

II. HIPERCALCEMIA Y TUMORES MALIGNOS

Dra. Susana Ethel Cubillo, Docente de la Cátedra Clínica Médica III. Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina. Médica Concurrente Servicio Clínica Médica II, Hospital Central, Mendoza, Argentina.

Dr. Miguel Pedro Angela, Profesor Adjunto de Cátedra Médica III. Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina. Jefe de Servicio Clínica Médica II, Hospital Central, Mendoza, Argentina.

RESUMEN

El propósito de los autores es destacar la importancia práctica de los hallazgos clínicos y humorales para el correcto estudio y tratamiento de pacientes con hipercalcemia y cáncer.

SUMMARY

The purpose of the authors is to emphasize the practical importance of the clinical and humoral findings for a correct evaluation and treatment of situations with hypercalcemia and cancer.

El mantenimiento de una calcemia normal es de crítica importancia para muchos procesos orgánicos como el metabolismo óseo, la contractilidad cardíaca, la actividad neuromuscular, la coagulación de la sangre y la secreción de hormonas.^(2, 10)

Existen dos fracciones del calcio en suero: el unido a proteínas (principalmente a la albúmina) y la fracción ionizada (la más importante desde el punto de vista fisiológico). Como el nivel sanguíneo del calcio fisiológicamente activo no puede determinarse directamente, se mide como rutina en el laboratorio el calcio sérico total, cuyo valor normal es de 8,4 a 10,4 mg/100 ml.

El cálculo de la calcemia es más exacto si se conoce el nivel de la proteína plasmática, ya que por cada gramo de proteína normal se fijan aproximadamente 0,75 mg de calcio. Por lo tanto, para evitar equívocos, es importante que el médico solicite siempre la determinación de las proteínas plasmáticas en adición a la del calcio sérico.⁽³⁾ Para corregir las cifras se utiliza la fórmula siguiente:

$$\text{Calcemia teórica} = (\text{PT} \times 0,75) + 5,25 = +0,75$$

donde PT es la protidemia total del enfermo en estudio, 0,75 la cantidad de calcio que fija cada gramo de proteína, 5,25 el valor de la calcemia cuando la proteinemia es igual a cero y $\pm 0,75$ el error estándar. Se considera que existe hipercalcemia cuando la cifra de calcio sérico es igual o superior a 10,5 mg/100 ml.

La llegada incrementada de calcio al líquido extracelular, especialmente proveniente del hueso o del intestino, es una alteración común de múltiples enfermedades diferentes, siendo las más importantes las consignadas en el cuadro I.

CUADRO I
Causas de hipercalcemia

1. Hiperparatiroidismo primario.
2. Enfermedades malignas.
3. Inmovilización después de un trauma.
4. Intoxicación por vitamina D.
5. Enfermedades granulomatosas pulmonares.
6. Síndrome lácteo-alcalino.
7. Enfermedad de Paget.
8. Hipertiroidismo.
9. Insuficiencia suprarrenal aguda.
10. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

El hiperparatiroidismo primario y las enfermedades malignas son responsables de 70 a 80 % de las hipercalcemias que se ven en la clínica.^(8, 10, 11, 14)

Prácticamente cualquier tumor maligno puede ser la causa de este trastorno metabólico, pero el mieloma y los carcinomas de pulmón y de mama, con metástasis óseas o sin ellas, son causas particularmente frecuentes. La hipercalcemia empeora las condiciones clínicas de estos enfermos y dificulta su control. La progresión de la enfermedad maligna, el reposo prolongado en cama, las enfermedades intercurrentes o la administración de terapéutica antitumoral pueden provocar un aumento brusco de la calcemia en menos de 24 horas, originando episodios agudos conocidos como "crisis hipercalcémica", cuyo mal manejo puede conducir a la muerte.^(7, 9)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia, más que una alteración bioquímica, debe ser considerada como un síndrome clínico cuyas manifestaciones dependen en parte del nivel del calcio sérico y en parte de la enfermedad causal y también de la presencia de trastornos asociados como deshidratación, alcalosis o hipopotasemia.^(2, 3, 7)

Los efectos clínicos de la hipercalcemia pueden ser muy variables: desde el paciente asintomático descubierto a través de un análisis de rutina hasta el paciente en estado de coma a consecuencia de una crisis hipercalcémica.⁽¹⁰⁾

Cuando la hipercalcemia se detecta en un individuo asintomático la determinación del calcio sérico debe ser repetida por lo menos 3 veces, para descartar un error de laboratorio o una alteración de las proteínas plasmáticas.^(3, 12, 14)

Con una calcemia superior a 12 mg/100 ml es común que el paciente presente síntomas gastrointestinales (boca seca, anorexia, náuseas, vómitos, constipación pertinaz, dolores abdominales vagos), renales (poliuria, polidipsia), neurológicos (lasitud, debilidad muscular proximal, hiporreflexia, letargia) y psiquiátricos (astenia, apatía, depresión o ansiedad).

La crisis hipercalcémica se caracteriza por una marcada elevación de la calcemia (superior a 14 mg/100 ml), epigastralgia, vómitos incoercibles, deshi-

dratación, oliguria, debilidad extrema, obnubilación profunda y coma. La hipercalcemia severa, especialmente si es aguda, se acompaña habitualmente de hipertensión arterial, arritmias ventriculares importantes y pancreatitis. Cuando la calcemia excede de 15 mg/100 ml el paciente está en peligro de muerte repentina.⁽⁷⁾

MECANISMO DE PRODUCCION DE LA HIPERCALCEMIA EN TUMORES MALIGNOS

La hipercalcemia es la alteración metabólica paraneoplásica más frecuente.^(8, 11, 20) Se han propuesto varios mecanismos para explicar su desarrollo de acuerdo con el tipo de neoplasia implicada y la existencia o no de metástasis que ocasionan destrucción ósea (cuadro II). Pasamos a comentarlos:

CUADRO II

Mecanismos de la hipercalcemia tumoral

1. **Neoplasias con metástasis óseas** (mieloma, hipernefoma, carcinoma de mama, pulmón, páncreas, tiroides, próstata, ovario).
Mecanismo: metástasis osteolíticas.
2. **Neoplasias sin metástasis óseas** (hipernefoma, carcinomas de pulmón, ovario, endometrio, vejiga, hígado, páncreas, colon, esófago, melanoma maligno).
Mecanismo: secreción de PTH, prostaglandinas, factor activador de los osteoclastos, osteoporosis, hiperparatiroidismo primario coincidente.
3. **Cánceres hematológicos** (mieloma múltiple, linfoma, reticulosarcoma, leucemia aguda o crónica).
Mecanismo: factor activador de los osteoclastos, osteoporosis.
4. **Administración de estrógeno** (en cáncer de mama con metástasis óseas extensas).

1. Hipercalcemia en neoplasias con metástasis óseas

La extensa invasión metastásica de los huesos (lesiones osteolíticas) es característica de algunos tumores sólidos, siendo los más importantes el mieloma múltiple y los carcinomas de mama, pulmón, riñón y páncreas que, por otro lado, son las causas más frecuentes de hipercalcemia tumoral.^(9, 10) En segundo lugar se sitúan las neoplasias del tiroides, próstata y ovario.

La lesión metastásica reconocida puede ser muy pequeña en algunos pacientes y masiva en otros pero, en todos los casos, las metástasis osteolíticas aceleran la reabsorción esquelética de calcio y su pasaje al líquido extracelular.^(2, 5, 7, 10) Se admite que la disolución de 1 gramo de hueso libera 100 mg de calcio a la sangre.⁽⁹⁾ En estas condiciones, el paso del calcio al torrente sanguíneo se produce a una velocidad que excede la capacidad reguladora del sistema homeostático mediado por la actividad de la hormona paratiroides y de 1.25-dehidroxicolecalciferol en los huesos, los riñones y el intestino.

Por regla general, estas neoplasias ya suelen estar bastante avanzadas en su evolución y se descubren fácilmente por un examen cuidadoso, por lo que el diagnóstico no plantea dificultades. Las metástasis

óseas se pueden detectar por un estudio que incluye radiografías del esqueleto o técnicas de centelleo y, a veces, punción de médula ósea y biopsia de hueso.^(7, 9)

2. Hipercalcemia en neoplasias sin metástasis óseas

Un pequeño número de enfermos con hipercalcemia vinculada a un tumor maligno no presenta evidencias clínicas ni histológicas de compromiso óseo metastásico, denominándose el cuadro "seudohiperparatiroidismo" o "síndrome hipercalcémico humoral del cáncer". Las neoplasias más frecuentemente involucradas en este caso son el carcinoma de pulmón y el hipernefoma, aunque hay que considerar también otros tumores, como el melanoma maligno y los carcinomas de ovario, endometrio, vejiga, hígado, páncreas, colon y esófago.^(7, 9, 10) Estas neoplasias suelen pasar inadvertidas a menos que en el paciente hipercalcémico se las busque deliberadamente, lo que plantea un difícil problema diagnóstico.⁽¹⁾

Se ha postulado, aunque todavía no se han hallado pruebas concluyentes, que la hipercalcemia que aparece en el paciente con un "tumor silencioso" se desarrolla a través de la producción por parte de la neoplasia de un mediador humoral capaz de estimular la reabsorción osteoclástica del hueso.^(11, 14)

En algunos pacientes con tumores no paratiroides e hipercalcemia se ha demostrado que el mediador humoral es un polipéptido del tipo de la parathormona (secreción ectópica de PTH) aunque no necesariamente idéntico a la hormona elaborada por las glándulas paratiroides, sean éstas normales, adenomatosas o hiperplásticas. Este mediador humoral se fijaría en el receptor de la PTH y manifestaría una actividad parecida a la de la parathormona. Casi siempre el hiperparatiroidismo ectópico obedece a un carcinoma broncogénico (especialmente de células de avena) o a un hipernefoma^(6, 15) y remite habitualmente con el tratamiento del tumor primario por cirugía o anti-neoplásicos.⁽⁷⁾

Otro mecanismo humoral que se ha propuesto para explicar la hipercalcemia sin metástasis óseas, ha sido la producción de prostaglandinas por la neoplasia.

Se sabe que las prostaglandinas de la serie E (PGE) son potentes estimuladores de la reabsorción ósea.^(1, 4, 13, 14) Varios estudios han informado del aumento plasmático de PGE2 ó de incrementos urinarios de PGE-M, el principal metabolito de las mismas. Los efectos de la PGE2 en el hueso son similares a las de la PTH: aumento de las enzimas lisosomales y aumento de los osteoclastos.^(9, 11) Además, en pacientes con cáncer de pulmón, de riñón o de páncreas que presentaban un síndrome hipercalcémico y excreción aumentada de PGE-M, se obtuvo mejoría del cuadro clínico con la administración de indometacina,^(1, 4) fármaco que inhibe la prostaglandina-sintetasa necesaria para la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico.

En base a la evidencia disponible hoy, se piensa que la hipercalcemia que acompaña a algunas neoplasias sin metástasis óseas sería el resultado de la producción de PGE2 por las células tumorales metastasiadas en el esqueleto, las cuales son todavía

muy pequeñas para ser detectadas por los métodos disponibles.⁽⁴⁾

Por último, en un caso de carcinoma de pulmón e hipercalcemia se ha encontrado, en el extracto del tumor y en el suero del paciente, un lípido análogo al colecalciferol (vitamina D₃) con acción inmovilizadora del calcio óseo⁽¹⁰⁾ y Silva y col.⁽¹⁸⁾ demostraron en 2 enfermos con carcinoma de células de avelana un aumento de calcitonina plasmática.

3. Hipercalcemia en cánceres hematológicos

La leucemia es causa ocasional de hipercalcemia asintomática, especialmente en adolescentes.⁽²⁾

En la hipercalcemia del mieloma⁽²⁾ y de algunas neoplasias linfoides^(8, 19) el mediador humoral involucrado es el denominado "factor activador de los osteoclastos" (FAO). Esta sustancia es un polipéptido conocido que favorece la reabsorción ósea en las zonas contiguas a las células neoplásicas y ha sido identificado en cultivos de células de mieloma y de la serie linfóide.^(11, 11) La producción de FAO estaría regulada por prostaglandinas de los monocitos.⁽¹⁰⁾

Otro mecanismo que interviene para elevar el nivel del calcio sérico es la osteoporosis. La hipercalcemia puede resultar tanto de la inmovilización prolongada del paciente debilitado y emaciado confinado al lecho, como de la infiltración de la médula ósea por la neoplasia. Está demostrado que la presencia de células en el espacio medular —como sucede en el mieloma y las leucemias— puede conducir a una pronunciada osteoporosis difusa al estar frenada la actividad osteoblástica normal.⁽¹¹⁾

4. Hipercalcemia y administración de estrógenos

La intoxicación cálcica es una seria complicación de la terapéutica con estrógenos en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas extensas. Se presume que obedece a la brusca estimulación del crecimiento de las metástasis con la correspondiente rápida destrucción del hueso e inundación de calcio al torrente sanguíneo. En estas circunstancias la calcemia puede alcanzar valores muy altos en pocas horas y ocasionar un rápido empeoramiento del estado de la paciente, convulsiones, coma y muerte súbita.⁽⁷⁾

Es importante no confundir esta complicación —que puede remitir con una adecuada terapéutica— con metástasis cerebrales o hepáticas o con los efectos terminales de un cáncer diseminado.

CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS

El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia requiere la consideración sistemática de diversos posibles trastornos. El clínico debe decidir cuándo la calcemia está elevada por cada una de las causas mencionadas en el cuadro I, cada una de las cuales requiere un tratamiento marcadamente diferente.^(3, 14) Sin embargo, en la práctica, la discusión queda entre el hiperparatiroidismo primario y la enfermedad maligna, los dos síndromes hipercalcémicos más frecuentes.

El hiperparatiroidismo primario puede ser definido como una hipercalcemia para la que se han incluido las demás causas posibles.⁽³⁾ Su cuadro metabólico

puro se caracteriza por hipercalcemia, hipofosforemia, fosfatasa alcalina normal o elevada y, a veces, acidosis hipoclorémica. Tal combinación de elementos es casi patognomónica de hiperparatiroidismo primario, ya que excepcionalmente puede observarse en pacientes con enfermedad maligna.

El diagnóstico de pseudohiperparatiroidismo comprende la verificación de hipercalcemia y del tumor maligno. Hay que tener en cuenta la posibilidad de que la hipercalcemia no guarde ninguna relación con un tumor maligno demostrable, sin olvidar que la elevación del calcio sérico sin metástasis esqueléticas no justifica la conclusión de que la hipercalcemia obedece a metástasis óseas ocultas, ya que en diversos procesos malignos hay una mayor incidencia de hiperparatiroidismo.^(2, 14)

También igualmente importante es recordar que, cuando no hay señales de un proceso maligno después de una búsqueda minuciosa, merece pensarse en ello frente a cualquier síndrome hipercalcémico que se acompañe de un rápido desmejoramiento del estado general y pérdida progresiva de peso, especialmente si falta el antecedente de litiasis renal.^(7, 15)

El aumento de la fosfatasa alcalina (en ausencia de osteítis), la reducción de las proteínas plasmáticas (albúmina inferior a 3 g/l), una alcalosis moderada en vez de acidosis, la eritrosedimentación acelerada (mayor de 30 mm en 1 hora) y una anemia (hemoglobina inferior a 12 mg/100 ml) asociados con una calcemia mayor de 13 mg/100 ml y un cloro plasmático inferior a 102 mEq/l (en ausencia de vómitos o de administración de diuréticos) es una combinación bioquímica que se encuentra con más frecuencia en la enfermedad maligna que en el hiperparatiroidismo primario.^(7, 9, 15, 16) Ver cuadro III.

CUADRO III

Alteraciones bioquímicas que hacen sospechar hipercalcemia de origen tumoral

1. Calcemia superior a 13 mg/100 ml.
2. Albuminemia inferior a 3 g/l.
3. Eritrosedimentación superior a 30 mm/hora.
4. Hemoglobina inferior a 12 g %.
5. Fosfatasa alcalina elevada.
6. Cloro plasmático inferior a 102 mEq/l.
7. Alcalosis moderada.

TRATAMIENTO

La sobrevida en pacientes con hipercalcemia tumoral es muy baja, entre 3 meses y 1 año.⁽¹⁶⁾ En consecuencia, el tratamiento de la hipercalcemia puede brindar un beneficio sintomático en aquellos pacientes que tienen alguna posibilidad terapéutica de su enfermedad de base y/o cierta expectativa de vida.^(5, 16, 17)

El tratamiento ideal de la hipercalcemia de origen neoplásico consiste en la eliminación del tumor primario por cirugía, radioterapia o fármacos anti-neoplásicos. Con estas medidas terapéuticas se ha logrado la normalización de la calcemia en pacientes con hipernefroma, epitelomas bronquiales, carcinomas de vejiga, cáncer de mama y tumor con secreción ectópica de péptidos con actividad de PTH. En estas

condiciones la recidiva de la hipercalcemia sugiere recidivas del tumor.⁽⁷⁾

Cuando la eliminación del tejido neoplásico resulta imposible, la decisión de tratar o no un síndrome hipercalcémico se tomará teniendo presente el impacto total de la enfermedad maligna en el paciente.

Esta complicación no implica necesariamente un pronóstico reservado, ya que muchos enfermos sobreviven meses o años con su tumor primario luego de haber superado un episodio hipercalcémico.

Cuando se considera deseable el tratamiento de la hipercalcemia hay que prestar atención ante todo a las medidas generales.

Se deben evitar los medicamentos que tienden a aumentar la calcemia (vitamina D, vitamina A, tiacidas, antiácidos absorbibles y estrógenos). Restringir el calcio de la dieta tiene escaso valor, ya que la mayor parte del calcio sérico proviene del hueso.⁽⁶⁾ Hasta donde sea posible hay que mantener al paciente con un ejercicio moderado porque la inmovilización acelera el proceso de reabsorción de calcio del esqueleto. Debe asegurarse un ingreso adecuado de sal y de agua, pues la deshidratación aumenta la hipercalcemia comprometiendo la función renal.

Estas medidas generales por sí solas pueden ser útiles durante unos días o semanas para grados ligeros de hipercalcemia. Si no se obtiene respuesta y, especialmente, cuando la calcemia es mayor de 12 mg/100 ml, se debe establecer un tratamiento más enérgico.

Para el tratamiento de la hipercalcemia existen 4 enfoques básicos que pasamos a considerar:

1) Se está de acuerdo en que la medida terapéutica inicial más efectiva para tratar la crisis hipercalcémica es una adecuada hidratación con *solución fisiológica* (4 a 6 l/día) combinada con la administración de un potente natriurético como *furosemida* en dosis pequeñas y repetidas (20 a 40 mg I.V. cada 2 horas). Con ello aumenta la eliminación urinaria de calcio al disminuir su reabsorción por el túbulo renal.^(2, 7)

Una vez iniciada la terapéutica diurética —previa hidratación con 1 a 2 litros de solución fisiológica— se requiere una vigilancia estrecha con el posible desarrollo de hipopotasemia a hipomagnesemia.⁽¹⁰⁾

2) Los *corticoides* pueden constituir un tratamiento suplementario útil para la hipercalcemia asociada con mieloma, linfoma, leucemia o tumores no secretores de PTH con metástasis óseas.

El mecanismo de acción se basa en la combinación de una disminución de la absorción intestinal de calcio (actúan como antivitaminas D), una reducción del recambio óseo, una disminución de la reabsorción tubular renal y, probablemente, un efecto antitumoral.

Se recomiendan dosis de 1 mg/kg/día de prednisona ó 3 mg/kg/día de hidrocortisona. El efecto hipocalcemiante tarda varios días, por lo tanto, tienen un valor limitado cuando se necesita un tratamiento urgente.⁽⁷⁾

3) La *mitramicina*, antibiótico de actividad citotóxica que reduce el calcio sérico porque inhibe

la reabsorción ósea, es efectiva en la mayoría de las hipercalcemias paraneoplásicas.^(2, 5, 7, 16) Se administra en dosis de 25 microgramos por kilogramo de peso corporal en forma de bolo intravenoso único o en perfusión lenta, diluida en 500 cm³ de solución glucosada.

El descenso de la calcemia se inicia en 12 horas, pero el efecto del fármaco se prolonga hasta 4 a 7 días. Si no se obtiene respuesta favorable en el plazo de 3 días, se puede repetir la dosis. Para mantener la calcemia por debajo de 12 mg/100 ml se administra una dosis semanal o bisemanal. De todas maneras, debe usarse con mucha precaución porque entre sus efectos tóxicos se cuentan la trombocitopenia, la leucopenia y un síndrome hemorrágico mortal.⁽⁵⁾

4) Otras medidas terapéuticas incluyen los *bifosfonatos* y la *calcitonina*.^(5, 10, 16, 17)

Los bifosfonatos son compuestos con actividad antiosteolítica y antihipercalcemiante. Conforman un amplio grupo de fármacos de los cuales el amino-propileno-bifosfonato (APD) es el mejor tolerado y el más potente. Si no se precisa una respuesta rápida, el APD se puede administrar por vía oral en dosis de 500 a 600 mg/día. En algunos pacientes se observa falta de respuesta por una deficiente absorción intestinal. Por este motivo, se administra por infusión endovenosa en dosis de 25 a 50 mg/día, aunque su efecto es transitorio y es necesario repetir la dosis.

La calcitonina de salmón tiene un potente efecto hipocalcemiante y en muchos aspectos actúa como antagonista fisiológico de la PTH. Se administra en dosis de 5 a 10 U.I. por kilogramo de peso y por día en infusión intravenosa lenta diluida en 500 cm³ de solución fisiológica, o bien, por inyección intravenosa lenta de 100 U.I. en 4 dosis repartidas en el día. Entre sus efectos colaterales merecen mencionarse las náuseas y un enrojecimiento facial con sensación de calor, además de reacciones de hipersensibilidad.

La asociación de APD intravenoso y calcitonina logra descensos rápidos y sostenidos de la calcemia. La calcitonina produce en forma inmediata una rápida caída de la calcemia por su efecto antiosteolítico sobre el esqueleto y por su acción sobre el riñón, inhibiendo la reabsorción tubular de calcio provocando hipercalcuria. Mientras, el APD actúa a más largo plazo suprimiendo en forma exclusiva pero significativa la reabsorción ósea aumentada.

El *etilendiaminotetracetato* (EDTA) aumenta la excreción urinaria de calcio. Como forma complejos con el calcio en la sangre antes de su excreción, es efectivo para reducir inmediatamente la concentración de calcio plasmático. Pero su empleo se ha abandonado por su toxicidad renal.^(2, 7)

En algunas circunstancias podrá intentarse la *diálisis* con baños pobres en calcio, pero su efecto es pasajero.^(7, 9, 10)

Hasta el momento no se ha evaluado completamente la *indometacina* ya que, al inhibir la síntesis de prostaglandinas, podría resultar un fármaco útil para el tratamiento de la hipercalcemia con procesos malignos.^(1, 2, 4, 10)

BIBLIOGRAFIA

1. Abbasi, A.; Chemplavil, S.; Farah, S., y col.: "Hypercalcemia in active pulmonary tuberculosis". *Ann. Intern. Med.*, 90:324-328, 1979.
2. Agus, Z.: "Tratamiento de los trastornos del metabolismo del calcio". *Terapéutica clínica*. Ed. Panamericana, pp. 107-114, 1980.
3. Avioli, L.: "Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario". *Clin. Méd. N. Amer.*, 3:451-461, 1968.
4. Caro, S.; Besarab, A.; Flynn, J.: "Prostaglandin E and hypercalcemia in breast carcinoma: only a tumor marker?" *Amer. J. Med.*, 66:337-341, 1979.
5. Codevila, A.: "Síndrome hipercalcémico. Experiencias clínicas". *Rev. Arg. Endocr. Metab.*, 24:22-24, 1987.
6. Coombes, R.; Ward, M.; Greenberg, P., y col.: "Calcium metabolism in cancer". *Cancer*, 38:2111-2120, 1976.
7. Chopra, D.; Clerkin, E.: "Hipercalcemia y enfermedades malignas". *Med. Clin. N. Amer.*, 3:441-447, 1975.
8. Christenson, T.: "Hyperparathyroidism and radiation therapy". *Ann. Intern. Med.*, 89:216-217, 1978.
9. Duhart, S.: "Síndromes endocrinos paraneoplásicos". *Ars Curandi*, 4:362-372, 1978.
10. Farreras Valentí, P.; Rozman, C.: "Medicina Interna". Ed. Doyma, 11:1655-1658 y 1898-1899, 1988.
11. Giltman, J.; Schneider, G.; Ganes, R., y col.: "Hypercalcemic crisis associated with the hypereosinophilic syndrome". *Am. J. Med.*, 64:901-905, 1978.
12. Jaffe, L.; Mosher, D.: "Calcium binding by a myeloma protein". *Amer. J. Med.*, 67:343-346, 1979.
13. Mundy, G.; Ibbotson, K.; D'Souza, S., y col.: "The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanism". *N. Engl. J. Med.*, 310:1718-1727, 1984.
14. Neelon, F.: Editorial notes. *Ann. Intern. Med.*, 86:821-822, 1977.
15. Nottman, D.; Krauss, D.; Noses, A.: "Fulminating hypercalcemia and markedly increased neofrogens cyclic AMP in a patient with transitional cell carcinoma of the bladder". *Am. J. Med.*, 66:870-873, 1979.
16. Plantalech, L.: "Síndrome hipercalcémico. Experiencias clínicas". *Rev. Arg. Endocr. Metab.*, 24:19-21, 1987.
17. Pozzo, M.; Coopola, F.; Kroyer, H., y col.: "Síndrome hipercalcémico. Experiencias clínicas". *Rev. Arg. Endocr. Metab.*, 24:24-25, 1987.
18. Silva, P.; Becker, K.; Primack, A., y col.: "Ectopic secretion of calcitonin by oat cell carcinoma". *N. Engl. J. Med.*, 290:1122-1124, 1974.
19. Spiegel, A.; Greene, M.; Magrath, I., y col.: "Hypercalcemia with suppressed parathyroid hormone in Burkitt's lymphoma". *Am. J. Med.*, 64:691-695, 1978.
20. Waldenström, J.: "Cancer signals and the metabolic outlook in oncology". *Am. J. Med.*, 66:720-722, 1979.