

HIPERCALCEMIA SINTOMÁTICA EN URGENCIAS: ESTUDIO DE 19 CASOS

F. Masanés, R. Córdoba, E. Pedrol, F. García, B. Mellado, A. Borrás,
J. Camp y A. Urbano-Márquez

Servicio de Medicina Interna General. Servicio de Urgencias. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Las hipercalcemias sintomáticas en urgencias requieren una rápida acción diagnóstica y terapéutica. Nuestro objetivo fue el actualizar los conocimientos clinicoepidemiológicos y validar un protocolo terapéutico utilizado en nuestra área de urgencias.

Para ello llevamos a cabo un estudio prospectivo entre los pacientes que consultaron a nuestro servicio de urgencias durante un período de 36 meses con el diagnóstico de hipercalcemia que producía sintomatología.

Durante dicho período se incluyeron 19 pacientes, 13 portadores de una neoplasia y 6 de un hiperparatiroidismo. Se presentan los datos obtenidos en el estudio, entre los cuales cabe destacar: la mayor incidencia de sintomatología metabólicorrenal, niveles más altos de calcemia y creatinina y la mayor incidencia de trastornos electrocardiográficos en los pacientes portadores de una hipercalcemia asociada a neoplasia. El protocolo terapéutico se ha mostrado, así mismo, eficaz y de fácil aplicación.

Introducción

Las hipercalcemias sintomáticas requieren de forma urgente una doble aproximación: etiológica y terapéutica. Por un lado, el paciente suele hallarse en una situación clínica inestable y grave, que incluye trastornos neurológicos, metabólicos, gastrointestinales y cardiovasculares, lo que obliga a un diagnóstico sindrómico rápido

basado en un alto índice de sospecha (sintomatología inespecífica) y a un tratamiento precoz y enérgico¹⁻³. Por otra parte, el diagnóstico de un estado hipercalcémico implica una serie de connotaciones pronósticas, ya que si bien entre la población ambulatoria su causa más frecuente es el hiperparatiroidismo primario (HP), entre los pacientes hospitalizados las hipercalcemias secundarias (HS) a neoplasias ocupan el primer lugar^{2,4}. De hecho, un 10-20% de los pacientes neoplásicos presentan en algún momento de su evolución un episodio hipercalcémico, cuya incidencia y circunstancias clínicas asociadas dependen del tipo de neoplasia responsable².

Por todo ello, se llevó a cabo un estudio de las hipercalcemias sintomáticas en un servicio de urgencias de medicina interna con los objetivos de actualizar los conocimientos clinicoepidemiológicos en nuestro medio y validar la eficacia de un protocolo terapéutico propuesto.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio de tipo prospectivo entre los pacientes que consultaron en el Servicio de Urgencias de Medicina Interna del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona desde abril de 1987 hasta abril de 1990. Los criterios de inclusión fueron: a) un calcio sérico total corregido mayor de 11 mg/dl, y b) sintomatología clínica atribuible a la hipercalcemia.

Se recogieron los datos clínicos y exploratorios en una hoja de recogida de datos elaborada previamente. A todos los pacientes se les practicó una radiografía de tórax (posteroanterior y lateral) y de cráneo (frente y perfil). Cuando el interrogatorio dirigido revelaba dolores óseos, se practicaba una radiografía de la zona referida. En cada paciente se determinó: hemograma y fórmula leucocitaria, glucemia, natremia, potasemia, calcemia y creatinina. Se realizó en todos los casos un electrocardiograma para el cálculo del intervalo QTc.

Para la confirmación de la hipercalcemia se utilizó un analizador Astra IV tipo Beckman mediante la técnica de cresoftaleína. Para la

Correspondencia: E. Pedrol.
Servicio Medicina Interna General.
Hospital Clínic i Provincial.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

determinación del calcio total corregido se utilizó la fórmula: calcio total corregido (mg/dl) = calcio sérico (mg/dl) + (4 - albúmina, g/dl) × 0,8; tras determinar mediante el proteinograma la cantidad de albúmina, una vez producido el ingreso hospitalario del paciente.

Inmediatamente después de confirmar la existencia de una hipercalcemia se puso en práctica un protocolo terapéutico secuencial que incluía:

1. Colocación de una vía central y sondaje vesical, para iniciar la siguiente pauta terapéutica:

a) hidratación intravenosa: suero fisiológico 4.000-7.000 ml/24 h (se adecuaba en el caso de existencia previa de insuficiencia cardíaca), y cloruro potásico (10 mEq en cada 500 ml de suero fisiológico, que se modificaban según las determinaciones seriadas de potasio sérico obtenidas cada 6 h), y b) tratamiento diurético: furosemida (20 mg/2 h/i.v.) con el fin de alcanzar una diuresis superior a 200 ml/h.

Si a las 12 h de iniciada la pauta terapéutica citada la calcemia no descendía en 1 mg o más, y/o no se obtenía una mejoría clínica evidente, se pasaba al siguiente algoritmo del protocolo:

2. Corticoterapia: prednisona (1 mg/kg/día) repartida en tres dosis por vía intravenosa.

Si pasadas 36 h del ingreso no aparecía mejoría clínica se pasaba al siguiente algoritmo:

3. Hormonoterapia: calcitonina (4 U/kg/12 h) por vía subcutánea.

Si tras 48 h no había remisión del cuadro se añadía:

4. Mitramicina (25 µg/kg) por vía intravenosa en 50 ml de suero glucosilado al 5 % en infusión lenta (2-3 h).

Finalmente, si pese a la aplicación secuencial del protocolo expuesto no se obtenía una mejoría significativa, se sometía al paciente a:

5. Plasmaféresis.

Como observaciones debe señalarse que cuando existía insuficiencia renal se planteaba la práctica de hemodiálisis.

Por último se clasificó a los pacientes en dos grupos según fuera la etiología de la hipercalcemia neoplásica o no.

Valoración estadística

De las principales variables cuantitativas se han obtenido la media aritmética más menos el error estándar de la media, sus límites y cuando una variable era compuesta, el tanto por ciento que correspondía a cada parte de ésta.

Se realizó un estudio de normalidad de las variables problema (Kolmogorof). Para la comparación de las variables paramétricas se aplicaron los test de la t de Student y el test exacto de Fisher, y para la comparación de variables no paramétricas los test de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis, según el modelo estadístico SPSS.

Resultados

Epidemiológicos

La tabla 1 recoge los datos de mayor interés. Se incluyeron 19 pacientes: 13 eran portadores de una neoplasia (7 conocidas previamente) y 6 de un HP (3 conocidos previamente). En 5 casos la estirpe de la neoplasia era hematológica (3 mielomas múltiples, un síndrome linfoproliferativo crónico tipo T y un sarcoma inmunoblástico) y en el resto epitelial (tres carcinomas escamosos de pulmón, dos carcinomas escamosos de laringe, un carcinoma de urotelio, un adenocarcinoma mamario y un carcinoma de origen desconocido). La etiología de los pacientes con HP fue en 4 casos un adenoma de paratiroides y en dos un adenocarcinoma. La edad media de los pacientes con HS a una neoplasia fue de $58,92 \pm 10,95$ años (límites: 49-84 años) y de $65,83 \pm 16,24$ años (límites: 38-84 años) en las asociadas a HP, diferencia sin significación estadística. La hipercalcemia tumoral se observó en 10 varones y 3 mujeres, y en los casos de HP se vieron afectados 3 varones y 3 mujeres, respectivamente, lo que tampoco representó una diferencia estadísticamente significativa.

Clínicos

Los datos clínicos más relevantes se expresan en la tabla 2. La sintomatología más frecuente entre los pacientes con HS fue la derivada de la existencia de trastornos metabólicos renales (11 casos), seguida de la sintomatología digestiva y ósea (7 casos, respectivamente), de las alteraciones neurológicas (6 casos) y de los síntomas cardiovasculares (2 casos). En los pacientes con HP la sintomatología más frecuente se debió a las alteraciones digestivas y a las algias óseas (4 casos, respectivamente), seguidos por los trastornos metabólicos renales y neurológicos (2 casos, respectivamente). En este grupo no se constataron alteraciones cardiovasculares.

TABLA 1. Características epidemiológicas de 19 pacientes con hipercalcemia sintomática en urgencias

Variable analizada	HS a neoplasia (n = 3)	HP (n = 6)
Edad	$58,92 \pm 10,95$ años	$65,83 \pm 16,24$ años
Sexo		
Varones	10 (76,92)	3 (50)
Mujeres	3 (23,08)	3 (50)
Etiología	Neoplasias hematológicas: 5 (38,46) Neoplasias pulmonares: 3 (23,07) Otras neoplasias: 5 (38,46)	Adenoma: 4 (66,6) Carcinoma: 2 (33,3)

Las cifras entre paréntesis expresan porcentajes. HS: hipercalcemias secundarias. HP: hiperparatiroidismo primario. NS: neoplasias.

TABLA 2. Características clínicas de 19 pacientes con hipercalcemia sintomática en urgencias

Sintomatología clínica	HS a neoplasia (n = 13)	H (n = 6)
Renal	11 (84,61)	2 (33,33)
Digestiva	7 (53,84)	4 (66,66)
Ósea	7 (53,84)	4 (66,66)
Neurológica	6 (46,15)	2 (33,33)
Cardiovascular	2 (15,38)	0 (0)

Las cifras entre paréntesis expresan porcentajes. HS: hipercalcemias secundarias. HP: hiperparatiroidismo primario.

Al comparar estadísticamente ambos grupos, se observó que los pacientes portadores de HS a neoplasia presentaban con mayor frecuencia trastornos metabólicos que los pacientes con HP ($p < 0,04$). En el resto de variables clínicas examinadas, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Pruebas complementarias

Los resultados de las pruebas complementarias se esquematizan en la tabla 3. El calcio plasmático medio corregido fue de $16,36 \pm 2,58$ mg/dl (límites: 12,9-23,4 mg/dl) en los casos de hipercalcemia tumoral y de $13,53 \pm 1,39$ mg/dl (límites: 11,4-15,3 mg/dl) en los casos de HP, diferencia con significado estadístico ($p < 0,01$).

La presencia de insuficiencia renal (definida como una creatinina mayor a 2 mg/dl) se produjo en 9 de los casos de hipercalcemia tumoral (creatinina media: $2,10 \pm 1,06$ mg/dl; límites: 0,8-3,7 mg/dl) y en 2 casos de HP (creatinina media: $1,20 \pm 0,30$ mg/dl; límites: 0,7-2,1 mg/dl). Al comparar ambos grupos resultó que los pacientes con HS a neoplasia presentaban de forma significativa una creatinina más elevada y con mayor frecuencia insuficiencia renal que los pacientes con HP ($p < 0,05$ y $0,04$, respectivamente).

Se observaron alteraciones electrocardiográficas en 10 casos de hipercalcemia tumoral: nueve tenían el intervalo QTc acortado (definido como el período comprendido desde el inicio del QRS al final de la onda T) y uno, extrasistolia aislada ventricular. Dos pacientes con HP también presentaron alteraciones en el ECG: un caso el QTc acortado y en otro extrasistolias supraventriculares. Los pacientes con HS a neoplasia presentaron de forma estadísticamente significativa mayor frecuencia de alteraciones electrocardiográficas, en especial un QTc acortado, que los pacientes con HP ($p < 0,04$).

En 9 pacientes con HS a neoplasia se observaron alteraciones radiológicas óseas (ocho imágenes osteolíticas y una osteoblástica): cinco en la radiología de tórax, dos en la radiología de cráneo y cuatro en la radiología de otras localizaciones (dos de estos pacientes que eran portadores de un mieloma múltiple presentaban complementariamente una radiología de cráneo patológica). Además, la radiología de tórax permitió diagnosticar a los 3 pacientes portadores de una neoplasia pulmonar y en dos, de neoplasia diseminada con metástasis pulmonares. En 2 casos de HP se constataron lesiones óseas osteolíticas en la radiología ósea de extremidades, que se realizó por algias a dicho nivel. No hubo diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos.

En 9 pacientes con HS a neoplasia se observaron alteraciones radiológicas óseas (ocho imágenes osteolíticas y una osteoblástica): cinco en la radiología de tórax, dos en la radiología de cráneo y cuatro en la radiología de otras localizaciones (dos de estos pacientes que eran portadores de un mieloma múltiple presentaban complementariamente una radiología de cráneo patológica). Además, la radiología de tórax permitió diagnosticar a los 3 pacientes portadores de una neoplasia pulmonar y en dos, de neoplasia diseminada con metástasis pulmonares. En 2 casos de HP se constataron lesiones óseas osteolíticas en la radiología ósea de extremidades, que se realizó por algias a dicho nivel. No hubo diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos.

Terapéuticos

La tabla 4 refleja los resultados obtenidos con el protocolo terapéutico secuencial propuesto.

En el grupo de HS a neoplasia, 3 pacientes respondieron a la hidratación asociada a tratamiento diurético y corticoides. En otros 9 casos se requirió asociar calcitonina. Un caso precisó añadir al tratamiento mitramicina y,

TABLA 3. Resultados de las exploraciones complementarias practicadas en 19 pacientes con hipercalcemia sintomática en urgencias

Exploración complementaria	HS a neoplasia (n = 3)	HP (n = 6)
Calcemia media (mg/dl)	$16,36 \pm 2,58$	$13,53 \pm 1,39$
Creatinina (> 2 mg/dl)	9 (69,23)	2 (33,33)
Electrocardiograma		
QTc corto	9 (69,23)	1 (16,66)
Otras	1 (7,69)	1 (16,66)
Alteraciones radiológicas		
Radiografía de tórax	5	0
Radiografía de cráneo	2	0
Otras radiografías	4	2

Las cifras entre paréntesis expresan porcentajes. HS: hipercalcemias secundarias. HP: hiperparatiroidismo primario.

TABLA 4. Resultados obtenidos con el protocolo terapéutico secuencial propuesto en 19 pacientes con hipercalcemia sintomática en urgencias

Tratamiento	HS a neoplasia (n = 3)	HP (n = 6)
Hidratación + furosemida	13	6 (2)
Prednisona	13 (3)	4 (1)
Calcitonina	10 (9)	3 (3)
Mitramicina	1	0
Plasmaféresis	1 (fallecido)	0

Las cifras entre paréntesis expresan el número de respuestas.
HS: hipercalcemias secundarias. HP: hiperparatiroidismo primario.

por último, este mismo paciente necesitó de la práctica de plasmaféresis. Tres pacientes de este grupo fallecieron, aunque sólo en uno la causa fue directamente atribuible a la hipercalcemia (los otros dos pacientes fallecieron por la extensión de su neoplasia). En el grupo de HP, 2 pacientes respondieron al tratamiento con hidratación y diuréticos. En un paciente se necesitó asociar corticoides y en los otros tres se debió añadir calcitonina. Se produjeron dos fallecimientos sin relación directa con la hipercalcemia (los dos pacientes afectados de carcinoma de paratiroides fallecieron a causa de la extensión local de su enfermedad). Aunque existía una tendencia estadística a que los pacientes con hipercalcemia secundaria a HP presentaran con mayor frecuencia una respuesta terapéutica en los primeros algoritmos del protocolo que los pacientes con hipercalcemia secundaria a neoplasia, ésta no llegó a alcanzar significación estadística.

Discusión

La hipercalcemia constituye un trastorno metabólico grave, que comporta un importante riesgo vital⁵. Su diagnóstico no siempre es fácil, dado que la clínica derivada de la misma es a menudo abigarrada y requiere de un alto índice de sospecha clínica para su consecución, de manera que permita instaurar un tratamiento lo más precoz posible con el fin de mejorar el pronóstico^{2, 4}.

Aproximadamente, un 70-80 % de las hipercalcemias se asocian a neoplasias o son debidas a un HP¹. El mecanismo de producción de las mismas varía según sea su origen: en las HS a neoplasias se puede producir un incremento de la calcemia por la disolución y liberación del calcio óseo en las metástasis óseas o por la secreción de sustancias que actúan sobre el metabolismo óseo o bien de forma secundaria a diversos tratamientos (especialmente hormonales) que se aplican en dichas circunstancias⁶⁻¹⁰. Las neoplasias que se asocian con más frecuencia a hipercalcemia son las de mama (30-40 % de

éstas), pulmón (12,5-35 %), neoplasias de cabeza y cuello (3-25 %), carcinoma renal (3-17 %), mieloma múltiple (20-40 %) y linfomas (0,3-4 %)¹¹. En la presente serie más del 68 % de los pacientes fueron diagnosticados finalmente de una neoplasia, en especial pulmonar y hematológica (la mayoría mieloma múltiple), siendo atribuible la falta de otros tipos frecuentes de neoplasia productoras de hipercalcemia al medio en que se desarrolló el estudio (servicio de urgencias de medicina interna). En los casos de HP la hipercalcemia responde a un incremento de la PTH sérica, que en un 80-85 % obedece a la existencia de un adenoma único de paratiroides, en un 15 % a una hiperplasia difusa y en un 1-3 % a un carcinoma de dicha glándula¹². En la serie que presentamos existe un porcentaje mayor de carcinomas de paratiroides (33,3 %) probablemente debido a que sólo se incluyeron en el protocolo los pacientes con clínica atribuible a la hipercalcemia. Otras causas menos frecuentes de hipercalcemia no se vieron recogidas en nuestra serie, puesto que habitualmente no pasan de ser hallazgos casuales de laboratorio sin clínica directamente atribuible^{1, 4}. En nuestra serie se constató que las HS a neoplasia presentaban calcemias séricas más elevadas que los pacientes con hipercalcemia secundaria a HP, dato compatible con lo reflejado previamente en la literatura⁴.

La sintomatología clínica de la hipercalcemia varía en severidad dependiendo de la velocidad de instauración, del nivel sérico alcanzado, del tiempo de duración, de la edad y estado previo del paciente y de la etiología de aquélla². Según se produzcan estas variables se afectarán en mayor o menor medida distintos órganos, así los pacientes pueden presentar: trastornos neurológicos (46,15 % de las HS a neoplasia y 20 % de los HP de la serie), digestivos (53,84 % y 40 %), metabólico-renales (84,61-20 %), cardiovasculares (15,38-0 %) y óseos (53,84-40 %). La serie que se presenta muestra que los pacientes portadores de una neoplasia presentan con mayor frecuencia: sintomatología metabólicorrenal, insuficiencia renal y alteraciones electrocardiográficas que los pacientes con HP, lo que probablemente se relaciona tanto con las calcemias más elevadas que presentan los pacientes con HS a neoplasias, como se ha comprobado en esta serie, como con la velocidad de instauración más rápida en estos pacientes².

El protocolo terapéutico aplicado se fundamenta en lograr una expansión plasmática junto con forzar la diuresis en un primer paso, para añadir de forma secuencial si no se producían resultados corticoides, calcitonina y mitramicina, sustancias todas ellas que disminuyen la absorción digestiva de calcio y/o facilitan la fijación ósea de éste¹³. En sólo un paciente se requirió la práctica de

medidas especiales como la plasmaféresis, lo que valida este protocolo terapéutico de fácil aplicación ya desde el servicio de urgencias.

Bibliografía

1. Zawada ET. Diagnosis: Causes of hypercalcemia. *Hosp Med* 1981; 17:94-102.
2. Bajorunas DR. Clinical manifestations of cancer related hypercalcemia. *Sem Onc* 1990; 17: 16-25.
3. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Cambell J, Boyle IT. Cancer associated hypercalcemia morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990; 112(7): 449-504.
4. Mundy GR, Ibbotson KT, D'Souza SM et al. The hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1984; 310:1.718-1.727.
5. Silverman P, Distelhorst CW. Metabolic emergencies in clinical oncology. *Sem Onc* 1989; 15:504-515.
6. Mundy GR. Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia. *Sem Onc* 1990; 17:10-15.
7. Vigneron AM, Orsel P. Le peptide hypercalcémiant d'origine tumorale. *Presse Med* 1990; 19:891-893.
8. Strewler GJ, Nissenson RA. Peptide mediators of hypercalcemia in malignancy. *Ann Rev Med* 1990; 41:35-44.
9. Burtis WJ, Brady TJ, Orloff JJ et al. Immuno-chemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with hormonal hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322:1.106-1.112.
10. Ng KV, Martin TJ. Humoral hypercalcemia of malignancy. *Clin Biochem* 1990; 23:11-16.
11. Muggia FM. Overview of cancer-related hypercalcemia epidemiology and etiology. *Sem Onc* 1990; 17:3-9.
12. Mallele LE, Bilezikian JP, Heath DA, Auerbach DJ. Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53:1.271-1.274.
13. Rith PS. Treatment of cancer related hypercalcemia. *Sem Onc* 1990; 17(2):26-33.