoma de paratiroides con niveles de PTH de 1474 pg/mL. El 70% de los casos presentaron manifestaciones clínicas relacionadas con hipercalcemia. Las más frecuentes fueron neurológicas en 54.34% de los casos, 13.91% presentaron manifestaciones gastrointestinales y 3.04% cardiovasculares. En relación al tratamiento de los casos de hipercalcemia 99.56% recibió hidratación intravenosa con solución salina normal. El 46.08% recibió adicionalmente un bifosfonato (86.79% ácido zolendrónico y 13.2% ácido ibandrónico). La mediana de calcio corregido inicial fue de 12.98 mg/dL, a las 72 horas de 12.27 mg/dL y entre las 72 horas y los siete días de seguimiento fue de

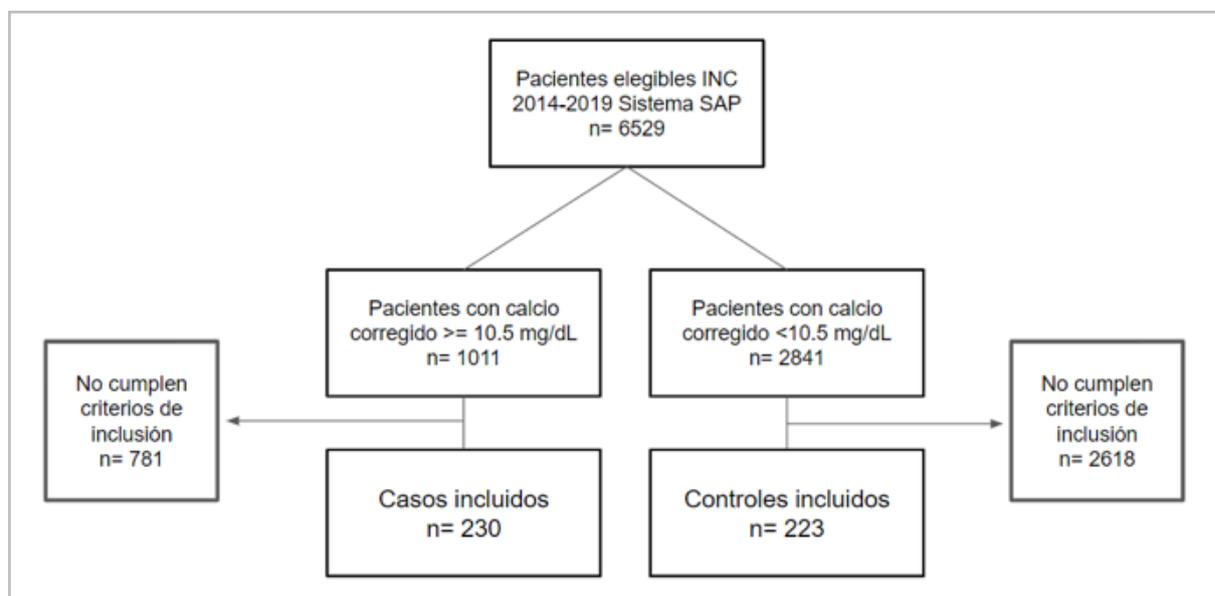


Figura 1. Diagrama de Flujo. Selección de los pacientes.

Tabla 1. Variables demográficas de los casos y controles.

Variable	Casos (n=230)	Controles (n=223)
Edad, mediana (RIC), años	59 (50-68)	59 (48-68)
Sexo masculino No. (%)	95 (41.30)	81 (36.32)
Carcinoma escamocelular No. (%)	79 (34.34)	64 (28.69)
Índice de Karnofsky, mediana (RIC), %	60 (50-80)	80 (60-90)
Albúmina, media (DE), g/dL	2.87 (0.72)	3.5 (0.70)
Calcio corregido inicial, mediana (RIC), mg/dL	12.98 (11.64-14.42)	9.4 (9.02-9.74)
Creatinina, mediana (RIC), mg/dL	1.09 (0.77-1.76)	0.87 (0.62-1.30)
Presencia de metástasis No. (%)	138 (60.00)	89 (39.91)
Metástasis ósea No. (%)	65 (47.1)	21 (23.59)
Tratamiento oncológico activo No. (%)	109 (47.39)	123 (55.16)
Quimioterapia No. (%)	75 (68.80)	93 (75.60)
Cirugía No. (%)	23 (21.10)	30 (24.39)
Radioterapia No. (%)	25 (22.93)	23 (18.69)
Estancia hospitalaria, mediana (RIC), días	16 (9-27)	9 (6-17)
Muerte intrahospitalaria No. (%)	112 (48.70)	37 (16.59)

DE: desviación estándar, RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia

10.72 mg/dL. Durante el seguimiento intrahospitalario se observó resolución de las manifestaciones clínicas iniciales en 41.61% de los pacientes (Tabla 2)

Análisis bivariado

La proporción de CEC fue similar ($p = 0.196$) lo que permitió el emparejamiento a través de esta variable como se había propuesto. Hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria entre los casos y los controles ($p < 0.0001$). En el análisis descriptivo de la mortalidad intrahospitalaria en el grupo de pacientes que fallecieron se evidenció un menor índice de Karnofsky con mediana de 60% (RIC 50-80), calcio corregido inicial más alto con mediana de 12.0 mg/dL (RIC 10.53-14.01) vs. 9.78 mg/dL (RIC 9.21-12.03), niveles de albúmina más baja con promedio de 2.79 g/dL vs. 3.32 g/dL, mayor frecuencia de metástasis (63.76 vs. 43.42%) y mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas (74.11 vs. 35.59%) (Tabla 3).

Análisis multivariado

Se incluyeron las variables albúmina, índice de Karnofsky, creatinina, presencia de metástasis y tipo de metástasis ($p < 0.05$). El tipo de metástasis se excluyó del análisis de regresión logística dado que es una variable subrogada de la presencia de metástasis y el número de observaciones fue menor al grupo total de casos y controles.

Tabla 2. Variables descriptivas de seguimiento en grupo de hipercalcemia maligna.

Variable	Casos (n=230)
Calcio corregido inicial, mediana (RIC), mg/dL	12.98 (11.66-14.42)
Calcio corregido < 72 horas, mediana (RIC), mg/dL	12.27 (11.1-13.31)
Calcio corregido 72 horas - 7 días, mediana (RIC), mg/dL	10.72 (9.88-12.02)
Manifestaciones neurológicas No. (%)	125 (54.34)
Manifestaciones cardiovasculares No. (%)	7 (3.04)
Manifestaciones gastrointestinales No. (%)	32 (13.91)
Tratamiento con hidratación No. (%)	229 (99.56)
Tratamiento con bifosfonatos No. (%)	106 (46.08)
Ácido zoledrónico No. (%)	92 (86.79)
Ácido ibandronico No. (%)	14 (13.2)
Resolución de las manifestaciones clínicas No. (%)	67 (41.61)

RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia

Tabla 3. Análisis descriptivo de la mortalidad intrahospitalaria.

Variable	Muerte intrahospitalaria	
	Si	No
Casos No. (%)	112 (48.7)	118 (51.3)
Controles No. (%)	37 (16.59)	186 (83.41)
Edad, mediana (RIC), años	62 (51-69)	59 (49-68)
Sexo masculino No. (%)	61 (40.94)	115 (37.83)
Sexo femenino No. (%)	88 (59.06)	189 (62.17)
Carcinoma escamocelular No. (%)	44 (29.53)	99 (32.57)
Índice de Karnofsky, mediana (RIC), %	60 (50-80)	70 (60-90)
Albúmina, media (DE), g/dL	2.79 (0.76)	3.32 (0.70)
Calcio corregido inicial, mediana (RIC), mg/dL	12.0 (10.53-14.01)	9.78 (9.21-12.03)
Creatinina, mediana (RIC), mg/dL	1.0 (0.77-1.80)	0.91 (0.64-1.4)
Presencia de metástasis No. (%)	95 (63.76)	132 (43.42)
Metástasis ósea No. (%)	34 (22.82)	52 (17.11)
Metástasis extraósea No. (%)	61 (40.94)	80 (26.32)
Tratamiento oncológico activo No. (%)	71 (47.65)	161 (52.96)
Manifestaciones neurológicas No. (%)	83 (66.40)	42 (35.59)

DE: desviación estándar, RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia

Para el análisis de regresión logística se incluyeron las variables que demostraron asociación con la presentación o no de HM: valores normales de albúmina OR 0.41 (IC 95% 0.29-0.55), índice de Karnofsky (mayor o igual a 70%) OR 0.98 (IC 95% 0.97-0.99) y presencia de metástasis OR 1.87 (IC 95% 1.23-2.84) (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis multivariado.

Variable	OR Crudo		OR Ajustado	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
Albúmina	0.34 (0.25-0.46)	< 0.0001	0.41 (0.29-0.55)	< 0.0001
Índice de Karnofsky	0.97 (0.96-98)	< 0.0001	0.98 (0.97-0.99)	0.001
Metástasis	2.25 (1.52-3.34)	< 0.0001	1.87 (1.23-2.84)	0.003
Edad, años	1.0 (0.98-1.01)	0.895		
Sexo masculino	1.23 (0.82-1.83)	0.276		
Creatinina	1.03 (0.92-1.15)	0.558		
Tratamiento oncológico activo	0.73 (0.49-1.07)	0.09		
Carcinoma Escamocelular	1.29 (0.85-1.97)	0.196		

OR: odds Ratio, IC: intervalo de confianza.

Discusión

La HM es una urgencia oncológica que incide en la calidad de vida y mortalidad a corto plazo de los pacientes (21-23).

En los pacientes que desarrollaron HM el tipo histológico predominante fue el CEC, consistente con lo descrito en la literatura (1, 3, 24). En nuestro caso principalmente el CEC de cérvix, adenocarcinoma de mama, mieloma múltiple y los linfomas. En Estados Unidos los tres tipos de cáncer más frecuentes en HM son el de pulmón, mieloma múltiple y de mama (25), en Reino Unido el de pulmón, mieloma múltiple y el cáncer renal (6, 16), y en Brasil los tumores de cabeza y cuello, pulmón y mama (24). La malignidad ginecológica se describe como causa poco habitual de HM; sin embargo, en otros estudios se asoció principalmente a CEC de vulva y cérvix (26-28). Estas diferencias pueden deberse a que en el INC predominan pacientes con cáncer de piel, gastrointestinal, de mama y cuello uterino, con una menor prevalencia de cáncer de pulmón y de tumores hematológicos (29). Este hallazgo sugiere la necesidad de fortalecer y mejorar las estrategias de prevención, tamización y educación sobre el cáncer de cérvix, con el desarrollo de políticas de salud pública que permitan el acceso a la vacunación y el diagnóstico oportuno para evitar la progresión a estadios avanzados.

En Estados Unidos el 45% de los pacientes con HM tiene metástasis (25). En nuestro estudio el 60% presentó metástasis y la presencia de metástasis ósea fue de 28.26%, acorde a lo descrito internacionalmente (26-46%) (8, 16, 24, 30). La metástasis extra ósea fue más frecuente en los pacientes fallecidos con 40.93%. Este hallazgo puede estar relacionado con la mayor proporción de pacientes con enfermedad avanzada que reciben manejo en el INC al ser centro de referencia nacional.

En contraste con lo descrito mundialmente, en nuestro estudio se encontró una menor proporción de pacientes con tratamiento oncológico activo (70 vs. 47.6%), posiblemente

en relación a que una gran proporción se encontraba en manejo con intención paliativa (25, 31).

En un estudio de pacientes con HM (Ramos RE, et al) el valor de calcio inicial promedio fue mayor a 12 mg/dL y 55% de los pacientes con HM presentó un estado mental alterado, hallazgos similares a los encontrados en este estudio (24). Por otra parte, en un análisis de supervivencia el 25% de los pacientes tuvieron manifestaciones neurológicas, el 92% mejoró sus niveles de calcio con el uso de hidratación, bifosfonatos y diuréticos y el 8% falleció (8). En nuestro estudio este grupo de pacientes presentó una mortalidad intrahospitalaria de 66.4%, siendo mucho más alta que lo previamente descrito, lo cual puede relacionarse con la mayor frecuencia de estadios avanzados del cáncer.

Aunque no se ha demostrado disminución de la mortalidad con el uso de bifosfonatos, la mejoría de los síntomas tiene un impacto significativo en la calidad de vida del paciente con cáncer. En un estudio de la prevalencia de HM, el 31% de los pacientes recibieron bifosfonatos o denosumab, hallazgo similar a lo encontrado en nuestro estudio (32-35). El bifosfonato más utilizado fue el ácido zoledrónico (86.79%) seguido del ácido ibandrónico (13.2%). En los pacientes con tasa de filtración menor de 30 ml/min/1.72 m² se consideró el uso de ácido ibandrónico por su menor riesgo de nefrotoxicidad (33-37) y se reservó el denosumab como fármaco de segunda línea en caso de refractariedad al manejo inicial.

La hipercalcemia en la población general se asocia con mortalidad de 6%, con un HR de 1.88 (1.184; 2989, P = 0.007) (38), en el paciente con HM la mortalidad a 30 días supera el 50%, similar a lo encontrado en nuestro estudio (48.69%) (8, 15, 31, 37, 39).

La mediana de tiempo de estancia hospitalaria descrito en nuestro estudio mayor al visto en otras publicaciones (16 días vs. cuatro días) (16, 26, 40).

Este es el primer estudio en Colombia que buscaba evaluar los factores clínicos y paraclínicos asociados a la presentación de HM que identificados de manera oportuna

puedan ser intervenidos para cambiar el curso de la enfermedad, encontrándose el índice de Karnofsky > 70% y la albúmina normal como factores protectores y la presencia de metástasis como factor de riesgo.

Por ejemplo, realizar un diagnóstico oncológico y optimizar el estado nutricional de manera temprana podría disminuir el riesgo de presentación de HM, conllevando a una mejoría en la calidad de vida, disminución de la estancia hospitalaria (41).

Como limitaciones de este estudio, no fue posible obtener en todos los casos de HM los valores de PTH que pudiesen permitir una mejor caracterización de la enfermedad. No se pudo obtener con precisión los registros electrocardiográficos para caracterizar las manifestaciones cardiovasculares adecuadamente.

Agradecimientos

Al Instituto Nacional de Cancerología por su apoyo en el desarrollo de la investigación. A los pacientes cuyo caso clínico fue seleccionado para el estudio, muchos quienes ya no nos acompañan. A la doctora Ángela María Arteaga, Médica anesthesióloga por su contribución en la revisión del producto final.

Referencias

- Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(4):373-379.
- Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015;350:h2723.
- Szymanski JJ, Otrrock ZK, Patel KK, Scott MG. Incidence of humoral hypercalcemia of malignancy among hypercalcemic patients with cancer. *Clin Chim Acta*. 2016;453:190-193.
- Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: The pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1722-1729.
- Fierro-Maya LF, Mejía-Vidal L, Quintero-Cadavid CA, Tapiero-García M. Malignant hypercalcaemia in patients with neuroendocrine tumours. Report of 2 cases of parathyroid hormone-related peptide-secreting pancreatic tumours. *Rev Col Cancerol*. 2018;22(4):162-168.
- Jick S, Li L, Gastanaga VM, Liede A. Prevalence of hypercalcemia of malignancy among cancer patients in the UK: analysis of the Clinical Practice Research Datalink database. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(6):901-907.
- Oliveira Ramos RE, Perez Mak M, Silva Alves MF, et al. Malignancy-Related Hypercalcemia in Advanced Solid Tumors: Survival Outcomes. *J Glob Oncol*. 2017;3(6):728-733.
- Zhang S-J, Hu Y, Cao J, et al. Analysis on survival and prognostic factors for cancer patients with malignancy-associated hypercalcemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;14(11):6715-6719.
- Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(5):377-386.
- French S, Subauste J, Geraci S. Calcium abnormalities in hospitalized patients. *South Med J*. 2012;105(4):231-237.
- Horwitz MJ, Hodak SP, Stewart AF. Non-Parathyroid Hypercalcemia. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Ames, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2013:562-571.
- Feldenzler KL, Sarno J. Hypercalcemia of malignancy. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(5):496-504.
- Mirzakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: An update on pathogenesis and management. *N Am J Med Sci*. 2015;7(11):483-493.
- Santarpia L, Koch CA, Sarlis NJ. Hypercalcemia in cancer patients: pathobiology and management. *Horm Metab Res*. 2010;42(3):153-164.
- Donovan PJ, Achong N, Griffin K, Galligan J, Pretorius CJ, McLeod DSA. PTHrP-mediated hypercalcemia: causes and survival in 138 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):2024-2029.
- Wright JD, Tergas AI, Ananth CV, et al. Quality and outcomes of treatment of hypercalcemia of malignancy. *Cancer Invest*. 2015;33(8):331-339.
- Akirov A, Gorshtein A, Shraga-Slutsky I, Shimon I. Calcium levels on admission and before discharge are associated with mortality risk in hospitalized patients. *Endocrine*. 2017;57(2):344-351.
- Hamilton F, Carroll R, Hamilton W, Salisbury C. The risk of cancer in primary care patients with hypercalcaemia: a cohort study using electronic records. *Br J Cancer*. 2014;111(7):1410-1412.
- Goldner W. Cancer-related hypercalcemia. *J Oncol Pract*. 2016;12(5):426-432.
- Jin J, Chung JO, Chung MY, Cho DH, Chung DJ. Clinical characteristics, causes and survival in 115 cancer patients with parathyroid hormone related protein-mediated hypercalcemia. *J Bone Metab*. 2017;24(4):249-255.
- Sohi R, Sheppard G. Hypercalcemia of Malignancy: An Emergency Medicine Simulation. *Cureus*. 2017;9(11):e1847.
- Lindner G, Felber R, Schwarz C, et al. Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome. *Am J Emerg Med*. 2013;31(4):657-660.
- Malangone S, Campen CJ. Hypercalcemia of Malignancy. *J Adv Pract Oncol*. 2015;6(6):586-592.
- Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, et al. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. *Cancer Med*. 2016;5(8):2091-2100.
- Cripe JC, Buchanan TR Jr, Wan L, et al. Inpatient management of hypercalcemia portends a poor prognosis among gynecologic oncology patients: A trigger to initiate hospice care? *Gynecol Oncol Rep*. 2019;28:1-5.
- Savvari P, Peitsidis P, Alevizaki M, Dimopoulos MA, Antsaklis A, Papadimitriou CA. Paraneoplastic humorally mediated hypercalcemia induced by parathyroid hormone-related protein in gynecologic malignancies: a systematic review. *Onkologie*. 2009;32(8-9):517-523.
- Motilal Nehru V, Garcia G, Ding J, Kong F, Dai Q. Humoral Hypercalcemia in Uterine Cancers: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep*. 2017;18:22-25.
- National Cancer Institute of Colombia. *Statistical Yearbook 2016*. <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/analisis-estadistico-2016>. Accessed June 27, 2021.
- Le Tinier F, Vanhuysse M, Penel N, Dewas S, El-Bedoui S, Adenis A. Cancer-associated hypercalcaemia in squamous-cell malignancies: a survival and prognostic factor analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(9):938-942.
- Major P, Lortholary A, Hon J, 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(2):558-567.
- Adhikaree J, Newby Y, Sundar S. Denosumab should be the treatment of choice for bisphosphonate refractory hypercalcaemia of malignancy. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013202861.
- Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1779-1788.
- Minegaki T, Fukushima S, Morioka C, et al. Effects of bisphosphonates on human esophageal squamous cell carcinoma cell survival. *Dis Esophagus*. 2016;29(6):656-662.
- Cicci JD, Buie L, Bates J, van Deventer H. Denosumab for the management of hypercalcemia of malignancy in patients with multiple myeloma and renal dysfunction. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(6):e207-11.
- Basok AB, Rogachev B, Haviv YS, Vorobiov M. Treatment of extreme hypercalcaemia: the role of haemodialysis. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr-2017223772.
- Bentata Y, El Maghraoui H, Benabdelhak M, Haddiya I. Management of hypercalcaemic crisis in adults: Current role of renal replacement therapy. *Am J Emerg Med*. 2018;36(6):1053-1056.
- Dellay B, Groth M. Emergency Management of Malignancy-Associated Hypercalcemia. *Adv Emerg Nurs J*. 2016;38(1):15-25.
- Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem*. 2012;45(12):954-963.
- Li X, Bie Z, Zhang Z, et al. Clinical analysis of 64 patients with lung-cancer-associated hypercalcemia. *J Cancer Res Ther*. 2015;11 Suppl:C275-9.
- Body J-J, Niepel D, Tonini G. Hypercalcaemia and hypocalcaemia: finding the balance. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1639-1649.
- Wagner J, Arora S. Oncologic Metabolic Emergencies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(6):941-957.

