



**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON HIPERCALCEMIA MALIGNA
EVALUADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE FUNDACIÓN
DURANTE LOS AÑOS 2011 – 2018**

Adriana Patricia Beltrán Dussán

Eder Eduardo Espitia Gómez

Asesor:

Alejandro Román González -Endocrinólogo

Maycos Zapata Muñoz - Oncólogo

Trabajo de grado para obtener el título de:

Médico Internista

Universidad de Antioquia

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Medellín, Colombia

2020

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON HIPERCALCEMIA MALIGNA
EVALUADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE FUNDACIÓN
DURANTE LOS AÑOS 2011 – 2018**

Investigadores Principales

- Adriana Patricia Beltrán Dussán, residente medicina interna, Universidad de Antioquia. Correo: adripatri80@gmail.com

Directores proyecto de investigación

- Dr. Alejandro Román González, docente de endocrinología en la Universidad de Antioquia y endocrinólogo Hospital Universitario San Vicente Fundación. Correo: alejoroman@gmail.com

- Dr. Maycos Leandro Zapata Muñoz, oncólogo del Hospital Universitario San Vicente Fundación. Correo: leandrozapataonco@gmail.com

Asesor metodológico

-Dr. Fabian Alberto Jaimes Barragán, médico internista y epidemiólogo PhD., director técnico-científico de la Unidad de Investigaciones del Hospital Universitario San Vicente Fundación. Correo: fabian.jaimes@udea.edu.co

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON HIPERCALCEMIA MALIGNA EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE FUNDACIÓN: UN ESTUDIO DE COHORTE
RETROSPECTIVA**

Beltrán-Dussán, Adriana Patricia¹; Espitia Gómez, Eder Eduardo¹; Jaimes, Fabián^{2,3};
Zapata Muñoz, Maycos Leandro^{3,4}; Román-González, Alejandro^{3,5}

1. Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia.
2. Médico internista y epidemiólogo, Director Investigaciones Hospital Universitario San Vicente Fundación.
3. Profesor Departamento de Medicina Interna. Universidad de Antioquia.
4. Oncólogo Hospital Universitario San Vicente Fundación.
5. Endocrinólogo Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Correspondencia:

Beltrán-Dussán, Adriana Patricia

Departamento de Medicina Interna

Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Dirección electrónica: patricia.beltran@udea.edu.co

RESUMEN

Antecedentes

La hipercalcemia maligna es la complicación más frecuente en los pacientes oncológicos, sin embargo, en la población colombiana no hay una descripción publicada sobre las características clínicas de los pacientes con hipercalcemia maligna.

Objetivo

Determinar las características clínicas, paraclínicas y terapéuticas de la hipercalcemia maligna en un hospital de alta complejidad en Medellín – Colombia.

Métodos

Estudio descriptivo de una cohorte retrospectiva del Hospital San Vicente Fundación entre enero de 2011 y agosto de 2018. La muestra fue seleccionada por conveniencia para los pacientes con hipercalcemia maligna de ese período. Se incluyeron variables demográficas, clínicas y paraclínicas de cada paciente.

Resultados

Se incluyeron 70 pacientes. La edad media fue de 60,7 años (Desviación Estándar, DE 15,3). Las neoplasias más frecuentes asociadas a la hipercalcemia de la malignidad fueron el cáncer de pulmón (21,4%), el linfoma (20%) y el mieloma múltiple (14,3%). La mediana de calcio inicial fue de 13,2 mg/dL y la de hormona paratiroidea (PTH) fue de 8,3 pg/mL. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron neurológicas (91,4%), síntomas generales (88,6%), musculoesqueléticas (81,4%) y gastrointestinales (74,3%). La mortalidad intrahospitalaria fue del 35,7%.

Conclusión

En una cohorte en Medellín- Colombia la hipercalcemia maligna se asoció principalmente a cáncer de pulmón, linfoma y mieloma múltiple, las manifestaciones neurológicas fueron su presentación más frecuente y fue un marcador de pobre pronóstico.

Palabras clave: hipercalcemia, neoplasia, malignidad, cáncer.

ABSTRACT

Background

Malignancy-associated hypercalcemia is the most frequent complication in cancer patients, however, in the Colombian population there is not a published description about the clinical characteristics of patients with cancer-related hypercalcemia.

Objective

To determine the clinical, paraclinical and therapeutic characteristics of malignancy-associated hypercalcemia in a high complexity hospital in Medellín – Colombia.

Methods

Descriptive study of a retrospective cohort of the Hospital San Vicente Fundación between January 2011 and August 2018. A convenience sample was taken for the patients with cancer-related hypercalcemia of that period. Demographic, clinical and paraclinical variables of each patient were included.

Results

70 patients were included. The mean age was 60.7 years old (SD 15,3). The most frequent malignancies in cancer-related hypercalcemia were lung cancer (21.4%), lymphoma (20%) and multiple myeloma (14.3%). The median initial calcium was 13.2 mg / dL and parathyroid hormone (PTH) was 8.3 pg/mL. The most frequent clinical manifestations were neurological (91.4%), general symptoms (88.6%), musculoskeletal (81.4%) and gastrointestinal (74.3%). In-hospital mortality was 35.7%.

Conclusion

In a cohort in Medellín-Colombia, cancer-related hypercalcemia was mainly associated with lung cancer, lymphoma and multiple myeloma, neurological manifestations were its most frequent presentation and it was a marker of poor prognosis.

Key words: hypercalcemia, neoplasm, malignancy, cancer.

Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo. 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos como Colombia, probablemente secundario a la detección tardía y las demoras para un tratamiento oportuno (1). Si las tendencias actuales continúan, el mundo verá un aumento del 60% de los casos de cáncer en las próximas 2 décadas (2), razón por la cual, los médicos deben familiarizarse con el manejo de las complicaciones asociadas con el cáncer y entre ellas cobra importancia el tratamiento de las urgencias oncológicas. La hipercalcemia maligna es la urgencia oncológica más frecuente, presente hasta en un 30% de los pacientes con cáncer y es una complicación que confiere un mal pronóstico una vez está instaurada (3–6). Esta entidad cursa con síntomas inespecíficos como astenia, confusión, dolor abdominal, anorexia, náuseas, deshidratación y constipación; pero también puede cursar con manifestaciones graves neurológicas, renales, cardiovasculares y musculoesqueléticas (3,7,8). Por lo general, el valor de calcio se encuentra en el rango de hipercalcemia moderada (12.0-14.0 mg/dL) y menos frecuente en rangos graves (>14 mg/dL). La neoplasia de base habitualmente se encuentra en estadio avanzado (3,7).

El Hospital Universitario San Vicente Fundación es un centro de referencia no solo de Antioquia sino del país, que ha ofrecido servicios de tratamiento para el cáncer desde 1934. Por esto, es frecuente que los pacientes con enfermedades neoplásicas en Colombia, sobre todo de la región norte y occidental del país, acudan a este hospital para recibir tratamiento (9). Dado que los pacientes con hipercalcemia maligna requieren una evaluación o intervenciones que en nuestro medio solo pueden atenderse en un centro de alto nivel de complejidad, se escogió este hospital como un lugar ideal para caracterizar los pacientes con esta urgencia oncológica.

Hasta el momento del planteamiento de este estudio, en la población colombiana no teníamos investigaciones que informaran acerca de las características clínicas de los pacientes con hipercalcemia maligna, sólo existían reportes de caso (10–12) -incluido un póster presentado en el Congreso Colombiano de Medicina Interna de 2018- y el protocolo de manejo de hipercalcemia maligna del Instituto Nacional de Cancerología (13). Recientemente se ha publicado en la Universidad Nacional un estudio de casos y controles para evaluar los factores pronósticos asociados a hipercalcemia maligna (14). Por ello, decidimos llevar a cabo un estudio descriptivo con las características clínicas, paraclínicas y terapéuticas en nuestra población.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar las características clínicas, paraclínicas, terapéuticas y la mortalidad asociada con hipercalcemia maligna en el Hospital Universitario San Vicente Fundación entre los años 2011 y 2018.

Métodos

Este es un estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron adultos que ingresaron al Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín (Colombia), en el período entre enero de 2011 y agosto de 2018 que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: 1) mayores de 18 años, 2) calcio corregido mayor de 10,5 mg/dL, 3) PTH menor o igual a 20 pg/mL, 4) diagnóstico confirmado de malignidad en el año previo o posterior a la consulta u hospitalización en el Hospital Universitario San Vicente Fundación, o un diagnóstico de recaída o progresión de una malignidad previamente diagnosticada. Se excluían los pacientes que no tuvieran resultado de albúmina o que tuvieran otras causas de hipercalcemia como hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia adrenal u otra etiología diferente a la de malignidad.

Los datos fueron obtenidos de la hospitalización índice donde se identificó por primera vez la hipercalcemia maligna. Se recolectaron variables demográficas (edad, género, raza y comorbilidades), variables clínicas (manifestaciones clínicas generales, renales, musculoesqueléticas, gastrointestinales, psiquiátricas y del sistema nervioso central), variables de laboratorio (calcio sérico, PTH, albúmina, vitamina D, fósforo sérico, hemoglobina, creatinina, BUN, sodio y potasio); así como otras variables de caracterización de la hipercalcemia maligna y neoplasias asociadas, como intervenciones y desenlaces, etiología de la enfermedad, número de consultas al hospital por hipercalcemia maligna, estadio avanzado o no de la neoplasia, éxito del tratamiento y mortalidad.

Se realizó una búsqueda en el registro de historia clínica del Hospital Universitario San Vicente Fundación, tomando como filtros el período de 2011 a 2018, el diagnóstico de malignidad en el sistema (filtrando por la C de CIE-10) y trastornos del metabolismo del calcio (E83.5 de CIE-10), después de lo cual se identificaron 271 casos probables de hipercalcemia maligna. Además, se utilizó una lista de pacientes previamente filtrada del servicio de endocrinología con 258 casos probables. La recopilación de la información la realizaron los investigadores principales del estudio directamente en las historias clínicas, con almacenamiento en un formato prediseñado.

Las variables demográficas se buscaron en la historia clínica de ingreso al servicio de urgencias en la hospitalización índice donde se documentó la hipercalcemia. Las variables clínicas fueron obtenidas después de una lectura exhaustiva de las diferentes notas de evolución de la hospitalización índice, especialmente de las elaboradas por medicina interna, endocrinología, hematología y oncología, según su coincidencia con los intervalos de tiempo en que el paciente cursaba con hipercalcemia. En lo que respecta a los exámenes de laboratorio se evaluó minuciosamente el histórico de paraclínicos de la hospitalización índice y para el caso de los valores de calcemia fueron corregidos con el valor de albúmina

más cercano. Para las otras variables de interés se construyó un diccionario de variables, tal como ilustramos a continuación:

***Etiología de la enfermedad:** la neoplasia asociada a hipercalcemia que se registró en las últimas notas clínicas por una especialidad como oncología, hematología o medicina interna o la relacionada con el resultado de la histopatología.

***Neoplasia en estadios avanzados:** se definió como estadio III-IV, de acuerdo con la clasificación TNM para tumores sólidos, Ann Arbor III-IV para linfomas e ISS III para mieloma múltiple (15–17). Se hizo la búsqueda del estadio en las últimas notas clínicas por una especialidad como oncología, hematología o medicina interna.

***Tratamiento:** corresponde a los medicamentos (líquidos, bisfosfonatos, glucocorticoides, calcitonina, furosemida y denosumab) utilizados para el tratamiento de la hipercalcemia. En el caso de los líquidos se buscó registro de la cantidad utilizada en las diferentes notas de evolución o en los registros de enfermería. El resto de los tratamientos utilizados se buscaron en la lista de medicamentos utilizados durante la hospitalización índice.

***Éxito del tratamiento:** control de la hipercalcemia con mejoría de los síntomas al momento del pico de acción máximo del medicamento utilizado.

***Hipercalcemia refractaria:** persistencia de hipercalcemia ante el manejo inicial indicado.

***Mortalidad:** presencia o no de muerte durante su estancia hospitalaria.

Sesgos

Para atender las potenciales fuentes de sesgo se tomaron las siguientes medidas:

1. En la evaluación de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, se hizo un análisis tanto de las notas de evolución de la historia clínica y los respectivos diagnósticos registrados bajo la nomenclatura del CIE-10.
2. Se mapearon todas las fuentes de datos para luego construir un diccionario de variables.
3. Se construyó un formulario de recolección de información donde se estandarizaron los valores posibles de las diferentes variables.
4. Se realizó un doble chequeo de las historias clínicas en los pacientes seleccionados.

Tamaño de muestra

La muestra fue seleccionada por conveniencia para los pacientes que en ese período cumplieran los criterios de inclusión y de exclusión.

Métodos estadísticos

Para las variables cuantitativas se calculó la media aritmética o la mediana y su desviación estándar o rango intercuartil. Para las variables cualitativas se estimó la frecuencia en porcentaje (%). Se realizó un análisis univariado de las variables demográficas, clínicas y otras variables obteniendo las distribuciones de frecuencia y porcentuales. Para las variables cuantitativas se determinó la normalidad por medio de la prueba de Shapiro Wilk, los datos con distribución normal tuvieron un valor de $p > 0,05$ y para ellos se calculó la media aritmética y su desviación estándar. Para las variables cuantitativas de distribución no normal se calculó la mediana y el rango intercuartil (RIC). El análisis se realizó con el programa SPSS statistics compilación 1.0.0.1327, edición de 64 bits (IBM).

El estudio fue aprobado por la Dirección de Investigaciones y el Comité de Ética del Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Resultados

Participantes y datos descriptivos

De un total de 529 pacientes con trastornos del calcio, se incluyeron 70 pacientes con hipercalcemia maligna (ver exclusiones *figura 1*). La edad media fue de 60,7 años (rango 20-88), de los cuales 54,3% (n = 38) eran mujeres y 45,7% (n = 32) hombres. La comorbilidad más frecuente fue la HTA (40%, n = 28). Las características basales de los pacientes se muestran en la **Tabla 1**.

Datos de las variables de desenlace

Las principales neoplasias asociadas con hipercalcemia encontradas en este estudio fueron (*figura 2*): cáncer de pulmón (21.4%, n = 15), linfoma (20%, n = 14), primario de origen desconocido (15.7%) y mieloma múltiple (14.3%, n = 10).

La mediana de calcio inicial fue de 13,2 mg/dL (RIC 12,2-14,7) y la de hormona paratiroidea (PTH) fue de 8,3 pg/mL (RIC 4,1-12,2). Según el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos en el *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (18), la hipercalcemia grado 4 es la más frecuente (*figura 3*) con un 43% (n = 30) y la menos frecuente es grado 1 con un 11% (n = 8). Otros exámenes de laboratorio identificaron hipoalbuminemia y anemia leves, elevación de azoados, con iones dentro de límites normales (**tabla 2**). Además, se evidencia el descenso del calcio con el tratamiento.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: neurológicas (91,4%, n = 64), síntomas generales (88,6%, n = 62), musculoesqueléticas (81,4%, n = 57) y

gastrointestinales (74,3%, n = 52). El compromiso psiquiátrico y cardiovascular son los menos frecuentes en estos pacientes (**Tabla 3**).

Los líquidos endovenosos se usaron en casi todos (97,1%, n = 68) los pacientes con hipercalcemia maligna y en su mayoría (51,4%, n = 36) se usaron de 101 a 200 cc/hora. Uno de los medicamentos más utilizados para el manejo de la hipercalcemia maligna fue un bisfosfonato (51,4%, n = 36) y en casi todos los casos, la elección fue el ácido zoledrónico (*Figura 4*). En otros casos, se usó furosemida (64,3%, n = 45), esteroides (30%, n = 21), calcitonina (7,1%, n = 5), hemodiálisis (2,9%, n = 2) y denosumab (1,4%, n = 1), resaltando que en algunos casos se utilizaron varios tratamientos al mismo tiempo. La sobrecarga de líquidos se presentó en el 28,6% (n = 20).

Finalmente, la mayoría de las neoplasias se diagnosticaron en un estadio avanzado (90%, n = 63), con una mortalidad durante la estancia hospitalaria del 35,7% (n = 25).

Discusión

Este es el segundo estudio en Colombia evaluando las características clínicas, demográficas, terapéuticas y de mortalidad en adultos con hipercalcemia maligna. Recientemente Sarmiento (14) publicó un estudio de casos y controles en la Universidad Nacional donde evaluaba los factores asociados a la presentación de hipercalcemia maligna. En ambos estudios nacionales, se encontró un predominio de la hipercalcemia de la malignidad en la edad avanzada (50 a 70 años) así como se ha descrito en otros estudios internacionales (19–22), además en nuestro estudio hubo una ligera predominancia del sexo femenino, similar a la encontrada en el de los Estados Unidos (22), lo cual contrasta con los resultados de otros estudios (14,19).

El tabaco ha sido asociado previamente como el factor de riesgo principal asociado a cáncer y se estima que es el causante del 22% de las muertes (1,23), en este estudio encontramos que más de una quinta parte de los pacientes con cáncer tenía antecedente de tabaquismo. Este hallazgo puede estar asociado a la alta prevalencia de cáncer de pulmón observada en esta cohorte.

En comparación con el estudio de Sarmiento (14) donde las principales neoplasias asociadas a hipercalcemia maligna encontró el cáncer escamocelular de cérvix, el adenocarcinoma de mama y los tumores escamocelulares de cabeza y cuello con un reporte ocasional de cáncer de pulmón. Nosotros reportamos el cáncer de pulmón, linfoma, primario de origen desconocido y el mieloma múltiple. Esta diferencia podría deberse a la epidemiología regional de tumores y a la mayor proporción de debut como enfermedad avanzada del cáncer de pulmón con necesidad de manejo hospitalario (24). Otra diferencia importante fue el requisito en nuestro estudio de una PTH menor o igual a 20 pg/mL para ser incluido, en el estudio de Sarmiento sólo 30 pacientes de sus 100 casos tenían un valor de PTH, lo que no permite descartar en ellos la presencia de otras enfermedades asociadas que puedan explicar la hipercalcemia. En la literatura los reportes han sido como en nuestro estudio (5), en Estados Unidos los tres tipos de cáncer más frecuentes en hipercalcemia maligna son el de pulmón, el mieloma múltiple y el de mama (19,22); en Brasil en el estudio de cáncer sólido se encontraron los tumores de cabeza y cuello, pulmón y mama como los más frecuentes (25), y en el Reino Unido el de pulmón, mieloma múltiple y cáncer renal (26). Además, el cáncer de primario desconocido constituye la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo (27) y el tumor primario permanece sin identificar en 30-70% de las series de autopsias *post mortem*, en este estudio se encontró un 15.7% de primario desconocido con hipercalcemia maligna.

La hipercalcemia de la malignidad por lo general cursa con síntomas inespecíficos como astenia, confusión, dolor abdominal, anorexia, náuseas, deshidratación y constipación. Las principales manifestaciones clínicas descritas son gastrointestinales, neurológicas, renales y musculoesqueléticas (3,7,8). En este estudio las manifestaciones neurológicas fueron las más frecuentes con un 91%, principalmente el delirium en un 26%, ello es compatible con resultados previos (14,20,21), aunque con una frecuencia mayor a la reportada, de ahí que en el enfoque de pacientes con delirium o alteración de conciencia y neoplasia debería plantearse como necesario el estudio de niveles de calcio.

En el Hospital Universitario San Vicente Fundación se emplea como pilares del tratamiento la hidratación y los bisfosfonatos, ello se ha considerado el manejo básico de la hipercalcemia (28–30). Sin embargo, lo anterior contrasta con el uso de furosemida en más de la mitad de los pacientes, cuyo uso se ha abandonado por la falta de evidencia y se usa en los casos donde existe sobrecarga de líquidos, la cual solo fue demostrada en un 28% en este estudio (3,29,31). La calcitonina se usó en cinco casos, dado que se reserva a pacientes con hipercalcemia grave y síntomas marcados en quienes se requiera una rápida respuesta (3,5,28). El denosumab fue utilizado sólo en un caso, dado que en Colombia su registro sanitario sólo está aprobado para hipercalcemia refractaria a bisfosfonato (32) y no contempla el caso de hipercalcemia maligna y disfunción renal donde sería el medicamento de elección, dado que no requiere ajuste de su dosis según la depuración de creatinina (28,29). Otras razones para el bajo uso de calcitonina y denosumab podrían estar asociadas al costo y a problemas de disponibilidad en nuestro hospital.

La hipercalcemia de la malignidad se ha asociado a pobre pronóstico a corto plazo y generalmente la neoplasia se encuentra en un estadio avanzado (3,7), en nuestro estudio se reportó una mortalidad durante la estancia del 35,7% y en el de Sarmiento (14) fue del 49%. La mortalidad que encontramos es similar a la reportada previamente en los Estados

Unidos (22), mientras en otros estudios fluctúa entre el 6 y 21% (19,20,33), esta diferencia podría ser explicada porque el diagnóstico en Colombia se hace tardíamente limitando el tratamiento oportuno, además nuestros pacientes tienen acceso limitado a los servicios de salud y gran compromiso neurológico, este último es un factor que previamente ha sido asociado a la mortalidad (21).

Limitaciones

La principal limitación de este estudio es su pequeño tamaño de muestra, seguramente asociado a unos criterios de inclusión muy estrictos. Además, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, dependemos completamente de los datos escritos en las historias clínicas y a veces no contamos con datos completos. No se evaluó tampoco la medición del péptido relacionado con la hormona paratiroidea dado que no tiene código CUPS en el país y la medición debería hacerse fuera del país. El tamaño de muestra y la naturaleza retrospectiva del estudio limita la generalización de los resultados.

Conclusión

En una cohorte en Medellín- Colombia la hipercalcemia maligna se asoció principalmente a cáncer de pulmón, linfoma y mieloma múltiple, las manifestaciones neurológicas fueron su presentación más frecuente y fue un marcador de pobre pronóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. La OMS describe los pasos para salvar 7 millones de vidas del cáncer [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/04-02-2020-who-outlines-steps-to-save-7-million-lives-from-cancer>
3. Seccareccia D. Cancer-related hypercalcemia. *Can Fam Physician* [Internet]. 2010 Mar [cited 2017 Dec 15];56(3):244–6, e90-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228307>
4. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Madsen BE. Emergencies in Hematology and Oncology. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017 Apr [cited 2017 Dec 15];92(4):609–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28385197>
5. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract* [Internet]. 2016 May [cited 2017 Dec 15];12(5):426–32. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.2016.011155>
6. Stewart AF. Hypercalcemia Associated with Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jan 27 [cited 2018 Mar 28];352(4):373–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15673803>
7. Lee C-T, Yang C-C, Lam K-K, Kung C-T, Tsai C-J, Chen H-C. Hypercalcemia in the emergency department. *Am J Med Sci* [Internet]. 2006 Mar [cited 2017 Dec 15];331(3):119–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16538071>

8. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2017 Dec 15];67(9):1959–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12751658>
9. Unidad de Hemato-Oncología Infantil [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <http://hospitaluniversitario.sanvicentefundacion.com/index.php/servicios-medicos/hospital-infantil/unidad-de-hemato-oncologia-infantil/34-acerca-de-el-hospital/historia>
10. 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 Oct;22(4):162–8.
11. Vista de 1,25 OH vitamina D como mediador de hipercalcemia maligna: Reporte de caso | *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo* [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/341/473>
12. (PDF) E17 - Causas inusuales de hipercalcemia maligna: serie de casos y aspectos prácticos para el clínico. [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/327715775_E17_-_Causas_inusuales_de_hipercalcemia_maligna_serie_de_casos_y_aspectos_practicos_para_el_clinico
13. (No Title) [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: https://intranet.cancer.gov.co/Guias_y_Protocolos/Protocolos/Protocolo_Hipercalcemia_Maligna.pdf
14. Sarmiento-Burbano WA. HIPERCALCEMIA MALIGNA: CARACTERÍSTICAS

CLÍNICAS Y FACTORES ASOCIADOS A SU PRESENTACIÓN EN UN CENTRO ONCOLÓGICO DE REFERENCIA NACIONAL ANÁLISIS DE CASOS Y CONTROLES FASE I. 2019.

15. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Prim*. 2017 Jul 20;3(1):1–20.
16. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults [Internet]. Vol. 380, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2012 [cited 2020 Mar 30]. p. 836–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835602>
17. AJCC - Manual de estadificación del cáncer AJCC, octava edición Versión Kindle disponible ahora [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://cancerstaging.org/About/news/Pages/AJCC-Cancer-Staging-Manual,-Eighth-Edition-Kindle-Version-Available-Now.aspx>
18. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.meddra.org/>
19. Bhandari S, Kumar R, Tripathi P, Chan A, Mudra S, Redman R. Outcomes of hypercalcemia of malignancy in patients with solid cancer: a national inpatient analysis. *Med Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2020 Apr 7];36(10):90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31529163>
20. Mousseaux C, Dupont A, Rafat C, Ekpe K, Ghrenassia E, Kerhuel L, et al. Epidemiology, clinical features, and management of severe hypercalcemia in critically ill patients. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Apr 9];9(1):133. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-019-0606->

8

21. Zhang S-J, Hu Y, Cao J, Qian H-L, Jiao S-C, Liu Z-F, et al. Analysis on survival and prognostic factors for cancer patients with malignancy-associated hypercalcemia. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2014 Jan [cited 2017 Dec 15];14(11):6715–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24377594>
22. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, Pirolli M, Quach D, Quigley JM, et al. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. *Cancer Med* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2020 Apr 9];5(8):2091–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27263488>
23. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Ross Anderson H, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 9]. Available from: <http://vizhub>.
24. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia, 2018 | Cuenta de Alto Costo [Internet]. [cited 2020 Apr 11]. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia/>
25. Ramos RE de O, Perez Mak M, Alves MFS, Piotto GHM, Takahashi TK, Gomes da Fonseca L, et al. Malignancy-Related Hypercalcemia in Advanced Solid Tumors: Survival Outcomes. *J Glob Oncol*. 2017 Dec;3(6):728–33.
26. 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 Dec 1;39(6):901–7.

27. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of Unknown Primary Site: Missing Primary or Missing Biology? *Oncologist*. 2007 Apr;12(4):418–25.
28. Mirrakhimov A. Hypercalcemia of malignancy: An update on pathogenesis and management. *N Am J Med Sci [Internet]*. 2015 Nov [cited 2018 Mar 18];7(11):483. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26713296>
29. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-Nephrology: The Pathophysiology and Treatment of Malignancy-Associated Hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol [Internet]*. 2012 Oct 1 [cited 2018 Mar 28];7(10):1722–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879438>
30. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ [Internet]*. 2015 Jun 2 [cited 2017 Dec 15];350:h2723. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26037642>
31. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med [Internet]*. 2008 Aug 19 [cited 2020 Apr 3];149(4):259–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711156>
32. (No Title) [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: [https://mivoxpopuli.minsalud.gov.co/InscripcionParticipacionCiudadana/DOCUMENTOS/2019/2019_Denosumab\(1240\)_Informe_completo.pdf](https://mivoxpopuli.minsalud.gov.co/InscripcionParticipacionCiudadana/DOCUMENTOS/2019/2019_Denosumab(1240)_Informe_completo.pdf)
33. Wright JD, Tergas AI, Ananth C V., Burke WM, Hou JY, Chen L, et al. Quality and Outcomes of Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *Cancer Invest*. 2015 Sep 14;33(8):331–9.

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes

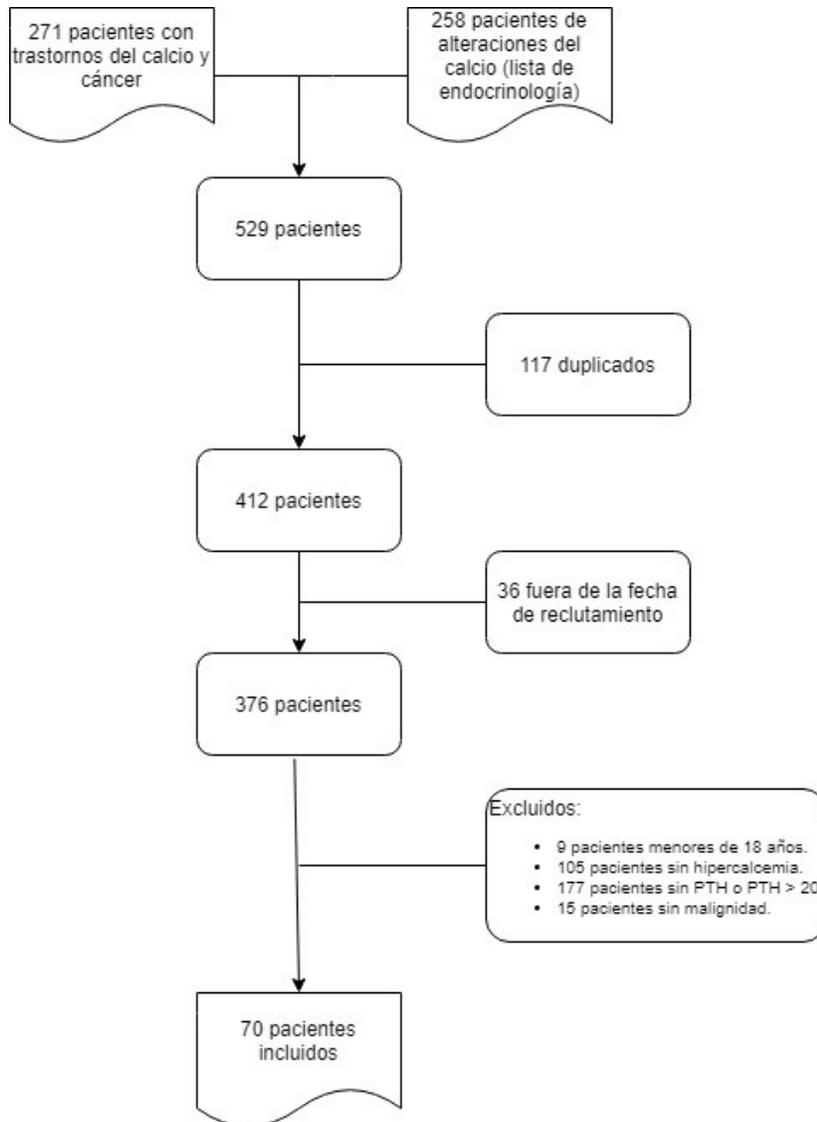


Figura 2. Frecuencia de hipercalcemia de la malignidad en los diferentes tipos de cáncer

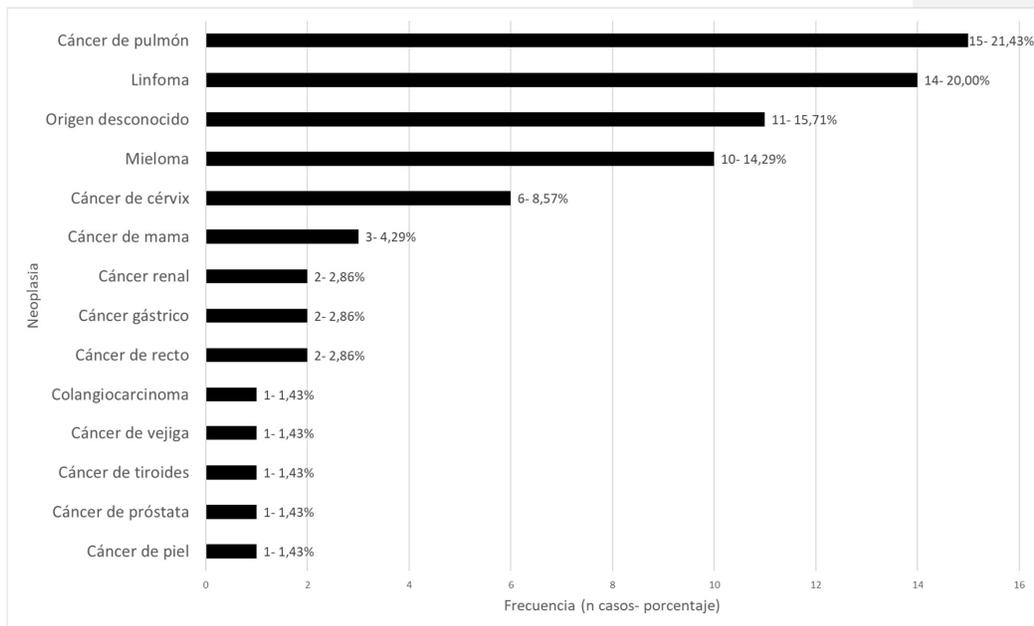


Figura 3. Clasificación del grado de hipercalcemia en la cohorte según el Instituto Nacional de Cáncer en los Estados Unidos en el CTCAE

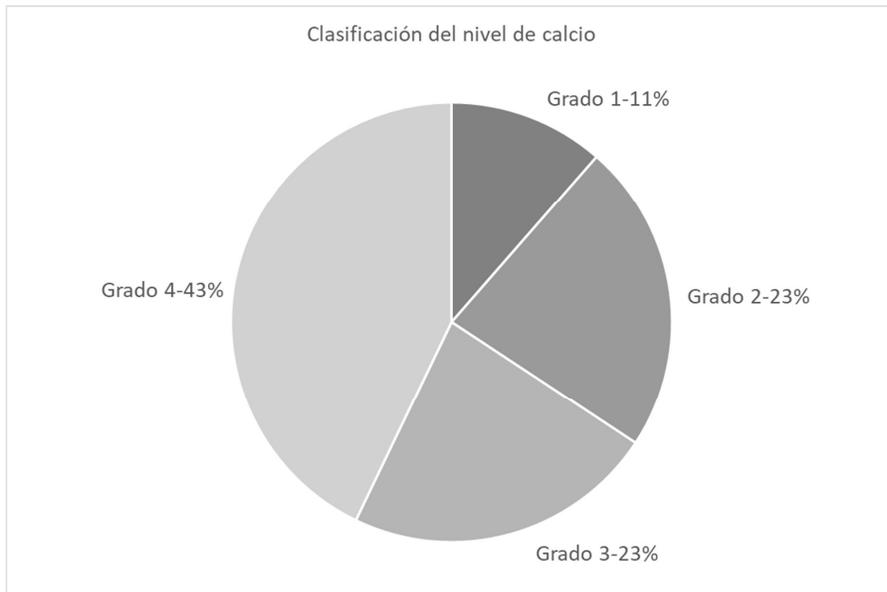


Figura 4. Tratamiento utilizado para hipercalcemia de la malignidad

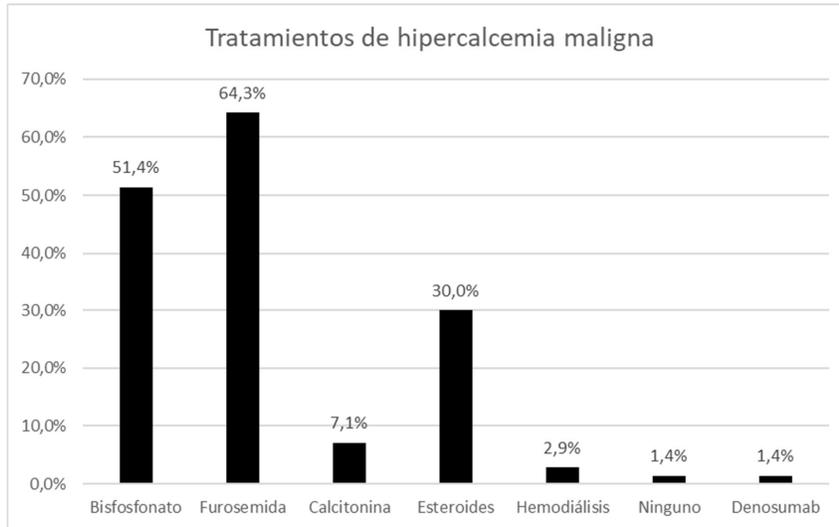


Tabla 1. Características basales de los pacientes con hipercalcemia maligna en Hospital Universitario San Vicente Fundación entre 2011-2018

Característica	n = 70 pacientes
Mujer – no. (%)	38 (54,3%)
Edad – años, media \pm DE	60,7 \pm 15,3
Etnia – no. (%)	
- Mestizo	59 (84,3%)
- Blanco	1 (1,4%)
- Negro	6 (8,6%)
- Otro	4 (5,7%)
Comorbilidades	
HTA – no. (%)	28 (40%)
Diabetes mellitus – no. (%)	10 (14,3%)
Enfermedad renal crónica – no. (%)	12 (17,1%)
Falla cardíaca crónica – no. (%)	6 (8,6%)
Hipotiroidismo – no. (%)	7 (10%)
Exposición a tabaco – no. (%)	16 (22,8%)

Tabla 2. Resultados de laboratorio de los pacientes con hipercalcemia maligna

Variabes de laboratorio	<i>Media (DE)</i>	<i>Mediana (RIC)¹</i>
Albúmina sérica (gr/dL) – n= 70	3,1 (0,5)	
Hemoglobina (gr/dL) – n= 70	11,0 (2,2)	
Creatinina (mg/dL) – n= 70		1,2 (0,9-2,3)
BUN (mg/dL) – n= 70		28,0 (17,0-42,0)
Sodio sérico (mmol/L) – n= 70	136,9 (4,6)	
Potasio sérico (mmol/L) – n= 70	4,3 (0,8)	
Calcio inicial corregido (mg/dL) – n= 70		13,2 (12,2-14,7)
Segundo nivel de calcio corregido – n= 69	12,7 (2,3)	
Tercer nivel de calcio corregido– n= 60	12,2 (1,8)	
Último nivel de calcio corregido – n = 66	10,4 (1,9)	
Fósforo (mg/dL) – n= 59		3,4 (2,6-4,2)
PTH (pg/mL) – n= 70		8,35 (4,1-12,2)

1- Se reportó la mediana y RIC para las variables de distribución no normal.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas en la cohorte

Manifestaciones	Síntomas o signos	No. De pacientes (%)
		N = 70
Generales	Astenia	53 (76%)
	Pérdida de peso	48 (69%)
	Ninguno	8 (11%)
Renales	Deshidratación	35 (50%)
	Poliuria	4 (6%)
	Polidipsia	3 (4%)
	Ninguno	32 (46%)
Sistema nervioso	Delirium	18 (26%)
	Somnolencia	17 (24%)
	Confusión	17 (24%)
	Letargia	4 (6%)
	Estupor	4 (6%)
	Paresia	3 (4%)
	Obnubilación	2 (3%)
	Hiporreflexia	1 (1%)
	Ninguno	6 (9%)
Musculoesquelético	Dolor óseo	47 (67%)
	Debilidad muscular	34 (49%)
	Ninguno	13 (19%)
Gastrointestinal	Hiporexia	42 (60%)

	Náuseas	42 (60%)
	Dolor abdominal	25 (36%)
	Constipación	16 (23%)
	Vómito	13 (19%)
	Dispepsia	3 (4%)
	Ninguno	18 (26%)
Psiquiátrico	Ansiedad	7 (10%)
	Irritabilidad	6 (9%)
	Depresión	5 (7%)
	Alucinación	2 (3%)
	Ninguno	56 (80%)
Cardiovascular	Hipertensión	12 (17%)
	Anormalidades en el ST	1 (1%)
	Arritmias ventriculares	1 (1%)
	PR corto	0 (0%)
	Ninguno	56 (80%)

Comentado [APBD1]: