



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**HIPERCALCEMIA MALIGNA: CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS Y FACTORES ASOCIADOS A SU
PRESENTACIÓN EN UN CENTRO ONCOLÓGICO DE
REFERENCIA NACIONAL ANÁLISIS DE CASOS Y
CONTROLES FASE I**

William Alexander Sarmiento Burbano

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia

2019

**HIPERCALCEMIA MALIGNA: CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS Y FACTORES ASOCIADOS A SU
PRESENTACIÓN EN UN CENTRO ONCOLÓGICO DE
REFERENCIA NACIONAL ANÁLISIS DE CASOS Y
CONTROLES FASE I**

William Alexander Sarmiento Burbano

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Médico Especialista en Medicina Interna

Directora:

Ligia Rosa Olivera

Medica internista

Codirector:

Hugo Alberto Fajardo

Médico Internista

Profesor asociado Departamento de Medicina Interna

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2019

(Dedicatoria)

A mis Padres.

*Su valor, cariño y tenacidad, me permitieron
vivir el sueño de la Medicina.*

Agradecimientos

Este trabajo de investigación ha sido posible gracias a la contribución de varios profesionales de la Medicina que forman parte de la Universidad Nacional de Colombia y del Instituto Nacional de Cancerología.

Agradezco de manera especial a los docentes del Departamento de Medicina Interna de la Universidad Nacional de Colombia, por enseñarme a encontrar, comprender y en esta ocasión a construir el conocimiento que tanto buscamos como guía para tratar a nuestros pacientes.

Agradezco en especial a la doctora Lilia Andrea Rojas y al doctor Rafael Andrés Barón médicos Internistas y epidemiólogos, por su profesionalismo y dedicación en la edificación, gestión y desarrollo del trabajo de investigación.

Agradezco a la doctora Ligia Olivera y el doctor Hugo Fajardo docentes e Internistas encargados de dirigir el proyecto.

Resumen

Antecedentes: La hipercalcemia maligna es la urgencia endocrinológica en cáncer más común y en nuestro país no se ha caracterizado. Los factores relacionados a su presentación no han sido evaluados en la literatura internacional. **Objetivo:** Determinar los factores asociados a la presentación de Hipercalcemia maligna, en los pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Cancerología en el quinquenio 2014-2019. **Materiales y métodos:** Estudio analítico de casos y controles, retrospectivo. **Población y muestra:** Casos: Obtenidos mediante población censal. Para la Fase I, se incluyeron 100 casos de adultos con cáncer y medición de calcio sérico corregido por albúmina mayor o igual a 10.5 mg/dL. Controles: Se incluyeron 100 controles, de pacientes con cáncer y calcio sérico corregido normal (8.5 a 10.4 mg/dL), se usó una proporción similar de pacientes con Carcinoma escamocelular como variable emparejadora. **Análisis:** Se realizó análisis uni y bivariado. Las asociaciones entre las variables y la presentación de hipercalcemia maligna, se analizaron con el OR crudo que fue ajustado en un análisis multivariado. Aquellas con asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$), fueron incluidas en el análisis de regresión logística. **Resultados:** La mediana de Calcio para los casos y controles fue de 14.7 (13.3-15.9) vs 9.37 (8.93-9.75) ($p < 0.0001$). La mediana de edad fue de 56 y 57 años respectivamente. En los controles fue más frecuente el sexo femenino. En los casos se encontró mayor proporción de metástasis con un 65% vs 42% ($p: 0.001$). Las variables que demostraron asociación con la presentación de hipercalcemia maligna fueron el sexo femenino OR 0.37 (IC 95% 0.18-0.77), la albúmina OR 0.37 (IC 95% 0.21-0.64), índice de karnofsky OR 0.96 (IC95% 0.95-0.98) y presencia de metástasis OR 2.48 (1.21-5.09). El 63% de los casos desarrollo síntomas neurológicos. Los días de estancia hospitalaria tuvieron una mediana de 21 (9-26) para los casos vs 13 (7-17) para los controles ($p: < 0.0001$) y la muerte intrahospitalaria se presentó en el 49% vs 10% ($p: < 0.0001$). **Conclusiones:** El sexo femenino, los valores de albumina normales y el índice de karnofsky de 70 o más se comportaron como factores protectores asociados a la presentación de hipercalcemia maligna mientras que la presencia de metástasis es un factor de riesgo.

Palabras clave: Hipercalcemia, Maligna, Malignidad, Neoplasias, Bifosfonatos, factores de riesgo

Abstract

Background: Malignant hypercalcemia is the most common endocrinological emergency in cancer and in our country it has not been noticed. The factors related to its presentation have not been evaluated in the international literature. **Objective:** To determine the factors associated with the presentation of malignant hypercalcemia in patients admitted to the National Cancer Institute during the quinquennium 2014-2019. **Materials and methods:** Retrospective case-control analytical study. **Population and sample:** Cases: Obtained through census population. For phase I, it includes 100 cases of adults with cancer and measurement of calcium corrected by albumin greater than or equal to 10.5 mg / dL. Controls: 100 controls were included, from patients with cancer and normal corrected serum calcium (8.5 to 10.4 mg / dL), a similar proportion of patients with squamous cell carcinoma was used as a pairing variable. **Analysis:** A univariate and bivariate analysis was performed. The associations between the variables and the presentation of malignant hypercalcemia are analyzed with the OR that has been adjusted in a multivariate analysis. Those with statistically significant association ($p < 0.05$), were included in the logistic regression analysis. **Results:** The median calcium for cases and controls was 14.7 (13.3-15.9) vs. 9.37 (8.93-9.75) ($p < 0.0001$). The median age was 56 and 57 years respectively. In the controls the female sex was more frequent. In the cases, a higher proportion of metastases was found with 65% vs 42% ($p: 0.001$). The variables that demonstrated association with the presentation of malignant hypercalcemia were female sex OR 0.37 (95% CI 0.18-0.77), albumin OR 0.37 (95% CI 0.21-0.64), karnofsky index OR 0.96 (95% CI 0.95-0.98) and presence of metastases OR 2.48 (1.21-5.09). 63% of cases developed neurological symptoms. The days of hospital stay had a median of 21 (9-26) for cases vs 13 (7-17) for controls ($p: < 0.0001$) and in-hospital death occurred in 49% vs. 10% ($p: < 0.0001$). **Conclusions:** Female sex, normal albumin values and karnofsky index of 70 or more behaved as protective factors associated with the presentation of malignant hypercalcemia while the presence of metastases is a risk factor.

Key words: Hypercalcemia, Malignant, Malignancy, Neoplasms, Diphosphonates, risk factors

Contenido

	<u>Pág.</u>
Resumen	IX
Lista de figuras	XV
Lista de tablas	XVI
Lista de abreviaturas	XVII
Introducción	1
Introducción	1
1. Capítulo 1. Justificación y objetivos	3
1.1 Justificación	3
1.2 Pregunta de investigación	4
1.3 Objetivos.....	5
1.3.1 Objetivo general	5
1.3.2 Objetivos específicos.....	5
2.Capítulo 2. Marco teórico	7
2.1 Historia	7
2.2 Tipos de hipercalcemia maligna	7
2.3 Epidemiología	8
2.4 Factores de riesgo propuestos.....	8
2.5 Diagnóstico	9
2.6 Manifestaciones Clínicas.	9
2.7 Estancia hospitalaria y mortalidad.....	11
2.8 Tratamiento.....	11
3. Capítulo 3. Metodología	15
3.1 Diseño del Estudio: Estudio analítico tipo Casos y Controles.....	15
3.2 Hipótesis alternativa:.....	15
3.2.1 Hipótesis nula.....	15
3.3 Definición de los sujetos de estudio	15
3.3.1 Población.	15
3.3.2. Muestra:	15
3.3.3 Criterios de Inclusión y Exclusión	16
Criterios de Inclusión Casos.....	16
Criterios de Inclusión Controles.....	16

3.4 Procedimientos.....	17
3.4.1 Fuentes de Información.....	17
3.4.1.1 Calcio corregido:	17
3.4.2 Variables.....	17
3.4.3 Digitalización de la información.....	20
Figura 1. Resumen de variables a digitalizar en el sistema RedCap.	21
3.4.4 Procesamiento de la Información.	21
3.5 Control de errores y sesgos.....	22
3.5.1 Sesgos de Selección.....	22
3.5.2 Sesgo de Información.	22
3.5.3 Control de calidad	22
3.6 Plan de análisis:	22
3.7. Conducción del estudio	23
3.7.1 Sitio de investigación	23
3.7.2 Consideraciones éticas:	23
3.7.3 Seguridad	24
3.7.4 Consideraciones ambientales	24
3.7.5 Confidencialidad	24
3.7.6. Aseguramiento y control de la calidad:.....	24
4. Capítulo 4. Resultados.....	25
4.1 Análisis Univariado	25
4.2 Análisis Bivariado	30
4.3 Análisis Multivariado	31
5. Capítulo 5. Discusión.....	32
5.1 Caracterización.....	32
5.2 Tipo histológico y localización.....	32
5.3 Fisiopatología	34
5.4 Enfermedad metastásica	35
5.5 Tratamiento oncológico	35
5.6 Manifestaciones clínicas.....	35
5.7 Tratamiento de la hipercalcemia.....	36
5.8 Factores de riesgo asociados a la presentación de hipercalcemia maligna	36
5.9 Descripción de la mortalidad.....	37
5.10 Tiempo de estancia hospitalaria	38
6. Conclusiones y Recomendaciones	39
6.1 Conclusiones.....	39
6.2 Recomendaciones.....	40
7. Limitaciones	41
Bibliografía	42

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1: Resumen de variables a digitalizar en el sistema RedCap.....	21
Figura 2-1: Casos: Tipo de tumor y localización.....	27
Figura 2-2: Controles: Tipo de tumor y localización.....	28

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1: Descripción de las variables de investigación.....	18
Tabla 2: Variables descriptivas de los casos y controles.....	26
Tabla 3: Variables descriptivas del seguimiento de la hipercalcemia.....	29
Tabla 4: Analisis descriptivo de la mortalidad intrahospitalaria.....	30
Tabla 5: Analisis Multivariado.....	31

Lista de abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
INC	Instituto Nacional de Cancerología
CEC	Carcinoma escamocelular
FRD	Formato de recolección de datos
PTH	Paratohormona
HTLV	Human T lymphotropic virus
RANKL	Ligando del receptor del activador del factor nuclear κ B

Introducción

La hipercalcemia maligna es el trastorno electrolítico más común en adultos con cáncer, afectando entre un 5 a 30% de este grupo de pacientes. Incluso se constituye como la causa más común de hipercalcemia en el paciente hospitalizado. (1)

La frecuencia de presentación de la hipercalcemia maligna varía según el tipo de cáncer, el 35% de los casos se encuentra en pacientes con cáncer de pulmón, seguido con el 25% por cáncer de mama, las causas hematológicas aportan el 14% de los casos, las neoplasias de cabeza y cuello el 6%, los tumores metastásicos con primario desconocido el 7% y finalmente, el cáncer de riñón y de próstata contribuye cada uno con el 3%. (2,3)

Los principales tumores involucrados varían según los diversos estudios, en Europa predomina el cáncer de pulmón, en estados unidos diverge entre el cáncer de pulmón y el mieloma múltiple según las bases de datos analizadas; por tanto es necesario conocer la distribución de su presentación en nuestro país. (4,5)

Aunque se ha demostrado mayor frecuencia de la presencia de hipercalcemia maligna en pacientes con carcinomas escamocelulares de pulmón y adenocarcinoma de mama, además de los pacientes con Mieloma múltiple; no existe información que demuestre la magnitud de asociación de factores que pueden incidir en la presentación de esta entidad tales como edad, género, enfermedad renal crónica y aguda, niveles de creatinina e inmovilismo y se ha observado que si pueden tener impacto en la aparición de hipercalcemia en la población general. (5,6,7,8)

Hasta tres cuartas partes de los pacientes tienen malignidad diseminada. De todos modos la hipercalcemia se considera una urgencia oncológica debido al compromiso neurológico, renal y cardiovascular que esta puede desencadenar. Se plantea que las

apariciones de las manifestaciones dependen de la velocidad de instauración de la hipercalcemia más que del nivel de severidad, no obstante este comportamiento no se ha estudiado en nuestra población.

La mortalidad asociada a la hipercalcemia maligna ha sido reportada por series internacionales como de un 50% al mes del diagnóstico y hasta un 100% a los 3 meses. (9) De igual manera la mortalidad intrahospitalaria se ha encontrado entre el 18% y 22% de los casos con un tiempo medio de supervivencia entre 30 y 50 días. (1,17,29,30)

La hipercalcemia asociada a malignidad es un marcador de mal pronóstico porque se relaciona generalmente a patologías en progresión y estadios avanzados de la enfermedad. Sin embargo no es claro si las muertes son secundarias a las manifestaciones propias de la hipercalcemia o si derivan de las etapas finales del cáncer.

En Colombia no se cuenta con información relacionada con factores de riesgo asociados a la presentación de hipercalcemia en cáncer, características clínicas, frecuencia de muertes y duración de la estancia hospitalaria. Solo información documentada como reportes de caso. (10,11)

1. Capítulo 1. Justificación y objetivos

1.1 Justificación

La hipercalcemia maligna es una urgencia oncológica que se presenta con mayor frecuencia en la enfermedad tumoral avanzada, generalmente a través de la activación de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea. Se debe iniciar un tratamiento inmediato, siendo la hidratación intensiva y los bifosfonatos intravenosos las claves para conseguir una restauración metabólica rápida.

El comportamiento clínico de la hipercalcemia maligna, los diagnósticos neoplásicos vinculados a la misma, la estancia hospitalaria y los factores relacionados con su presentación en la población oncológica local se desconocen.

Encontrar esta información es útil para conocer las condiciones clínicas y de abordaje en los pacientes con cáncer que desarrollan hipercalcemia en Colombia y para generar pautas institucionales que limiten los factores de riesgo asociados a su aparición. Esta información se podrá difundir al personal médico y asistencial para el mejor reconocimiento y diagnóstico del problema, en el contexto de las urgencias oncológicas existentes, siendo esta una de las más frecuentes.

Por otro lado, se ha encontrado que los protocolos de actuación ante esta patología están basados en información externa, proveniente de análisis retrospectivos, estudios de corte transversal, series de casos y bases de datos de otros países. (12,13)

Conocer el comportamiento de este fenómeno oncológico, contribuye como sustento para la creación de guías nacionales para el abordaje y tratamiento de la hipercalcemia maligna y genera parte del conocimiento necesario para la atención de esta entidad, ajustada a las necesidades de la población oncológica colombiana.

Además ayuda a definir si la hipercalcemia se trata de un indicador adicional, útil para evaluar las condiciones de la atención y seguimiento del cáncer, dada su probable relación con el diagnóstico de malignidad avanzada.

Teniendo en cuenta lo anterior se precisó la utilidad del diseño de estudio epidemiológico de casos y controles que permite analizar de forma retrospectiva los factores asociados al desenlace de hipercalcemia maligna en la población de interés, con una ventaja sobre otros tipos de estudios dada la posibilidad de estudiar múltiples variables relacionadas con un solo desenlace de forma simultánea. También se tuvo en cuenta que este tipo de estudio epidemiológico es conveniente al momento de abordar una patología desde la selección del desenlace y no de una única exposición.

Para el desarrollo del estudio se analizaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con hipercalcemia maligna que ingresaron al servicio de Urgencias y/o Hospitalización en un centro oncológico de referencia nacional, durante el periodo 2014-2019; con el objeto de determinar los principales factores asociados a su presentación, describir las características clínicas, frecuencia de muertes y establecer el tiempo de estancia en los pacientes con esta enfermedad.

1.2 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los principales factores asociados a la presentación de hipercalcemia maligna en pacientes que consultan al servicio de Urgencias y/o son hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), durante el periodo 2014-2019?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar los principales factores asociados a la presentación de hipercalcemia maligna, en los pacientes que ingresan al servicio de Urgencias y/o Hospitalización; en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), durante el periodo 2014-2019.

1.3.2 Objetivos específicos

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes hospitalizados con hipercalcemia maligna.
- Describir la frecuencia acumulada de muerte en los pacientes hospitalizados con hipercalcemia maligna
- Describir el tiempo de estancia hospitalaria en la población estudiada con hipercalcemia maligna.

2.Capítulo 2. Marco teórico

2.1 Historia

La hipercalcemia asociada a malignidad fue postulada por primera vez en 1855 por Virchow quien encontró calcificación de tejido ectópico en 3 pacientes con metástasis óseas. Más adelante, en 1923 se describió la hipercalcemia en una paciente con metástasis óseas, que padecía de cáncer de mama. Posteriormente en 1936 se describió la asociación de mieloma con hipercalcemia. Fue hasta 1941, que Albright planteó la posibilidad de hipercalcemia humoral en un paciente con cáncer renal, quien presentaba el trastorno electrolítico pero no tenía evidencia de metástasis óseas. (14)

2.2 Tipos de hipercalcemia maligna

Desde entonces se han descrito 4 tipos de hipercalcemia maligna, que están definidos por el tipo de mecanismo fisiopatológico que conduce a su establecimiento. La hipercalcemia maligna humoral es la causa más frecuente y corresponde al 80% de los casos. Tradicionalmente se origina por cánceres escamocelulares, cáncer renal, de ovario, de endometrio, linfoma asociado a infección por HTLV y cáncer de mama. (9)

Este tipo de hipercalcemia está causada por la secreción tumoral sistémica de proteína relacionada con paratohormona, favoreciendo la resorción ósea y aumentando la retención renal de calcio. El segundo tipo más frecuente de hipercalcemia asociada a cáncer es secundaria a lesiones líticas tumorales, ocasiona el 20% de los casos, siendo característico de cánceres de mama, linfomas y mieloma. En el tercer grupo se encuentra el tipo de hipercalcemia secundario a secreción de 1.25 dihidroxivitamina D, responsable de menos del 1% de los casos y característico de los linfomas. Finalmente el hiperparatiroidismo ectópico también representa menos del 1% de los pacientes y la asociación con el tipo de cáncer es variable. Por lo general los tumores que se asocian con hipercalcemia relacionada con cáncer, son grandes y rápidamente aparentes, con la excepción de tumores neuroendocrinos pequeños como feocromocitomas o tumores de células de islotes pancreáticos. (1,15)

2.3 Epidemiología

La hipercalcemia maligna es la alteración electrolítica más común en adultos con cáncer, afectando entre un 5 a 30% de este grupo de pacientes (5). La frecuencia de presentación varía según el tipo de cáncer, distintas series en su mayoría reportan al carcinoma escamocelular como el más frecuente entre el 30 al 62% de los casos y en los registros poblacionales el cáncer de pulmón aparece como el principal con el 35% de los casos, seguido con el 25% por cáncer de mama, las neoplasias hematológicas aportan el 14% de los casos donde se destaca el mieloma múltiple. Los cánceres de cabeza y cuello ocupan el 6%, las malignidades con primario desconocido el 7% y finalmente el cáncer de riñón y de próstata contribuye cada uno con el 3% (2, 3,16)

Los tipos de cáncer relacionados con hipercalcemia hoy en día varían según los estudios publicados internacionalmente y en Colombia no se cuenta con esta información. En un análisis de base de datos en Estados Unidos de 4872 pacientes con hipercalcemia maligna se identificó al cáncer de pulmón en un 27% seguido del mieloma múltiple con 23% y luego cáncer de mama con 15%. (17) En otro registro estadounidense la prevalencia fue más alta para el mieloma múltiple (5). En el Reino Unido cáncer de pulmón, mieloma y cáncer renal fueron los tumores más frecuentes relacionados a hipercalcemia (3). Por el contrario, en un análisis retrospectivo en Brasil en 306 pacientes con hipercalcemia maligna predominaron los tumores de cabeza y cuello con un 28% de los casos de hipercalcemia maligna, seguido de pulmón, mama y esófago. (18)

2.4 Factores de riesgo propuestos

Como factores de riesgo se encuentra la malignidad no metastásica que incluye cáncer de origen renal, ovárico, glándula mamaria, endometrial y carcinoma escamocelular independiente de su sitio de localización primaria. También el compromiso metastásico esquelético secundario a cáncer de glándula mamaria y mieloma múltiple; finalmente linfomas. En la literatura no se documenta el grado de asociación con el tipo de malignidad. (6,19)

Aunque se ha demostrado mayor frecuencia de la presencia de hipercalcemia maligna en pacientes con carcinomas escamocelulares de pulmón y mama, además de los pacientes con Mieloma múltiple, no existe información que demuestre el grado de asociación de factores adicionales que pueden incidir en la presentación de esta entidad; tales como edad, género y niveles de creatinina. Sin embargo, se ha observado que si pueden tener impacto en la aparición de hipercalcemia en la población general.

Probablemente el género masculino sea un factor de riesgo para hipercalcemia maligna, sin embargo, tampoco ha sido evaluado. (7)

En cuanto a la enfermedad renal, en un estudio de prevalencia de hipercalcemia maligna estadounidense se encontró que el 19% de los pacientes con hipercalcemia tuvieron una tasa de filtración glomerular $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ versus un 6.1% de los pacientes con cáncer normocalcémicos. Además los pacientes hipercalcémicos tuvieron una tasa de filtración glomerular $> 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ solo en un 9% en contraste con los pacientes con calcio normal en un 14.2% (5). Como se menciona, no se ha estudiado el grado de asociación de la enfermedad renal crónica, aguda, ni los valores de creatinina en la aparición de la hipercalcemia maligna. (20).

En cuanto a la población general con enfermedad renal crónica se ha evidenciado que los pacientes en fase predialítica (Estadios 4 y 5) demuestran hipercalcemia en un 13%. En ellos el antecedente de Hipercalcemia previa genera un OR 11.11 (IC 95%: 3.36–36.75) y la inmovilidad un OR 3.34(95% IC: 1.34–8.40) para el desarrollo de niveles de calcio elevados (21,22).

2.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la hipercalcemia maligna se basa sobre el valor superior normal establecido en cada laboratorio, el valor de referencia usual oscila entre 10.5 y 10.8. Aunque los laboratorios clínicos generalmente miden el calcio sérico total, ocasionalmente es importante medir los niveles de calcio sérico ionizado, porque los incrementos o disminuciones en el nivel de la albúmina alteran los niveles del calcio sérico total. Se han desarrollado fórmulas para corregir el nivel de calcio sérico total de acuerdo a los niveles de albúmina $(4.0 - \text{Albúmina sérica [g/dl]} \times 0.8) + \text{Ca total [mg/dL]}$ pero no son precisas o siempre fiables; por tanto, los niveles de calcio sérico ionizado deben ser considerados cuando hay duda acerca de la validez del calcio sérico total. (23,24)

2.6 Manifestaciones Clínicas.

La hipercalcemia puede poner en riesgo la vida del paciente, y su severidad no se debe establecer exclusivamente con base a los niveles séricos de calcio, sino que también se debe tener en cuenta el compromiso clínico del paciente. Por esto el manejo médico no se debe retrasar y sus ejes principales se concentran en la hidratación con solución salina y la administración de bifosfonatos.(1)

Las manifestaciones clínicas están relacionadas con la concentración óptima de calcio sérico ionizado que es esencial para el funcionamiento celular normal. Los pacientes con niveles de calcio sérico total entre 10.5 y 12 mg/dl pueden ser asintomáticos. Cuando las

concentraciones séricas se elevan por encima de estos rangos las manifestaciones multisistémicas se hacen aparentes. (23,25)

Los síntomas de la hipercalcemia varían entre cada paciente y se relacionan con la concentración absoluta de calcio y su velocidad de incremento. La hipercalcemia asociada a malignidad es más probable que sea más severa y rápida en su inicio, por tanto estos pacientes frecuentemente presentan síntomas. Los síntomas gastrointestinales son comunes e incluyen náusea, vómito, anorexia, dolor abdominal y estreñimiento. La pancreatitis es una manifestación menos frecuente pero severa. Las manifestaciones neurológicas varían desde fatiga hasta el coma. Incluyen adicionalmente alteraciones en la concentración, confusión y debilidad muscular. Pueden ocurrir síntomas psiquiátricos como depresión, ansiedad y déficits cognitivos. Los efectos cardiovasculares incluyen hipertensión, calcificaciones vasculares, acortamiento del intervalo QT y las arritmias cardíacas que se relacionan con elevaciones agudas y marcadas del calcio sérico. La diabetes insípida nefrogénica es una complicación de la hipercalcemia, probablemente relacionada con la reducción en la expresión de los canales de acuaporina 2 en los túbulos colectores que producen un defecto en la capacidad de concentración renal y deshidratación secundaria. La deshidratación y contracción del volumen intravascular es exacerbada por la anorexia, náusea y vómito, conduciendo a un incremento de la hipercalcemia. (15,26,27)

Si el nivel del calcio está elevado, es necesaria una evaluación más completa para determinar no solo el mecanismo relacionado con el cáncer, también es importante descartar causas no relacionadas con el cáncer (hiperparatiroidismo primario, uso de tiazidas, enfermedad granulomatosa, entre otras) (28)

Para establecer el diagnóstico diferencial de hipercalcemia asociada a cáncer o descartar la coexistencia de hiperparatiroidismo primario, el primer paso es medir los niveles séricos de PTH. En pacientes sin hiperparatiroidismo, la defensa fisiológica contra la hipercalcemia es la supresión de la secreción de PTH; por tanto, sus niveles están reducidos, asociados a una reducción subsecuente de la resorción ósea, la producción de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ e incremento en la excreción de calcio. En pacientes con hiperparatiroidismo primario secundario a cáncer de paratiroides, los niveles de PTH se encuentran elevados; sin embargo, este tumor representa una causa poco frecuente de hiperparatiroidismo primario, significando solo el 1-5% de los casos. Los niveles de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ deben ser medidos cuando la sarcoidosis u otros tipos de desórdenes granulomatosos se consideran dentro de los diagnósticos diferenciales. (2,28)

La determinación de los niveles circulantes de la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) no es usualmente necesario, con excepción de los pacientes en los que la causa de la hipercalcemia es desconocida. (9,26)

El rastreo óseo mediante radiografías, gammagrafía ósea y resonancia nuclear magnética es importante para evaluar la carga tumoral esquelética en pacientes con cáncer e hipercalcemia, si éste no ha sido previamente solicitado para la estadificación del tumor.

2.7 Estancia hospitalaria y mortalidad

La hipercalcemia asociada al cáncer generalmente es un marcador de mal pronóstico, no por el trastorno electrolítico en sí, sino porque refleja progresión de la enfermedad, hasta tres cuartas partes de estos pacientes tienen malignidad diseminada. Se ha encontrado que la mortalidad en estos pacientes a 30 días es del 50%, y hacia los tres meses el 100% de los pacientes ha fallecido. El tiempo medio de supervivencia está entre los 30 a 50 días. (17,18,29,30,31)

La duración de la estancia hospitalaria se estima en 4 días (rango intercuartil 2-8 días) en los pacientes con hipercalcemia maligna, en la población general se estipula que los pacientes hospitalizados por hipercalcemia pueden alcanzar hasta los 14 días. (17,32)

Los factores de riesgo de mayor peso relacionados con mayor mortalidad que han sido reportados son malignidad de órgano sólido HR 5.26 (IC 95% 2.24-12), género masculino HR 2.1 (IC 95% 1-4.1) compromiso neurológico HR 3 (IC95% 1.5-6), hallazgo de la hipercalcemia >140 días tras el diagnóstico del cáncer HR 2.4 (IC95% 1.4-4) (17,18,29,30,31,32)

Hasta el momento no se ha podido asociar el uso de bifosfonatos a menor mortalidad intrahospitalaria de manera definitiva. (33)

2.8 Tratamiento

Finalmente para el manejo de la hipercalcemia maligna es imperativo que se logre el tratamiento antineoplásico tras el control electrolítico. La corrección de la hipercalcemia limita las complicaciones que amenazan la vida en esta situación y permite continuar el plan de intervenciones ofrecidas al paciente respecto al tumor primario.

Las principales metas del tratamiento de la hipercalcemia son tres: 1) restaurar y promover la calciuresis con hidratación endovenosa 2) inhibir la resorción ósea osteoclástica con bifosfonatos o Denosumab 3) Disminuir la absorción de calcio con disminución del aporte nutricional o farmacológico. (14,34)

La determinación de la urgencia y agresividad del tratamiento y la guía de respuesta al mismo está basada en los niveles séricos de calcio y lo más importante los síntomas manifestados. En la hipercalcemia con síntomas leves, se requiere seguimiento y manejo de soporte, el tratamiento específico puede ser diferido hasta establecer el diagnóstico exacto de la etiología de la hipercalcemia. En paciente con síntomas severos, frecuentemente relacionados con calcio mayor de 14 mg/dl (3.5 mol/L). El tratamiento específico con bifosfonatos debe ser precoz. En los valores intermedios 12 and 14 mg/dL (3–3.5 mol/L) la terapia debe ser basada en los síntomas y el juicio clínico.

En el adulto el tratamiento inicial consiste en un régimen de líquidos isotónicos de 1-2 L en bolo seguido de infusión entre 100-150 cc/hora para obtener un gasto urinario de 100 cc hora. La administración de líquidos será ajustada acorde a la edad y presencia de comorbilidades como falla cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica. La administración de líquidos aumentan la filtración glomerular de calcio, además la solución salina tiene un efecto anti reabsortivo a nivel del lumen tubular proximal.

La calcitonina actúa entre 2 a 4 horas frenando el osteoclasto inhibe la reabsorción renal del calcio, se puede administrar de forma concomitante con otras terapias como bifosfonatos, denosumab e hidratación, dado su efecto transitorio entre 3 a 4 días de aproximadamente 2 mg/dL. Su mecanismo de acción consiste en frenar la resorción ósea por el osteoclasto, inhibir la reabsorción renal de calcio y tiene como ventaja farmacocinética un inicio de acción rápido, de 2 a 4 horas. Se usa a dosis de 4-8 UI Kg cada 6-12 horas, intramuscular o subcutánea. (35,36)

Los bifosfonatos análogos de pirofosfato, tras la hidratación endovenosa son en la actualidad la piedra angular del tratamiento de la hipercalcemia maligna, tienen alta afinidad por la hidroxiapatita y se depositan rápidamente en el hueso tras su administración, inhiben la actividad osteoclástica de manera dosis dependiente y estabilizan la matriz extracelular ósea fijando el calcio y el fósforo, inducen la apoptosis de los osteoclastos a través de la prenilación o lipidación de proteínas ligadoras de GTP – guanosin trifosfato, importante para la integridad estructural de estos y disminuyen la de los osteoblastos.

Los bifosfonatos de segunda generación o que contienen nitrógeno incluyen el alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato, ácido zoledrónico, ácido ibandrómico, siendo estos más potentes que los bifosfonatos de primera generación. Se prefieren endovenosos para el tratamiento de la hipercalcemia maligna dado que administrados oralmente tienen una absorción del 2% y en esta situación se requiere un efecto rápido.

El ácido zoledrónico es el más potente de los bifosfonatos comparado con pamidronato, la dosis típicamente usada es de 4 mg endovenosos administrados sobre 15-30 minutos, el calcio empieza a declinar tras 48 horas, el nadir de su efecto puede ocurrir entre el día 4 a 7 de su administración.

El pamidronato se administra a dosis de 60 a 80 mg sobre 2 a 24 horas, el ácido ibandrónico se administra a dosis de 2 a 6 mg endovenosos, estos dos últimos medicamentos tienen potencia similar.

La duración de la normocalcemia ronda entre los 32 a 43 días para el ácido zoledrónico a dosis de 4 y 8 mg, para el pamidronato corresponden 18 días a dosis de 90 mg. Este tiempo permite de ser posible el tratamiento primario del tumor para evitar la recurrencia. (14)

Como efectos adversos se ha reportado fiebre y dolor óseo durante la infusión en aproximadamente 15% de los pacientes. La osteonecrosis maxilar y mandibular ocurre en el 1% de los pacientes con mieloma múltiple o cáncer de mama.

La administración de bifosfonatos en especial de pamidronato ha sido asociada a nefrotoxicidad significativa con aparición de glomeruloesclerosis focal y segmentaria y en el caso del ácido zoledrónico la aparición de necrosis tubular aguda, estos efectos son dosis dependientes y el deterioro renal puede culminar en diálisis permanente.

Se prefiere no usar el ácido zoledrónico si la tasa de filtración glomerular es inferior a 30 cc/min/1.72 m², en caso tal se prefiere el uso de ácido ibandrónico. Actualmente dada su menor potencia el pamidronato está en desuso. (37,38)

Los cortico esteroides tienen cabida en el tratamiento de la hipercalcemia maligna cuando esta se induce por 1,25-Dihidroxi vitamina D (Calcitriol). Estos inhiben la 1 alfa hidroxilasa que convierte el 25 dihidroxi vitamina D (Calcidiol) en calcitriol reduciendo la absorción intestinal de calcio. Se prefiere el uso de hidrocortisona 200-400 mg día por 3-5 días seguido de prednisona oral 10 -20 mg día por 7 días (39)

En patologías como el mieloma múltiple, las células estromales liberan IL6, IL10, VEGF, TGFB, que inducen la expresión de RANKL en los osteoblastos y tras la unión a su receptor en los osteoclastos, se activa la resorción ósea. Las metástasis óseas tienen un mecanismo similar y por otro lado la PrPTH puede inducir a distancia este efecto sobre los osteoblastos.

El uso de denosumab en esta población, se basa en la actividad como anticuerpo que bloquea el RANKL y estabiliza la homeostasis entre osteoblastos y osteoclastos.

La vida media del medicamento es de 28 días, se debe vigilar de forma periódica la aparición de hipocalcemia, es útil incluso en el contexto de enfermedad renal crónica o aguda, vigilando el posible descenso extremo en el calcio. (40)

Dentro de la casuística descrita de los primeros casos de pacientes tratados con denosumab en el Reino Unido, se menciona un caso de una paciente con un carcinoma renal con metástasis óseas, tratamiento oncológico activo e hipercalcemia refractaria severa con PTH reducida, tratada con el anticuerpo y una respuesta eficaz dentro de 10 días, y también el caso de una paciente con cáncer papilar mixto de ovario y cáncer de células claras, con hipercalcemia y adecuada respuesta al denosumab.

Este medicamento se ha aprobado para la prevención de SER (eventos relacionados con el hueso) en malignidad, entre ellos: fractura, niveles de radioterapia, compresión espinal, cirugía ósea, también está aprobado en osteoporosis postmenopáusica y ablación hormonal que induce pérdida ósea. (41, 42, 43, 44,45)

El 60% de los pacientes con hipercalcemia maligna tratados con denosumab demuestran disminución en los valores del calcio y el 30% incluso por debajo de 10.8 mg/dL , con una duración en el efecto que se puede extender a los 100 días. (46)

Se ha probado el valor de la hemodiálisis intermitente como medida de rescate en los pacientes con hipercalcemia refractaria por hiperparatiroidismo primario en tumores productores de PTH, con deterioro neurológico o arritmias ventriculares, llevando los niveles de calcio a la normalidad permitiendo las intervenciones del tumor causante. (47)

También se ha demostrado el uso de esta técnica en pacientes con neoplasias que desarrollan lesión renal aguda e hipercalcemia severa refractaria al manejo convencional usando diálisis intermitente con dializado de bajas concentraciones en calcio con disminución efectiva de los niveles de calcio incluso ante el detrimento de la tasa de filtración glomerular persistente, Es de anotar que se puede asociar bifosfonatos tras la sesión de diálisis, para evitar su eliminación y potenciar su efecto hipocalcemiante, con la diálisis también monitorizarse los niveles de fósforo para evitar su pérdida excesiva. (48).

3. Capítulo 3. Metodología.

3.1 Diseño del Estudio: Estudio analítico tipo Casos y Controles.

3.2 Hipótesis alternativa:

Si hay asociación entre la presentación de hipercalcemia maligna y las siguientes variables, en la población de estudio: sexo masculino, edad > 50 años, índice de karnofsky, albumina menor de 3 g/dL ,creatinina sérica >1.2 mg/dL, neoplasia de órgano sólido, neoplasias hematológicas y presencia de metástasis óseas y extraóseas.

3.2.1 Hipótesis nula:

No hay asociación entre la presentación de hipercalcemia maligna y las diferentes variables, en la población de estudio.

3.3 Definición de los sujetos de estudio

3.3.1 Población.

Población Blanco: Pacientes con cualquier neoplasia y que cursan con hipercalcemia maligna.

Población Referencia: Pacientes que consultaron al servicio de urgencias y/o fueron hospitalizados en el INC durante el periodo 2014-2019.

3.3.2. Muestra:

Casos: Población censal. Se recogieron y analizaron todos los datos de los sujetos de investigación, que cumplieron los criterios de inclusión y no los de exclusión, en el periodo de tiempo predefinido. Para la fase I de la investigación se incluyeron 100 casos.

Controles: Se recogieron y analizaron datos de sujetos, a los cuales se les realizó medición de calcio sérico, durante el mismo periodo establecido para los casos, en quienes el calcio corregido fue menor a 10,5 mg/dl y estaba dentro de límites normales. Entre los sujetos elegibles, se realizó un muestreo aleatorio simple, incluyendo a quienes cumplieron los criterios de inclusión y no los de exclusión, siendo registrados consecutivamente hasta obtener la misma cantidad correspondiente a los casos. Para la fase I se registraron 100 controles. La variable para emparejamiento de los controles fue la proporción de sujetos con carcinoma escamocelular (CEC), para ello se determinó un porcentaje < o igual al 5% de diferencia con la proporción de CEC encontrada en los casos. Se eligió esta variable como emparejadora, debido a que es la principal y más consistente variable determinante del desarrollo de hipercalcemia maligna y sus desenlaces; entonces su emparejamiento, permitió evaluar el impacto de las otras variables sobre la presentación de hipercalcemia maligna.

3.3.3 Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión Casos

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que consultaron al servicio de urgencias y/o fueron hospitalizados en el INC, en la ciudad de Bogotá, durante el periodo 2014-2019
- Pacientes a quienes se confirmó el diagnóstico de hipercalcemia maligna (calcio sérico corregido por albumina ≥ 10.5 mg/dL, excluyendo causas no oncológicas de hipercalcemia)

Criterios de Exclusión Casos

- Pacientes en condición de gestación
- Pacientes con datos faltantes en más del 20% de las variables.
- Pacientes con un periodo de observación <48 horas en urgencias y/o hospitalización en el INC

Criterios de Inclusión Controles

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que consultaron al servicio de urgencias y/o fueron hospitalizados en el INC, en la ciudad de Bogotá, durante el periodo 2014-2019
- Pacientes con algún tipo confirmado histológicamente de neoplasia con medición de calcio sérico corregido por albúmina normal (8.5-10.4 mg/dL)

Criterios de Exclusión Controles

- Pacientes en condición de gestación
- Pacientes con datos faltantes en más del 20% de las variables.
- Pacientes con un periodo de observación <48 horas en urgencias y/o hospitalización en el INC

3.4 Procedimientos

3.4.1 Fuentes de Información

Se recolectaron los datos de manera retroactiva. Se tomaron los datos de calcio sérico medido del sistema de registro del laboratorio clínico del INC como fuente primaria y las variables clínicas de los registros de las historias clínicas electrónicas, consignadas en el sistema SAP institucional como fuente secundaria

3.4.1.1 Calcio corregido:

- La fórmula de corrección de calcio según albúmina es: $(4.0 - \text{albúmina sérica [g/dl]} \times 0.8) + \text{Ca total [mg/dL]}$. Todo calcio corregido igual o mayor a 10.5 mg/dL se considera hipercalcemia.
- Se aplicó la fórmula de corrección de calcio según albúmina a todos los pacientes que presentaron calcio sérico medido mayor o igual a 8.5 mg/dL para definir los casos y también se aplicó para determinar los niveles de calcio de los controles.

3.4.2 Variables

Las variables de interés en la investigación se identificaron como: variables de exposición, que representan las variables a analizar para comprobar su asociación con la presentación de hipercalcemia maligna, variables de evento relacionadas con las mediciones del calcio corregido y variables descriptivas, útiles en la caracterización clínica del problema de investigación. Las unidades, definición, naturaleza y nivel de medición de las variables, se explican en la tabla 1.

Tabla1. Descripción de las variables de investigación.

Nombre	Definición	Naturaleza/ nivel de medición	Unidad de medición
Sexo <i>Variable de Exposición</i> <i>Fuente: Historia clínica</i>	Sexo del paciente	Cualitativa/ Nominal Dicotómica	Masculino o Femenino
Edad <i>Variable de Exposición</i> <i>Fuente: Historia Clínica</i>	Número de años vividos	Cuantitativa Discreta/Razón	Número de Años
Tipo histopatológico <i>Variable de Exposición</i> <i>Fuente: Historia Clínica</i>	Tipo histológico del tumor	Cualitativa/ Nominal	Tipo histológico del tumor
Metástasis <i>Variable de Exposición</i> <i>Fuente: Historia Clínica</i>	Presencia de enfermedad metastásica	Cualitativa/ Nominal Dicotómica	Sí o No, en caso de sí: metástasis óseas o extraóseas
Índice de Karnofsky <i>Variable de Exposición</i> <i>Fuente: Historia Clínica</i>	Clase funcional del paciente según la escala de Karnofsky	Cuantitativa Discreta/razón	Puntaje de escala de 0 a 100 100 Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad. 90 Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos o síntomas leves. 80 Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad. 70 Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo. 60 Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades. 50 Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente. 40 Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales. 30 Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo. 20 Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo. 10 Moribundo irreversible. 0 Muerto.
Tratamiento oncológico activo <i>Variable de Exposición</i> <i>Fuente: Historia Clínica</i>	Tratamiento antineoplásico activo	Cualitativa/ Nominal Dicotómica	Sí o No, en caso de sí, cuáles: Quimioterapia, Radioterapia, Cirugía
Creatinina <i>Variable de Exposición</i> <i>Fuente: Historia Clínica</i>	Nivel sérico de creatinina al momento de diagnóstico de la hipercalcemia	Cuantitativa Continua/razón	Nivel sérico de Creatinina medido en mg/dl

<p>Calcio corregido <i>Variable de Evento</i></p> <p><i>Fuente: Base de datos de laboratorio clínico INC</i></p>	<p>Medida de calcio corregido al momento del diagnóstico, la corrección se realiza con la fórmula $Ca = (4 - albúmina) * 0.8 + \text{calcio sérico medido}$</p>	<p>Cuantitativa Continua/razón</p>	<p>Calcio corregido calculado en mg/dl</p>
<p>Calcio primeras 72 horas</p> <p><i>Fuente: Base de datos de laboratorio clínico INC</i></p>	<p>Medida de calcio corregido en las primeras 72 horas de manejo del paciente</p>	<p>Cuantitativa Continua/razón</p>	<p>Calcio corregido calculado en mg/dl</p>
<p>Calcio entre las 72 horas y 7 días <i>Variable de seguimiento del evento</i></p> <p><i>Fuente: Base de datos de laboratorio clínico INC</i></p>	<p>Medida de calcio corregido entre las 72 horas y los 7 días de tratamiento</p>	<p>Cuantitativa Continua/razón</p>	<p>Calcio corregido calculado en mg/dl</p>
<p>Albúmina <i>Variable descriptiva</i></p> <p><i>Fuente: Base de datos de laboratorio clínico INC</i></p>	<p>Nivel sérico de la albúmina al momento del diagnóstico de la hipercalcemia</p>	<p>Cuantitativa continua/razón</p>	<p>Niveles de albúmina sérica en g/dl</p>
<p>Paratohormona <i>Variable descriptiva</i></p> <p><i>Fuente: Base de datos de laboratorio clínico de INC</i></p>	<p>Nivel sérico de paratohormona al momento del diagnóstico de la hipercalcemia</p>	<p>Cuantitativa continua/razón</p>	<p>Niveles de Paratohormona sérica en pg/dL</p>
<p>Manifestaciones Cardiovasculares <i>Variable descriptiva</i></p> <p><i>Fuente Historia clínica</i></p>	<p>El paciente presenta cualquier manifestación cardiovascular seria, secundaria a la hipercalcemia (Acortamiento del QT, Taquiarritmias ventriculares, elevación del segmento ST)</p>	<p>Cualitativa/ Nominal Dicotómica</p>	<p>Sí o No</p>
<p>Manifestaciones Neurológicas <i>Variable descriptiva</i></p> <p><i>Fuente Historia clínica</i></p>	<p>El paciente presenta cualquier manifestación neurológica seria, secundaria a la hipercalcemia (Encefalopatía, obnubilación, somnolencia, coma, convulsiones,)</p>	<p>Cualitativa/ Nominal Dicotómica</p>	<p>Sí o No</p>

Manifestaciones Gastrointestinales <i>Variable descriptiva</i> Fuente Historia clínica	El paciente presenta cualquier Manifestación gastrointestinal grave, secundaria a la hipercalcemia (Náuseas, vómito, estreñimiento, pancreatitis)	Cualitativa/ Nominal Dicotómica	Sí o No
Tratamiento con hidratación <i>Variable descriptiva</i> Fuente Historia clínica	Manejo de la hipercalcemia con aporte hídrico con un mínimo de infusión Intravenosa de cristaloides a 2 cc/kg/h	Cualitativa/ Nominal Dicotómica	Sí o No
Tratamiento con Bifosfonato <i>Variable descriptiva</i> <i>Fuente: Historia clínica</i>	Manejo de la hipercalcemia con bifosfonato	Cualitativa/ Nominal Dicotómica	Sí o No, en caso de sí, cual
Resolución de las manifestaciones clínicas <i>Variable descriptiva</i> <i>Fuente: Historia clínica</i>	Desaparición de las manifestaciones clínicas con el tratamiento instaurado	Cualitativa/ Nominal dicotómica	Sí o No, en caso de sí, cuales
Días de estancia Hospitalaria <i>Variable descriptiva</i> <i>Fuente: Historia clínica</i>	Número de días de hospitalización para el manejo de la hipercalcemia	Cuantitativa Discreta/ razón	Número de días de hospitalización
Muerte <i>Variable Descriptiva</i> <i>Fuente: Historia clínica</i>	Fallecimiento del paciente durante el tiempo de tratamiento activo de la hipercalcemia	Cualitativa/ Nominal Dicotómica	Sí o No

3.4.3 Digitalización de la información

Los datos tomados del registro que figura en la historia clínica del SAP fueron diligenciados en el Formato de recolección de datos (FRD) de la plataforma REDCap, a la que se ingresó a través del link <http://redcap.cancer.gov.co>, con usuario y contraseña del investigador que digitó la información. Los investigadores ingresaron a “My projects”, luego con click en el hipervínculo “Hipercalcemia maligna: Características clínicas y factores de riesgo asociados a mortalidad intrahospitalaria en un centro oncológico de referencia Nacional. Estudio de casos y controles”, posterior a ello, selección “Add/edit records” y luego “Add new record”, para diligenciar el formato de seguimiento.

Para completar la información de algún registro, se accedió a “select record” y la identificación correspondiente al caso de interés, con click en el círculo que indica la

casilla “Formato de recolección de datos + reclutamiento”, al finalizar se guardó los datos en “save record” para finalizar la sesión o “save and continue” para diligenciar un nuevo formulario.

Las variables obtenidas y digitalizadas corresponden a las mostradas en la figura 1.

Figura 1. Resumen de variables a digitalizar en el sistema RedCap.

MÓDULO 1: INFORMACIÓN GENERAL: FUENTE PRIMARIA BASE DE DATOS DE LABORATORIO CLÍNICO				
RECORD ID	_____	_____	_____	_____
NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA	_____	_____	_____	_____
INICIALES DEL PACIENTE	_____	_____	_____	_____
SEXO	Masculino__	Femenino__	_____	_____
EDAD	_____ años	Fecha de nacimiento	DD MM AA	_____
CALCIO CORREGIDO (mg/dL)	INICIAL _____	<72 HORAS _____	72 HORAS-7 DÍAS _____	_____
ALBÚMINA (g/dL)	_____	_____	_____	_____
MÓDULO 2: DATOS CLÍNICOS: FUENTE SECUNDARIA SISTEMA SAP				
TIPO HISTOPATOLÓGICO	_____	_____	_____	_____
METÁSTASIS	SÍ__	NO__	ÓSEA__	EXTRAÓSEA__
ÍNDICE DE KARNOFSKY	_____	_____	_____	_____
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO ACTIVO	SÍ__ NO__	QUIMIOTERAPIA__	RADIOTERAPIA__	CIRUGÍA__
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	SÍ__	NO__	_____	_____
MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES	SÍ__	NO__	_____	_____
MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES	SÍ__	NO__	_____	_____
CREATININA	_____ mg/dL	_____	_____	_____
PTH	_____ pg/mL	_____	_____	_____
FECHA DE DIAGNÓSTICO DE HIPERCALCEMIA	_____	_____	_____	_____
TRATAMIENTO CON HIDRATACIÓN	SÍ__	NO__	_____	_____
TRATAMIENTO CON BIFOSFONATO	SÍ__	NO__	¿CUÁL?	_____
RESOLUCIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS	SÍ__	NO__	_____	_____
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	_____ días	_____	_____	_____
MUERTE	SÍ__	NO__	_____	_____
FECHA DE INGRESO	DD MM AA	_____	_____	_____
FECHA DE EGRESO O MUERTE	DD MM AA	_____	_____	_____

3.4.4 Procesamiento de la Información.

Las variables de interés recolectadas e ingresadas digitalmente en el formato de recolección de datos (FRD) de la plataforma RedCap institucional, fueron exportadas en formato de base de datos al programa estadístico de análisis. Los datos fueron de-identificados y analizados de manera grupal. Los datos recogidos e ingresados a los diferentes medios electrónicos por los investigadores fueron monitorizados en su formato digital según el comité metodológico y ético lo indicó.

3.5 Control de errores y sesgos

3.5.1 Sesgos de Selección.

Se realizó selección de manera censal de la población de los Casos, con definición estricta de los criterios de inclusión y exclusión. Para la selección de los Controles se realizó muestreo aleatorio simple, lo cual disminuyó el riesgo de sesgo de selección. Además de ello se eligió una variable de emparejamiento, que equipara el riesgo de presentación de Hipercalcemia Maligna, tanto para los casos como los controles, permitiendo evaluar de manera independiente el impacto de las otras variables como factores de riesgo.

3.5.2 Sesgo de Información.

Se excluyeron historias clínicas de los sujetos de investigación con datos perdidos o equívocos de más del 20% de las variables a recolectar. Se recolectaron las variables en los FRD digitales con los cuales se realizó seguimiento y evaluación de la veracidad de datos, según comité ético y metodológico lo indicó. Por otro lado, al instrumento de recolección de información, se le aplicó una prueba piloto con el fin detectar los sesgos adicionales y de esta manera se realizó los ajustes correspondientes.

3.5.3 Control de calidad.

Un monitor del INC, tuvo acceso a los datos registrados en RedCap, ingresando al sistema y a la base de datos de los pacientes incluidos en el análisis con el fin de verificar y corroborar la información, estableciendo su correspondencia con los datos utilizados en el estudio y comprobando así su validez.

3.6 Plan de análisis:

La base de datos fue exportada del sistema RedCap al software estadístico, como datos de-identificados y se analizaron de manera grupal. (Ver tabla de Variables y Formato de recolección de datos)

Se realizó el análisis univariado inicialmente de la siguiente manera: Las variables categóricas fueron descritas en frecuencias relativas y absolutas. Las variables numéricas fueron descritas según su naturaleza, en promedios y desviación estándar para aquellas que se distribuyeron de manera normal; así como en mediana y rango intercuartil para aquellas que se distribuyeron de manera no normal.

Posteriormente se realizó un análisis bivariado para explorar posibles asociaciones entre las variables evaluadas y la presentación de hipercalcemia maligna. Para las variables categóricas se realizó la prueba de Fischer o Ji cuadrado según correspondió. Para las variables numéricas se realizó la prueba de t de Student o U de Mann Whitney según su distribución (normal o no normal, respectivamente). Las variables cuya asociación fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$), se incluyeron en el modelo de regresión logística.

Se realizó un modelo de regresión logística explicativa no predictiva, donde las variables explicativas incluidas pueden ser continuas o discretas (categóricas, ordinales) y no necesitan ser independientes. La variable dependiente en este caso es la presentación de hipercalcemia maligna, donde 0 es la ausencia del evento (controles) y la presencia de este (casos). Se incluyó todas las variables significativas para obtener un modelo que ajuste bien los datos, para ello a priori se definió ingresar aquellas variables con una $p < 0.05$ en su análisis bivariado. 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.

3.7. Conducción del estudio

3.7.1 Sitio de investigación

Instituto Nacional de Cancerología.

3.7.2 Consideraciones éticas:

El desarrollo del estudio se guió de acuerdo a 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. Según esta la investigación se clasifica como investigación sin riesgo, debido a que no se realizó ninguna intervención en los participantes y los resultados del estudio no generan ningún perjuicio o daño personal.

Además, se tuvo en cuenta en el estudio las reglamentaciones éticas estipuladas por las convenciones de Helsinki y las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS-), para el desarrollo de investigaciones en humanos. El estudio contó con la aprobación del Comité Ética de la Universidad Nacional y el comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología para su desarrollo y ejecución.

3.7.3 Seguridad

No se trata de un estudio de Intervención por tanto no aplica este ítem. Los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio son confidenciales y no serán divulgados en las publicaciones científicas derivadas del estudio.

3.7.4 Consideraciones ambientales

Los datos recolectados fueron sistematizados y procesados en medios digitales por tanto no representan algún riesgo ecológico o ambiental

3.7.5 Confidencialidad

La información de cada paciente fue registrada de manera digital con un número consecutivo para su identificación, sin anexar nombres o datos personales.

Los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio serán confidenciales y no serán divulgados en las publicaciones científicas derivadas del estudio.

3.7.6. Aseguramiento y control de la calidad:

El control de calidad fue cubierto por el sistema de monitoreo a la investigación institucional del Instituto Nacional de Cancerología en sus fases pre-estudio, ejecución y cierre.

Por otra parte, el estudio también fue evaluado por el comité asesor de investigación del programa de Medicina Interna y comité de ética de la Universidad Nacional de Colombia en todas sus fases y el desarrollo de la investigación estuvo sujeto a la valoración de un lector evaluador especialista en Oncología docente de la Universidad Nacional de Colombia durante su elaboración, ejecución, análisis, evaluación y publicación.

4. Capítulo 4. Resultados

Se realizó un estudio de casos y controles, para lo cual se revisó una población de base de seis mil quinientos veintinueve (6529) pacientes con cáncer que consultaron a los servicios de urgencias y/o hospitalización en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo 2014 – 2019 y que contaban con reportes de calcio colorimétrico y albúmina.

Para establecer los casos y controles se aplicó la fórmula de corrección de calcio con albúmina. Se obtuvo quinientos cincuenta y siete (557) reportes de pacientes con valores de calcio mayor o igual a 10.5 mg/dL.

La población de casos se obtuvo tras eliminar los registros repetidos correspondientes al seguimiento del calcio de los pacientes. Siendo para la fase I de la investigación de cuatrocientos setenta y uno (471) registros y continua en proceso de depuración para la fase II.

Para la fase I se seleccionaron cien (100) casos con hipercalcemia maligna moderada y severa, luego de haber excluido veinte (20) historias clínicas tras aplicación de criterios de inclusión y exclusión.

Para los controles desde la población de base se obtuvo cien (100) registros con valores de calcio corregido entre 8.5 -10.4 mg/dL emparejados con los casos por la proporción de carcinoma escamocelular de estos últimos. Durante la obtención de los controles, se revisó y excluyó setenta y seis (76) registros adicionales que no cumplieron los criterios de inclusión o tenían alguno de exclusión.

4.1 Análisis Univariado

La proporción de carcinoma escamocelular (CEC) en los casos y controles fue del 53% y 54% respectivamente.

Los casos de hipercalcemia maligna tuvieron un promedio de calcio de 14.7 mg/dL y los controles de 9.34 mg/dL. Se documentó una edad media de cincuenta y seis (56) y cincuenta y cinco (57) años para los casos y controles.

El 51% y el 34% de los casos y controles fueron hombres. Se describieron las variables demográficas y clínico oncológicas del estudio, entre ellas la presencia de metástasis ósea o extra ósea, el tratamiento oncológico activo, los días de estancia hospitalaria y los episodios de muerte intrahospitalaria registrados (Ver tabla 2)

Se determinó la normalidad de la distribución de las variables numéricas descritas en el análisis univariado por medio del test de Shapiro Wilk, los datos con distribución normal tuvieron un valor de $p > 0,05$. Las variables con una distribución normal fueron: la albúmina y el índice de Karnofsky. Las variables que no tuvieron una distribución normal fueron: sexo, la edad, calcio corregido, creatinina y días de estancia hospitalaria

Tabla 2. Variables descriptivas de los casos y controles

Variable Media (DE), Mediana (RIC), n(%)	Casos n (100)	Controles n (100)
Edad (años) ^b	56 (50-65)	57(47-68)
Sexo masculino ^c	(51)	(34)
Carcinoma escamocelular ^c	(53)	(54)
Índice de Karnofsky ^a	60 (20.28)	70(17.84)
Albúmina (g/dL) ^a	2.83 (0.73)	3.44 (0.64)
Calcio corregido inicial (mg/dL) ^b	14.7(13.3-15.9)	9.37(8.93-9.75)
Creatinina (mg/dL) ^b	1.47 (0.86-3.3)	1.32 (0.66-3)
Presencia de Metástasis ^c	(65)	(42)
Metástasis ósea ^c	(29)	(10)
Tratamiento oncológico activo ^c	(43)	(47)
Quimioterapia ^c	(28)	(33)
Cirugía ^c	(12)	(13)
Radioterapia ^c	(10)	(9)
Días de estancia hospitalaria ^b	21(9-26)	13(7-17)
Muerte intrahospitalaria ^c	(49)	(10)

^a media (DE), ^b mediana(RIC), ^c (%). DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartil, n: Frecuencia

Los días de estancia hospitalaria tuvieron una mediana de veintiuno (21) días para los casos y trece (13) días para los controles y la muerte se presentó en el 49% y 10% de los casos y controles respectivamente.

Los tipos de tumor y localizaciones más frecuentes en los casos fueron: El CEC de cérvix con el 17%, el adenocarcinoma de mama y los tumores escamocelulares de cabeza y cuello con un 11% cada uno, finalmente los tumores escamocelulares de tronco y extremidades y el mieloma múltiple ocupando el tercer lugar con el 9% cada uno. La proporción de los distintos tipos de cáncer y su localización para los casos y controles se muestran en la figura 2-1 y 2-2. Por otro lado el 65% y 42% de los casos y controles tuvieron metástasis.

En los casos se registraron treinta (30) reportes de PTH, estos mostraron valores dentro de la normalidad acorde a la naturaleza humoral de la hipercalcemia por PrPTH. Hubo un caso de un adenocarcinoma de paratiroides con PTH de 1474 pg/ml relacionado con la producción tumoral de la hormona y correspondiendo a un hiperparatiroidismo primario, este caso fue excluido, sin embargo se menciona por el interés académico que suscita la definición de hipercalcemia maligna.

Figura 2-1 Casos: Tipo de tumor y localización %



Figura 2-2. Controles: Tipo y localización %



El seguimiento de los casos con hipercalcemia maligna se describe en la Tabla 3, el 88% tuvieron manifestaciones clínicas registradas en la historia clínica, los síntomas neurológicos fueron los más frecuentes con el 63%. Todos recibieron hidratación endovenosa y el 73% de los pacientes recibieron bifosfonatos. Tras siete días, se registraron setenta y nueve (77) pacientes que alcanzaron valores de hipercalcemia leve luego de las intervenciones realizadas. El 50% de los casos con manifestaciones clínicas lograron su resolución.

Tabla 3. Variables descriptivas de seguimiento de la hipercalcemia maligna

Variable	Casos n (100) Mediana (RIC), n(%)
Calcio corregido inicial (mg/dL) ^b	14.70(13.3-15.9)
Calcio corregido <72 horas (mg/dL) ^b , n= 93	13.27(12.42-14.1)
Calcio corregido 72 horas-7 días (mg/dL) ^b , n=77	11.11(9.96-12.79)
Manifestaciones Neurológicas ^b	(63)
Manifestaciones Cardiovasculares ^b	(6)
Manifestaciones Gastrointestinales ^b	(21)
Tratamiento con hidratación ^b	(100)
Tratamiento con Bifosfonato ^b	(73)
Ácido zoledrónico ^b , n=73	59(80.82)
Ácido ibandrónico ^b , n=73	14(19.18)
Resolución de las manifestaciones clínicas ^b , n=88	44(50)

^a mediana RIC), ^b n(%). RIC: Rango intercuartil, n: Frecuencia

Finalmente en el análisis univariado, se realizó un análisis descriptivo de la mortalidad como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Análisis descriptivo de la mortalidad intrahospitalaria

Variable Media (DE), Mediana (RIC), n(%)	Muerte intrahospitalaria	
	Si	No
Casos ^c	(49)	(51)
Controles ^c	(10)	(90)
Edad (años) ^b	59.08 (51-68)	55.97(47-66)
Sexo masculino ^c	28(32.94)	57(67.06)
Sexo femenino ^c	31 (26.96)	84(73.04)
Carcinoma escamocelular ^c	28(26.17)	31(33.33)
Índice de Karnofsky ^a	60 (21)	70(18)
Albúmina (g/dL) ^a	2.86 (0.78)	3.25 (0.71)
Calcio corregido inicial (mg/dL) ^b	14.9(13.3-15.9)	9.37(8.93-9.75)
Creatinina (mg/dL) ^b	1.41 (0.80-1.81)	1.39 (0.69-1.4)
Presencia de Metástasis ^c	39(36.45)	68(63.55)
Metástasis ósea ^c	15(38.46)	24(61.54)
Tratamiento oncológico activo ^c	27(30)	63(70)
Quimioterapia ^c	19(31.15)	42(68.85)
Cirugía ^c	8(32)	17(68)
Radioterapia ^c	5(26.32)	14(73.68)

^a media (DE), ^b mediana(RIC), ^c (%). DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartil, n: Frecuencia

4.2 Análisis Bivariado

Para comprobar las diferencias de las variables descriptivas encontradas entre los casos y los controles se realizó un análisis bivariado.

Las variables que tuvieron una distribución normal en el análisis univariado se compararon mediante la prueba T de Student y las variables no normales se contrastaron mediante el test de Wilcoxon con valores de $p < 0,05$ para establecer diferencias estadísticamente significativas. Además, para las variables categóricas las diferencias estadísticas se determinaron a través de la prueba de Chi cuadrado de Pearson.

El nivel de calcio de los casos y controles tuvo una diferencia significativa con un valor de $p < 0.0001$ acorde al diseño del estudio planteado. Además la proporción de carcinomas escamocelulares fue estadísticamente similar con un valor de p de 0.88 lo que permitió el emparejamiento a través de esta variable como se había propuesto.

Las variables que demostraron diferencias estadísticas entre los casos y los controles fueron: El sexo, los valores de albúmina, el índice de Karnofsky, la presencia de

metástasis y el tipo de metástasis. Se obtuvo los OR crudos de dichas variables. Ver tabla 5.

Los días de estancia hospitalaria mostraron una diferencia significativa con un valor de $p =$ menor a 0.0001, la muerte intrahospitalaria entre los casos y los controles también mostró una diferencia significativa con un valor de $p =$ menor a 0.0001.

4.3 Análisis Multivariado

Para el análisis multivariado con el fin de determinar los factores asociados a la presentación de hipercalcemia maligna, se realizó pruebas de regresión logística. Se incluyó las variables con una diferencia estadísticamente significativa dada por un valor de p menor a 0.05 en el análisis bivariado, estas fueron: sexo, albúmina, índice de Karnofsky, presencia de metástasis y tipo de metástasis. 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.

Las variables que demostraron asociación con la presentación de hipercalcemia maligna fueron el sexo femenino OR 0.37 (IC 95% 0.18-0.77), la albúmina OR 0.37 (IC 95% 0.21-0.64), índice de Karnofsky OR 0.96 (IC95% 0.95-0.98) y presencia de metástasis OR 2.48 (1.21-5.09). Ver tabla 5.

Tabla 5. Análisis bivariado y multivariado

Variable	OR Crudo		OR Ajustado	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad (años)	0.99 (0.99-1)	0.78		
Sexo Femenino	0.49 (0.26-0.90)	0.01	0.37(0.18-0.77)	0.008
Creatinina (mg/dL)	1.01 (0.97-1.05)	0.53		
Albúmina (g/dL)	0.76 (0.69-0.82)	<0.0001	0.37 (0.21-0.64)	<0.0001
Karnofsky	0.99 (0.98-0.99)	<0.0001	0.96 (0.95-0.98)	<0.0001
Presencia de Metástasis	2.56 (1.39-4.73)	0.001	2.48 (1.21-5.09)	0.013
Metástasis extra ósea*	0.38(0.14-0.98)	0.02		
Tratamiento oncológico activo	0.85(0.46-1.54)	0.56		
Quimioterapia	0.78(0.41-1.50)	0.44		
Cirugía	0.91(0.35-2.30)	0.83		
Radioterapia	1.12(0.38-3.28)	0.80		

OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de confianza *Variable subrogada de la presencia de metástasis.

5. Capítulo 5. Discusión

5.1 Caracterización

La prevalencia de hipercalcemia en el paciente hospitalizado es baja, cercana al 4-5%. Sin embargo, aunque existen múltiples causas de hipercalcemia, en el caso de la población oncológica esta es maligna en el 90%, con una incidencia que va del 5 al 30% (5). La hipercalcemia maligna afecta principalmente a pacientes en edades que van de los 50 a 60 años tal y como se describe en nuestros resultados, además en este estudio se encontró predominio en el sexo masculino. (49, 50, 51)

El reconocimiento de la hipercalcemia maligna es fundamental dentro de la atención de la población oncológica dado que su actuación eficiente incide en su calidad de vida y mortalidad a corto plazo. (52)

5.2 Tipo histológico y localización

En los pacientes con hipercalcemia maligna estudiados, el tipo histológico más frecuente fue el escamocelular, con un 53% de los casos, consistente con lo descrito en la literatura, sin embargo se encuentran grandes diferencias entre la localización del cáncer descrita en el mundo y nuestro país.

En la primera fase de este estudio realizado en Colombia, predominó el cáncer escamocelular de cérvix, luego el adenocarcinoma de mama y los tumores escamocelulares de cabeza y cuello que comparten el segundo lugar, finalmente están los tumores escamocelulares de tronco y extremidades y el mieloma múltiple que ocuparon el tercer lugar.

En los controles el cáncer escamocelular de cérvix, los tumores escamocelulares de cabeza y cuello y el adenocarcinoma de mama fueron los tipos de localización más frecuentes.

En nuestro estudio de hipercalcemia maligna se destaca la presencia mínima del cáncer escamocelular de pulmón, siendo este el más frecuente en el mundo. Por otra parte, se preserva la frecuencia del cáncer de mama y también la relación registrada en Latinoamérica con el cáncer de cabeza y cuello recientemente reportada en Brasil.

Además se evidencia la aparición del cáncer escamocelular de tronco y extremidades como una localización importante relacionada con la aparición de hipercalcemia.

Los tres tipos de cáncer más frecuentes en hipercalcemia maligna en Estados Unidos son el de pulmón, mieloma múltiple y de mama (5), en el Reino Unido el de pulmón, mieloma múltiple y cáncer renal (17, 3), y en Brasil tumores de cabeza y cuello, pulmón y mama (18). Los datos registrados en la segunda fase del estudio determinaran si persiste la distribución de tumores primarios mencionada.

Respecto a este hallazgo, en general se reconoce la malignidad ginecológica como causa poco habitual de hipercalcemia maligna humoral, cuando se produce se asocia a carcinomas escamocelulares de vulva y cérvix principalmente. (53)

En un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con neoplasias ginecológicas e hipercalcemia maligna que recibieron bifosfonatos, se identificó pacientes con un promedio de edad de 59 años con tumores escamocelulares en un 29%, adenocarcinomas en un 21% y serosos en el 16.9%. Localizados en útero 35%, ovarios 29% y cérvix 24%, con presentación de metástasis en el 89%, de predominio óseo (54). En nuestro estudio predominó el cáncer escamocelular de cérvix lo que fundamenta una revisión exhaustiva de las medidas de prevención del cáncer en la mujer y de la oportunidad de atención temprana del cáncer de cérvix como parte de las políticas públicas de salud a nivel local y nacional.

Respecto al cáncer de pulmón, solo hay dos casos de hipercalcemia maligna reportados en la primera fase. En el anuario estadístico del INC para el año 2016, los tumores más frecuentes fueron de piel, gastrointestinales y de mama. El cáncer de pulmón tuvo una incidencia del 3%, el cáncer de piel 21.6%, los tumores gastrointestinales el 19.2%, el cáncer de mama el 10% el cáncer de cuello uterino el 7%, el cáncer de tiroides el 5,7%, los tumores hematológicos el 4%, el de origen otorrinolaringológico el 1.7% y el de origen en tejidos blandos del 2.5%.

En cuanto a los pacientes con carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello, un estudio de supervivencia realizado en un centro de atención de esta población, reportó un 36% de casos con hipercalcemia moderada a severa. Nuestro hallazgo como segunda localización más frecuente, suscita una revisión de la oportunidad de diagnóstico y tratamiento temprano de estas neoplasias, dada su relación con hipercalcemia maligna en rango de severidad. (55, 56)

En lo concerniente a los tumores escamocelulares de tronco y extremidades no se había realizado una descripción relacionada con la aparición de hipercalcemia maligna. Su presentación expresa la agresividad de este tipo tumores. (57)

En cuanto a los pacientes con mieloma múltiple, que en nuestro estudio comparte el tercer lugar, se ha encontrado que en este tipo de tumores el 30% desarrolla hipercalcemia, el 80% tiene enfermedad ósea y entre el 20-30% desarrolla enfermedad

renal. La supervivencia de estos pacientes con lesión renal aguda AKIN 3 es menor del 30%. (40)

En la literatura internacional el cáncer escamocelular de pene productor de PrPTH con hipercalcemia maligna se reporta en casos anecdóticos, lo que indica de manera indirecta en Colombia una mayor proporción de pacientes con tumores genitales avanzados, incluso por encima de otros tumores clásicamente relacionadas con hipercalcemia, para las cuales el control terapéutico oncológico ha progresado considerablemente a través de los años. (58)

Durante el registro de los datos se documentó un caso de hipercalcemia refractaria secundaria a un adenocarcinoma de paratiroides con niveles de PTH elevados, tratada con denosumab. Cabe destacar que en la hipercalcemia maligna refractaria se debe considerar la presencia de causas distintas a la malignidad, entre ellas el hiperparatiroidismo primario. (59)

5.3 Fisiopatología

El 80% de los casos de hipercalcemia maligna se desarrolla por liberación de PrPTH con PTH normal. En nuestra investigación solo se reportó 30 registros de PTH, lo que suscita la necesidad de adherencia a los protocolos y aunque con los criterios de exclusión se descartó causas no malignas de hipercalcemia, se debe conocer la naturaleza oncológica del problema, dada la necesidad de recurrir a medidas de tratamiento guiadas acorde a la fisiopatología en el caso de hipercalcemia refractaria.

En términos generales la hipercalcemia maligna deriva de la liberación de PrPTH, sin embargo factores liberados por las células tumorales como el TGF B, IL 1, IL 6 y TNF alfa también pueden estimular los osteoblastos para expresar RANK ligando, el cual activa los osteoclastos, induciendo su maduración y la resorción ósea, liberando finalmente calcio a la circulación. (60, 61)

En el mieloma múltiple la hipercalcemia se produce por lesiones osteoclasticas, pero en el 65% de las metástasis óseas de tumores sólidos, también se ha encontrado niveles elevados de PrPTH, como en el caso del cáncer de pulmón, renal y mama. En las neoplasias hematológicas sólidas hay hipercalcemia por metástasis óseas, PrPTH y 1,25(OH) 2D3 y en los seminomas PrPTH y 1,25(OH) 2D3. (62, 63)

La hipercalcemia por 1,25(OH) 2D3 de los linfomas es más frecuente en los linfomas no Hodgkin de células B grandes difuso subtipo no germinal. Siendo un marcador de alto grado con peores desenlaces, como resistencia al tratamiento y muerte. (64)

5.4 Enfermedad metastásica

El 65% de los pacientes demostraron metástasis distinto a los controles con un 42% con una diferencia significativa arrojada en el análisis bivariado $p= 0.001$, siendo esta una proporción mayor a la referida en la literatura. En Estados Unidos el 45% de los pacientes con hipercalcemia maligna tiene metástasis, en nuestra región la mayor proporción de metástasis puede estar explicada por un diagnóstico tardío en estado avanzado de la enfermedad que contribuye al desarrollo de la hipercalcemia. (5)

El 29% de las metástasis fue de tipo óseo con una mayor proporción significativa respecto a los controles ($p=0.02$), acorde a lo descrito internacionalmente donde el reporte de metástasis ósea varía desde el 26% en algunas series, hasta el 46%. (17, 18, 29,55)

5.5 Tratamiento oncológico

En un estudio de supervivencia y en otro de prevalencia se encontró que el 66% al 70% de los pacientes con tumores sólidos e hipercalcemia se encontraban recibiendo quimioterapia, en el nuestro el 43% tenían tratamiento oncológico activo. El 28% tenían quimioterapia, el 33% de los controles recibieron quimioterapia activa, sin diferencias significativas entre los casos y los controles ($p= 0.44$) y sin que se relacionen como factores asociados a la aparición de hipercalcemia.

Esta situación se puede explicar por la presencia de un diagnóstico tardío y/o neoplasias refractarias que han alcanzado las líneas finales del tratamiento oncológico con intención paliativa. (5,30)

5.6 Manifestaciones clínicas

La mediana de calcio en la primera fase de nuestro estudio fue de 14.9 mg/dL y concomitante con ello, las principales manifestaciones clínicas descritas fueron las neurológicas con un 63% superando lo descrito en otras investigaciones. En un estudio de supervivencia de pacientes con hipercalcemia maligna el valor de calcio inicial promedio fue mayor a 12 mg/dL. En este mismo estudio el 55% de los pacientes con hipercalcemia maligna presentó un estado mental alterado (18,65)

En otro análisis de supervivencia, el 25% de los pacientes del estudio tuvieron manifestaciones neurológicas tales como disforia, hipersomnias y alucinaciones intermitentes, el 92% recobro sus niveles de calcio normal con el uso de hidratación, bifosfonatos y diuréticos y el 8% falleció. (29)

5.7 Tratamiento de la hipercalcemia

En cuanto al tratamiento todos los pacientes recibieron hidratación endovenosa, esta es la primera línea de tratamiento usada para recuperar el volumen intravascular circulante y estimular la calciuresis. Aunque la hidratación puede mejorar los síntomas, con poca frecuencia mejora la hipercalcemia. (66)

El 73% de los casos registrados en nuestro estudio tuvieron tratamiento con bifosfonato. Aunque no se ha demostrado disminución de la mortalidad con su uso, 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 hipercalcemia maligna en Estados Unidos, el 31% de los pacientes recibieron bifosfonatos o denosumab (5), la decisión de las intervenciones están sujetas al pronóstico oncológico, la expectativa de vida a corto y mediano plazo, el estado de las comorbilidades del paciente y en última instancia a la adherencia a los protocolos institucionales.

Como agente bifosfonato principal se usó ácido zoledrónico en el 80% de los pacientes. Se ha demostrado con ácido zoledrónico una mayor reducción en los niveles de calcio a 10 días y un efecto más duradero en comparación al pamidronato. En pacientes con tasa de filtración menor de 30 cc/min/1.72 m² se debe considerar el uso de ácido ibandrómico por su menor riesgo de nefrotoxicidad. (65)

La resolución clínica solo se logró en el 50% de los pacientes, esto se debe a que no todos los pacientes con hipercalcemia maligna moderada y severa recibieron bifosfonato y además en ningún caso fuera del carcinoma de paratiroides reportado se usó denosumab. Se debe insistir en el denosumab como alternativa terapéutica de segunda línea y se debe investigar que otros factores inciden en la ausencia de respuesta al tratamiento.

5.8 Factores de riesgo asociados a la presentación de hipercalcemia maligna

Este es el primer estudio que intenta establecer factores asociados a la presentación de hipercalcemia maligna, previamente se ha descrito mayor prevalencia de la enfermedad en pacientes con malignidad no metastásica de origen escamocelular, tumores renales, ováricos, mieloma múltiple y linfomas; tumores de glándula mamaria y también en su compromiso metastásico esquelético. (6,19)

No existía información que demuestre el grado de asociación de factores demográficos o clínicos que pueden incidir en la presentación de esta entidad; tales como edad, sexo, niveles de creatinina y otras. (7)

En cuanto a la enfermedad renal, se ha encontrado mayor compromiso con hipercalcemia maligna en tasas de filtración glomerular menores a 30 ml/min/1.73m². (5,20). En nuestro estudio en el análisis bivariado no se encontró diferencias en los niveles de creatinina.

Las variables que demostraron asociación con la presentación de hipercalcemia maligna fueron el sexo femenino OR 0.37 (IC 95% 0.18-0.77), la albúmina OR 0.37 (IC 95% 0.21-0.64), índice de Karnofsky OR 0.96 (IC95% 0.95-0.98) y presencia de metástasis OR 2.48 (1.21-5.09).

El sexo femenino, los valores de albumina normales, el índice de karnofsky de 70 o más se comportaron como factores protectores asociados a la presentación de hipercalcemia maligna y la presencia de metástasis como factor de riesgo para su desarrollo.

5.9 Descripción de la mortalidad

Los trastornos del calcio están relacionados con mayor mortalidad, en el caso de la hipercalcemia en la población general que consulta al servicio de urgencias y hospitalización, la mortalidad es del 6%, con un HR de 1,88 (1.184; 2.989, P=0.007), en el paciente con hipercalcemia maligna la mortalidad a 30 días supera el 50%. (18, 29, 30, 31,66)

En nuestro estudio la muerte intrahospitalaria en los casos fue del 49% y en los controles del 10% con una clara diferencia estadísticamente significativa. $p < 0.0001$, superando lo referido en la literatura que esta entre el 6% y 29%. Esto se explica en nuestra población por mayor compromiso neurológico, mayor proporción de cáncer con metástasis en los casos, debe investigarse la relación con el menor uso de bifosfonatos, menor índice de Karnofsky y la hipoalbuminemia que ha sido descrita en otros estudios como un factor asociado a mayor mortalidad. (17, 54)

En casos específicos se ha encontrado que el cáncer de pulmón ocupa un lugar importante en la estadística y literatura mundial. Con una mediana de supervivencia de 14 días para la hipercalcemia moderada y 10 días para la hipercalcemia severa en pacientes con metástasis óseas, los factores que modifican dicha supervivencia son los niveles de calcio y fosfatasa alcalina con un HR de 6.828 respectivamente ($P = < 0.001$ y $HR = 1.957$ ($P = 0.026$)) (66)

En un estudio de supervivencia de pacientes con cáncer de cabeza y cuello e hipercalcemia, la mediana de supervivencia fue de 64 días y los factores de pobre pronóstico fueron la presencia de hipercalcemia moderada a severa, la hipoalbuminemia y las metástasis en sistema nervioso central (55)

En cuanto a los carcinomas escamocelulares de cavidad oral, se ha documentado que la recurrencia temprana de la hipercalcemia (menor a 9 días) y la albúmina por debajo de 2.8 g/dL, están asociadas de manera significativa a muerte antes de los 30 días.(56)

5.10 Tiempo de estancia hospitalaria

La mediana de tiempo de estancia hospitalaria descrito en nuestro estudio es de 21 días para los casos y 13 días para los controles, con una diferencia significativa, $p = <0.0001$ mucho mayor al visto en otras publicaciones que han reportado una mediana de tiempo de estancia de 4 días (rango intercuartil de 2-8 días). (17) Siendo mayor de 7 días en el 44% de los casos descritos en otros reportes. (54)

6. Conclusiones y Recomendaciones

6.1 Conclusiones

Las variables con asociación en la presentación de hipercalcemia maligna son el sexo femenino OR 0.37 (IC 95% 0.18-0.77), la albúmina OR 0.37(IC 95% 0.21-0.64), índice de Karnofsky OR 0.96 (IC95% 0.95-0.98) y presencia de metástasis OR 2.48 (1.21-5.09).

El sexo femenino, los valores de albúmina normales, el índice de Karnofsky de 70 o más se comportaron como factores protectores asociados al desarrollo de hipercalcemia maligna y la presencia de metástasis como factor de riesgo para la misma.

El tipo de neoplasia más frecuente en los pacientes con hipercalcemia maligna moderada a severa en el Instituto Nacional de Cancerología centro oncológico de referencia nacional es el carcinoma escamocelular de cérvix.

Los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello y los carcinomas escamocelulares de tronco y extremidades, además del cáncer de mama y el mieloma múltiple, también son neoplasias frecuentes relacionadas con hipercalcemia maligna.

Las principales manifestaciones clínicas detectadas por el médico que atiende al paciente con hipercalcemia moderada a severa son las neurológicas.

No se solicita electrocardiograma y PTH de forma sistemática durante el abordaje del paciente con hipercalcemia maligna.

El uso de bifosfonatos durante la atención de hipercalcemia maligna moderada y severa, forma parte de la primera línea de tratamiento, sin embargo se debe recurrir al uso de denosumab en las manifestaciones refractarias.

Los pacientes con hipercalcemia maligna tienen mayor proporción de malignidad metastásica de manera significativa respecto a los pacientes con calcio normal, reflejando diagnósticos tardíos del cáncer, la necesidad de mejorar estrategias de tamizaje e iniciar tratamiento de manera temprana.

Los pacientes con hipercalcemia maligna tienen mayor estancia y mortalidad intrahospitalaria respecto a la población oncológica sin hipercalcemia.

6.2 Recomendaciones

El manejo oncológico integral de los pacientes con carcinomas escamocelulares, el cáncer de mama y el mieloma múltiple, debe incluir como metas adicionales al control primario de la enfermedad; el lograr un adecuado estado nutricional y conservar la máxima funcionalidad posible.

El tratamiento de la hipercalcemia maligna debe efectuarse acorde a protocolos institucionales para mejorar la calidad de la atención al paciente oncológico, disminuir los días de estancia hospitalaria y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado.

En pacientes con carcinomas escamocelulares, adenocarcinomas de mama, mieloma múltiple, linfomas con manifestaciones neurológicas, taquiarritmias, íleo y lesión renal aguda; se debe solicitar calcio sérico y albúmina para confirmar el diagnóstico de hipercalcemia maligna, excluyendo diagnósticos diferenciales.

Realizar electrocardiograma a todos los pacientes con hipercalcemia maligna y solicitar PTH.

Según el pronóstico del paciente y la expectativa del tratamiento oncológico primario, todos los pacientes con hipercalcemia moderada a severa sintomáticos y sin contraindicaciones deben recibir administración de líquidos endovenosos y bifosfonatos.

Los pacientes con hipercalcemia moderada a severa refractarios a bifosfonatos deben recibir denosumab.

El seguimiento clínico y de laboratorio de la hipercalcemia maligna debe realizarse a las 72 horas y durante los 7 a 10 días tras las intervenciones realizadas para asegurar un adecuado control del calcio elevado y sus manifestaciones.

Deben mejorarse las estrategias de tamizaje, diagnóstico y tratamiento temprano de los tumores escamocelulares, tumores de mama y mieloma múltiple.

7. Limitaciones

Está pendiente consolidar la información obtenida con los datos de la fase 2 de la investigación para establecer con veracidad los resultados del análisis estadístico desarrollados hasta el momento.

Se trata de un estudio retrospectivo que tomo información registrada en las historias clínicas correspondientes a los pacientes hospitalizados con cáncer e hipercalcemia maligna, por tanto la disponibilidad de los datos estuvieron supeditados a la calidad del registro del personal médico que presto atención a cada uno de los pacientes y no fueron los investigadores los que obtuvieron la información de forma directa.

No se obtuvo en todos los casos de hipercalcemia los valores de PTH que pudieran orientar la fisiopatología hacia la producción de PrPTH para una mejor caracterización de la enfermedad.

Tras la revisión de las historias clínicas no se pudo definir con precisión la proporción de las manifestaciones cardiovasculares de la hipercalcemia maligna dado que el porcentaje de registro de los hallazgos electrocardiográficos fue mínimo.

El origen de las manifestaciones neurológicas derivadas de la hipercalcemia maligna estuvo supeditado al criterio y seguimiento clínico de los médicos que atendieron a los pacientes con cáncer.

No se pudo establecer si los valores de creatinina obtenidos, en especial los que se encuentran fuera de la normalidad fueron previos al episodio de hipercalcemia o fueron una manifestación de la misma

El análisis descriptivo de mortalidad se limita dado que mezcla la población de casos y controles sin hipercalcemia y variables como la presencia de metástasis y otras no se puede interpretar adecuadamente, por lo que se requiere una investigación adicional de la muerte por hipercalcemia maligna en Colombia.

Bibliografía

1. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(4):373-379.

2. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: The pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1722-1729.

3. 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.

4. Soyfoo M. S, Brenner K, Paesmans M, Body. J. Non-malignant causes of hypercalcemia in cancer patients: a frequent and neglected occurrence. *Support. Care Cancer* 2013; 21:1415–1419

5. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, et al. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. *Cancer Medicine.* 2016;5(8):2091-2100.

6. Horwitz MJ, Hodak SP, Stewart AF. Non-parathyroid hypercalcemia. In: Rosen CJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 8th ed. Washington, DC: American Society of Bone and Mineral Research; 2013:562-571.

7. 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.
8. French S, Subauste J, Geraci S. Calcium abnormalities in hospitalized patients. *South Med J*. 2012;105(4):231-237.
9. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract*. 2016;12(5):426-432.
10. Altamar H, Fernandez M. 1,25 OH vitamina D como mediador de hipercalcemia maligna: Reporte de caso. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2018; (5) 1: 41-43
11. Fierro-Maya LF, Mejía-Vidal L, Quintero-Cadavid CA, Tapiero-García M. Hipercalcemia maligna en pacientes con tumores neuroendocrinos. Reporte de 2 casos de tumores pancreáticos productores de péptido relacionado con hormona paratiroidea. *Rev Colomb Cancerol*. 2018; (22) 2: 1-7
12. Rojas L, Acosta S, Olivera L, Osorno M, Feliciano J, Garcia M, et al. Protocolo Hipercalcemia maligna: Instituto Nacional de Cancerología 2013. <http://www.cancer.gov.co>
13. Walsh J, Gittoes N, Selby P, the Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocrine Connections*. 2016;5(5):G9-G11.
14. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:1779-1788.
15. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: An update on pathogenesis and management. *N Am J Med Sci*. 2015;7(11):483-493.

- 16.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.
- 17.Wright JD, Tergas AI, Ananth C V, et al. Quality and Outcomes of Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *Cancer Invest*. 2015;33(8):331-339.
- 18.Ramos RE de O, Perez Mak M, Alves MFS, et al. Malignancy-Related Hypercalcemia in Advanced Solid Tumors: Survival Outcomes. *J Glob Oncol*. 2017;3(6):728-733.
19. Alberta Provincial Tumour Council. Oncologic emergencies: a guide for family physicians. 2014. <https://www.albertahealthservices.ca>
20. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem*. 2012;45(12):954-963.
- 21.Seng JJB, Tan YLC, Lim RW, Ng HTS, Lee PH, Wong J. Prevalence and risk factors for hypercalcemia among non-dialysis patients with chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *International Urology and Nephrology*. 2018; 1: 1-7
- 22.Pai M, Lloyd NS, Cheng J, et al. Strategies to enhance venous thromboprophylaxis in hospitalized medical patients (SENTRY): a pilot cluster randomized trial. *Implementation Science : IS*. 2013;8:1.
- 23.Meng QH, Wagar EA. Laboratory approaches for the diagnosis and assessment of hypercalcemia. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(3):107-119.
- 24.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.
- 25.Dellay B, Groth M. Emergency Management of Malignancy-Associated Hypercalcemia. *Adv Emerg Nurs J*. 2016;38(1):15-25

26. Malangone S, Campen CJ. Hypercalcemia of Malignancy. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. 2015;6(6):586-592
27. Galindo RJ, Romao I, Valsamis A, Weinerman S, Harris YT. Hypercalcemia of Malignancy and Colorectal Cancer. *World J Oncol*. 2016;7(1):5-12.
28. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015;350
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Akirov A, Gorshtein A, Shraga-Slutzky I, Shimon I. Calcium levels on admission and before discharge are associated with mortality risk in hospitalized patients. *Endocrine*. 2017;57(2):344-351.
33. Mallik S, Mallik G, Macabulos ST, Dorigo A. Malignancy associated hypercalcaemia-responsiveness to IV bisphosphonates and prognosis in a palliative population. *Support Care Cancer*. 2016;24(4):1771-1777.
34. Hu MI, Glezerman I, Leboulleux S, et al. Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(18):1417-1420.

35. Matsumoto T, Nagata N, Horikoshi N, Adachi I, Ohashi Y, Ogata E. comparative study of Incadronato and Elcantonin in patients with malignancy associated hypercalcaemia. *J Int Med Res.* 2002;30:230-243.
36. Huang CL, Sun L, Moonga BS, Zaidi M. Molecular physiology and pharmacology of calcitonin. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2006;52(3):33-43.
37. Pharmaceutical Partners of Canada Inc. (Pamidronate) [package insert]. Richmond Hill, ON: Pharmaceutical Partners of Canada Inc; 2010. Available from: http://fresenius-kabi.ca/wp-content/uploads/2015/01/EN_Web_Insert_Pamid_NL.pdf. Accessed July 8, 2015.
38. Zometa. Available from: <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Zometa.pdf>. Accessed July 8, 2015
39. Santarpia L, Koch CA, Sarlis NJ. Hypercalcemia in cancer patients: pathobiology and management. *Horm Metab Res.* 2010;42(3):153–164.
40. 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.
41. 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.
42. Diel IJ, Body J-J, Stopeck AT, et al. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. *Eur J Cancer.* 2015;51(11):1467-1475.

43. N, Kassi E, Kokkinos M, Giovanopoulos I, Petychaki F, Gogas H. Hypercalcemia of malignancy treated with cinacalcet. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017;2017:17-0118. Published 2017 Dec 15.
44. Thosani S, Hu MI. Denosumab: a new agent in the management of hypercalcemia of malignancy. *Future Oncol.* 2015;11(21):2865-2871.
45. Minegaki T, Fukushima S, Morioka C, et al. Effects of bisphosphonates on human esophageal squamous cell carcinoma cell survival. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* 2016;29(6):656-662.
46. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3144-3152.
47. Basok AB, Rogachev B, Haviv YS, Vorobiov M. Treatment of extreme hypercalcaemia: the role of haemodialysis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr-2017-223772.
48. 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.
49. Catalano A, Chilà D, Bellone F, et al. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing? *J Clin Transl Endocrinol.* 2018;13:9-13.
50. Wagner J, Arora S. Oncologic Metabolic Emergencies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(6):941-957.
51. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(5):377-386.
52. Sohi R, Sheppard G. Hypercalcemia of Malignancy: An Emergency Medicine Simulation. *Cureus.* 2017;9(11):e1847.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. Lin T-C, Liang K-L, Lee L-C, Hsu C-Y, Yen T-T. Cancer-related hypercalcemia in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(6):685-691.
57. Contreras Pérez DF, Molina Jiménez JP, Díaz Casas SE. Carcinoma escamocelular cutáneo del tronco y las extremidades: utilidad del ganglio centinela en su estadificación. *Rev Colomb Cancerol*. 2017;22(1):39-45.
58. Barcia RE, Martín MJ, de la Hoz AP, de Los Ángeles Juárez M, Gentili C. Case Report: Penile Squamous Cell Carcinoma Associated With Severe Hypercalcemia and High Levels of Parathyroid Hormone-related Peptide Expressed in Metastatic Skin Tissue. *Urology*. 2018;120:e11-e12.
59. Arif H, Beg M, Zahid S, et al. Refractory Hypercalcemia in Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus-a Case Report and Review of Literature. *J Gastrointest Cancer*. June 2018.
60. Goltzman D. Nonparathyroid Hypercalcemia. *Front Horm Res*. 2019;51:77-90.
61. Feldenzer KL, Sarno J. Hypercalcemia of Malignancy. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(5):496–504.
62. Rodríguez-Gutiérrez R, Zapata-Rivera MA, Quintanilla-Flores DL, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D and PTHrP mediated malignant hypercalcemia in a seminoma. *BMC Endocr Disord*. 2014;14(1):32.

63. Body J-J, Niepel D, Tonini G. Hypercalcaemia and hypocalcaemia: finding the balance. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1639-1649.
64. Shallis RM, Rome RS, Reagan JL. Mechanisms of Hypercalcemia in Non-Hodgkin Lymphoma and Associated Outcomes: A Retrospective Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(2):e123-e129.
65. 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;19:558-567.
66. 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(8):C275-9.