

43  
2ej. 11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**FRECUENCIA DE HIPERCALCEMIA EN PACIENTES  
CON NEOPLASIAS NO HEMATOLÓGICAS**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
PRESENTA:  
DRA. MARIA ELENA HERNANDEZ RAMON**



**IMSS**

MEXICO, D. F.

ASESORES:  
DR. ARTURO GAYOSSO RIVERA  
DR. VICTOR MANUEL GUTIERREZ GOMEZ

279022

FEBRERO 1998

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

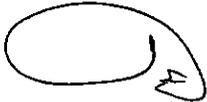
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TITULO:** Frecuencia de hipercalcemia en pacientes con neoplasias no hematológicas.

No. de Registro de Protocolo: 980110

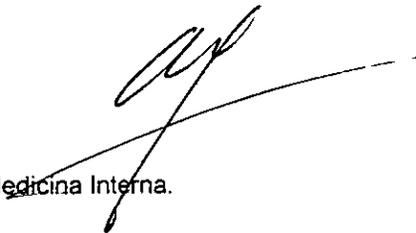
No. de Registro Definitivo del Protocolo: 98-690-0032.



Dr. Arturo Robles Páramo.

Jefe de División de Educación e Investigación Médica.

Dr. Alberto Carlo Frati Munari  
Titular del Curso Universitario de Medicina Interna.



Dra. María Elena Hernández Ramón  
Residente de Medicina Interna.



**Dra. María Elena Hernández Ramón**  
Médico Residente de Medicina Interna  
Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional "La Raza"

**Dr. Arturo Gayosso Rivera**  
Adscrito al Servicio de Medicina Interna  
Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional "La Raza"

**Dr. Víctor Manuel Gutiérrez Gómez**  
Adscrito a Urgencias de Pediatría  
Maestría en Investigación Clínica  
Hospital General  
Centro Médico Nacional "La Raza"

**¡A mi esposo Carlos!**

*Las Gracias le doy  
por esas palabras precisas  
llenas de amor y sabiduría  
que ante mis derrotas  
siempre me fortalecía.*

**A mis Padres  
Juan y Herminia**

*Las Gracias les doy  
por haber mantenido  
siempre sus brazos extendidos  
y aplaudirme por cada uno  
de mis logros obtenidos.*

**A mis hermanos:  
Victor, Silvia, Mario,  
José Luis, Alicia,  
Guadalupe, Juan Antonio  
y María.**

*Les doy las Gracias  
porque al integrarse  
logran sembrar en mí  
la seguridad suficiente  
para crecer profesionalmente.*

**A mi hija  
Karla Marlene**

*Le doy las Gracias  
porque el hecho de saber  
que en mi vientre albergaba  
un nuevo ser,  
encendió en mí la fuerza suficiente  
para luchar, gozar y aprender  
lo bello que la vida puede ser.*

**A mis maestros**

*Les doy las Gracias  
porque con paciencia y sabiduría  
me enseñaron a conocer  
que durante la atención de un paciente  
tener una buena teoría no es suficiente  
tenemos que integrarla al amor, respeto y  
honestidad.  
Palabras que hoy en día  
muy olvidadas están  
durante el ejercicio de nuestra profesión.*

**A Dios**

*Le doy las Gracias  
porque con fe  
he logrado finalizar  
el camino iniciado  
cuatro años atrás.*

## RESUMEN

**TITULO:** Frecuencia de hipercalcemia en pacientes con neoplasia no hematológica.

**OBJETIVO:** Determinar la frecuencia de hipercalcemia en pacientes con neoplasia no hematológica.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se captaron pacientes que cursaban con neoplasia no hematológica, de mayores de 17 años, a los cuales se les determino niveles séricos de calcio.

**RESULTADOS:** Se captaron 29 pacientes, de los cuales 25 se corroboró el diagnóstico de neoplasia no hematológica (76% cáncer pulmonar, 8% cáncer de tubo digestivo, 8% cáncer de próstata, y 8% con cáncer de sistema nervioso). En ningún paciente se encontró hipercalcemia, la cifra media de calcio fue de 8.77.

**CONCLUSIONES:** En nuestra población estudiada no se logro determinar cifras elevadas de calcio tal y como se reporta en la literatura. Ante los resultados obtenidos se intento hacer una correlación con sexo, edad, tipo de neoplasia y tiempo de evolución, no se logro demostrar influencia de alguno de ellos sobre los resultados obtenidos. La inquietud que surge de los resultados de normocalcemia es que factor o factores influyen fuertemente en nuestra población para modificar el calcio sérico. Dada la inmensidad de los mismos, esto da pauta a una ampliación del estudio.

**PALABRAS CLAVE:** hipercalcemia, malignidad.

## SUMMARY

*TITLE:* Frequency of hypercalcemia in non haematologic neoplasia patients.

*OBJETIVE:* To determine frequency of hypercalcemia in non haematologic neoplasia patients.

*MATERIAL AND METHODS:* We include non haematologic neoplasia patients older than 17 years olds, whose has been determined seric calcium levels.

*RESULTS:* We include 29 patients in this study, 25 had diagnostic of non haematologic neoplasia (76% pulmonar cancer, 8% gastrointestinal cancer, 8% prostatic cáncer and 8% central nervious system cancer). There weren't patients with hypercalcemia. The medium value of seric calcium was 8.77 mgr/dL.

*CONCLUSIONS:* In this group of patients, we didn't detect high séric values of calcium similar tom the world medical literature. We try to make correlation with sex, age, kind of neoplasia and evolution and we didn't demonstrate any influency of them related to the previous results.

We have doubts in these results about what factor or factor have influency in our poblation that modify seric calcium levels. We consider that are necessary make studies to determine this.

## INTRODUCCIÓN

La presencia de hipercalcemia en pacientes con neoplasias hematológicas y no hematológicas, se ha reportado desde 1974.

La hipercalcemia asintomática es generalmente debida a hiperparatiroidismo, mientras que la sintomática es observada en pacientes hospitalizados portadores de neoplasias tanto hematológicas como no hematológicas.

La incidencia estimada de hipercalcemia en pacientes por cáncer es de 150 nuevos casos por un millón de personas al año, con una frecuencia del 10 al 52.3 por ciento (1,2), comparado con solo 250 nuevos casos de hiperparatiroidismo primario por año (3).

Dentro de las manifestaciones clínicas en la hipercalcemia predomina náusea, vómito, anorexia, letargia, confusión, estupor y ocasionalmente coma, siendo todos estos síntomas confundidos fácilmente con sintomatología de cáncer terminal o con efectos de citotoxicidad o terapia radioactiva.

Entre las patologías neoplásicas frecuentes condicionantes de hipercalcemia tenemos al carcinoma pulmonar y al carcinoma mamario, con porcentajes del 23 al 36 por ciento y del 22 al 25 por ciento, para ambas padecimientos respectivamente. Es además el carcinoma de células escamosas, dentro de los carcinomas de pulmón el más relacionado con la hipercalcemia, comparado con el resto de estirpes histológicas.

Otros tumores asociados, pero en menor frecuencia a hipercalcemia son mieloma múltiple, linfoma, cáncer de cabeza y cuello, gastrointestinal, renal, prostático, primario de origen desconocido y otros en orden decreciente (4).

Fuera de las neoplasias hematológicas, de gran interés resulta valorar si la neoplasia se acompaña o no de metástasis óseas, debido a que en un 50 por ciento de los casos reportados, se han relacionado con hipercalcemia, y secundariamente a un incremento local de enzimas proteolíticas, las cuales se encargan de activar a los osteoclastos.

Cuando las neoplasias no se asocian a metástasis se ha correlacionado a una secreción ectópica del tumor de factores humorales que estimulan sistemáticamente a los osteoclastos a nivel óseo (3).

Una proteína semejante a la hormona paratiroidea (5), la cual comparte una homología sustancial en la región amino-terminal (PTHrP), se une a las membranas celulares de hueso y riñón y activa a la adenilciclase, (razón presumible por la que muchos pacientes con cáncer tienen una excreción elevada de AMP-cíclico) (6). El factor activador de osteoclastos (OAF), el factor transformador de crecimiento alfa, el factor transformador de crecimiento beta, las prostaglandinas, las citoquinas, interleucina 1, interleucina 6, y el factor de necrosis tumoral, tanto alfa como beta, todos ellos han sido considerados los factores relacionados con la activación directa e indirecta de los osteoclastos a nivel óseo, que finalizan movilizando el calcio no ionizado y con ello condicionado el tema de nuestro interés en el presente estudio (hipercalcemia) (6).

Todos estos factores relacionados entre si tienen la capacidad de producir mediante resorción ósea reabsorción tubular renal de calcio y absorción intestinal de calcio, la hipercalcemia de la malignidad (6).

### **Resorción ósea:**

Esta puede ser el resultado de factores locales o humorales (7). Existen evidencias que sugieren la presencia de factores que estimulan localmente el incremento de osteoclastos (5,8). Hay otras evidencias de que existe liberación por parte de células plasmáticas de un factor que induce a un gran numero de osteoclastos para producir osteolisis intensa. El factor activador de osteoclastos originalmente se considera como único producto de las células del plasma, sin embargo, evidencias recientes sugieren que la linfotoxina e interleucina uno son miembros también de la familia de factores activadores de osteoclastos, que mediante la resorción ósea culminan en hipercalcemia, debido a una serie de neoplasias hematológicas y no hematológicas (6,9,10).

Por lo tanto, el hueso de pacientes con hipercalcemia, de las neoplasias no hematológicas, se asemeja al hueso de pacientes con hiperparatiroidismo, en lo que se exhibe en un incremento en el numero de osteoclastos (4), sin embargo, en el hiperparatiroidismo esta incrementado también el numero de osteoblastos, quienes tiene la función de reparar la resorción ósea llevada a cabo. Este ultimo evento se encuentra ausente en los pacientes con cáncer.

Por último, mediante evidencias histológicas y bioquímicas se han encontrado niveles de proteína LA (BGP) normales o bajos en pacientes con hipercalcemia en neoplasias a diferencia de los niveles altos observados en pacientes con hipercalcemia asociada a hiperparatiroidismo (11).

#### **Reabsorción tubular renal de calcio.**

Se han hecho comparaciones de la relación entre los niveles de calcio sérico y calcio urinario, entre pacientes normales, infundidos con calcio y pacientes con hiperparatiroidismo, se encontró que para un nivel de calcio sérico hay una producción total de calcio urinario reducida en pacientes con hiperparatiroidismo comparado con pacientes normales, indicando con ello que existe un incremento en la reabsorción tubular de calcio. Entre los pacientes portadores de hiperparatiroidismo y los pacientes portadores de neoplasia no hematológica, no existen diferencias; de esta manera podemos considerar que en los pacientes con tumores sólidos o no hematológicos el riñón se comporta como si la hormona paratiroidea estuviera presente en exceso.

Otra razón para incrementar la reabsorción tubular de calcio en algunos pacientes en la deshidratación, un hallazgo clínico común en pacientes severamente hipercalcémicos, en quienes además se agrega náusea, vomito y poliuria.

#### **Absorción intestinal de calcio.**

Los niveles de 1,25 dihidroxi vitamina D, en los pacientes hiperparatiroides frecuentemente se encuentra elevada, mientras que sus niveles generalmente se encuentran bajos en pacientes con hipercalcemia debida a carcinoma de células escamosas o en neoplasias hematológicas, aunque cabe aclarar que en un 50% de estos últimos, en ocasiones también se encuentran incrementados los niveles de 1,25 dihidroxi vitamina D.

### **Hipercalcemia humoral de malignidad**

En 1936, Gutman y colaboradores citaron hipercalcemia e hiperfosfatemia en los pacientes con cáncer de pulmón quienes en la autopsia tuvieron glándulas paratiroides normales. Albright posteriormente sugirió que la hormona paratiroidea podría ser producida por ciertos tumores. Estudios posteriores revelaron que la excisión de tumores se asocio temporalmente con disminución de los niveles de calcio sérico. (3,6,10).

El hiperparatiroidismo esta casi siempre asociado con altos niveles circulantes de PTH; en la hipercalcemia de las enfermedades malignas, los niveles de PTH usualmente están suprimidos, excepto en los pacientes en quienes tienen ambos desordenes. (3,6)

Se ha informado una diferencia ácido/base con acidosis hiperclorémica moderada en hiperparatiroidismo versus alcalosis metabólica moderada en hipercalcemia en pacientes con cáncer. La 1,25-dihidroxitamina-D esta generalmente por abajo de lo normal en los pacientes con cáncer y normal a alta

en los pacientes hiperparatiroides. La excreción urinaria del monofosfato de adenosina cíclico (AMP) esta incrementada en la mayoría de los pacientes de ambos grupos. Hay una tendencia para la excreción más alta de calcio en los pacientes con cáncer hipercalcémicos, pero este incremento puede estar relacionado a la severidad de la hipercalcemia. El fosfato entregado por el riñón es el mismo para ambos grupos; hay una reabsorción tubular reducida. (3,4,6,8,10)

Las biopsias de hueso revelan actividad osteoclástica incrementada en ambos problemas, pero la actividad osteoblástica incrementada generalmente sólo es un hallazgo de hiperparatiroidismo primario. (3,6,8)

Dentro de los estudios realizados para detectar la mejor terapéutica se ha destacado la utilidad de las medidas generales incluyendo hidratación, diuréticos de asa y laxantes, todos con el objeto de mejorar la excreción renal de calcio y disminuir la absorción a nivel intestinal. Las medidas específicas reportadas son el uso de esteroides, calcitonina, bifosfatos y nitrato de galio. (4,12-15)

La hipercalcemia es uno de los síndromes paraneoplásicos que amenazan la vida y su tratamiento médico es urgente ya que la hipercalcemia puede progresar muy rápidamente. La administración intravenosa de cantidades suficientes de solución salina isotónica algunas veces con el uso de agentes diuréticos de asa y el primero y fundamental paso en el manejo de la hipercalcemia de la malignidad. Como agentes terapéuticos hormonales, la calcitonina y/o los glucocorticoides son los candidatos usuales. La calcitonina

ejerce un efecto de disminución del calcio a través de su efecto inhibitorio directo sobre la reabsorción ósea osteoclástica y a través de evitar la reabsorción de calcio a partir del túbulo renal. Entre los agentes anticalcémicos disponibles, la calcitonina ha sido el de más rápido inicio de acción; los efectos hipocalcémicos aparecen dentro de pocas horas después de la administración. Pero el uso continuado disminuye su efecto lo cual es llamado el "fenómeno de escape". La dosis usual de calcitonina es de 80 a 160 U /día. (4,12-15)

Los glucocorticoides solos, algunas veces tienen efectos de disminución del calcio en la hipercalcemia maligna, aún en el caso de cáncer sólido tales como cáncer pulmonar, a través de mecanismos aún no claros. Se sabe que los glucocorticoides prolongan el efecto de disminución del calcio de la calcitonina. Por lo tanto, la combinación de calcitonina y glucocorticoides son el tratamiento hormonal más efectivo para la hipercalcemia maligna. (12-15)

Muy efectivos y seguros son los agentes hipocalcémicos para la hipercalcemia maligna, los compuestos bifosfanato, recientemente desarrollados. Estos agentes interactúan químicamente con la hidroxiapatita sobre la superficie ósea y disminuyen la función osteoclástica y la actividad. El pamidronato es uno de los bifosfanatos de nueva generación que muestra efectos claros de hipocalcemia para la hipocalcemia maligna secundaria a varios tipos de malignidad, usándose a una dosis de 30 a 60 mg. sin observarse efectos adversos. (12,13,16-19)

Los bifosfonatos son un grupo de compuestos que comparten un efecto inhibitorio sobre la resorción de hueso. Están estructuralmente caracterizados por una parte central de átomos de P-C-P, a los cuales se atan diferentes cadenas químicas que determinan la potencia de cada uno de los componentes individuales en el grupo. Aunque algunos bifosfonatos son efectivos por vía oral, la administración por vía intravenosa se prefiere en la hipercalcemia asociada a cáncer, debido a su pobre absorción intestinal. Se han sintetizado muchos bifosfonatos, y muchos están en investigación actualmente, para el tratamiento de la hipercalcemia asociada a cáncer. Actualmente, se encuentran disponibles, en general, tres bifosfonatos para el uso clínico: el etidronato, el clodronato y el pamidronato. (7)

### **Pamidronato**

El pamidronato es un inhibidor de la resorción ósea más potente que el etidronato y el clodronato, probablemente debido a su mayor efecto en la formación de osteoclastos, reclutamiento y acceso a la superficie ósea. En la práctica clínica, estas acciones parecen conferir una mayor eficacia y una mayor duración de la acción que con el clodronato o el etidronato. En un estudio aleatorizado, el pamidronato dado en una sola infusión de 30 mg, tuvo una mayor disminución del calcio en forma significativa, al sexto día, que las dosis estándar de etidronato o una sola infusión de clodronato y una duración significativamente mayor en la acción (29 días, comparado con 10 y 12 días, respectivamente, para

el etidronato y el clodronato). Muchos regímenes de dosis han sido usados clínicamente, variando de una sola infusión de 5-90 mg, hasta infusiones diarias repetidas de 15-30 mg. Análisis de los estudios citados, combinados con otras datos publicados, indican que una sola infusión de 30-45 mg es capaz de restaurar la normocalcemia en 70 a 90% de los pacientes, aunque puede requerirse dosis más altas (60-90 mg) en hipocalcemia severa o en hipocalcemia resistente a drogas. Aunque los fabricantes frecuentemente recomiendan que la dosis de pamidronato debe ser calculada de acuerdo a la severidad de la hipercalcemia, existe muy poca evidencia de que esto tenga mejores resultados que el dar una sola dosis. Se ha recomendado dosis de 60 mg inicialmente y una segunda dosis de 60 mg en el sexto día si la respuesta es inadecuada. Debido a la larga duración de la acción del pamidronato, una infusión sola puede ser repetida cada día paciente cada 2 a 3 semanas, para mantener la normocalcemia. La respuesta del pamidronato esta relacionada a los mecanismos de hipercalcemia en que la respuesta esta escasamente debilitada en pacientes con hipercalcemia mediada (PTHrP) humoralmente. (7,12,16,17,20,21)

El pamidronato administrado intravenosamente es bien tolerado, aunque puede ocurrir pirexia transitoria en arriba del 40% de los pacientes después de la infusión inicial; esto es usualmente asintomático y parece ser debido a la estimulación en la liberación de la interleucina 1. Puede ocurrir hipocalcemia, pero esto es raro, probablemente debido a mecanismos homeostáticos (incremento en la secreción de hormona paratiroidea), lo cual hace que los

niveles de calcio regresen a lo normal. El pamidronato es efectivo administrado en forma oral en el tratamiento primario de cáncer asociado a hipercalcemia. La intolerancia gastrointestinal ha limitado, hasta ahora, el uso oral del pamidronato en la hipercalcemia asociada al cáncer, pero los estudios con nuevas fórmulas están en proceso actualmente. (7,12,16,17,19-21)

### **Calcitonina**

La calcitonina es un medicamento valioso en el manejo inicial de los pacientes con hipocalcemia severa. Tiene un rápido efecto de disminución, evidente dentro de las primeras dos horas después de la administración, debido a acciones inhibitorias sobre la actividad osteoclástica y la reabsorción tubular renal del calcio. La calcitonina de salmón es la que se usa en forma general en el tratamiento de la hipercalcemia debido a ser más potente que las formas porcina o humana. Tradicionalmente se da por vía subcutánea o por inyección intramuscular, pero los supositorios también son efectivos. La vía de administración nasal, recientemente popular en el tratamiento de la osteoporosis, aún ha mostrado resultados discordantes. No ha habido buenos estudios que examinen la dosis-respuesta de los efectos de la calcitonina en la hipercalcemia asociada a cáncer. La experiencia clínica, sugiere, sin embargo, que la respuesta es categórica con una dosis diaria total por arriba de las 100 UI. La hipercalcemia y la reabsorción ósea pueden permanecer suprimidas 2-3 días con la calcitonina, pero ambas tienden a salir de control posteriormente debido a una desregulación

de los receptores de la calcitonina en los osteoclastos. Tales elevaciones pueden ser parcialmente prevenidas por la administración de co-administración de corticoides, pero en el largo plazo (6-9 días). (7,12,14,15)

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es estudio descriptivo de tipo observacional, prospectivo, transversal, no comparativo).

Se incluyeron pacientes de 17 a 90 años de edad, de sexo masculino o femenino que tuvieran el diagnóstico histopatológico de neoplasia no hematológica, determinado los valores de calcio sérico y considerando cifras de normocalcemia a los valores de entre 8.5 y 10.5 mg/dl, hipercalcemia a cifras  $\geq$  10.6 mg/dl.

**Métodos:** Se captaron a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y de no inclusión, en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, y en el servicio de Neumología del Hospital General, ambos del Centro Médico La Raza del IMSS. Se midieron los niveles séricos de calcio para hacer el diagnóstico de hipercalcemia, en la Unidad Metabólica del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.

**Análisis estadístico:** Se realizó estadística descriptiva de los datos obtenidos, y se hicieron comparaciones, por medio de prueba *t*, para comparar las medias de calcio sérico entre sexo masculino y femenino, entre tiempo de evolución < 6 meses y  $\geq$  6 meses; entre tiempo de evolución del cáncer < 6 meses y  $\geq$  de 6 meses; y entre los niveles de calcio encontrados en las cánceres pulmonares y los cánceres de otros sitios.

## RESULTADOS

Se captaron un total de 29 pacientes sospecha clínica de neoplasia no hematológica, de los cuales 25 se confirmó el diagnóstico de neoplasia no hematológica mediante histopatología (Tabla 1), se encontraron 19 pacientes con cáncer pulmonar (76%) (13 adenocarcinoma, 1 broncogénico, 1 sarcomatoide, 1 carcinoide atípico, 1 células escamosas, y 2 epidermoide), 2 pacientes con cáncer de tubo digestivo (8%) (1 adenocarcinoma de estómago, 1 cáncer de páncreas), 2 pacientes con cáncer de próstata (8%), y 2 pacientes con cáncer de sistema nervioso (8%) (1 tumor de vaina nerviosa, y 1 schwannoma. Se encontraron 9 (36%) mujeres y 16 (64%) hombres. La edad media fue de 59.4 años (rango de 17 a 84 años), y el tiempo de evolución medio fue de 5.5 meses (rango de 1 a 24 meses).

En ningún paciente se encontró hipercalcemia en la determinación inicial, con una media de 8.77 mg/dl (rango de 7.3 a 10 mg/dl), con una desviación estándar de 0.717, encontrándose una distribución normal. Siete pacientes (28%) presentaron hipocalcemia, dieciocho pacientes (72%) presentaron cifras de calcio normal, y ningún paciente (0%) cumplió con los criterios de hipercalcemia, por lo que se presenta solamente la descripción de los datos.

La distribución de los pacientes por intervalos en los niveles de calcio sérico fue mayor en el rango de 8.9 a 9.0 mg/dl con 8 pacientes, 5 paciente en el

rango de 9.1 a 9.5 mg/dl, 4 pacientes en cada uno de los rangos de 8.1 a 8.5 y el de 9.6 a 10 mg/dl.

En la comparación en relación al sexo se encontró un valor de calcio sérico más bajo en las mujeres (n=9, media de 8.688, SD = 0.865), que en los hombres (n=16, media de 8.818, SD = 0.619), siendo esta diferencia significativa con una  $p < 0.01$ .

En relación al tiempo de evolución se encontraron niveles más altos en el grupo de pacientes con cáncer con una evolución  $< 6$  meses (n=15, media de 8.813, SD=0.668), que en los pacientes con más de 6 meses de evolución (n=10, media de 8.71, SD=0.783), encontrándose una diferencia significativa a través de distribución  $t$ , con una  $p < 0.05$ .

Con respecto a la localización del cáncer, se encontraron niveles más bajos de calcio sérico en los pacientes con cáncer pulmonar (n=19, media de 8.736, SD=0.746), que en los pacientes con otra localización del cáncer (n=6, media de 8.883, SD = 0.587, con una diferencia significativa,  $p < 0.01$

En la comparación de grupos de edad, se encontraron niveles más altos en el grupo de pacientes menores de 60 años (n=11, media de 9.09, SD = 0.561), comparado con el de  $\geq$  de 60 años (n=14, media de 8.52, SD = 0.718), siendo esta diferencia muy significativa,  $p < 0.0001$ .

Se gratificaron correlaciones entre calcio sérico y edad, calcio sérico y tiempo de evolución, y no se encontró correlación entre ellos.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio en el que se obtuvo una muestra de 25 pacientes con diagnóstico de cáncer no hematológico, no encontramos hipercalcemia como se reporta en otros estudios, sobre todo de población sajona. Los niveles de calcio de nuestros pacientes tienen un rango de 7.3 a 10.4 mg/dl, comparado con la literatura con reportes de 12 a 18.2 mg/dl.

Al relacionar el calcio sérico con el tipo de cáncer, se observa en la literatura que el cáncer de pulmón y el de mama como los que presenta hipercalcemia con mayor frecuencia, con rangos de 27 a 36% y de 22 a 25% respectivamente. En nuestro estudio el tipo de cáncer más frecuente es el pulmonar (76%), y la variedad más frecuente es el adenocarcinoma, punto de especial interés, debido a que en la mayor parte de la bibliografía no se reporta estirpe histológica, existen pocos artículos que refieren ser el cáncer pulmonar de la estirpe de células escamosas el que con mayor frecuencia se asocia a hipercalcemia. Dato relevante que quizá en gran porcentaje explica la diferencia de los resultados obtenidos en donde sólo observamos normocalcemia e incluso hipocalcemia.

Tratando de encontrar algunos otros factores de asociación, se hicieron comparaciones entre pacientes del sexo femenino y pacientes del sexo masculino, tiempo de evolución, grupo menor de seis meses y grupo igual o mayor de seis meses, edad de los pacientes en grupo de menores de 60 años y

grupo de mayores de 60 años; se compararon además los diferentes tipos de neoplasias, un grupo de neoplasias pulmonares y no pulmonares, encontrando significancias mayores a su comparativo en los pacientes masculinos, en los menores de 60 años y los de tiempo de evolución menor a seis meses y lo de cáncer no pulmonar. Estas diferencias sin embargo, se encuentran dentro de los rangos de normalidad del calcio, por lo que no podemos considerarlos como factores explicativos de la normocalcemia encontrada en nuestros pacientes. En la literatura no existen reportes relacionados a cada uno de estos parámetros analizados, por lo que no podemos establecer punto de comparación.

En afán de explicar la normocalcemia, se realizó revisión de las terapéuticas administradas previamente a la toma de muestra para determinación del calcio y no se encontró asociación con uso de diurético, soluciones salinas, esteroides o laxantes, debido a que aún cuando estos hubieran sido utilizados, habían sido suspendidos con un rango mínimo de 72 horas antes de la toma de la muestra sanguínea.

## CONCLUSIONES

En nuestro trabajo, en el que la mayoría de los pacientes cursan con problema de adenocarcinoma de pulmón, las cifras de calcio sérico se encuentran en niveles normales y en ninguno, incluyendo las neoplasias no pulmonares, se determinó hipercalcemia. La inquietud que surge al respecto es qué factor o factores pueden estar condicionando un comportamiento de normocalcemia no habitual en los pacientes con neoplasias no hematológicas.

Interrogante extensa que nos motiva a extender la investigación, primero realizando determinaciones seriadas de calcio en pacientes con cáncer pulmonar de estirpe de células escamosas, en segundo lugar realizar determinaciones de calcio sérico en el otro grupo de mayor interés de hipercalcemias que es el cáncer de mama, grupos ambos en los cuales se habrá de incluir valoración del estado nutricional de los pacientes, determinaciones séricas de fosfato, calcio urinario, depuración de creatinina, pruebas de funcionamiento hepático y serie ósea metastásica, con el fin de valorar la posibilidad de un hipoparatiroidismo secundario, grado de metástasis óseas y funcionamiento renal y hepático, que por su presencia pudiera modificar el nivel de calcio sérico no ionizado y con ellos los resultados esperados al inicio de este protocolo de estudio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lee JK, Chuang MJ, LU CC, et al. Parathyroid hormone and parathyroid hormone related protein assays in the investigation of hypercalcemic patients in hospital in a Chinese population. *J Endocrinol Invest* 1997 Jul;20(7):404-409.
2. Chisholm MA, Mullory AL, Taylos AT. Acute management of cancer-related hypercalcemia. *Ann Pharmacother* 1996 May;30(5):507-513.
3. Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM, Simpson EL, Jacobs JW, Martin TJ. The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms. *N Eng J Med* 1984;310(26):1718-1725.
4. Silverman P, Distelhorst CW. Metabolic emergencies in clinical oncology. *Semin Oncol* 1989;16(6):504-515.
5. Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, Schechter GP, Salmon SE. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *N Eng J Med* 1974;291:1041-1046.6. Garrett IR. Bone destruction in cancer. *Semin Oncol* 1993;20(3, Suppl2):4-9.
7. Ralston SH. Pathogenesis and management of cancer associated hypercalcaemia. *Cancer Surveys*: 1994; 21:179-196.
8. Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A. Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *N Eng J Med* 1990;323(19):1324-1328.
9. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* 1986;319:516-518.
10. Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH, Hammonds RG, MOseley JM, Diefenbach-Jagger H, et al. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science* 1987; 237:893-895.
11. Horiuchi N, Caulfield MP, Fisher JE, Goldman ME, McKee RL, Reagan JE, et al. Similarity of synthetic peptide from human tumor to parathyroid hormone in vivo and in vitro. *Science* 1987; 238:1566-1568.
12. Heath DA. Treatment of hypercalcaemia of malignancy. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; 4(1):139-145.
13. Hughes S, Peel-White AL, Peterson CK. Paget's disease of bone-Current thinking and management. *J Manipulative Physiol Ther* 1992; 15:242-249.
14. Wisneski LA. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 1990 (Suppl)46:S26-S30.
15. Binstock ML, Mundy GR. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann Int Med* 1980;93:269-272.
16. Gucaip R, Theriault R, Gill I, Madajewicz S, Chapman R, Navari R, et al. Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med* 1994; 154:1935-1944.
17. Wimalawansa SJ. Significance of plasma PTH-rp in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. *Cancer* 1994; 73:2223-2230.

18. O'Rourke NP, McCloskey EV, Rosini S, Coleman RE, Kanis JA. Treatment of malignant hypercalcaemia with aminohexane bisphosphonate (neridronate). *Br J Cancer* 1994; 69:914-917.
19. Machado CE, Flombaum CD. Safety of pamidronate in patients with renal failure and hypercalcemia. *Clin Nephrology* 1996;45(3):175-179.
20. Hortobagay GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Eng J Med* 1996; 335(24):1785-1791.
21. Berenson JR. Pharmacokinetics of pamidronate disodium in patients with normal or impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1997; 37(4):285-290.
22. Gross LP, Watkins MP. *Foundations of Clinical Research. Applications to Practice.* Appleton & Lange. Norwalk, Connecticut. 1993, pp 148-150

::

## GRÁFICAS Y TABLAS

**Tabla 1. Tipos de cáncer pulmonar encontrados.**

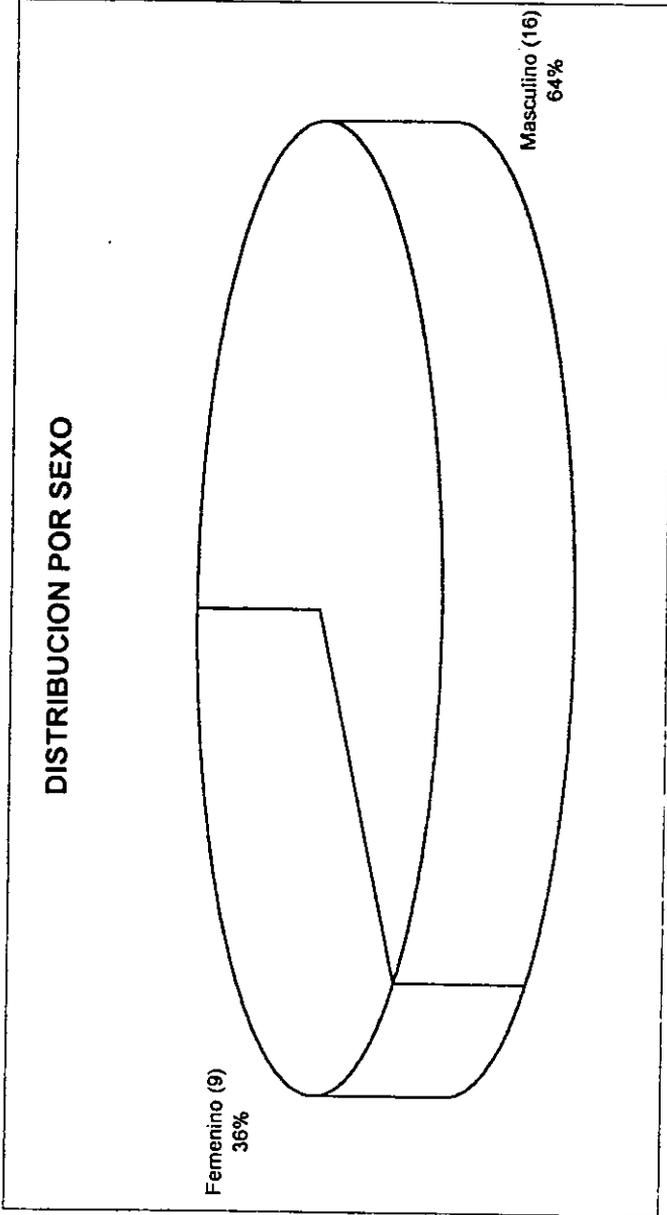
No. de Paciente	Diagnóstico
1	Tumor de vaina nerviosa maligno
2	Adenocarcinoma pulmonar poco diferenciado
3	Adenocarcinoma pulmonar poco diferenciado
4	Adenocarcinoma pulmonar
5	Cáncer broncogénico
6	Adenocarcinoma primario de estómago
7	Adenocarcinoma pulmonar
8	Adenocarcinoma pulmonar poco diferenciado
9	Cáncer epidermoide pulmonar bien diferenciado
10	Adenocarcinoma pulmonar poco diferenciado
11	Adenocarcinoma pulmonar moderadamente dif.
12	Adenocarcinoma pulmonar poco diferenciado
13	Adenocarcinoma pulmonar poco diferenciado
14	Adenocarcinoma pulmonar poco diferenciado
15	Cáncer pulmonar de células escamosas mod. dif.
16	Cáncer epidermoide pulmonar poco diferenciado
17	Adenocarcinoma pulmonar bien diferenciado
18	Carcinoma sarcomatoide pulmonar
19	Adenocarcinoma pulmonar poco diferenciado
20	Adenocarcinoma pulmonar poco diferenciado
21	Tumor carcinoide atípico pulmonar
22	Cáncer de próstata
23	Cáncer de páncreas
24	Cáncer de próstata.
25	Schwanoma

Tabla 1: Tipos de cáncer pulmonar de los pacientes captados: cáncer pulmonar 76%, cáncer de tubo digestivo 8%, cáncer de próstata 8%, cáncer del sistema nervioso 8%.

**Tabla 2. DATOS OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CAPTADOS.**

No Paciente	Sexo	Edad	Evolución	Calcio
1	F	39	5	8.8
2	M	60	7	8.9
3	F	71	12	9.6
4	M	29	3	8.7
5	M	84	24	7.8
6	F	55	4	8.6
7	M	69	4	8.9
8	F	82	3	8.8
9	M	76	6	8.6
10	M	75	2	7.7
11	M	69	9	9.1
12	M	41	1	9.1
13	M	48	6	8.2
14	M	21	3	10.0
15	M	67	3	9.1
16	M	80	6	9.6
17	F	70	12	7.3
18	F	17	3	9.2
19	F	66	2	8.2
20	F	62	1	7.7
21	M	18	6	9.5
22	M	58	3	9.0
23	M	77	8	8.5
24	M	75	1	8.4
25	F	56	4	10.0

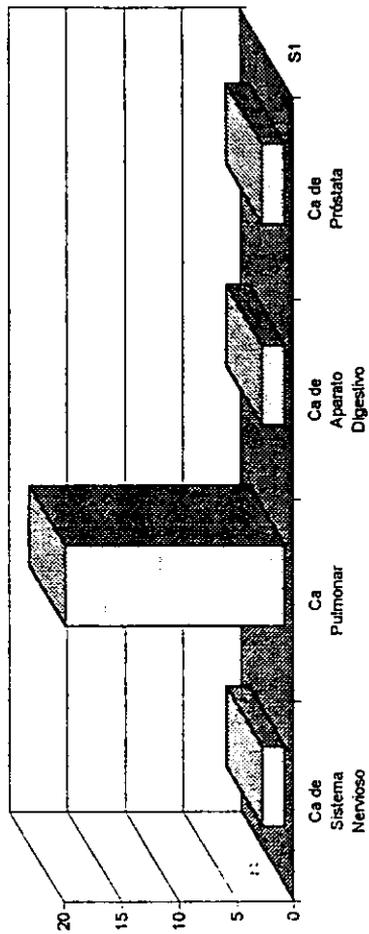
Tabla 2: Datos obtenidos en los pacientes con neoplasia no hematológica: sexo (M = masculino, F = femenino, edad (en años), tiempo de evolución (en meses) y niveles de calcio sérico (mg/dL)



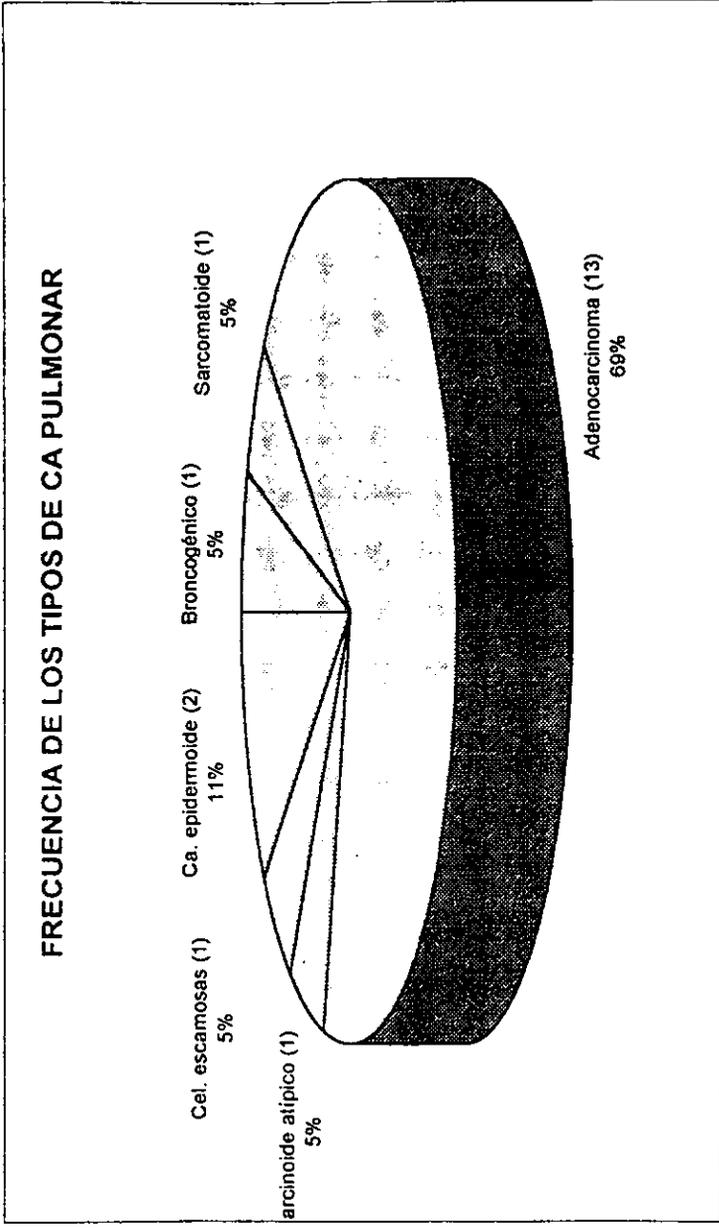
Grafica 1: Distribución de pacientes por sexo: femenino 9 (36%), masculino 16 (64%)

::

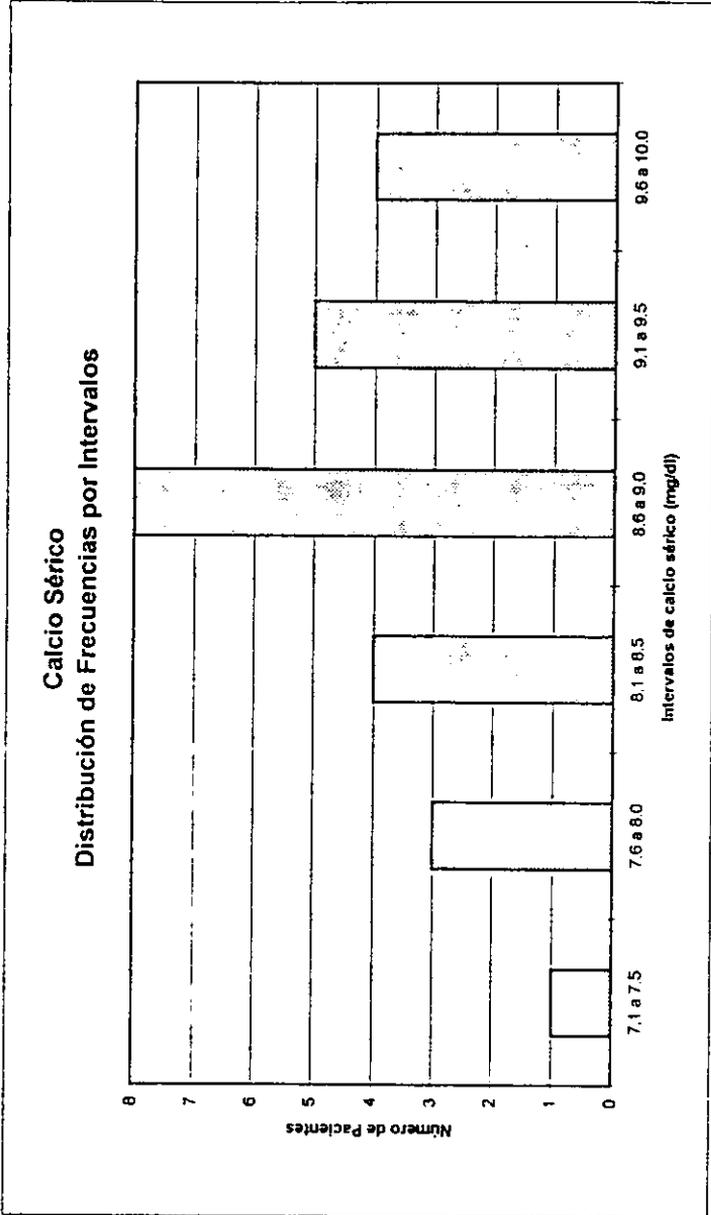
## FRECUENCIA DE TIPOS DE CANCER POR APARATOS Y SISTEMAS



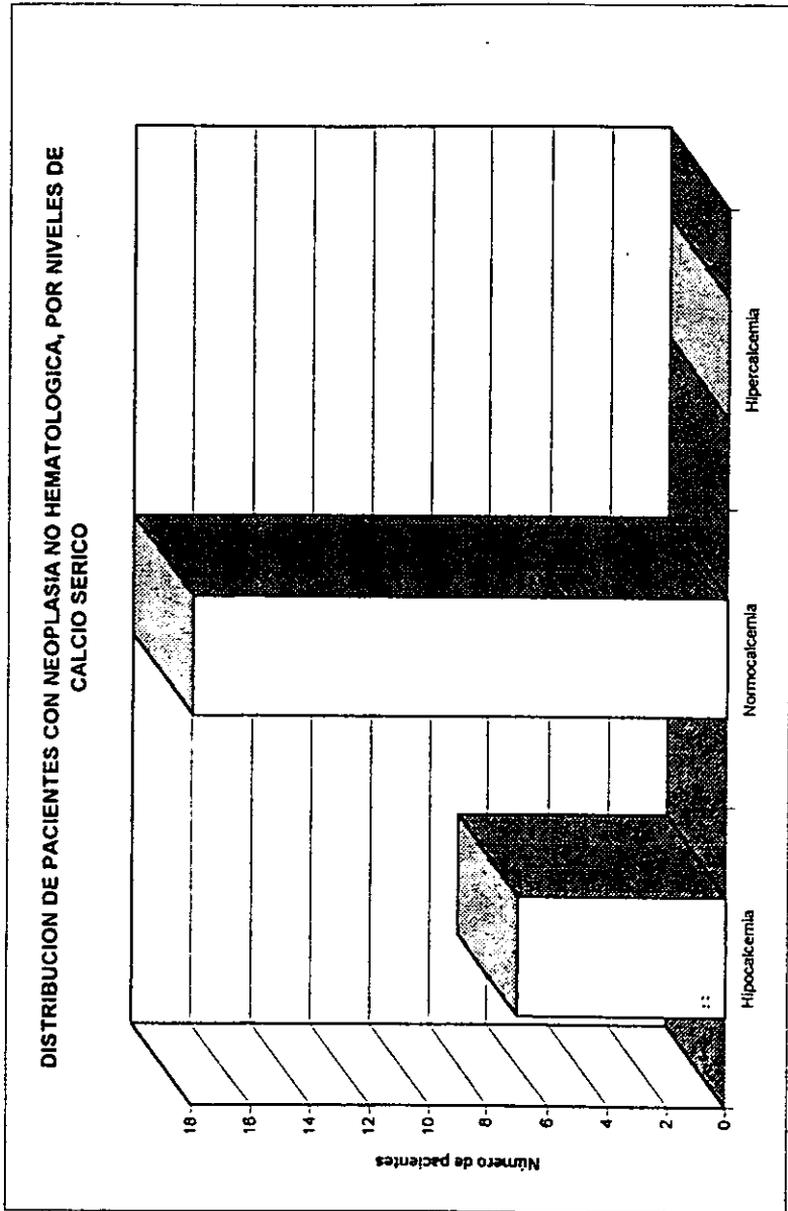
Gráfica 2: Frecuencia de tipos de cáncer: Cáncer pulmonar 19 (76%), Cáncer de aparato digestivo 2 (8%), Cáncer de próstata 2 (8%) y Cáncer de sistema nervioso 2 (8%).



Gráfica 3: Tipos de cáncer pulmonar encontrados. Broncogénico 1 (5%), Sarcomatoide 1 (5%), Adenocarcinoma 13 (69%), Carcinóide atípico 1 (5%), Células escamosas 1 (5%), Cáncer epidermoide 2 (11%).

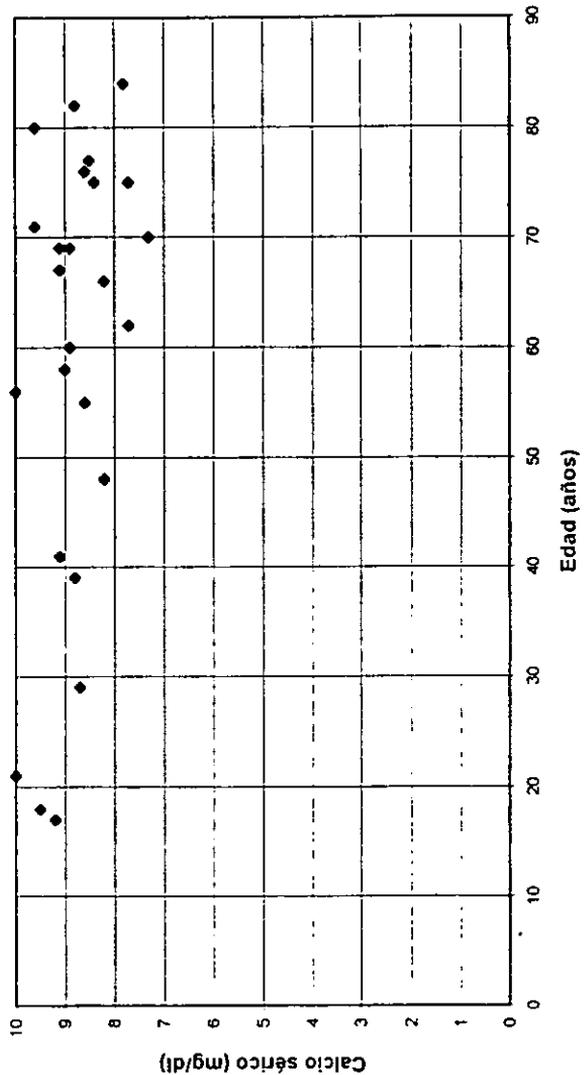


Gráfica 4: Distribución de frecuencias por intervalos del calcio sérico



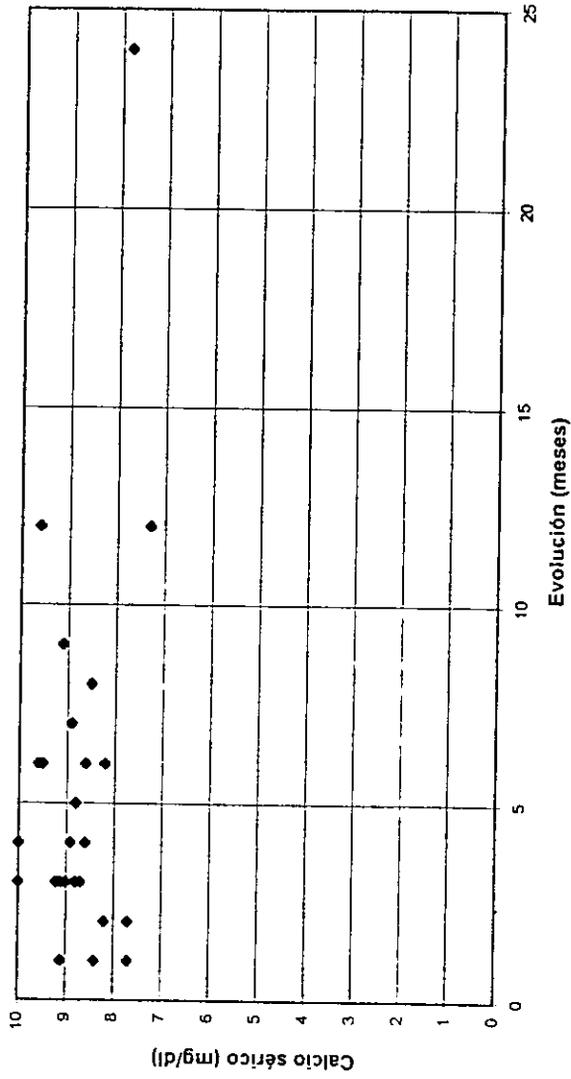
Gráfica 5: Distribución de pacientes en base al calcio sérico, hipocalcemia 7 (28%), normocalcemia 7 (28%), hipercalcemia 4 (16%).

# CORRELACION CALCIO-EDAD



Gráfica 6: Correlación calcio-edad. No existe correlación.

### CORRELACION CALCIO-TIEMPO DE EVOLUCION DEL CANCER



Gráfica 7: Correlación de calcio con el tiempo de evolución del cáncer: no existe correlación.