

# Actualización: Fisiopatología, Diagnóstico y Manejo de la Hipercalcemia Maligna

## Actualization: Pathophysiology, Diagnosis and Management of Hypercalcemia of Malignancy

Dra. María José Quirós Chacón.<sup>1</sup>Dr. Adrián Hernández Pereira<sup>2</sup>

1 y 2 Médico general. Trabajador independiente, Cartago Costa Rica.

Contacto: quirosmj111@gmail.com

### Resumen

La hipercalcemia maligna es una complicación metabólica común de algunos tumores en estadios avanzados y se define por un valor de calcio sérico mayor a 10.5 mg/dl. Se encuentra principalmente en pacientes con cáncer de mama, pulmón, carcinoma renal, carcinoma de células escamosas de cualquier órgano y neoplasias sanguíneas, sin embargo; puede estar presente en casi cualquier tipo de cáncer. La hipercalcemia maligna humoral es el principal mecanismo fisiopatológico de la hipercalcemia maligna, no obstante también puede asociarse a metástasis osteolíticas y con menos frecuencia a producción ectópica de calcitriol y hormona paratiroidea. La hipercalcemia maligna se clasifica en leve con valores de calcio sérico entre 10.5-11.9 mg/dl, moderada de 12-13.9 mg/dl y severa > a 14 mg/dl; la hipercalcemia leve suele ser asintomática mientras que en la formas moderada y severa se asocian con una presentación clínica variada que van desde síntomas gastrointestinales, neurológicos hasta aquellos asociados con hipovolemia. Respecto al tratamiento, este se debe enfocar en la fisiología del trastorno y se recomienda la hidratación agresiva, el uso de medicamentos como calcitonina, bifosfonatos o denosumab y en aquellos casos necesarios diuréticos, glucocorticoides y diálisis. El pronóstico de los pacientes con hipercalcemia maligna es pobre y se asocia con altas tasas de mortalidad.

**Palabras clave:**

**Neoplasias, hipercalcemia, metástasis de la neoplasia, mortalidad.**

### Abstract

The hypercalcemia of malignancy is a common metabolic complication in some advanced stage tumors and it is defined as a serum calcium rate higher than 10.5 mg/dl. It is present in patients with breast and lung cancer as well as renal carcinoma and squamous cell carcinoma in any organ and blood neoplasias, although it can be present in any cancer type. The humoral hypercalcemia of malignancy is the first physiopathology mechanism of hypercalcemia of malignancy; however, it can also be associated with osteolytic metastasis calcitriol and parathyroid hormone ectopic production. The malignant hypercalcemia is classified in mild with serum calcium rates among 10.5 mg/dl and 11.9, moderate rates among 10.5 mg/dl and 11.9 mg/dl and severe with rates higher than 14 mg/dl. The mild hypercalcemia generally does not have symptoms. The moderate and severe hypercalcemia are associated to a varied clinic presentation from gastrointestinal and neurologic symptoms to those related to hypovolemia depletion. Treatment should focus on the physiology of the disorder. It is recommended to provide aggressive hydration and the use of medicines such as bisphosphonates, calcitonin or denosumab and in the cases that require it glucocorticoids and dialysis. The prognosis of patients with malignant hypercalcemia is poor and it is related to high rates of mortality.

**Keywords:**

**Neoplasms, hypercalcemia, neoplasm metastasis, mortality.**

Recibido: 09/jun/2020

Aceptado: 04/nov/2020

Publicado: 15/dic/2020



## Introducción

La hipercalcemia maligna fue descrita por primera vez en el año 1921, corresponde a una emergencia oncológica y actualmente es una de las principales complicaciones metabólicas asociadas a tumores en estadios avanzados y en casos severos, puede ser amenazante para la vida si no se trata a tiempo (1, 2). La hipercalcemia maligna se presenta en un 20% a un 30% de los pacientes con cáncer diagnosticado, sin embargo; aparece con mucha menor frecuencia en población pediátrica con cáncer, en las cuales se estima que ocurre en un 0.4 % a 1.3 % de los casos (3, 4, 5).

La definición de hipercalcemia corresponde a un valor de calcio sérico mayor a 10.5 mg/dl o 2.5 mmol/L (3, 6). Este aumento de calcio puede producirse por múltiples mecanismos, sin embargo frecuentemente es inducido por malignidad y es común encontrarlo en tumores líquidos tales como mieloma múltiple (corresponde al que presenta mayor prevalencia con respecto a todas las neoplasias), leucemia y linfoma no Hodgkin; además en tumores sólidos como cáncer de mama, pulmón, carcinoma renal y carcinoma de células escamosas de cualquier órgano (4, 5).

El objetivo de la presente revisión bibliográfica corresponde a unir y sintetizar la información publicada de forma reciente en los últimos cinco años acerca del tema de hipercalcemia maligna, sus mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la misma; con el fin de facilitar su actualización en la comunidad científica.

## Método

El presente artículo se elaboró basado en una amplia revisión de diferentes fuentes bibliográficas, específicamente artículos científicos confiables y que incluyen medicina basada en evidencia de múltiples bases de datos como The New England Journal of Medicine, PubMed, ELSEVIER, así como las guías ESMO de oncología y además se utilizó literatura del libro Principios de Medicina Interna de Harrison para un total de 20 fuentes bibliográficas, de las cuales se citaron 16 de ellas, ya que fueron seleccionadas únicamente las que cumplían con los requisitos de no poseer más de 5 años de antigüedad y el de contener información precisa, clara y que fueran fundamentales para el desarrollo del presente trabajo.

## Fisiopatología

La hipercalcemia maligna humoral es el primer principal mecanismo causante de hipercalcemia maligna, está presente en el 80% de los casos; y es más comúnmente asociado a carcinomas de células escamosas como cáncer de pulmón, cabeza y cuello, esófago, piel, cérvix y otros como mama, riñón y vejiga (4, 7).

En condiciones fisiológicas, el cuerpo produce péptido relacionado a la parathormona (PTHrP) un péptido con una estructura 10% similar a la Paratohormona (PTH), el cual funciona dentro de la micro circulación, regulando el tono del músculo liso y en la mama en el transporte de calcio a través del epitelio para llevarlo a leche materna (1, 4). Sin embargo, por su similitud a la PTH el PTHrP produce absorción de calcio renal específicamente a nivel del túbulo proximal, favorece la excreción de fósforo con la consecuente fosfaturia y a nivel óseo desencadena la formación de RANKL (proteína soluble esencial para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos) en el osteoblasto, el cual se une al receptor RANK del osteoclasto para activarlo y estimular la resorción ósea (4, 8). Se desconoce el mecanismo de la inducción de PTHrP en las neoplasias malignas, pero algunos estudios sugieren que los tejidos que se asocian con la hipercalcemia maligna humoral generan PTHrP durante el desarrollo o la renovación celular (9).

El PTHrP parece no aumentar la producción de 1.25 dihidroxivitamina D, por lo cual la absorción intestinal de calcio y fósforo no está aumentada a diferencia de la hipercalcemia por producción ectópica de calcitriol; la hipercalcemia hormonal no aumenta los niveles de fósforo (1, 4).

El segundo mecanismo fisiopatológico más frecuente corresponde a las metástasis osteolíticas, las cuales son responsables del 20% de los casos de hipercalcemia maligna (10, 11). Las causas comunes de tales metástasis son mieloma múltiple, cáncer de mama y pulmón, seguido de leucemia y linfoma (11, 12). La condición de hipercalcemia se desarrolla a partir de una liberación excesiva de calcio del hueso, previamente la teoría propuesta se trataba de destrucción ósea directa por las células malignas, lo cual es un error común (8, 13). No obstante, ahora se ha demostrado que el tumor induce la secreción de citoquinas locales y estas pueden estimular la producción local de PTHrP, que a su vez induce activación excesiva de osteoclastos y resorción ósea como se mencionó anteriormente (10, 13). Múltiples interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento transformante beta y prostaglandina E2 son las principales citocinas (o factores humorales) asociados con la remodelación ósea (10, 14). Además en el caso de mieloma múltiple la proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa, induce la osteoclastogénesis en las células de la médula ósea e inhibe la diferenciación celular de osteoblastos en la médula (10, 13).

La hipercalcemia maligna producida por el aumento en los niveles de 1. 25-dihidroxitamina D (calcitriol) representa el tercer mecanismo fisiopatológico en orden de frecuencia, no obstante aparece en menos del 1% de los pacientes con hipercalcemia maligna y se asocia principalmente con linfoma Hodgkin y neoplasias hematológicas aunque también se reportó un caso asociado a disgerminoma de ovario (4, 5, 15). Se ha postulado que en dicho mecanismo, las células tumorales poseen sobreactividad de la alfa-1-hidroxilasa enzima responsable de la conversión de 25-hidroxitamina D a 1. 25-dihidroxitamina D; por su parte el calcitriol estimula los osteoclastos para la reabsorción ósea y promueve la absorción intestinal de calcio y fósforo (5, 15). Por lo tanto, la hipercalcemia maligna asociada al aumento de calcitriol se da no solo por aumento de la resorción sino también de la absorción (4).

El cuarto mecanismo está dado por la secreción ectópica de hormona paratiroidea (PTH) y se ha reportado en menos del 1% de los casos de hipercalcemia maligna (10, 13). A diferencia de la PTHrP, la hormona producida por el tumor es estructuralmente idéntica a la PTH (12). Se encuentra asociado a cáncer de pulmón y ovario, así como sarcoma y tumores neuroendocrinos (5, 10). Sin embargo, el hiperparatiroidismo primario por adenoma paratiroideo o hiperplasia también puede ocurrir concomitantemente en pacientes con neoplasias malignas (10, 13).

### Clínica

La hipercalcemia comúnmente se clasifica según los valores de calcio sérico en: hipercalcemia leve 10.5-11.9 mg/dl, hipercalcemia moderada de 12-13.9 mg/dl e hipercalcemia severa  $\geq$  a 14 mg/dl (10). Por lo general, la hipercalcemia leve es asintomática no obstante la hipercalcemia moderada y severa frecuentemente se asocian con una variedad de síntomas inespecíficos relacionados a depleción de volumen por la diuresis osmótica que genera la hipercalcemia (7, 10).

Las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia incluyen síntomas gastrointestinales como baja ingesta oral, náuseas, vómitos y constipación, atribuibles a la acción del calcio en el músculo liso, esto junto con la poliuria que genera los niveles aumentados de calcio a nivel renal contribuyen al desarrollo de la hipovolemia, además se ha asociado a este padecimiento la pancreatitis sin embargo el mecanismo fisiopatológico es aún desconocido (8). A nivel de sistema nervioso central, la hipercalcemia se asocia con ansiedad, depresión, disfunción cognitiva y aquellos pacientes con niveles de calcio muy elevados pueden llegar a presentar letargia, confusión, estupor e inclusive coma (4, 8). Cabe mencionar que aunque no es un síntoma, la lesión renal aguda parece ser la secuela más importante asociada a hipercalcemia, producto de la vasoconstricción directa de las arterias renales inducida por la depleción de volumen (4). Específicamente la hipercalcemia maligna generalmente es severa, sintomática, de inicio súbito y se asocia a un cáncer previamente diagnosticado (9, 10).

### Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico, se recomienda la realización de exámenes de laboratorio en los cuales se debe obtener niveles PTH, PTHrP, calcio total, calcio ionizado, albúmina, creatinina, nitrógeno ureico, fosfatos, y de ser posible, niveles de 25-hidroxitamina D y 1. 25-dihidroxitamina D (7, 8). Si en el laboratorio no es posible la medición del calcio ionizado, este se debe calcular por medio de la siguiente fórmula de corrección del calcio sérico total:  $\text{calcio corregido} = \text{niveles de calcio sérico} + (0,8 \times [4.0 - \text{niveles de albúmina en sangre } \{g/dl\}])$  además se debe realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones ya que la hipercalcemia se asocia con alargamiento del intervalo PR, acortamiento del intervalo QT, un QRS ancho y arritmias ventriculares (7). Así bien, los estudios de laboratorio son una guía para encauzar el diagnóstico, se debe pensar en hipercalcemia maligna humoral cuando los niveles de PTHrP son elevados y los niveles de PTH son bajos; por su parte la hipercalcemia humoral y aquella por osteólisis ósea difieren entre sí por el nivel de PTHrP, con niveles elevados en la humoral y niveles bajos o normales en osteólisis ósea (8, 13). Un aumento en las concentraciones de calcitriol con niveles normales o bajos de PTH son sugestivos de secreción ectópica de calcitriol (11).

### Diagnóstico Diferencial

La hipercalcemia comúnmente es producida por dos principales mecanismos, el hiperparatiroidismo primario y la hipercalcemia maligna, que juntos representan el 90% de las causas y en un principio el sentido diagnóstico se debe encauzar en descartar dichos mecanismos, sin embargo no se debe perder el enfoque de que existen múltiples etiologías causantes de hipercalcemia, lo cual pone en evidencia la necesidad de descartar las diferentes posibilidades diagnósticas tales como: alteraciones metabólicas (hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hiperparatiroidismo primario, enfermedad de Addison), infecciones (tuberculosis, HIV, coccidiomicosis, sarcoidosis), dieta y fármacos (consumo exógeno de Vitamina D, Litio, suplementos de calcio y diuréticos tiazidas) (5, 10).

Se debe mencionar que si bien es cierto, comúnmente los pacientes con cáncer que presentan hipercalcemia son en su mayoría por causa de hipercalcemia maligna, no se debe caer en el error de asumir lo anterior ya que el 10% de paciente con hipercalcemia maligna tienen hiperparatiroidismo concomitante, lo que nos obliga a descartar la presencia de esta enfermedad en pacientes con cáncer (4, 5).

## Tratamiento

El tratamiento óptimo de la hipercalcemia maligna depende de la gravedad del cuadro y las causas subyacentes (6, 10). El objetivo principal de la terapia será el tratamiento definitivo de la neoplasia (ej. cirugía, quimioterapia, radioterapia); sin embargo en aquellos casos que no resuelven únicamente con anticancerígenos adecuados, debe plantearse la terapia antihipercalemica simultánea, especialmente para la hipercalcemia moderada a severa (6, 13). El tratamiento debe dirigirse específicamente contra los mecanismos fisiopatológicos mediadores y es esencial disminuir la concentración de calcio en suero, aumentar la excreción urinaria de calcio e inhibir la resorción ósea (10).

Los pacientes asintomáticos con hipercalcemia leve generalmente no requieren tratamiento inmediato. Para este grupo se establecen medidas generales, las cuales incluyen la eliminación de la ingesta de calcio de cualquier fuente, aumento en la ingesta de agua libre vía oral y la discontinuación de medicamentos que causan hipercalcemia (diuréticos tiazídicos, litio, vitamina D) (6, 13).

Aquellos casos de personas sintomáticas (generalmente con niveles de hipercalcemia de moderada a severa), deben ser tratados de forma inmediata y agresiva con terapia antihipercalemica: hidratación, seguida de diuréticos de asa (en casos necesarios), calcitonina, bisfosfonatos y denosumab; entre otros fármacos que han sido descritos recientemente (6).

### Hidratación

La mayoría de los pacientes con hipercalcemia asociada a malignidad presentan deshidratación al momento de la valoración, como resultado de la disfunción renal inducida por hipercalcemia (diuresis osmótica) y por la disminución de la ingesta de líquidos orales secundario a náuseas y vómitos (13). Por lo tanto, la piedra angular del tratamiento inicial de la hipercalcemia es la rehidratación intravenosa con solución salina isotónica, la cual induce la expansión de volumen y por lo tanto inhibe la reabsorción de sodio y calcio en el túbulo proximal (5, 6). El volumen para la rehidratación depende de la gravedad de la hipercalcemia, la edad del paciente y las comorbilidades del mismo; sin embargo, usualmente el tratamiento emergente inicial implica la administración en bolo de 1 a 2 litros de suero fisiológico, seguido de una infusión de 200 a 300 ml/h para mantener un gasto urinario entre 100 y 150 ml/h (7, 11).

Teóricamente, el bloqueo del transportador de sodio, potasio y cloruro en el asa de Henle mediante el uso de diuréticos de asa como furosemida podría mejorar la calciuria (5), sin embargo su uso rutinario no es recomendado ya que puede causar depleción de volumen y trastornos hidroelectrolíticos; por lo que debe ser reservado para pacientes que expresan signos de sobrecarga de líquidos mientras reciben rehidratación intravenosa, especialmente aquellos con insuficiencia cardíaca (1, 10). En caso de que se amerite su uso, la furosemida puede administrarse una vez que se ha restablecido el volumen intravascular, a una dosis baja de 20 a 40 mg intravenoso, cada 1 a 4 horas (6).

### Bifosfonatos

Los bisfosfonatos son tratamiento de primera línea, su mecanismo de acción se basa en que inhiben la resorción ósea y disminuyen la mineralización ósea al interrumpir la actividad de los osteoclastos, la FDA (Food and Drug Administration) aprueba el uso de ácido zolendrónico y pamidronato para el tratamiento de hipercalcemia maligna, ambos medicamentos al compararlos directamente se consideran aceptables, sin embargo el ácido zolendrónico es más potente (6, 13). Los bisfosfonatos son eliminados por el riñón, por lo que debe usarse de forma cautelosa en pacientes con enfermedad renal y aquellos en los que se utilice es necesario considerar la infusión prolongada y el ajuste de dosis (13, 14).

El tratamiento con estos fármacos debe iniciarse tan pronto como sea diagnosticada la hipercalcemia maligna (en un período de máximo 48 horas tras el diagnóstico), debido a que su inicio de acción por vía intravenosa es de 2 a 4 días y su pico de acción generalmente ocurre entre los 4 y 7 días (6, 10). Consecuencia de su pico de acción, para la hipercalcemia persistente o refractaria, las dosis repetidas de bisfosfonatos deben administrarse posterior a 7 días desde la primera dosis (13, 14). El pamidronato se administra con una dosis de 60 mg a 90 mg vía intravenosa durante 2 a 24 horas (con normocalcemia de hasta 18 días) y el ácido zolendrónico con dosis de 4 mg intravenoso en infusión de 15 a 30 minutos (normocalcemia se mantiene hasta 32 a 43 días) (4, 8, 10).

### Calcitonina

Es un medicamento de segunda línea, disminuye la resorción ósea y también aumenta el aclaramiento urinario de calcio (5, 15). Se utiliza como tratamiento temporal inmediatamente después del diagnóstico de hipercalcemia maligna para reducir el tiempo de acción de los bisfosfonatos, ya que la principal ventaja de la calcitonina es que actúa de forma rápida (4 a 6 horas) y su pico de acción se da entre las 12 y 24 horas (5).

Su dosis inicial es de 4 unidades/kg por vía subcutánea o intramuscular cada 12 horas hasta que inicie la acción terapéutica de los bisfosfonatos, si no se obtiene respuesta después de la administración inicial, se pueden dar dosis de hasta 8 unidades/kg cada 6 horas (4, 10). No obstante, es un medicamento con eficacia relativamente baja ya que disminuye la calcemia en 1 a 2 mg/dl y su efecto es limitado debido a la taquiflaxia, que usualmente se desarrolla en 3 días (5, 10, 12).

## Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal humano contra RANKL y puede usarse como tratamiento de primera línea para la hipercalcemia maligna en pacientes con cuadros persistentes a pesar de la terapia con bifosfonatos (1, 6). El denosumab no es eliminado por los riñones, de manera que su uso es seguro en pacientes con enfermedad renal crónica (4, 6). Sin embargo, su efecto puede ser más pronunciado en pacientes insuficientes renales, por lo que se recomienda reducir la dosis administrada para evitar hipocalcemia (10, 13).

La dosis descrita para denosumab corresponde a 120 mg subcutáneo y debe repetirse en el día 8, 15 y 29, posteriormente debe ser administrado cada 4 semanas (5, 13). Su efecto se observa en los primeros 10 días tras la administración y tiene duración media de 104 días (10, 13).

Información reciente sugiere que el denosumab puede ser más efectivo que los bifosfonatos para reducir el riesgo de desarrollar hipercalcemia maligna o retrasar la aparición de esta (13, 15).

## Corticoesteroides

Los glucocorticoides inhiben la conversión de 25-hidroxivitamina D en calcitriol, disminuyendo la absorción intestinal y renal de calcio (7). Son una opción terapéutica para hipercalcemia maligna asociada a sobreproducción endógena de calcitriol secundaria a linfoma Hodgkin o no Hodgkin (6, 7).

Los esteroides generalmente administrados son: hidrocortisona de 200 a 400 mg/día durante 3 a 4 días, seguido de prednisona de 10 a 20 mg/día durante 7 días; o prednisona de 40 a 60 mg/día durante 10 días; si la prednisona no es útil después de 10 días, debe suspenderse (10, 13). Su tiempo de respuesta es incierto, sin embargo se cree que ronda una semana (4).

## Opciones terapéuticas alternativas

Cinacalcet es un agente calcimimético que activa el receptor censador de calcio y ha sido aprobado para la reducción de hipercalcemia en paciente con carcinoma paratiroideo, sin embargo se reportan algunos casos en los que se utilizó como tratamiento para hipercalcemia maligna con éxito, no obstante se necesita más investigación para recomendar su uso rutinario en estos pacientes (16). Por otra parte, el nitrato de galio es un medicamento que inhibe la actividad osteoclástica y está aprobado para el tratamiento de la hipercalcemia maligna, sin embargo se asocia a gran cantidad de efectos secundarios por lo que es poco utilizado (6). Finalmente y como último recurso de tratamiento en pacientes con hipercalcemia severa e incontrolable se puede considerar la diálisis para aquellos pacientes en que su hipercalcemia se acompaña de falla renal (5).

## Pronóstico

La hipercalcemia maligna frecuentemente indica un pobre pronóstico en el curso de la neoplasia (5, 8, 14). Se describe peor pronóstico cuando el mecanismo fisiopatológico que la produce está ligado al aumento en los niveles de proteína relacionada a la hormona paratiroidea (PTHrP) (14).

Estudios previos informan mortalidad del 50 % de los casos al cabo de 30 días desde el diagnóstico de hipercalcemia (2, 11, 13). En un estudio retrospectivo de 126 pacientes con hipercalcemia maligna y enfermedad refractaria a la quimioterapia, la mediana de supervivencia fue de 1 mes, con un 75 % de mortalidad a los 3 meses; en aquellos a quienes el tratamiento anticancerígeno estuvo disponible, la mediana de supervivencia fue de cuatro meses y otro análisis retrospectivo de casi 8,000 pacientes demostró una supervivencia de 12 meses de solo el 25 % (4).

Por otro lado, no está claro si la hipercalcemia asintomática anuncia el desarrollo posterior de cáncer, sin embargo un estudio demostró que pacientes con hipercalcemia están en mayor riesgo de presentar cáncer a 1 año (1, 8).

## Conclusión

La hipercalcemia maligna es una emergencia metabólica que comúnmente ocurre en estadios avanzados de las neoplasias y se puede producir a partir de cuatro mecanismos fisiopatológicos, de los cuales la hipercalcemia humoral es la más frecuente, seguido por metástasis osteolíticas, aumento de calcitriol y finalmente secreción ectópica de paratohormona. Las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia están directamente relacionadas con el valor de calcio sérico, estas pueden ir desde presentaciones asintomáticas en los casos leves, hasta una variedad de síntomas inespecíficos asociados a depleción de volumen por la diuresis osmótica que genera la hipercalcemia; además de alteraciones gastrointestinales, renales y neurológicas en casos moderados y severos. Para el diagnóstico resulta crucial la realización de estudios de laboratorio, tales como calcio total, calcio ionizado, albúmina, pruebas de función renal, PTH, calcitriol que nos permitan determinar la gravedad del cuadro clínico, y encauzar el diagnóstico de un posible mecanismo fisiopatológico; así mismo se deben estudiar posibles complicaciones relaciones a la hipercalcemia tales como alteraciones en el sistema de conducción, alteraciones hidroelectrolíticas y falla renal. El tratamiento se dirige a personas sintomáticas con valores de hipercalcemia de moderada a severa e incluye rehidratación agresiva como primer paso y cuando se determine que la hipercalcemia está asociada a la ma-

lignidad de fondo, el tratamiento debe establecerse según la fisiopatología que la produce, siempre enfocado en disminuir la concentración de calcio en suero, ya sea al aumentar la excreción urinaria de calcio o al inhibir la resorción ósea.

A pesar de que la malignidad corresponde a una de las principales causas de hipercalcemia, no en toda persona con cáncer e hipercalcemia se debe asumir que la causa es por malignidad, por el contrario se recomienda contemplar las diferentes posibilidades diagnósticas y la coexistencia entre las etiologías de hipercalcemia, tales como hiperparatiroidismo primario, causas metabólicas, infecciosas, fármacos o dieta.

Finalmente, aunque la eficacia de las terapias ha sido ampliamente descrita, la hipercalcemia maligna acarrea pobre pronóstico, generalmente asocia un cáncer en estado avanzado y a menudo refractario con supervivencia en el orden de meses; debido a la alta mortalidad que presenta esta patología se recomienda establecer objetivos del tratamiento y cuidado del paciente en conjunto con su médico oncólogo y medicina paliativa así como realizar un acompañamiento activo del paciente y su familia una vez se diagnostique este padecimiento.

## Referencias bibliográficas

1. Aibeck E. Mirrakhimov. *Hypercalcemia of malignancy: an update of pathogenesis and management*. *North American Journal of Medical Sciences [Internet]*. 2015 [Consultado 25 Feb 2020]; 7(11): 483-493. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26713296>
2. Shruti Bhandari, Rohit Kumar, Prashant Tripathi, Abigail Chan, Sarah Mudra, Rebecca Redman. *Outcomes of hypercalcemia of malignancy in patients with solid cancer: a national inpatient analysis*. *Medical Oncology [Internet]*. 2019 [consultado 28 Feb 2020]; 36(90): 1-6. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-019-1315-8>
3. Victor M. Gastanaga, Lee S. Schwartzberg, Rajul K. Jain, Melissa Pirolli, David Quach, Jane M. Quigley, et al. *Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States*. *Cancer Medicine [Internet]*. 2016 [consultado 22 Feb 2020]; 5(8):2091–2100. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899051/>
4. Hillel Sternlicht, Ilya G Glezerman. *Hypercalcemia of malignancy and new treatment option*. *Therapeutics and Clinical Risk Management [Internet]*. 2015 [Consultado 20 Feb 2020]; 2015(11): 1779–1788. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4675637/>
5. Mariano Provencio Pulla. *ESMO HANDBOOK OF ONCOLOGICAL EMERGENCIES [Internet]*. Rickmansworth: European Society for Medical Oncology; 2016 [revisado 2016; consultado 25 Feb 2020]. Disponible en: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/112860/2/273345.pdf>
6. Sonia Amin Thomas, Soo-Hwan Chung. *Management of hypercalcemia of malignancy*. *Integr Cancer Sci Therap [Internet]*. 2016 [consultado 20 Feb 2020]; 3(1): 358-362. Disponible en: <https://www.oatext.com/pdf/ICST-3-170.pdf>
7. Sarah Klemencic, Jack Perkins. *Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies*. *West J Emerg Med [Internet]*. 2019 [consultado 1 Mar 2020]; 20(2): 316-322. Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/3x84z2bq>
8. Jonathan Zagzag, Mimi I. Hu, Sarah B. Fisher, Nancy D. Perrier. *Hypercalcemia and cancer: differential diagnosis and treatment*. *CA CANCER J CLIN [Internet]*. 2018 [Consultado 20 Feb 2020]; 68(5): 377-386. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21489>
9. J. Larry Jameson, Dan L. Longo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th Edition [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill; 2018 [revisión 2018; consultado 20 Feb 2020]. Disponible en: <http://ezproxy.ucimed.com:2065/content.aspx?bookid=2461&sectionid=203645674>
10. Nikolaos Asonitis, Anna Angelousi, Christos Zafeiris, George I. Lambrou, Ismene Dontas, Eva Kassi. *Diagnosis, Pathophysiology and Management of Hypercalcemia in Malignancy: A Review of the Literature*. *Horm Metab Res [Internet]*. 2019 [consultado 27 Feb 2020]; 51: 770-778. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/337912583\\_Diagnosis\\_Pathophysiology\\_and\\_Management\\_of\\_Hypercalcemia\\_in\\_Malignancy\\_A\\_Review\\_of\\_the\\_Literature](https://www.researchgate.net/publication/337912583_Diagnosis_Pathophysiology_and_Management_of_Hypercalcemia_in_Malignancy_A_Review_of_the_Literature)
11. Bethany Dellay, Meghan Groth. *Emergency Management of Malignancy-Associated Hypercalcemia*. *Advanced Emergency Nursing Journal [Internet]*. 2016 [consultado 29 Feb 2020]; 38(1): 15-25. Disponible en: [https://www.nursingcenter.com/cearticle?an=01261775-201601000-00004&Journal\\_ID=646631&Issue\\_ID=3300283](https://www.nursingcenter.com/cearticle?an=01261775-201601000-00004&Journal_ID=646631&Issue_ID=3300283)

12. Jonathan Wagner, Sanjay Arora. *Oncologic metabolic emergencies*. ELSEVIER [Internet]. 2017 [Consultado 25 Feb 2020]; 31(6): 941-947. Disponible en: [https://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588\(17\)30126-0](https://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588(17)30126-0)
13. Whitney Goldner. *Cancer-Related Hypercalcemia*. *Journal of Oncology Practice* [Internet]. 2016 [consultado 20 Feb 2020]; 12(5): 426-433. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.2016.011155>
14. Judy Pi, Ypung Kang, Michael Smith, Marc Earl, Zaven Norigian, Ali McBride. *A review in the treatment of oncologic emergencies*. *J Oncol Pharm Practice* [Internet]. 2015 [Consultado 20 Feb 2020]; 0(0): 1-14. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1078155215605661>
15. Juan C Osorio, Masha G Jones, Nina Schatz-Siemers, Stephanie J Tang. *Twist on a classic: vitamin D and hypercalcemia of malignancy*. *BMJ* [Internet]. 2017 [Consultado 25 Feb 2020]; 10(1136): 1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29170170>
16. Nikolaos Asonitis, Eva Kassi, Michalis Kokkinos, Ilias Giovanopoulos, Foteini Petychaki, Helen Gogas. *Hypercalcemia of malignancy treated with cinacalcet*. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports* [Internet]. 2017 [consultado 27 Feb 2020]; 2017(1): 1-4. Disponible en: <https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2017/1/EDM17-0118.xml?rskey=p-BAK2T&result=1>