



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

**Características de los pacientes hospitalizados
con hipercalcemia en España**

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Biomedicina,
Investigación Traslacional, y Nuevas Tecnologías en Salud

• AUTOR •

Guillermo Roperó Luis

• DIRECTORES •

Prof. Ricardo Gómez Huelgas
Dr. Alberto Ruiz Cantero

Octubre 2024





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Guillermo Roperó Luis

 <https://orcid.org/0000-0002-2661-3812>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por los sacrificios que han hecho para que haya podido llegar a conseguir este logro personal y académico.

A los Dres. Ricardo Gómez Huelgas y Alberto Ruiz Cantero, que además de supervisar esta tesis doctoral, han sido mis jefes y referentes en el ámbito laboral y académico en mis primeros años de carrera profesional.

A los Dres. Jaime Sanz Cánovas y Almudena López Sampalo, mis “residentes pequeños”, que contribuyeron al nacimiento de este proyecto, mientras nos formábamos como internistas en el Hospital Regional Universitario de Málaga.

A las Dras. Adela Bravo y Osmayda Ulloa, de la Unidad de Documentación y Archivo del Hospital Regional Universitario de Málaga, y al Dr. Carlos Moreno, de la Unidad de Admisión y Documentación Clínica del Hospital de la Serranía, por su colaboración para obtener el listado de pacientes a incluir en la base de datos del estudio de cohorte provincial.

Al Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad por proporcionar la base de datos para el estudio de cohorte nacional.

A la Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público de Andalucía, y a Alexandra Elbakyan, por contribuir con sus recursos a la bibliografía del proyecto.

A los desarrolladores de los diferentes *softwares* que han facilitado llevar a cabo este proyecto: [LibreOffice](#) (The Document Foundation), [Zotero](#) (Digital Scholar), [SPSS® Statistics](#) (IBM®), [GNU PSPP](#) (Free Software Foundation).

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Tanto el doctorando, como los directores y el tutor de la tesis, declaran no tener ningún conflicto ni interés derivado con terceros como consecuencia del desarrollo de este estudio. Esta tesis ha sido desarrollada sin fuentes externas de financiación y sustentada exclusivamente en la dedicación voluntaria de los investigadores.

Índice

AGRADECIMIENTOS.....	2
DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. El calcio como elemento químico.....	4
1.2. El calcio en el ser humano.....	4
1.3. Homeostasis del calcio.....	5
1.4. Etiología de la hipercalcemia.....	7
1.5. Epidemiología de la hipercalcemia.....	11
1.6. Manifestaciones clínicas de la hipercalcemia.....	11
1.7. Abordaje diagnóstico de la hipercalcemia.....	12
1.8. Tratamiento de la hipercalcemia.....	14
1.9. Pronóstico de la hipercalcemia.....	17
2. JUSTIFICACIÓN.....	18
3. OBJETIVOS.....	19
4. METODOLOGÍA.....	20
4.1. Revisión sistemática de la literatura.....	20
4.2. Estudio de la cohorte nacional.....	22
4.3. Estudio de la cohorte provincial de Málaga.....	25
4.4. Métodos estadísticos.....	28
4.5. Aspectos éticos.....	29
5. RESULTADOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.....	31
5.1. Selección de los estudios.....	31
5.2. Características de los estudios y resultados de la síntesis.....	32
6. RESULTADOS: COHORTE NACIONAL.....	35
6.1. Estudio general de la cohorte.....	35
6.2. Estudio de incidencia anual.....	42
6.3. Estudio del subgrupo de pacientes oncológicos.....	50
6.4. Estudio del subgrupo de pacientes con hiperparatiroidismo primario.....	52
7. RESULTADOS: COHORTE PROVINCIAL DE MÁLAGA.....	53
7.1. Estudio general de la cohorte.....	53
7.2. Estudio del subgrupo de pacientes oncológicos.....	68
8. DISCUSIÓN.....	78
8.1. Revisión sistemática de la literatura.....	78
8.2. Estudio de la cohorte nacional.....	78
8.3. Cohorte provincial de Málaga.....	83
9. CONCLUSIONES.....	91
10. TERMINOLOGÍA Y ABREVIATURAS.....	92
11. BIBLIOGRAFÍA.....	94
12. ANEXOS.....	102
12.1. Sintaxis de búsqueda para la revisión sistemática.....	102
12.2. Variables de la base de datos del estudio nacional CMBD-H.....	103
12.3. Publicaciones que avalan la tesis.....	107

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El calcio como elemento químico

El calcio (Ca) es el quinto elemento químico más abundante en la corteza terrestre, y el tercer metal después del hierro y el aluminio. Forma parte del grupo 2 de la tabla periódica (**metales alcalinotérreos**) junto con el berilio, el magnesio, el estroncio, el bario y el radio. Su número atómico es 20. Su peso atómico estándar es 40,078 Da. En su nivel energético más externo posee dos electrones que suelen perderse para formar un ion positivo (Ca^{2+})^[1].

Fue aislado por primera vez en el año 1808 por el químico británico **Sir Humphry Davy**, en sus estudios sobre electrólisis de sales fundidas, con los que fue pionero también en el aislamiento de otros elementos como el sodio, el potasio, el magnesio, el estroncio, el bario y el boro^[2]. Davy obtuvo el calcio a partir de la electrólisis de la cal viva (óxido de calcio, CaO). Sus compuestos más comunes, como el carbonato cálcico (CaCO_3), el yeso (sulfato de calcio hidratado, $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) y la cal son conocidos desde la antigüedad, utilizándose habitualmente como material para la construcción y la escultura.

El **carbonato cálcico** es el compuesto más común, y principal componente de muchas estructuras presentes en organismos vivos, tales como exoesqueletos de invertebrados (moluscos, corales), huesos, dientes, y cáscaras de huevos. Además forma parte fundamental de su medio interno, participando en múltiples reacciones enzimáticas, y en funciones tan importantes como la conducción del impulso nervioso y la contracción muscular.

1.2. El calcio en el ser humano

La principal fuente de calcio del organismo es la **dieta**. Es especialmente abundante en los productos lácteos, y está también presente en verduras, legumbres, cereales y frutas. Más del 99 % del calcio del organismo se encuentra depositado en los **huesos**, siendo uno de sus componentes principales. La parte mineral del hueso y los dientes está compuesta en su mayoría por **crisales de hidroxiapatita** [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$], que contienen calcio, fósforo y oxígeno en abundante cantidad. El hueso actúa como

reservorio para mantener constantes las concentraciones sanguíneas de calcio (**calcemia**), mediante la regulación hormonal de la actividad de osteoblastos (células encargadas de la síntesis de la matriz ósea) y osteoclastos (células encargadas de su resorción).

El calcio en **forma iónica** tiene un papel fundamental en diversas funciones fisiológicas, sobre todo relacionadas con la **señalización intracelular**, tales como la contracción y dilatación de los vasos sanguíneos, la transmisión de los impulsos nerviosos, la contracción muscular, la apoptosis, y la secreción de hormonas (p.e. insulina) y neurotransmisores (p.e. acetilcolina)^[3]. Las células excitables tienen en su membrana canales de calcio voltaje-dependientes que permiten aumentar la concentración intracelular de calcio muy rápidamente, iniciando la cascada de reacciones que resultan en la activación celular. El calcio también es necesario para la estabilidad de ciertas proteínas, desde enzimas (p.e. alfa-amilasa) a los factores de coagulación dependientes de la vitamina K.

1.3. Homeostasis del calcio

Las concentraciones de calcio en el líquido extracelular son **reguladas estrechamente** para mantener las funciones fisiológicas, con el rango de normalidad en plasma establecido generalmente (aunque con variaciones entre laboratorios) entre **8,8-10,2 mg/dl** (2,2-2,5 mmol/l). El calcio plasmático se encuentra en diferentes formas: el 50 % se encuentra en forma iónica (activa); el 40 % circula unido a la albúmina; y el 10 % restante en forma de complejos de citrato, sulfato o fosfato^[4]. La calcemia total medida por las pruebas de laboratorio incluye todas estas formas; habitualmente se correlaciona bien con la concentración iónica, salvo algunas excepciones (hipo o hiperalbuminemia, alteraciones del equilibrio ácido-base, enfermedad renal crónica)^[5].

La **hormona paratiroidea** (PTH) o paratirina, producida por las células principales de las glándulas paratiroides, y la forma activa de la vitamina D (1,25-dihidroxitamina D₃ o **calcitriol**), son las principales hormonas reguladoras de la homeostasis del calcio^[6]. Otras hormonas que intervienen en menor medida son la calcitonina, el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23) y su cofactor klotho, el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), y los estrógenos.

Del total de calcio ingerido (aproximadamente 1 g al día para un adulto), la absorción neta supone el 10-20 %; el calcio restante se pierde a través de las heces, por encontrarse en forma de sales no absorbibles o por las secreciones digestivas^[7]. El calcitriol es indispensable para la absorción del calcio (en forma de fosfato dicálcico, CaHPO_4) a nivel intestinal, ya que incrementa la expresión del receptor de potencial transitorio V6 (TRPV6) que aumenta la absorción a nivel apical (transcelular), y de la bomba de calcio de la membrana plasmática ATPasa 1b (PMCA1b) que aumenta la absorción por el flujo basolateral (paracelular)^[8].

Solo el calcio iónico se filtra en el glomérulo renal. En condiciones normales el 97-99 % del calcio filtrado es reabsorbido^[9], la mayor parte de forma pasiva en los segmentos tubulares proximales (85-90 %). El 10-15 % restante se reabsorbe de forma activa por mecanismos transcelulares en los segmentos distales del túbulo, y es donde se produce la parte más importante de la regulación fisiológica^[10].

Si las glándulas paratiroides detectan un descenso en la concentración plasmática de calcio iónico (**hipocalcemia**), a través del receptor sensible al calcio (CaSR), aumentan la producción y secreción de PTH. Por un lado, en el hueso la PTH moviliza los depósitos de calcio disponibles de forma inmediata, y estimula de forma directa la resorción ósea por parte de los osteoclastos, y también indirecta mediante sus efectos sobre la osteoprotegerina y el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL), aumentando la liberación de calcio y fósforo al plasma. Por otro lado, en el riñón reduce la excreción urinaria de calcio (hipocalciuria) aumentando su reabsorción en el túbulo distal, y aumenta la excreción de fósforo (hiperfosfaturia) bloqueando su reabsorción en el túbulo proximal^[11]. A su vez, favorece la transformación de vitamina D en calcitriol mediante la estimulación de la hormona 25(OH) D_3 -1 α -hidroxilasa presente en las células del túbulo distal^[12], así como en macrófagos activados y monocitos^[13]. El calcitriol actúa a varios niveles: en el hueso tiene efectos similares a la PTH sobre los osteoclastos, y además aumenta los niveles de pirofosfato que inhibe la mineralización^[14]; en el riñón aumenta la reabsorción de calcio en los segmentos distales; en el intestino aumenta la absorción de calcio como se detalló previamente. Todos estos mecanismos fisiológicos contribuyen a restaurar la calcemia a niveles normales; una vez alcanzados, los niveles de PTH disminuyen.

Por el contrario, si la glándula tiroides detecta un aumento en la concentración plasmática de calcio iónico (**hipercalcemia**), aumenta la producción y secreción de calcitonina por estimulación del CaSR presente en las células parafoliculares tiroideas, que estimula la excreción renal de calcio (hipercalciuria), e inhibe la secreción de PTH, la resorción ósea y la absorción intestinal de calcio. Las concentraciones elevadas de calcio también inhiben de forma directa la secreción de PTH a través del receptor CaSR de las células principales paratiroides.

1.4. Etiología de la hipercalcemia

La hipercalcemia se define como el **aumento anormal de la concentración sanguínea (sérica o plasmática) de calcio superior a 10,2 mg/dl (2,5 mmol/l)**. Es el reflejo analítico de una situación donde existe un desequilibrio entre la cantidad de calcio que entra al plasma, se excreta por la orina y se deposita en el hueso. Esto ocurre cuando aumenta la tasa de resorción ósea, aumenta la absorción de calcio a nivel intestinal, y/o se reduce la excreción urinaria.

1.4.1. Hiperparatiroidismo

El hiperparatiroidismo (HPT) es un exceso de secreción de PTH por las glándulas paratiroides. Según su etiología se clasifica en tres tipos.

La hipercalcemia por **hiperparatiroidismo primario (HPTP)** se debe a la activación de la resorción ósea y de la absorción intestinal de calcio, secundaria a la producción inadecuadamente elevada de PTH en las glándulas paratiroides. Los **adenomas solitarios** representan aproximadamente el 89 % de los casos, seguidos por la hiperplasia múltiple (6 %), los adenomas dobles (4 %) y los carcinomas paratiroides (1 %)^[15]. Los pacientes suelen presentar calcemia en límites superiores de la normalidad o ligeramente elevada (habitualmente inferior a 11 mg/dl).

Los pacientes con **hiperparatiroidismo secundario (HPTS)** asociado a enfermedad renal crónica avanzada habitualmente tienen hiperplasia de paratiroides como respuesta fisiológica a una calcemia baja o en límites inferiores de la normalidad^[16]. A medida que la enfermedad progresa algunos pacientes desarrollan hipercalcemia como consecuencia de la **enfermedad ósea adinámica** que impide el depósito de calcio en el hueso, así como por el uso de quelantes del fósforo que

contienen carbonato cálcico. Si la situación se mantiene durante un periodo de tiempo prolongado, la hiperplasia de paratiroides puede desembocar en una hiperproducción autónoma de PTH que puede causar hipercalcemia, denominándose **hiperparatiroidismo terciario (HPTT)**^[17].

1.4.2. Neoplasias

Cualquier tipo de neoplasia, tanto sólida como hematológica, puede producir hipercalcemia paraneoplásica (tumoral) por diferentes mecanismos.

La **secreción de PTHrP** es la causa más frecuente de hipercalcemia tumoral en pacientes con neoplasias sólidas no metastásicas (sobre todo escamosas y urogenitales) y algunas neoplasias hematológicas, y suele aparecer en estadios avanzados^[18]. Es una proteína con una estructura similar a la PTH, se une a los mismos receptores y tiene efectos biológicos similares sobre todo a nivel óseo y renal^[19]. Estos pacientes suelen tener niveles plasmáticos muy bajos o indetectables de PTH y niveles de calcitriol normales o bajos^[20]. La determinación de los niveles plasmáticos de PTHrP, aunque no es habitual, puede usarse como marcador de la actividad tumoral y puede predecir la respuesta al tratamiento con bifosfonatos^[21].

Las **metástasis osteolíticas** son la segunda causa más frecuente, habitual en neoplasias de mama y el mieloma múltiple^[22]. Se debe a la producción de citoquinas (factor de necrosis tumoral, interleuquinas, RANKL, etc.) que estimulan la maduración de los osteoclastos y la resorción ósea^[23]. Estos pacientes suelen tener niveles plasmáticos muy bajos o indetectables de PTH, y niveles de calcitriol y PTHrP bajos o en límite bajo de la normalidad.

La **hiperproducción de calcitriol** por linfocitos y macrófagos activados es la causa más frecuente en pacientes con linfoma de Hodgkin, y también de una proporción importante en pacientes con linfoma no Hodgkin^[24], siendo muy poco habitual en neoplasias sólidas. La **producción ectópica de PTH** es otra causa muy rara descrita en muy pocas ocasiones.

Se ha descrito una mayor incidencia de cáncer en pacientes con HPTT, y de HPTT en pacientes con cáncer^[25,26], por lo que la determinación concomitante de PTH y PTHrP puede ser relevante para aclarar el origen de la hipercalcemia^[27].

1.4.3. Aumento de la absorción de calcio

En general, una ingesta elevada de calcio por sí misma no conlleva hipercalcemia, excepto en situaciones donde la excreción urinaria de calcio está comprometida, ya que es compensada por la disminución en los niveles de PTH y calcitriol. En la enfermedad renal crónica avanzada puede aparecer en pacientes que toman carbonato o acetato cálcico como quelante intestinal del fósforo, junto con suplementos de vitamina D como tratamiento del HPTS.

El **síndrome de leche (o calcio) y alcalinos** es secundario a la ingesta excesiva de lácteos y/o medicamentos con alto contenido en carbonato cálcico, como los utilizados para tratar la osteoporosis y la acidez de estómago^[28]. La alcalosis metabólica y la insuficiencia renal secundarias favorecen el empeoramiento de la hipercalcemia por su efecto hipocalciúrico.

La **hipervitaminosis D** (concentraciones plasmáticas elevadas de 25-dihidroxitamina D₃ [calcidiol] o calcitriol) puede causar hipercalcemia por aumento de la absorción intestinal de calcio y de la resorción ósea. Aparece en pacientes con ingesta elevada de suplementos de vitamina D y sus derivados (entre 40 y 100 veces mayores que las requeridas), e incluso puede darse en pacientes en tratamiento con análogos de vitamina D de uso tópico como el calcipotriol. También puede aparecer en pacientes con enfermedades granulomatosas crónicas (como la sarcoidosis) y neoplasias hematológicas, donde hay un aumento de la producción endógena de calcitriol^[29].

1.4.4. Trastornos hereditarios

La **hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)** es una enfermedad autosómica dominante de alta penetrancia que suele diagnosticarse en la infancia de forma incidental. En la mayoría de los casos resulta de una mutación inactivadora del CaSR (locus 3q21.1) (HHF tipo 1)^[30], que implica una menor sensibilidad al calcio de las glándulas paratiroides. Otras formas menos frecuentes son resultantes de mutaciones inactivadoras de la proteína G alfa 11 ligada al CaSR (GNA11, locus 19p13.3) (HHF tipo 2)^[31], y de mutaciones sin sentido de la subunidad sigma 1 del complejo proteico relacionado con el adaptador 2 (AP2S1, locus 19q13.3) que reducen la sensibilidad al calcio de las células que expresan CaSR (HHF tipo 3)^[32]. En los

pacientes con HHF las concentraciones séricas de PTH son inadecuadamente normales o elevadas incluso en presencia de hipercalcemia, que habitualmente es leve. La clínica acompañante también suele ser leve o incluso inexistente, aunque está descrita una mayor susceptibilidad al desarrollo de pancreatitis^[33]. La excreción urinaria de calcio suele estar por debajo de los 200 mg/día, y también es habitual la presencia de hipermagnesemia.

El **hiperparatiroidismo neonatal grave** está causado por una mutación inactivadora del gen CaSR habitualmente homocigótica, siendo por tanto de herencia autosómica recesiva^[34]. Los niños presentan niveles de PTH muy elevados (hasta 10 veces el límite superior de la normalidad) e hipercalcemia grave (por encima de 15 mg/dl), junto con signos de raquitismo. Existe una forma más leve causada por mutaciones heterocigóticas heredadas o de novo.

1.4.5. Otras causas

Existen procesos menos frecuentes relacionados con hipercalcemia secundaria al aumento de la resorción ósea, como el hipertiroidismo^[35], la inmovilización prolongada^[36], la enfermedad de Paget, y el tratamiento con inhibidores de la aromatasa^[37]. La hipervitaminosis A^[38] y el tratamiento con derivados del ácido retinoico^[39,40] se han asociado con el desarrollo de hipercalcemia a través del bloqueo de los receptores de interleuquina 6 (IL-6), que provoca un aumento en los niveles plasmáticos de IL-6 estimulando la resorción ósea^[41].

Los pacientes en tratamiento crónico con litio pueden presentar hipercalcemia leve por elevación del umbral de respuesta de la PTH, o puede desenmascarar un HPTP subyacente. Los diuréticos tiazídicos reducen la calciuria pero raramente causan hipercalcemia por sí mismos, apareciendo más frecuentemente asociados a otras patologías^[42]. La intoxicación por teofilina también se ha asociado a hipercalcemia leve^[43].

El feocromocitoma se ha relacionado en raras ocasiones con la presencia de hipercalcemia, tanto por su asociación con el HPTP en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2, como por la producción de PTHrP de origen tumoral^[44]. En pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria puede aparecer hipercalcemia de origen multifactorial por la hipovolemia, el fracaso renal y el aumento de la resorción ósea.

Otras causas que se han relacionado con el desarrollo de hipercalcemia por mecanismos poco conocidos y con frecuencia desconocida son^[29]: rabdomiolisis, deficiencia de lactasa y sacarasa-isomaltasa, acidosis tubular renal, acromegalia, COVID-19, dietas cetogénicas, omeprazol, foscarnet, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, y síndrome de Williams.

1.5. Epidemiología de la hipercalcemia

Existen pocos datos acerca de la epidemiología de la hipercalcemia, y se desconoce su incidencia exacta en la población general. A lo largo del estudio intentaremos dar respuesta a esta pregunta.

1.6. Manifestaciones clínicas de la hipercalcemia

En general, los pacientes con hipercalcemia leve (entre 10,2-12 mg/dl) suelen presentarse asintomáticos, o con clínica leve inespecífica como estreñimiento, astenia y ánimo depresivo. Los pacientes con hipercalcemia moderada (entre 12-14 mg/dl) pueden presentar también clínica leve si la instauración es lenta, mientras que si es aguda la clínica es más florida, con poliuria, polidipsia, anorexia, náuseas, debilidad muscular y alteraciones neuropsiquiátricas. En pacientes con hipercalcemia grave (mayor de 14 mg/dl) aparece esta misma clínica pero con mayor intensidad.

Los pacientes con hipercalcemia pueden presentar gran variedad de síntomas y signos de la esfera neuropsiquiátrica, denominándose de forma genérica **encefalopatía hipercalcémica**: letargia, ansiedad, ánimo depresivo, psicosis y trastornos cognitivos. En casos graves pueden llegar al estupor y al coma.

La clínica gastrointestinal es habitual, siendo las manifestaciones más frecuentes el estreñimiento, la anorexia y las náuseas. Con menos frecuencia puede aparecer pancreatitis (por depósito de calcio en el conducto pancreático y la activación del tripsinógeno)^[45] y enfermedad ulcerosa péptica (por la estimulación de la secreción de gastrina)^[46].

A nivel renal la hipercalcemia puede causar múltiples trastornos, siendo las manifestaciones más frecuentes la poliuria, la nefrolitiasis y la insuficiencia renal. La hipercalcemia crónica reduce la sensibilidad de los receptores de acuoparina 2 a la

hormona antidiurética en el túbulo colector, y produce una nefritis tubulointersticial secundaria al depósito de calcio en la médula renal, resultando en una diabetes insípida nefrogénica. En pacientes con HPTP o sarcoidosis, la hipercalcemia crónica y el aumento en la síntesis de calcitriol pueden causar nefrolitiasis^[4]. También se ha asociado al desarrollo de acidosis tubular renal tipo 1 (distal)^[47]. Asimismo, la hipercalcemia puede producir a corto plazo insuficiencia renal aguda (IRA) prerrenal por vasoconstricción renal directa e hipovolemia, mientras que a largo plazo puede conducir a una nefrocalcinosis con degeneración y necrosis de las células tubulares, así como atrofia, fibrosis intersticial y calcificación del parénquima^[48].

En el aparato cardiovascular la hipercalcemia (sobre todo de instauración aguda) reduce el potencial de acción miocárdico, reflejándose en un acortamiento del intervalo QT^[49], aunque no suele asociarse a arritmias relevantes salvo en casos graves^[50]. En algunos casos también se ha descrito elevación del segmento ST simulando un síndrome coronario agudo^[51,52]. La hipercalcemia mantenida puede llevar a otras consecuencias tales como hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica, calcificación valvular, de las fibras miocárdicas y de las arterias coronarias.

Respecto al aparato musculoesquelético, la debilidad muscular que mejora tras la cirugía se ha descrito en los pacientes con HPTP^[53]. También es importante la relación con la densidad mineral ósea, observándose una disminución en las corticales de huesos largos, aunque poco significativa^[54]. El dolor óseo es frecuente en pacientes tanto con hipercalcemia tumoral como secundaria a HPTP.

1.7. Abordaje diagnóstico de la hipercalcemia

El primer paso en el proceso diagnóstico es la confirmación de que se trata de una hipercalcemia verdadera, revisando los niveles de calcio iónico, o en su defecto calculando la calcemia corregida por albúmina. Existen diversas fórmulas para el cálculo, siendo la más habitual la que estima un descenso de 0,8 mg/dl en el calcio sérico por cada descenso de 1 g/dl en la albúmina^[55].

- En pacientes con hiperalbunemia (habitualmente por deshidratación) aparecerá una elevación del calcio sérico total por el incremento proporcional

del calcio unido a la albúmina, sin afectar al calcio iónico, fenómeno denominado **pseudohipercalcemia**. En raras ocasiones, en pacientes con hipergammaglobulinemia por mieloma múltiple puede encontrarse una paraproteína ligadora de calcio (habitualmente una globulina) que causa pseudohipercalcemia.

- Por otro lado, en pacientes con hipoalbuminemia (por enfermedad o desnutrición) las cifras de calcio sérico total pueden ser normales mientras que las de calcio iónico se encontrarán elevadas.

Una vez confirmado que se trata de una verdadera hipercalcemia, el siguiente paso es tratar de establecer su etiología^[29]. En ocasiones puede ser aparentemente obvia con los datos obtenidos de la mera anamnesis y exploración física del paciente, pero no es lo habitual. Es importante interrogar sobre la ingesta de medicamentos y suplementos dietéticos que puedan causar hipercalcemia.

El primer paso del estudio analítico consiste en determinar los **niveles de PTH** para establecer si la hipercalcemia está mediada o no por esta hormona:

- Niveles elevados de PTH son diagnósticos de HPTP.
- Niveles de PTH en rango medio-superior de la normalidad o levemente elevados son muy sugestivos de HPTP, no obstante es adecuado descartar la HHF solicitando una determinación de calciuria en orina de 24 horas.
- Niveles de PTH en rango inferior de la normalidad o suprimidos (<20 pg/ml) son compatibles con hipercalcemia no mediada por PTH. En este caso se deberían determinar las concentraciones de calcifediol, calcitriol y PTHrP. Si también fueran bajas, se deben considerar otras causas, pudiendo ser en este caso de utilidad la determinación de los niveles hormona estimulante del tiroides (TSH) y vitamina A, así como la realización de electroforesis sérica y urinaria.

La determinación de PTHrP no está disponible en todos los laboratorios y no es frecuente en nuestro medio. Habitualmente no es necesaria ya que la hipercalcemia suele manifestarse en neoplasias avanzadas que son clínicamente evidentes, y se acompaña de una adecuada supresión de los niveles de PTH y calcitriol^[56].

Niveles elevados de calcidiol (pueden llegar a superar 150 ng/ml) son indicativos de intoxicación por vitamina D por ingesta exógena. Los niveles elevados de calcitriol pueden ser debidos a ingesta exógena, a la producción extrarrenal en enfermedades granulomatosas o linfomas, o a la producción renal en el HPTP.

La coincidencia de niveles bajos de PTH y PTHrP junto con niveles bajos o normales de vitamina D, en ausencia de neoplasia, sugiere hipercalcemia de otro origen. Las principales sospechas serían el aumento de resorción ósea (por mieloma múltiple, tirotoxicosis, inmovilización o intoxicación por vitamina A), o una ingesta excesiva de calcio en un contexto de insuficiencia renal (como en el síndrome de calcio y alcalinos).

En ciertos casos, los niveles de fósforo sérico y la excreción urinaria de calcio pueden ser de utilidad. Habitualmente la hipercalcemia paraneoplásica y por HPTP se acompañan de niveles de fósforo sérico bajos o en límite inferior de la normalidad (por la disminución de su reabsorción a nivel renal), y calciuria normal o elevada. Por el contrario, la hipercalcemia por otras causas suele presentarse con fosforemia normal o elevada. En la hipercalcemia por síndrome de calcio y alcalinos, por diuréticos tiazídicos y por HHF el incremento en la reabsorción renal de calcio se refleja en una hipocalciuria relativa (habitualmente inferior a 100 mg/día).

1.8. Tratamiento de la hipercalcemia

A la hora de decidir el tipo y la urgencia del tratamiento a instaurar, hay que valorar tanto la gravedad de las manifestaciones clínicas como los niveles de calcemia^[57]. De forma genérica el abordaje es^[58]:

- Los pacientes con hipercalcemia leve-moderada y clínica leve no requieren tratamiento urgente. Se deben evitar todos aquellos factores que puedan contribuir a su desarrollo y agravamiento, y recomendar una hidratación adecuada para reducir el riesgo de litiasis renal.
- Los pacientes con hipercalcemia grave y/o clínica moderada-grave deben ser tratados sin demora. En primer lugar se debe asegurar una adecuada reposición del volumen extracelular usando soluciones cristaloides (habitualmente solución salina 0,9 %). Los diuréticos de asa solo deben usarse

junto con la fluidoterapia agresiva en pacientes con riesgo de sobrecarga de volumen. La calcitonina es útil durante las primeras 24-48 horas, ya que posteriormente pierde eficacia. Para una respuesta más sostenida es recomendable el uso concomitante de medicación antirresortiva, principalmente bifosfonatos o denosumab, ya que su inicio de acción se demora entre 2-4 días pero el efecto es más prolongado. En casos muy graves puede ser necesario recurrir a la hemodiálisis^[59].

1.8.1. Soluciones cristaloides

La hipercalcemia puede causar depleción del volumen extracelular aumentando las pérdidas renales de sodio, y la propia hipovolemia perpetúa la hipercalcemia interfiriendo con la excreción renal de calcio, por lo que corregirla es fundamental. El tratamiento recomendado son las soluciones cristaloides isotónicas, siendo la más habitual la solución salina fisiológica 0,9 % aunque podrían usarse otras soluciones equilibradas que no contengan calcio.

El ritmo de reposición debe establecerse en función de las comorbilidades, la edad, y la gravedad de la hipercalcemia y de la hipovolemia. De forma general se recomienda iniciar a un ritmo de 200-300 ml/h, y posteriormente ajustar para mantener una diuresis de 100-150 ml/h. El paciente debe ser estrechamente monitorizado para evitar la sobrecarga de volumen. En pacientes en riesgo de hipervolemia por padecer insuficiencia cardiaca o renal es razonable asociar diuréticos de asa al tratamiento, pero no se recomienda su uso rutinario ante la falta de evidencia de su eficacia para reducir la calcemia^[60]. Una vez restaurada la euvolemia se debe suspender el tratamiento ya que su efecto hipocalcemiante es muy limitado, y no compensa las potenciales y graves complicaciones derivadas de la sobrecarga de volumen.

1.8.2. Calcitonina

La calcitonina (obtenida del salmón) tiene un efecto hipocalcemiante gracias a que aumenta la excreción renal de calcio e inhibe la resorción ósea^[61]. La dosificación habitual oscila entre las 4-8 unidades internacionales por kg de peso cada 6-12 horas, por vía subcutánea o intramuscular, ya que la vía intranasal no es efectiva. Tiene pocos efectos secundarios, es bien tolerada, y su inicio de acción es muy rápido, por lo

que es especialmente útil en situaciones graves y agudas. Como contrapartida, sus efectos no duran más de 48 horas por la aparición de taquifilaxia^[62].

1.8.3. Bifosfonatos

Los bifosfonatos son análogos no hidrolizables del pirofosfato inorgánico que se adhieren a la superficie ósea interfiriendo con la actividad de los osteoclastos, por lo que son especialmente efectivos en el tratamiento de la hipercalcemia secundaria a exceso de resorción ósea^[63]. Suelen administrarse de inicio junto con la fluidoterapia y la calcitonina en pacientes con hipercalcemia moderada-grave, ya que su pico de efectividad se demora entre 2-4 días.

Existen varios fármacos dentro de este grupo que se han probado en el tratamiento de la hipercalcemia, generalmente tumoral, por vía intravenosa: pamidronato, zoledronato, ibandronato, clodronato y etidronato. El más utilizado en situaciones agudas por su comodidad y potencia es el zoledronato^[64]; se administra en dosis única de 4 mg en 15 minutos, y puede usarse incluso con insuficiencia renal grave. Como alternativas por vía oral en pacientes sin hipercalcemia aguda o grave se pueden utilizar alendronato o risedronato.

1.8.4. Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma específica al RANKL, bloqueando la unión a su receptor, por lo que inhibe la actividad de los osteoclastos. Puede usarse como alternativa en pacientes refractarios al tratamiento con bifosfonatos o que tengan alguna contraindicación al mismo, particularmente en aquellos con insuficiencia renal muy grave^[65]. La pauta habitual es la administración de 120 mg subcutáneos semanales durante 4 semanas, y posteriormente de forma mensual^[66]. Su inicio de acción se demora unos 2-4 días al igual que los bifosfonatos, y el riesgo de hipocalcemia es mayor.

1.8.5. Otros tratamientos

Los **corticoides** pueden ser útiles en hipercalcemia mediada por hiperproducción de calcitriol, como en las enfermedades granulomatosas y algunos linfomas^[65].

Habitualmente se usan dosis equivalentes a prednisona 20-40 mg/día y su inicio de acción se demora entre 2-5 días.

Los **calcimiméticos** como el cinacalcet se utilizan principalmente en pacientes con hipercalcemia secundaria a HPTP e HPTT^[67], aunque hay algunos casos descritos de su uso en pacientes con hipercalcemia paraneoplásica^[68]. El tratamiento definitivo de la hipercalcemia asociada al HPTP es la cirugía (**paratiroidectomía**).

1.9. Pronóstico de la hipercalcemia

Existen pocos estudios publicados sobre el pronóstico general de los pacientes con hipercalcemia, ya que la mayoría se centran en etiologías específicas. El más importante es un análisis de una cohorte israelí que incluyó 30 813 pacientes ingresados en unidades de Medicina Interna entre 2011-2013, de los cuales el 3 % padecía hipercalcemia^[69]. Encontraron una mayor mortalidad a medida que se agravaba la hipercalcemia con respecto a los controles, y que la normalización del calcio antes del alta no influyó en la mortalidad. No obstante, este estudio tiene serias limitaciones, ya que en la mayoría los pacientes (67 %) no se pudo determinar la causa de la hipercalcemia. En otro análisis retrospectivo de 321 pacientes con hipercalcemia en un servicio de urgencias, se describió una mortalidad en torno al 23 %. Entre los factores asociados a una mayor mortalidad, se encontraron el sexo masculino, la anemia, niveles más elevados de calcemia y el origen paraneoplásico^[70].

2. JUSTIFICACIÓN

La hipercalcemia es un problema relevante en la práctica clínica habitual. Sin embargo, no existen estudios publicados sobre las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con hipercalcemia en nuestro medio. La mayoría de las series publicadas son del siglo pasado, y describen poblaciones de otros países y continentes, que no tienen por qué compartir las características de la población española. Asimismo, apenas hay datos sobre su incidencia y el pronóstico de los pacientes a largo plazo.

Por tanto, consideramos clínica y científicamente relevante realizar un estudio exhaustivo sobre las características de los pacientes hospitalizados con hipercalcemia en España, que llene estos vacíos de conocimiento actualmente existentes.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio fue analizar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes hospitalizados con hipercalcemia en España, trabajando con dos cohortes diferentes:

- Pacientes con hipercalcemia hospitalizados en el Sistema Nacional de Salud (SNS) entre 2001-2015 (cohorte nacional).
- Pacientes con hipercalcemia hospitalizados en el Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM) y el Hospital de la Serranía de Ronda (HSR) entre 2014-2018 (cohorte provincial de Málaga).

Los objetivos secundarios fueron:

- Estimar la incidencia de la hipercalcemia en el medio hospitalario y en la población general.
- Comparar las características de ambas cohortes con otras series publicadas anteriormente, recopiladas mediante una revisión sistemática de la literatura.
- Comparar las características de la cohorte nacional con la cohorte provincial de Málaga, analizar similitudes y diferencias entre ambas.
- Analizar posibles variables predictivas sobre el pronóstico de estos pacientes.
- Analizar características por subgrupos clínicamente relevantes.

4. METODOLOGÍA

4.1. Revisión sistemática de la literatura

4.1.1. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Estudios publicados entre los años 1981-2020, ambos inclusive.
- Cohortes de pacientes hospitalizados mayores de 14 años con hipercalcemia.
- Incluyen la descripción de las etiologías de la hipercalcemia.

Criterios de exclusión:

- Publicaciones tipo revisiones, reportes de casos, ensayos clínicos, comunicaciones a congresos y jornadas, editoriales, guías clínicas.
- Cohortes específicas de pacientes que no sean representativas de la población general (p.e. cohortes que incluyan solo pacientes con determinadas patologías), o que incluyan pacientes ambulatorios analizados conjuntamente con los hospitalizados.
- Estudios en embriones, niños, animales o in vitro.

4.1.2. Fuentes de información y estrategias de búsqueda

Para realizar la búsqueda se seleccionaron tres servicios que abarcan la gran mayoría de bases de datos de literatura biomédica: [PubMed](#) (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América), [Embase](#) (Elsevier), y [Web of Science](#) (Clarivate). Las consultas se hicieron en agosto 2021. Las sintaxis específicas de búsqueda para cada servicio se detallan en el [anexo 1](#).

4.1.3. Proceso de selección de los estudios

En primer lugar, se realizó la búsqueda en cada uno de los servicios especificados usando las sintaxis referidas en el [anexo 1](#). Los resultados se exportaron al programa [Zotero](#), donde se realizó un cribado preliminar eliminando manualmente los artículos duplicados y retirados. A continuación, se realizó una primera selección mediante la

revisión manual de los títulos de los artículos, excluyendo aquellos no relevantes. Posteriormente, se realizó una segunda selección mediante la revisión manual de los resúmenes, excluyendo aquellos estudios que no cumplieran los criterios de inclusión. Por último, se realizó la selección final mediante la revisión del texto completo de los artículos elegidos, excluyendo aquellos estudios que no cumplieran los criterios o de los que no se pudo conseguir el texto completo.

Para la obtención del texto completo de los artículos que no estaban disponibles en acceso abierto, en primer lugar se realizó una búsqueda a través de las pasarelas de las bibliotecas virtuales del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) y de la Universidad de Málaga. Aquellos que no pudieron localizarse por este método se solicitaron al Servicio de Obtención de Documentos (SOD) de la Biblioteca Virtual del SSPA. Los que tampoco pudieron obtenerse a través del SOD se buscaron en otros repositorios en línea. Solo en caso de no poder obtenerse por ninguno de los medios indicados anteriormente fueron excluidos.

4.1.4. Proceso de extracción y lista de los datos

Los datos fueron extraídos manualmente mediante la lectura del texto completo de los artículos. De cada estudio se extrajeron los siguientes datos, siempre que estuviesen disponibles de forma explícita o implícita:

- Año de publicación.
- Duración del estudio, periodo y país en el que se realizó.
- Tipo de estudio: Retrospectivo | Prospectivo; Unicéntrico | Multicéntrico.
- Número total de pacientes recogidos en la serie.
- Edad de corte para incluir pacientes en el estudio.
- Proporción de ambos sexos en la serie.
- Prevalencia o incidencia de la hipercalcemia en el medio del estudio.
- Punto de corte utilizado para definir la hipercalcemia. Utilización de la albúmina para corregir los niveles de calcio total (sí | no).

- Número de pacientes hospitalizados en los que se pudo determinar la etiología de la hipercalcemia.
- Clasificación de los casos según etiologías: Cáncer | HPTP | Otros. Dentro de la categoría “Otros” se incluyeron los pacientes con etiologías distintas a cáncer o HPTP. Se excluyeron los pacientes en los que no se realizó estudio diagnóstico o no se pudo determinar la etiología.
- Tiempo de seguimiento de los pacientes, si lo hubo.

4.1.5. Métodos de síntesis

Los datos extraídos de los artículos se tabularon y codificaron de forma homogénea para su análisis conjunto. Cuando fue posible, las variables que no estaban directamente especificadas en el texto del artículo fueron inferidas mediante cálculo a partir de los datos disponibles.

Para la elaboración del manuscrito se han seguido las recomendaciones de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas^[71].

4.2. Estudio de la cohorte nacional

4.2.1. Diseño, localización y participantes del estudio

El diseño del estudio es descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo. Se analizó la base del [Conjunto Mínimo Básico de Datos CMBD-Hospitalización \(CMBD-H\)](#), una base de datos de ámbito nacional mantenida por el Ministerio de Sanidad, y que incluye todas las altas de los pacientes ingresados en hospitales de agudos del SNS entre 1997-2015. Recoge información relativa a las características de los pacientes atendidos (sexo, edad, lugar de residencia), al episodio de hospitalización, a los diagnósticos y a los procedimientos realizados, codificados mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades-9^a revisión-modificación clínica (CIE-9-MC). Para este estudio se analizaron los datos de los informes de alta entre los años 2001-2015 de individuos con edad igual o mayor a 15 años que contenían entre sus diagnósticos codificados al alta (principal o secundarios) el código CIE-9-MC 275.42 (hipercalcemia). Se excluyeron los casos identificados como duplicados. Se eligió 2015 como el último año a estudiar, debido a que a partir del año

2016 cambió el formato de la base de datos, pasando a denominarse Registro de Atención Especializada (RAE-CMBD), modificándose algunas variables y usando la CIE-10 para la codificación, dificultando el estudio conjunto de datos anteriores y posteriores a dicho año.

4.2.2. Variables

A continuación se listan las variables que incluye el estudio (los códigos CIE-9-MC se indican entre paréntesis):

- Variables epidemiológicas: Comunidad Autónoma de residencia. Sexo (varón | mujer). Año de ingreso. Edad al ingreso. Fecha de nacimiento.
- Variables clínicas: Tipo de ingreso (urgente | programado | otros | no especificado). Diagnóstico de hipercalcemia (275.42) codificado (primario | secundario). Recuento de causas conocidas codificadas. Servicio responsable del alta. Tipo de alta (domicilio | traslado | voluntaria | exitus | residencia | otros | no especificado). Estancia en días. Reingreso en los primeros 30 días tras el alta (mismo paciente, centro y año). Coste en euros.
 - Descripción de etiologías (variables dicotómicas sí | no): HPTP (252.01). HPTT (252.08). Adenoma paratiroideo (227.1). HPT (227.1, 252.01, 252.08, 252.0, 252.00, 252.1, 252.8, 252.9). Neoplasias excepto benignas paratiroides, incluyendo metástasis (140-239, códigos M, V58.1*). Intoxicación por vitaminas A y D (963.5). Sarcoidosis (135). Tirotoxicosis (242). Insuficiencia suprarrenal (255.4, 255.5). Intoxicación por tiazidas (974.3, E944.3). Intoxicación por teofilina (974.1, E944.1). Otros trastornos del calcio no especificados (275.40).
 - Descripción de neoplasias por localización (variables dicotómicas sí | no): Broncopulmonares (162). Mieloma múltiple (203). Linfomas (202). Mama (174, 175). Riñón (189.0). Vejiga (188). Próstata (185). Genitales y gónadas (179-184, 186, 187). Hepatobiliopancreáticas (155-157). Cabeza y cuello (140-149, 160, 161). Tracto gastrointestinal (150-154). Neuroendocrinas (209). Endocrinas salvo paratiroides (193, 194). Otras neoplasias (158, 159, 163-165, 170-173, 176, 189 salvo 189.0, 190-192, 195, 200, 201, 204-208, 210-239 salvo 227.1).

- Descripción de neoplasias por histopatología (variables dicotómicas sí | no): Carcinoma epitelial no especificado (M8010). Carcinoma microcítico (M8041). Carcinoma epidermoide (M8070). Carcinoma urotelial (M8120, M8130). Adenocarcinoma (M8140). Colangiocarcinoma (M8160). Carcinoma hepatocelular (M8170). Tumor carcinoide (M8240). Adenocarcinoma renal (M8310, M8312). Carcinoma ductal (M8500, M8521). Carcinoma lobular (M8520). Linfomas (M9590, M9591, M9640). Mieloma y plasmocitoma (M9730). Leucemia linfática crónica (M9823). Feocromocitoma (M8700). Otros y no especificados.
- Descripción de metástasis por localización (variables dicotómicas sí | no): Pulmonares (197.0). Pleurales (197.2). Peritoneales (197.6). Hepáticas (197.7). Sistema nervioso central (198.3, 198.4). Óseas (198.5). Otras localizaciones (196, 197.1, 197.3, 197.4, 197.5, 197.8, 198.0, 198.1, 198.2, 198.6, 198.7, 198.8, 199).
- Procesos relacionados con la hipercalcemia (variables dicotómicas sí | no): Fracaso renal agudo (584). Síndrome confusional agudo (293). Hipocalcemia (275.41). Trastornos del fósforo (275.3). Trastornos del magnesio (275.2). Litiasis renoureteral (592).
- Procedimientos (variables dicotómicas sí | no): Paratiroidectomía (06.8). Otras intervenciones sobre glándulas paratiroides (06.9). Gammagrafía de paratiroides (92.13). Gammagrafía ósea (92.14). Infusión de electrolitos (99.18). Administración de esteroides (99.23). Administración de antineoplásicos (99.25, 99.28). Nutrición parenteral (99.15). Terapia renal sustitutiva (39.95, 54.98). Otros procedimientos.

4.2.3. Fuentes de datos

Los datos proceden del CMBD-H y fueron proporcionados por el Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad. Para el cálculo de la incidencia anual se utilizaron los datos del CMBD-H respecto al número de altas anuales, y del Instituto Nacional de Estadística respecto a la población a día 1 de julio de cada año estudiado, en ambos casos de sujetos con edad igual o mayor a 15 años.

4.2.4. Tamaño muestral

Dada la naturaleza del estudio no calculamos un tamaño muestral preestablecido. Se analizaron todos los casos que cumplieron los criterios de inclusión en el periodo de estudio.

4.3. Estudio de la cohorte provincial de Málaga

4.3.1. Diseño, localización y participantes del estudio

El diseño del estudio es observacional, longitudinal, retrospectivo y multicéntrico, llevado a cabo en dos hospitales. El HRUM es el complejo hospitalario de referencia de la provincia de Málaga, con una población asignada en torno al millón de habitantes, y contaba con 1 017 camas en el año 2018. El HSR es el hospital comarcal de referencia para el Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga, con una población asignada en torno a 80 000 habitantes, y contaba con 152 camas en el año 2018.

La población diana fueron los pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el HRUM y el HSR entre los años 2014-2018. Se seleccionaron los pacientes que tenían el diagnóstico de hipercalcemia en los informes de alta (código CIE-9-MC 275.42 entre 2014-2015; CIE-10-ES E83.52 entre 2016-2018), que se solicitaron a los servicios de Documentación Clínica. En aquellos pacientes con más de un episodio se recogieron los datos relativos al primer ingreso con el diagnóstico de hipercalcemia. El seguimiento fue como mínimo de dos años o hasta el fallecimiento, finalizando el 31 de diciembre de 2020.

4.3.2. Variables

Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas y analíticas relevantes sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipercalcemia. La hipercalcemia se definió como niveles de calcio plasmático $\geq 10,2$ mg/dl (nivel de referencia de los laboratorios centrales) corregida por albúmina, o en su defecto por proteínas totales. La hipocalcemia (también corregida) se definió como niveles de calcio plasmático $< 8,5$ mg/dl.

VARIABLES QUE INCLUYE EL ESTUDIO:

- VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS: Fecha de nacimiento. Sexo (varón | mujer).
- VARIABLES CLÍNICAS: Fecha del primer ingreso con diagnóstico de hipercalcemia. Servicio donde ingresa. Clínica al ingreso atribuible a la hipercalcemia: asintomático | leves (náuseas, estreñimiento, ánimo depresivo) | moderados (debilidad muscular, letargia, alteraciones neuropsiquiátricas) | graves (estupor, coma, alteraciones electrocardiográficas, arritmia cardíaca). Neoplasia conocida previamente (sí | no). En caso de neoplasia conocida previamente, fecha del diagnóstico inicial.
- VARIABLES ANALÍTICAS:
 - Primera analítica al ingreso: Calcemia corregida por albúmina preferiblemente, o proteínas totales en su defecto (mg/dl). Creatinina (mg/dl).
 - Estudio etiológico de hipercalcemia: PTH intacta (pg/ml). Calcidiol (ng/ml).
 - Primera analítica con calcemia normal, o en su defecto última analítica disponible del episodio: Calcemia corregida por albúmina preferiblemente, o proteínas totales en su defecto (mg/dl). Creatinina (mg/dl).
- VARIABLES DE DIAGNÓSTICO: Neoplasia de nuevo diagnóstico (sí | no); en caso afirmativo localización anatómica (pulmón, mama, colon, etc.); en caso negativo causas no oncológicas (HPTP | tiazidas | inmovilización | hipervitaminosis D | otros o no identificable). Presencia de metástasis óseas (sí | no).
- VARIABLES DE TRATAMIENTO: Tratamientos recibidos durante el ingreso (sí | no): fluidoterapia, diuréticos de asa, corticoides, bifosfonatos, calcitonina.
- VARIABLES DE DESENLACE: Hipercalcemia corregida durante el seguimiento (sí | no). Hipocalcemia como consecuencia del tratamiento (sí | no). Éxito (sí | no). En pacientes fallecidos fecha de la defunción, en pacientes vivos fecha del último contacto registrado con el sistema de salud en su historia electrónica.

Para el cálculo de la calcemia corregida (en mg/dl) se utilizaron las siguientes fórmulas, habituales en la práctica clínica:

- Albúmina sérica (en g/dl)^[55]: Calcio medido + 0,8 x (4 – albúmina).
- Proteínas totales (en g/dl)^[72]: Calcio medido / [(proteínas/16) + 0,55].

Para estudiar si los pacientes presentaban IRA secundaria a la hipercalcemia, se analizaron las diferencias entre los valores de creatinina de las dos analíticas recogidas, usando los criterios KDIGO^[73].

Para clasificar los niveles de PTH en bajos (<15 pg/ml), normales (15-85 pg/ml) y elevados (>85 pg/ml) se utilizaron los valores de referencia de los laboratorios hospitalarios. El mismo proceso se utilizó para clasificar los niveles de calcidiol en deficientes (<20 ng/ml), insuficientes (20-30 ng/ml), adecuados (30-150 ng/ml) o excesivos (>150 ng/ml).

4.3.3. Fuentes de datos

Los datos se recogieron manualmente desde la historia clínica electrónica del SSPA ([Diraya](#)), utilizando los informes médicos (clínicos, radiológicos, histopatológicos), informes analíticos y órdenes de prescripción para recopilar toda la información disponible. Los datos recopilados se anonimizaron y se incluyeron en una base de datos custodiada por el investigador principal del estudio. La información sobre el número de altas hospitalarias durante el periodo de estudio se obtuvo del [CMBD Andalucía](#).

4.3.4. Tamaño muestral

Dada la naturaleza del estudio no calculamos un tamaño muestral preestablecido. Se analizaron todos los casos que cumplieron los criterios de inclusión en el periodo de estudio.

4.4. Métodos estadísticos

4.4.1. Aspectos comunes a ambos estudios

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de las variables de estudio. Las variables cualitativas se expresan mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas continuas se expresan como media junto a desviación estándar (DE) en caso de seguir una distribución normal, o en su defecto como mediana junto a rango intercuartílico (RIC). Se comprobó si las variables cuantitativas se distribuían según una distribución normal mediante los tests de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov.

Para todas las pruebas se utilizó un nivel de significación (alfa) de 0,05 y dos colas. Los casos con valores perdidos para determinadas variables fueron excluidos de los análisis. Para analizar la existencia de asociaciones estadísticamente significativas entre variables cualitativas se aplicó el test de la chi-cuadrado, o la prueba exacta de Fisher en el caso de que los porcentajes esperados menores de 5 superase el 20 %. Para analizar la existencia de asociaciones estadísticamente significativas entre variables cualitativas y cuantitativas se aplicaron las pruebas U de Mann-Whitney, t de Student, o de Kruskal-Wallis en función del número de grupos y de los criterios de normalidad.

Se construyeron modelos de regresión logística para analizar los efectos de las variables sobre diferentes eventos, verificándose la validez de los modelos multivariantes mediante la bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, y el área bajo la curva característica operativa del receptor (AUC-ROC). Para calificar la magnitud del efecto de las asociaciones estadísticamente significativas se utilizó la d de Cohen aplicada al cociente de probabilidades (*odds ratio*, OR) en las pruebas con $p < 0,1$ ^[74].

El análisis estadístico se llevó a cabo usando el software IBM® SPSS® Statistics 26 para GNU/Linux. Para la elaboración del manuscrito se han seguido las recomendaciones de la declaración RECORD para estudios observacionales usando datos de salud recopilados de forma rutinaria^[75].

4.4.2. Aspectos específicos del estudio de la cohorte nacional

Para poder responder a algunas de las preguntas de investigación fue necesario recodificar y agrupar ciertas variables; en el [anexo 2](#) se detallan todas las variables de la base de datos y cómo se transformaron y recodificaron.

Para identificar casos duplicados, se usaron las variables: sexo, fecha de nacimiento, comunidad autónoma de residencia y tipo de hospital; se consideraron casos duplicados aquellos que coincidieran en estas variables. En el análisis de la incidencia, la tasa de crecimiento anual compuesta (TCAC) se calculó como la media geométrica de los cambios individuales periodo-sobre-periodo.

4.4.3. Aspectos específicos del estudio de la cohorte provincial de Málaga

El análisis de la supervivencia se realizó mediante un método logarítmico (log-rank), se construyeron funciones de supervivencia con el método de Kaplan-Meier, y se crearon modelos multivariantes mediante el método de regresión de Cox. Los periodos de supervivencia se expresan como la mediana en semanas junto con su intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %).

4.5. Aspectos éticos

Los dos estudios con datos de pacientes (cohorte nacional y cohorte provincial de Málaga) fueron autorizados por los directores de las Unidades de Gestión Clínica de Medicina Interna de ambos centros hospitalarios (que a su vez son directores de la presente tesis doctoral), y aprobados por el Comité Ético de Investigación Provincial de Málaga. Se solicitó la exención de obtener el consentimiento informado de los sujetos incluidos en el subestudio de cohorte provincial, dadas las siguientes circunstancias:

- Se trata de un estudio observacional sin riesgo para los sujetos.
- Se trata de un estudio retrospectivo, que abarca un largo periodo de tiempo, y se estimó que una parte importante de los sujetos habrían fallecido en el momento de su inclusión, por lo que el requisito de consentimiento individual haría impracticable la realización del estudio.

- Se garantizó la confidencialidad de los datos de carácter personal, que fueron anonimizados previamente al análisis estadístico.

5. RESULTADOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

5.1. Selección de los estudios

El diagrama de flujo del proceso de selección se puede ver en la [figura 1](#). Utilizando los métodos de búsqueda descritos en el [anexo 1](#) se identificaron inicialmente 1 088 artículos: 356 en PubMed, 53 en Embase y 679 en Web of Science. Tras una revisión manual en el programa Zotero, se excluyeron 237 artículos duplicados y un artículo que había sido retirado, quedando en total 850 artículos únicos. Se realizó un primer proceso de cribado manual por el título de los artículos, excluyendo aquellos no relevantes (en total 733), quedando 117 artículos seleccionados para su recuperación. Con estos artículos se realizó un segundo proceso de cribado manual por resumen, excluyendo aquellos que no cumplían criterios de inclusión o que cumplían algún criterio de exclusión (en total 82), quedando 35 artículos seleccionados para cribar por texto completo y decidir su elegibilidad. Entre estos 35 artículos, se eligieron finalmente 22 que cumplían los criterios de inclusión^[70,76-96]. Los 13 artículos restantes fueron excluidos por diferentes razones:

- En dos artículos no se consiguió localizar el texto completo a través de los recursos disponibles^[97,98].
- Otros ocho artículos correspondían a estudios con cohortes no representativas de la población objetivo: pacientes oncológicos^[99], con alta prevalencia de enfermedad renal crónica avanzada^[100], con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana^[101], incluían pacientes pediátricos y de atención extrahospitalaria^[102], o eran otras cohortes seleccionadas de pacientes no representativos^[103-106].
- En tres artículos no se describían las diferentes etiologías de la hipercalcemia en los pacientes estudiados^[107-109]. Se contactó por correo electrónico con la autora para correspondencia de uno de los artículos^[109] solicitándole los datos faltantes para poder incluirlo en la revisión, sin obtener respuesta.



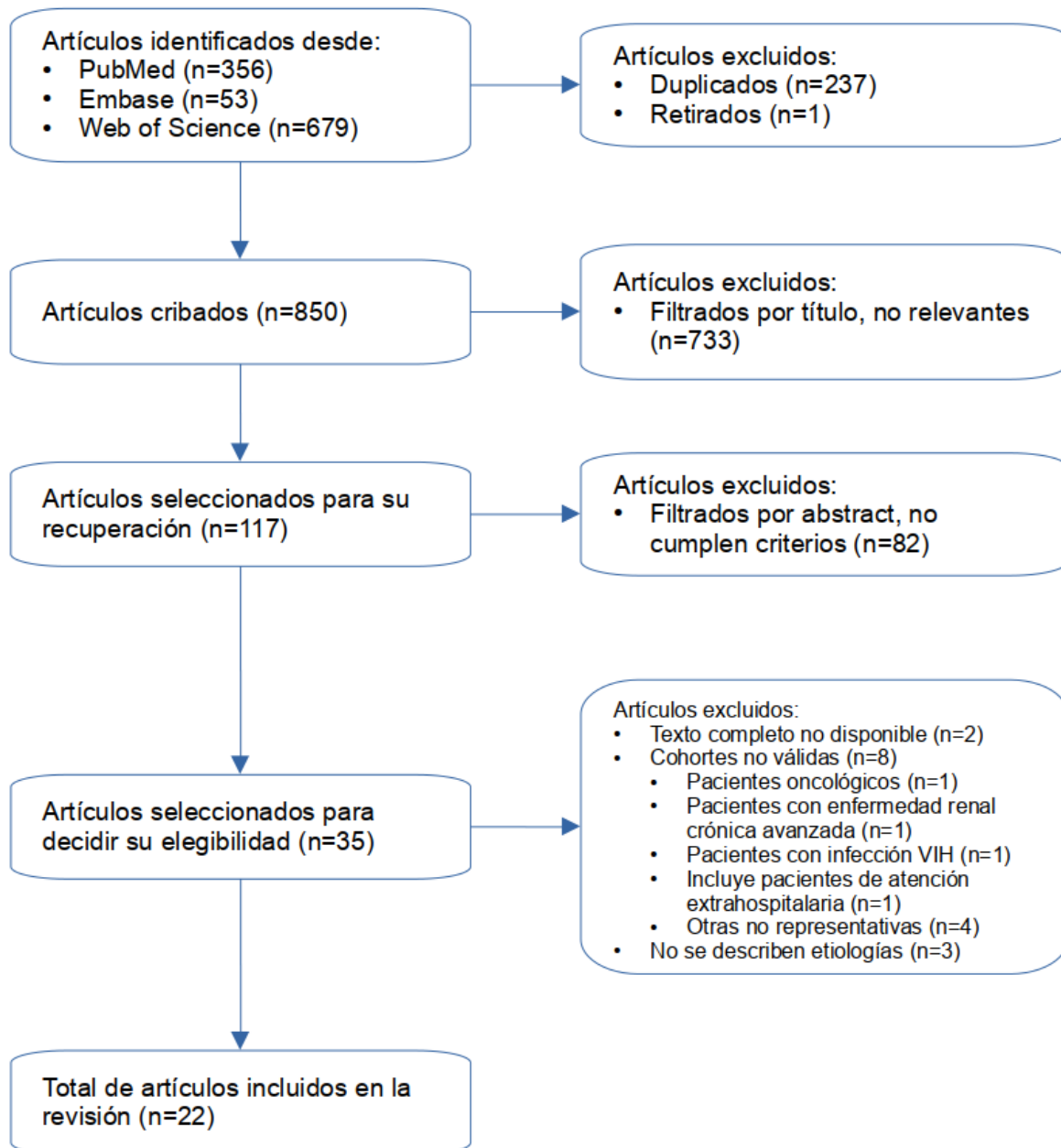


Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos en la revisión sistemática.

5.2. Características de los estudios y resultados de la síntesis

Las características individuales de los estudios pueden verse en las tablas [1](#) y [2](#). A continuación se hace una síntesis de los aspectos más relevantes.

La mayor parte de los estudios fueron publicados en la década 1981-1990 (13), seguida por las décadas 1991-2000 (4), 2001-2010 (3) y 2011-2020 (2). El periodo de

estudio osciló entre un mínimo de 3 meses y un máximo de 10 años, siendo la mediana un año. La mayoría de los estudios eran unicéntricos (19), prospectivos (13) y transversales (14). En 15 estudios se especificó el periodo que abarcó la cohorte, oscilando entre 1974 y 2017. Se desarrollaron principalmente en países europeos (12), y en menor medida en países asiáticos (5), norteamericanos (3) y africanos (2).

Tabla 1: Resumen de las principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática, ordenados por año de publicación. Ref.: Referencia bibliográfica.

Ref.	Año	Periodo cohorte	Lugar	Tipo	Duración (años)	Lugar	n total	Varones	Incidencia
[76]	1981	1979	Unicéntrico	Prospectivo	1	Reino Unido	166		
[78]	1981	1975-1976	Unicéntrico	Retrospectivo	1	Canadá	42	42,9 %	1,45 %
[79]	1981	1974-1980	Unicéntrico	Prospectivo	6,5	Suiza	86	48,8 %	
[77]	1982	1978-1979	Unicéntrico	Prospectivo	1	Reino Unido	201		1,50 %
[80]	1984		Multicéntrico	Prospectivo	0,5	EE.UU.	196	36,2 %	1,10 %
[81]	1986		Unicéntrico	Retrospectivo	1	Finlandia	112		1,50 %
[82]	1987	1983-1984	Unicéntrico	Prospectivo	1	Sudáfrica	273		0,60 %
[83]	1987		Unicéntrico	Retrospectivo	1	Sudáfrica	385		2,00 %
[84]	1988	1984	Unicéntrico	Prospectivo	1	Francia	39	56,4 %	0,28 %
[85]	1990	1975-1987	Unicéntrico	Prospectivo	13	India	89		
[86]	1990	1986-1987	Unicéntrico	Prospectivo	1	Hong Kong	183		0,60 %
[87]	1990		Unicéntrico	Prospectivo	1	Alemania	101	49,5 %	1,04 %
[88]	1990		Unicéntrico	Retrospectivo		Francia	138	52,2 %	
[89]	1991	1987	Unicéntrico	Prospectivo	0,5	Dinamarca	257	34,2 %	2,57 %
[90]	1994		Bicéntrico	Prospectivo	1,5	Reino Unido	123		
[91]	1995		Unicéntrico	Prospectivo	0,25	Dinamarca	214	33,6 %	2,38 %
[92]	1997	1992-1995	Unicéntrico	Prospectivo	3	Taiwan	178	73,6%	
[93]	2006	1999-2002	Unicéntrico	Retrospectivo	4	Japón	145	53,1%	0,75 %
[94]	2006	1998-2002	Unicéntrico	Retrospectivo	5	EE.UU.	212	94,8%	
[70]	2006	2003	Unicéntrico	Retrospectivo	1	Taiwán	321	51,7%	7,50 %
[95]	2013	2008-2011	Unicéntrico	Retrospectivo	3	Suiza	116	47,4%	0,70 %
[96]	2019	2007-2017	Bicéntrico	Retrospectivo	10	Francia	131	51,1%	

En 10 estudios se especificó el corte inferior de edad de los pacientes incluidos, con una mediana de 18 años (rango 14-18). En 14 estudios se desglosaron los sexos de los pacientes incluidos, con una ligera predominancia de varones (mediana 50,3 %; rango entre 33,6-94,8 %). Sumando la población de los 22 estudios analizados se obtuvieron un total de 3 708 casos, lo que corresponde a una media de 169 por estudio y una mediana de 155. Descartando los casos que no cumplían criterios de inclusión o que cumplían algún criterio de exclusión, quedaron reducidos a un total

de 3 422, suponiendo una media de 156 por estudio y una mediana de 145 (rango entre 35-385). El punto de corte de la calcemia para incluir casos en los estudios osciló entre un mínimo de 10,2 mg/dl y un máximo de 12 mg/dl; la mediana fue 10,5 mg/dl. En 10 estudios se especificó que los valores de calcemia fueron corregidos por los niveles de albúmina sérica. En 14 estudios se estimó la incidencia de la hipercalcemia en la población estudiada, oscilando entre 0,28-7,5 % (mediana 1,28 %).

Tabla 2: Resumen de las principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática, ordenados por año de publicación (continuación). Ref.: Referencia bibliográfica. HPTP: Hiperparatiroidismo primario.

Ref.	Calcemia (mg/dl)	Corrección albúmina	n estudiada	Neoplasias		HPTP		Otros		Seguimiento
(76)	10,8	Sí	153	89	58,2%	51	33,3%	13	8,5%	
(78)	10,5	No	42	18	42,9%	7	16,7%	17	40,5%	
(79)	10,5	No	85	48	56,5%	19	22,4%	18	21,2%	1 año
(77)	10,4	No	201	59	29,4%	61	30,3%	81	40,3%	Mínimo 6 meses
(80)	10,8	Sí	196	64	32,7%	7	3,6%	125	63,8%	9 meses
(81)	10,6	Sí	112	85	75,9%	5	4,5%	22	19,6%	Máximo 31 meses
(82)	10,4	Sí	273	122	44,7%	45	16,5%	106	38,8%	Máximo 518 días
(83)	10,6	No	385	148	38,4%	82	21,3%	155	40,3%	
(84)	10,5	No	35	22	62,9%	10	28,6%	3	8,6%	
(85)	10,7	No	89	72	80,9%	11	12,4%	6	6,7%	
(86)	10,2	Sí	147	132	89,8%	10	6,8%	5	3,4%	
(87)	10,8	No	101	46	45,5%	35	34,7%	20	19,8%	
(88)	10,5	No	138	89	64,5%	32	23,2%	17	12,3%	
(89)	10,3	Sí	145	78	53,8%	43	29,7%	24	16,6%	
(90)	10,6	Sí	123	72	58,5%	48	39,0%	3	2,4%	Máximo 20 meses
(91)	10,3	No	214	108	50,5%	71	33,2%	35	16,4%	
(92)	11,0	Sí	178	93	52,2%	36	20,2%	49	27,5%	Máximo 3 años
(93)	10,8	Sí	145	100	69,0%	30	20,7%	15	10,3%	
(94)	10,5	No	174	59	33,9%	38	21,8%	77	44,3%	
(70)	10,2	No	275	114	41,5%	3	1,1%	158	57,5%	
(95)	10,2	Sí	85	44	51,8%	10	11,8%	31	36,5%	
(96)	12,0	No	126	87	69,0%	15	11,9%	24	19,0%	Mínimo 6 meses

El cáncer fue la etiología más frecuente, representando el 51,3 % del total de casos (rango entre 29-90 %). El HPTP supuso el 19,5 % de los casos (rango entre 1,1-39 %). El resto de causas representó el 29,3 % de los casos (rango 2,4-63,8 %). En los 8 estudios longitudinales el seguimiento osciló entre un mínimo de 6 meses y un máximo de 3 años, y en solo 2 estudios se hicieron análisis de supervivencia (a 12 y 18 meses).

6. RESULTADOS: COHORTE NACIONAL

6.1. Estudio general de la cohorte

Se analizaron un total de 41 103 casos únicos, tras eliminar los registros duplicados. La edad mediana de la cohorte fue 70 años (RIC 59-79); su distribución se puede ver en la [figura 2](#). Se encontró una ligera mayor proporción de varones (51,3 %).

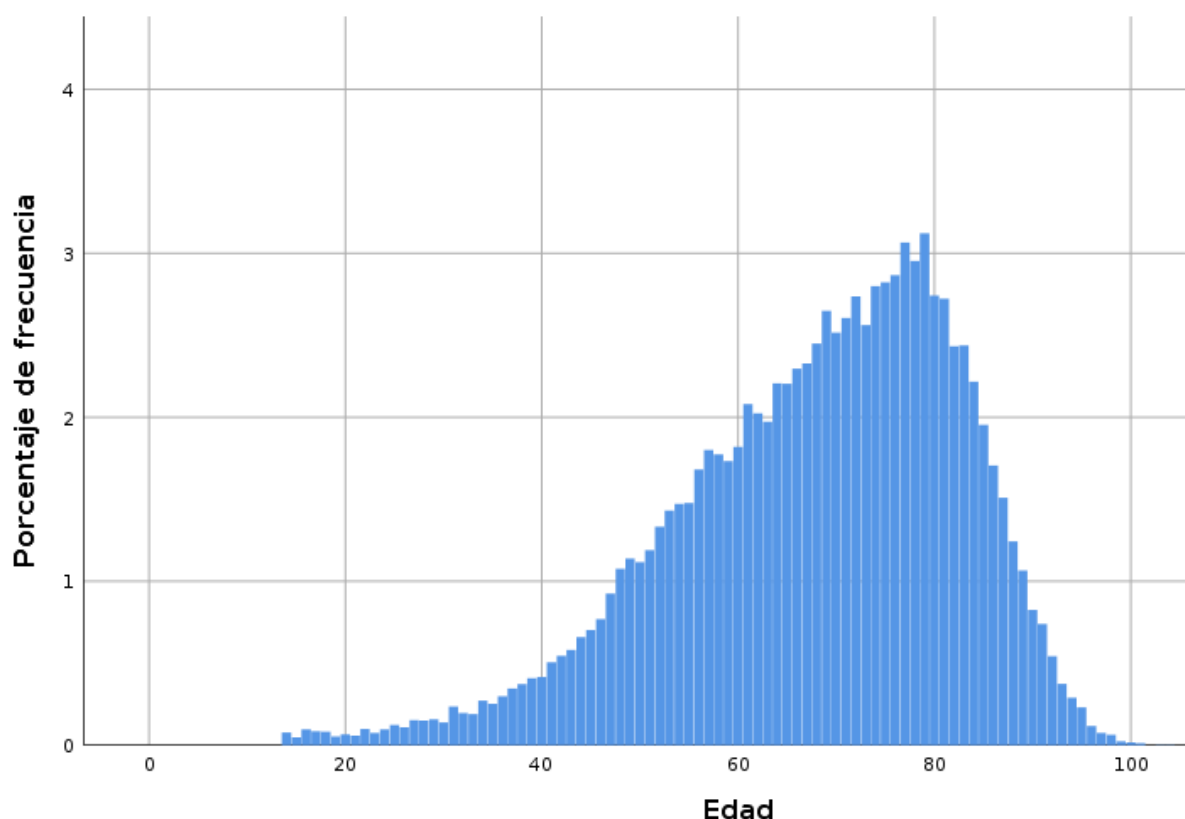


Figura 2: Histograma que muestra la distribución de edades de los sujetos en la cohorte nacional.

La mayoría de los casos procedían de altas en servicios de Medicina Interna y áreas relacionadas (32,8 %), seguidos por Oncología Médica y Radioterápica (15,4 %), Hematología (7,1 %), Nefrología (4,6 %), Cirugía General (2,8 %), Cuidados Paliativos (2,4 %), Endocrinología (1,9 %), Neumología (1,6 %), Aparato Digestivo (1,1 %) y Neurología (1,1 %); el resto de casos (29,1 %) pertenecían a otros servicios minoritarios o no estaban codificados. En la [figura 3](#) se puede ver la distribución de altas por los distintos servicios. En el 81,4 % de los casos el tipo de ingreso fue

urgente. La hipercalcemia se codificó como diagnóstico principal en el 11,4 % de los casos. La duración mediana del ingreso fue 10 días (RIC 5-17). El coste mediano del ingreso fue 4 184 € (RIC 3 326-5 580).

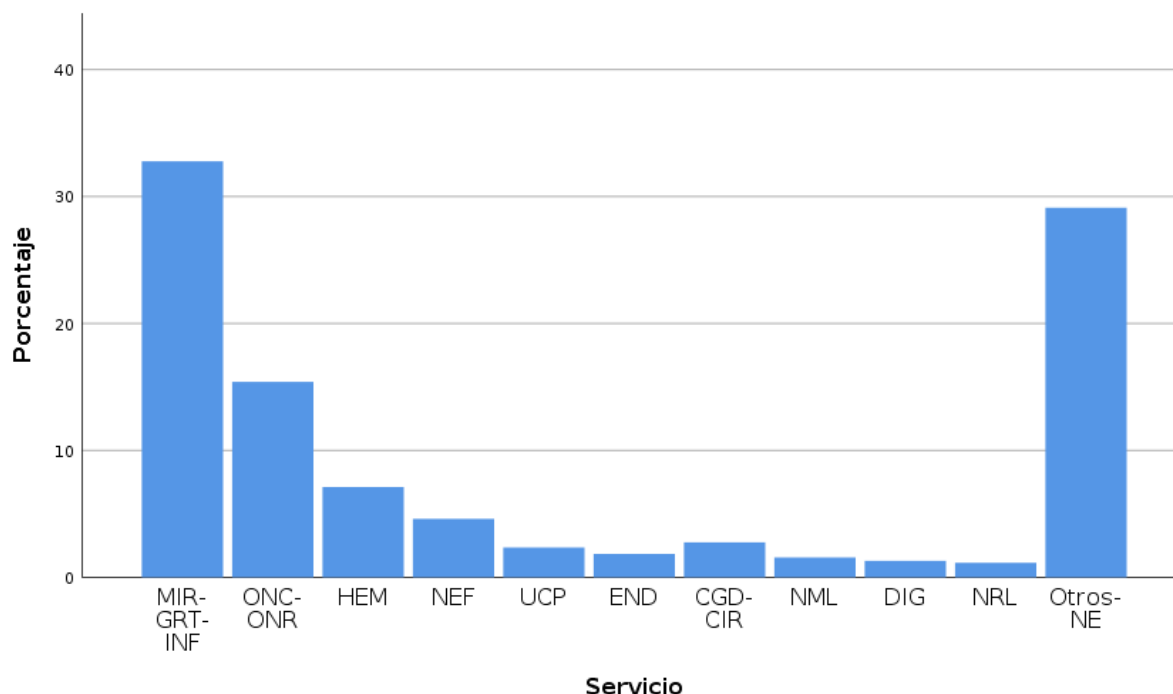


Figura 3: Diagrama de barras que muestra la proporción de altas en los distintos servicios en la cohorte nacional. MIR-GRT-INF: Medicina Interna, Geriátrica y Enfermedades Infecciosas. ONC-ONR: Oncología Médica y Radioterápica. HEM: Hematología. UCP: Cuidados Paliativos. END: Endocrinología. CGD-CIR: Cirugía General y del Aparato Digestivo. NML: Neumología. DIG: Aparato Digestivo. NRL: Neurología. Otros-NE: Otros y no especificados.

El 77,5 % de los casos tenían codificado al menos un diagnóstico relacionado con el desarrollo de hipercalcemia: el 73,5 % un diagnóstico; el 3,9 % dos diagnósticos; y el 0,1 % tres o cuatro diagnósticos. En el 22,5 % de los casos restantes no se encontró ningún diagnóstico codificado relacionado con la hipercalcemia, por lo que no se pudo filiar su origen. Dentro de los casos con algún diagnóstico relacionado codificado, las neoplasias fueron los más frecuentes (83,8 %), seguidos por el HPT (15,1 %), la tirotoxicosis (2,1 %), la nutrición parenteral (1,6 %), la sarcoidosis (0,8 %), la rabdomiolisis (0,5 %), la insuficiencia suprarrenal (0,4 %), la intoxicación por vitaminas A-D (0,4 %), la intoxicación por diuréticos tiazídicos (0,3 %), y las intoxicaciones por litio y teofilina (<0,1 %). Entre las comorbilidades asociadas, los diagnósticos codificados más frecuentes fueron la IRA (19,1 %), el síndrome confusional (6,3 %), la nefrolitiasis (2 %), los trastornos del fósforo (1,1 %), los

trastornos del magnesio (0,9 %) y la hipocalcemia (0,4 %). En ninguno de los casos se encontró codificado el procedimiento de terapia sustitutiva renal.

La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue del 27 %. En primer lugar se realizó un análisis de regresión logística univariante, con el fin de seleccionar las variables potencialmente relevantes para estudiar los efectos sobre la probabilidad de muerte intrahospitalaria. A continuación con ellas se elaboró un modelo de regresión logística multivariante ([tabla 3](#)). Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la edad (mayor probabilidad a mayor edad), el sexo (mayor probabilidad en varones), el tipo de ingreso (mayor probabilidad en urgentes), la codificación del diagnóstico de hipercalcemia (mayor probabilidad si era el principal), y la presencia de diagnóstico codificado de neoplasia (mayor probabilidad). En la [figura 4](#) se muestra la curva ROC correspondiente al modelo.

Tabla 3: Modelo de regresión logística multivariante para estudiar los efectos de diferentes variables sobre la probabilidad de muerte intrahospitalaria en la cohorte nacional. OR: Cociente de probabilidades (*odds ratio*). IC: Intervalo de confianza. ME: Magnitud del efecto (*d* de Cohen). ROC: Característica operativa del receptor. AUC: Área bajo la curva.

	OR	IC 95 %	p	ME
Diagnóstico codificado de neoplasia	5,24	4,92 - 5,58	<0,001	Moderada
Hipercalcemia como diagnóstico principal	1,89	1,74 - 2,06	<0,001	Pequeña
Sexo (varón)	1,6	1,53 - 1,68	<0,001	-
Ingreso urgente	1,43	1,34 - 1,52	<0,001	-
Edad (años)	1,014	1,012 - 1,016	<0,001	-

Método hacia atrás *likelihood ratio*, clasificación correcta del 72,8 % de los casos
 $R^2_{\text{Nagelkerke}} = 0,115-0,166$. Bondad de ajuste Hosmer y Lemeshow: $p < 0,001$.
 Curva ROC ([figura 4](#)): AUC 0,708 (IC 95 %: 0,703 - 0,714); $p < 0,001$.

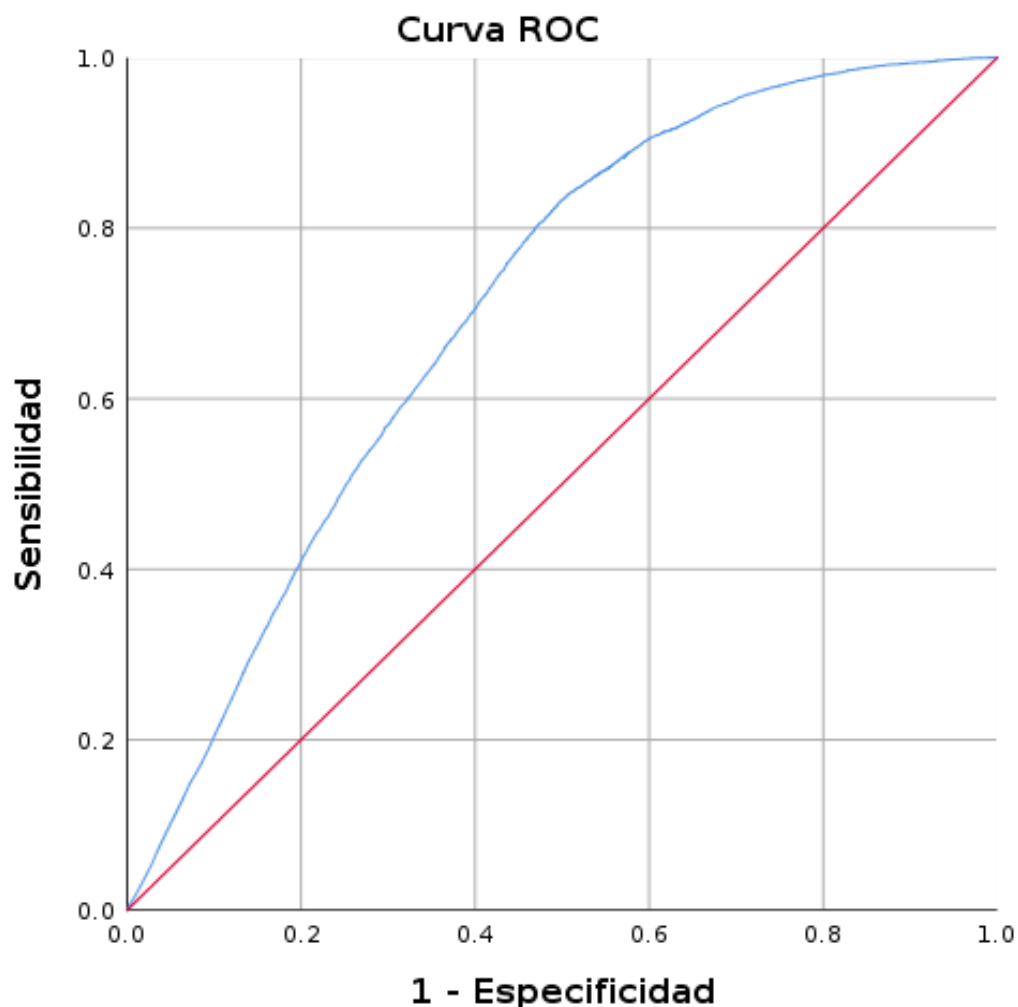


Figura 4: Curva ROC (característica operativa del receptor) correspondiente al modelo de regresión logística multivariante para estudiar los efectos de diferentes variables sobre la probabilidad de muerte intrahospitalaria en la cohorte nacional ([tabla 3](#)).

6.1.1. Estudio comparativo entre sexos

El análisis comparativo entre varones y mujeres se puede ver en la [tabla 4](#). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en una gran parte de los análisis realizados. En los varones se observó menor edad mediana ([figura 5](#)), menor codificación de hipercalcemia como diagnóstico principal, mayor proporción de ingresos urgentes, mayor proporción de potenciales etiologías codificadas, menor proporción de etiologías múltiples codificadas, y mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria.

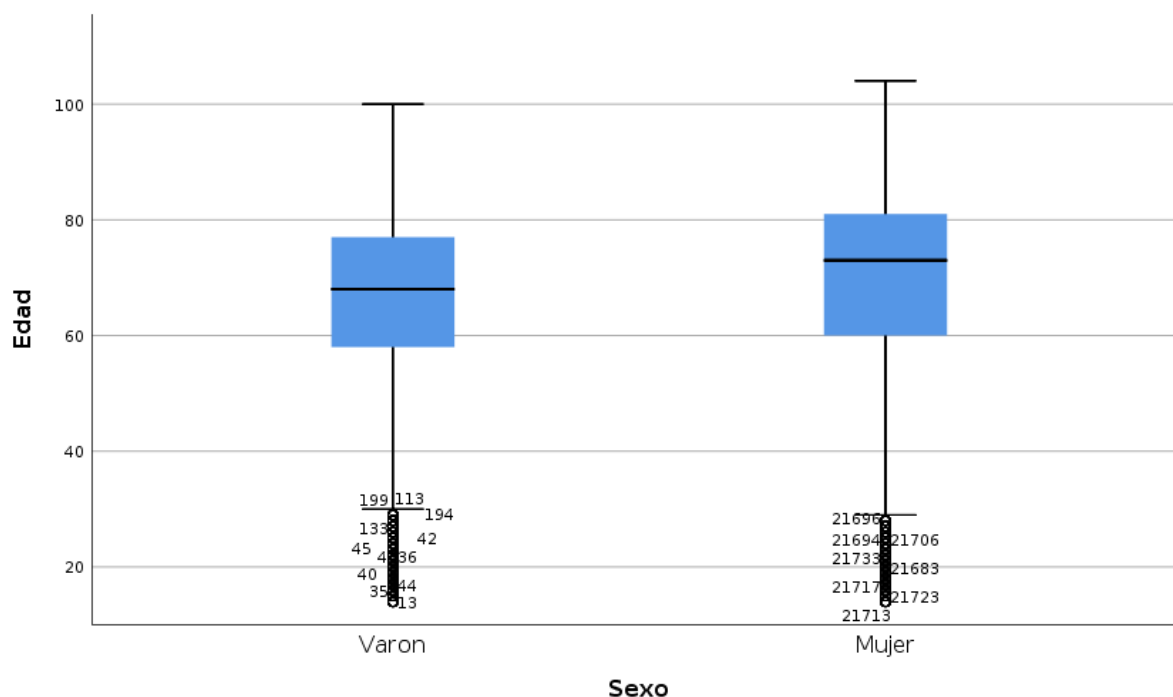


Figura 5: Diagrama de cajas que muestra la distribución de las edades según el sexo en la cohorte nacional.

Respecto a las etiologías, en los varones se observó mayor proporción de codificación de neoplasias. En las mujeres se observó mayor proporción de codificación de HPT, tirotoxicosis, insuficiencia suprarrenal, e intoxicaciones por vitaminas A-D, diuréticos tiazídicos y litio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de diagnósticos codificados de nutrición parenteral, sarcoidosis y rabdomiolisis.

En cuanto a los tipos de neoplasias, en los varones se observó mayor codificación de neoplasias de pulmón, cabeza y cuello, tracto gastrointestinal, vejiga y riñón. En las mujeres se observó mayor codificación de neoplasias de mama, mieloma múltiple, linfoma, genitales, endocrinas, y no codificadas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de diagnósticos codificados de neoplasias hepatobiliopancreáticas y neuroendocrinas. La proporción de neoplasias múltiples codificadas fue superior en varones.

Tabla 4: Análisis comparativo entre varones y mujeres en la cohorte nacional. NS: No significativo (>0,05).

	Varones	Mujeres	p
n	21 084	20 017	
Edad mediana en años (RIC)	67 (58-76)	71 (58-79)	<0,001
Ingresos urgentes	17 427 (82,9 %)	16 034 (80,3 %)	<0,001
Mortalidad intrahospitalaria	7 125 (33,7 %)	4 005 (20 %)	<0,001
Recuento de etiologías codificadas			<0,001
Una	16 833 (79,8 %)	13 364 (66,8 %)	
Dos	630 (3 %)	970 (4,8 %)	
Tres o más	11 (0,1 %)	48 (0,2 %)	
Ninguna	3 610 (17,1 %)	5 635 (28,2 %)	
Etiologías codificadas			
Neoplasias	15 923 (75,5 %)	10 782 (53,9 %)	<0,001
Hiperparatiroidismo	1 413 (6,7 %)	3 411 (17 %)	<0,001
Nutrición parenteral	267 (1,3 %)	227 (1,1 %)	NS
Tirotoxicosis	167 (0,8 %)	511 (2,6 %)	<0,001
Sarcoidosis	133 (0,6 %)	136 (0,7 %)	NS
Rabdomiolisis	88 (0,4 %)	61 (0,3 %)	NS
Insuficiencia suprarrenal	59 (0,3 %)	80 (0,4 %)	0,003
Intoxicación vitaminas A-D	20 (0,1 %)	94 (0,5 %)	<0,001
Intoxicación diuréticos tiazídicos	14 (0,1 %)	70 (0,3 %)	<0,001
Intoxicación litio	1	6	0,019
Neoplasias codificadas			
Pulmón	5 042 (36,4 %)	496 (6 %)	<0,001
Mieloma múltiple	2 224 (16,1 %)	1 879 (22,9 %)	<0,001
Cabeza y cuello	1 061 (7,7 %)	170 (2,1 %)	<0,001
Tracto gastrointestinal	1 007 (7,3 %)	393 (4,8 %)	<0,001
Vejiga	822 (5,9 %)	166 (2 %)	<0,001
Próstata	766 (5,5 %)		
Riñón	714 (5,2 %)	310 (3,8 %)	<0,001
Hepatobiliopancreáticas	603 (4,4 %)	392 (4,8 %)	NS
Linfoma	568 (4,1 %)	505 (6,1 %)	<0,001
Genitales	113 (0,8 %)	659 (8 %)	<0,001
Neuroendocrina	90 (0,7 %)	54 (0,7 %)	NS
Endocrina	75 (0,5 %)	157 (1,9 %)	<0,001
Mama	20 (0,1 %)	1 891 (23 %)	<0,001
Otros	1 739 (12,6 %)	1 591 (19,4 %)	
No codificadas	2 181 (13,7 %)	2 797 (25,9 %)	<0,001
Dos o más neoplasias codificadas	968 (7 %)	431 (5,2 %)	<0,001

6.1.2. Estudio comparativo por grupos de edad

El análisis comparativo entre grandes grupos de edad (15-44 años, 45-64 años, y ≥ 65 años) se puede ver en la [tabla 5](#). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en una gran parte de los análisis realizados. Se observó una mayor proporción de varones en el grupo de 45-64 años, y de mujeres en el grupo de ≥ 65 años. Los ingresos urgentes fueron más frecuentes en el grupo de ≥ 65 años. La estancia mediana aumentó progresivamente con la edad, así como el coste del ingreso. La mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en los grupos de 45-64 años y ≥ 65 años.

Respecto a las etiologías, comparativamente respecto a los otros grupos, las neoplasias fueron más frecuentes en proporción en el grupo de 45-64 años. El HPT, la tirotoxicosis, la nutrición parenteral, la sarcoidosis, la insuficiencia suprarrenal y la rabdomiolisis fueron más frecuentes en el grupo de 15-44 años. Las intoxicaciones por vitaminas A-D y diuréticos tiazídicos fueron más frecuentes en el grupo de ≥ 65 años. La proporción de casos sin diagnóstico codificado relacionado con el desarrollo de hipercalcemia fue mayor en el grupo de 15-44 años.

En cuanto a los tipos de neoplasias, comparando respecto a los otros grupos, las de mama, genitales, linfomas, hepatobiliopancreáticas y endocrinas fueron más frecuentes en proporción en el grupo de 15-44 años. Las de pulmón, cabeza y cuello, tracto gastrointestinal y riñón fueron más frecuentes en el grupo de 45-64 años. El mieloma múltiple y las neoplasias de vejiga y próstata fueron más frecuentes en el grupo de ≥ 65 años.

Tabla 5: Análisis comparativo entre grupos de edad de la cohorte nacional. **NS**: No significativo (>0,05). *Esta columna se refiere a la comparativa entre los grupos de 15-44 años y ≥65 años.

	15-44 años	p	45-64 años	p	≥65 años	p*
n	2 860		12 216		26 025	
Sexo		<0,001		<0,001		0,001
Varones	1 460 (51 %)		7 163 (58,6 %)		12 461 (47,9 %)	
Mujeres	1 400 (49 %)		5 053 (41,4 %)		13 564 (52,1 %)	
Diagnóstico principal hipercalcemia	360 (12,6 %)	NS	1 383 (11,3 %)	NS	2 955 (11,4 %)	0,049
Ingresos urgentes	2 036 (71,5 %)	<0,001	9 312 (76,5 %)	<0,001	22 115 (85,2 %)	<0,001
Estancia mediana en días (RIC)	8 (4-16)	<0,001	9 (5-17)	<0,001	10 (6-17)	<0,001
Coste mediano en € (RIC)	3 892 (2 909-5 664)	<0,001	4 184 (3 363-5 537)	NS	4 210 (3 358-5 580)	<0,001
Mortalidad intrahospitalaria	406 (14,2 %)	<0,001	3 437 (28,2 %)	NS	7 289 (27,9 %)	<0,001
Recuento de etiologías		<0,001		<0,001		0,003
Una	1 942 (67,9 %)		9 826 (80,4 %)		18 430 (70,8 %)	
Dos	119 (4,2 %)		424 (3,5 %)		1 057 (4,1 %)	
Tres o más	4 (0,1 %)		12 (0,1 %)		41 (0,2 %)	
Ninguna	795 (27,8 %)		1 954 (16 %)		6 497 (25 %)	
Etiologías codificadas						
Neoplasias	1 526 (73,9 %)	<0,001	8 990 (87,6 %)	<0,001	16 190 (82,9 %)	<0,001
Hiperparatiroidismo	387 (18,7 %)	<0,001	1 177 (11,5 %)	<0,001	3 260 (16,7 %)	0,018
Tirotoxicosis	72 (3,5 %)	<0,001	152 (1,5 %)	<0,001	454 (2,3 %)	0,001
Nutrición parenteral	59 (2,9 %)	<0,001	174 (1,7 %)	0,014	261 (1,3 %)	<0,001
Sarcoidosis	56 (2,7 %)	<0,001	93 (0,9 %)	0,004	120 (0,6 %)	<0,001
Insuficiencia suprarrenal	33 (1,6 %)	<0,001	43 (0,4 %)	NS	63 (0,3 %)	<0,001
Rabdomiolisis	25 (1,2 %)	<0,001	24 (0,2 %)	<0,001	100 (0,5 %)	<0,001
Intoxicación vitaminas A-D	6 (0,3 %)	NS	22 (0,2 %)	0,002	86 (0,4 %)	NS
Intoxicación diuréticos tiazídicos	2 (0,1 %)	NS	12 (0,1 %)	<0,001	70 (0,4 %)	<0,001
Neoplasias codificadas						
Pulmón	110 (8,9 %)	<0,001	2 207 (28,9 %)	<0,001	3 221 (24,4 %)	<0,001
Mama	268 (21,8 %)	<0,001	753 (9,9 %)	<0,001	891 (6,8 %)	<0,001
Mieloma múltiple	118 (9,6 %)	<0,001	1 085 (14,2 %)	<0,001	2 900 (22 %)	<0,001
Genitales	91 (7,4 %)	<0,001	253 (3,3 %)	NS	428 (3,2 %)	<0,001
Cabeza y cuello	91 (7,4 %)	0,02	722 (9,4 %)	<0,001	418 (3,2 %)	<0,001
Linfoma	79 (6,4 %)	<0,001	235 (3,1 %)	<0,001	759 (5,8 %)	NS
Hepatobiliopancreáticas	71 (5,8 %)	0,039	339 (4,4 %)	NS	585 (4,4 %)	0,033
Tracto gastrointestinal	60 (4,9 %)	0,001	583 (7,6 %)	<0,001	757 (5,7 %)	NS
Riñón	58 (4,7 %)	NS	436 (5,7 %)	<0,001	530 (4 %)	NS
Endocrina	43 (3,5 %)	<0,001	86 (1,1 %)	0,012	103 (0,8 %)	<0,001
Vejiga	17 (1,4 %)	<0,001	254 (3,3 %)	<0,001	717 (5,4 %)	<0,001
Neuroendocrina	16 (1,3 %)	NS	63 (0,8 %)	0,003	65 (0,5 %)	<0,001
Próstata	3 (0,2 %)	0,007	80 (1 %)	<0,001	683 (5,2 %)	<0,001
Otros	268 (21,8 %)		947 (12,4 %)		2 115 (16 %)	

6.2. Estudio de incidencia anual

El recuento anual de casos (con su IC 95 %) puede verse en la [figura 6](#).

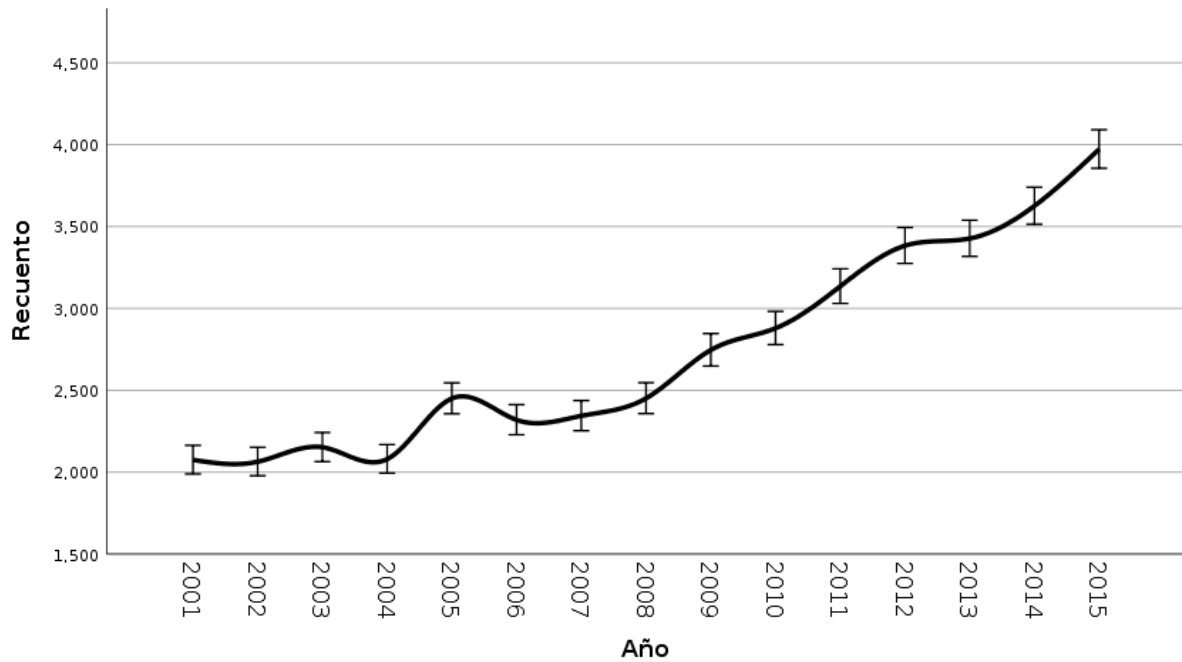


Figura 6: Diagrama de líneas que muestra el recuento anual absoluto de casos de hipercalcemia, con su intervalo de confianza al 95 % (barras de error).

La incidencia anual de la hipercalcemia en los pacientes hospitalizados puede verse en la [figura 7](#). La incidencia permaneció relativamente estable entre 2001-2008 en torno a 7,1 casos por cada 10 000 altas, y una TCAC del 0,6 %. A partir del año 2008 se observó una tendencia ascendente llegando a 11,6 casos por cada 10 000 altas en 2015, lo que supone una TCAC del 7,1 % en este periodo. La gráfica por 100 000 habitantes sigue un recorrido paralelo.

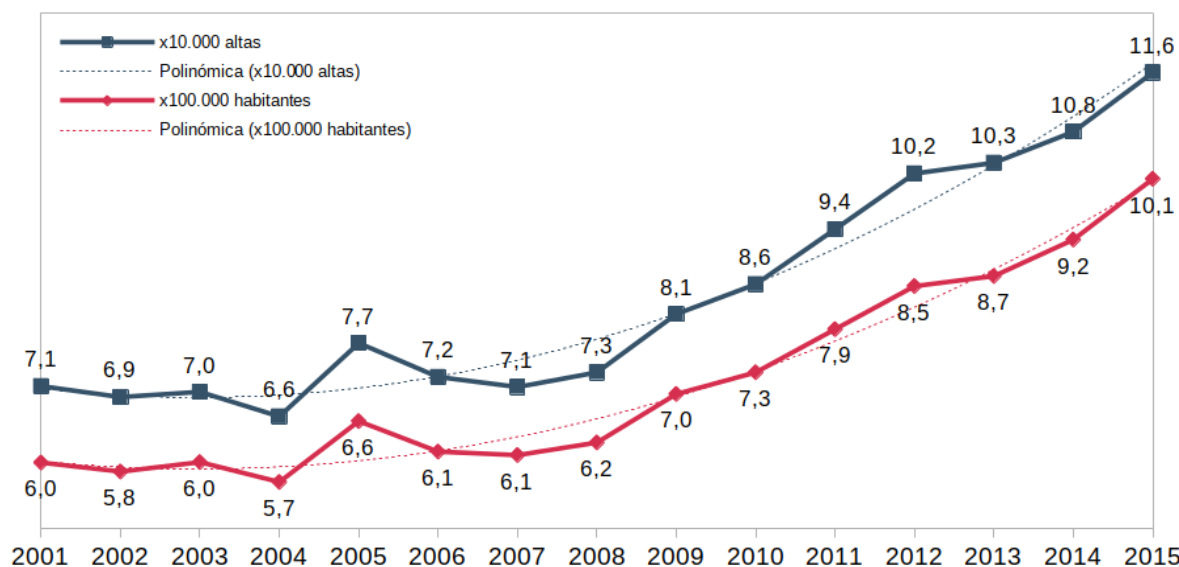


Figura 7: Diagrama de líneas que muestra la incidencia anual de la hipercalcemia en el Sistema Nacional de Salud en población no pediátrica. En azul por cada 10 000 altas y en rojo por cada 100 000 habitantes.

Estudiando la incidencia anual de la hipercalcemia según grupos de edad por 10 000 altas (ver figuras [8](#), [9](#) y [10](#)): en pacientes entre 15-44 años se observó una TCAC del -2,6 % entre 2001-2008 y del 6,2 % entre 2008-2015 (en global 1,4 %); en pacientes entre 45-64 años se observó una TCAC del -1,7 % entre 2001-2008 y del 4 % entre 2008-2015 (en global 1 %); y en pacientes ≥ 65 años se observó una TCAC del 2 % entre 2001-2008 y del 6 % entre 2008-2015 (en global 3,8 %). Tomando como referencia el año 2015, la incidencia por 100 000 habitantes fue de 1,3 casos entre 15-44 años; 8,7 casos entre 45-64 años; y 30,6 casos a partir de los 65 años.

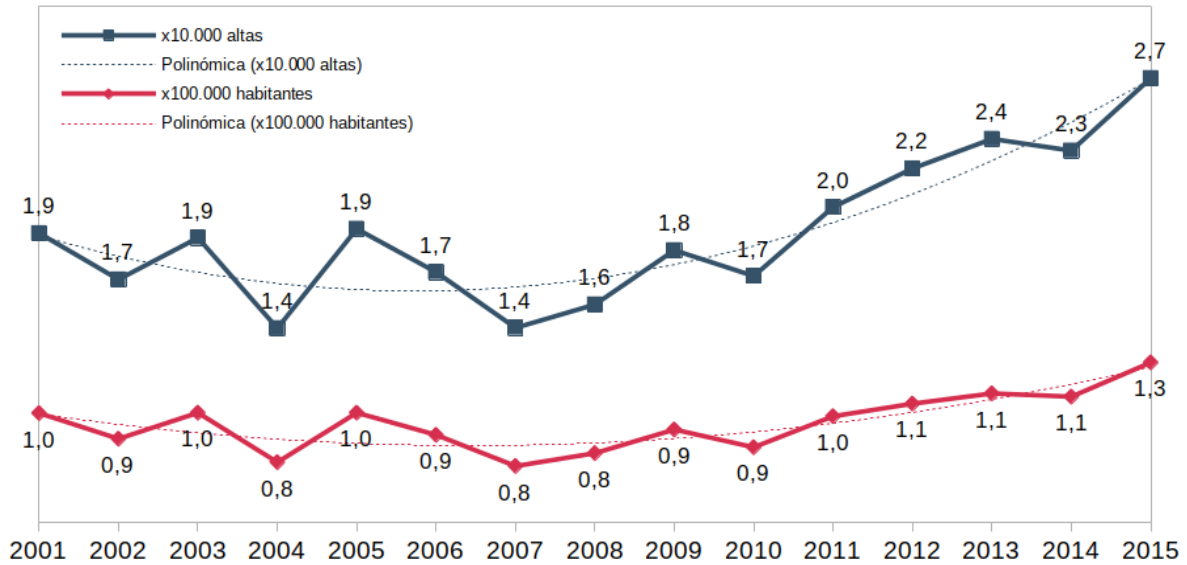


Figura 8: Diagrama de líneas que muestra la incidencia anual de la hipercalcemia en el Sistema Nacional de Salud en población entre 15-44 años. En azul por cada 10 000 altas y en rojo por cada 100 000 habitantes.

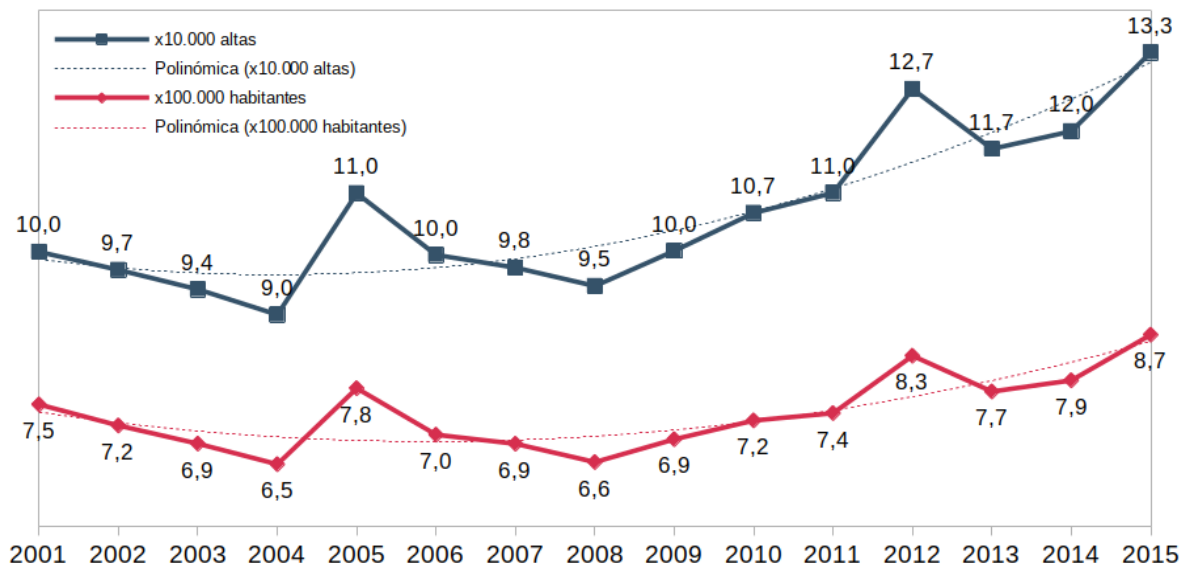


Figura 9: Diagrama de líneas que muestra la incidencia anual de la hipercalcemia en el Sistema Nacional de Salud en población entre 45-64 años. En azul por cada 10 000 altas y en rojo por cada 100 000 habitantes.

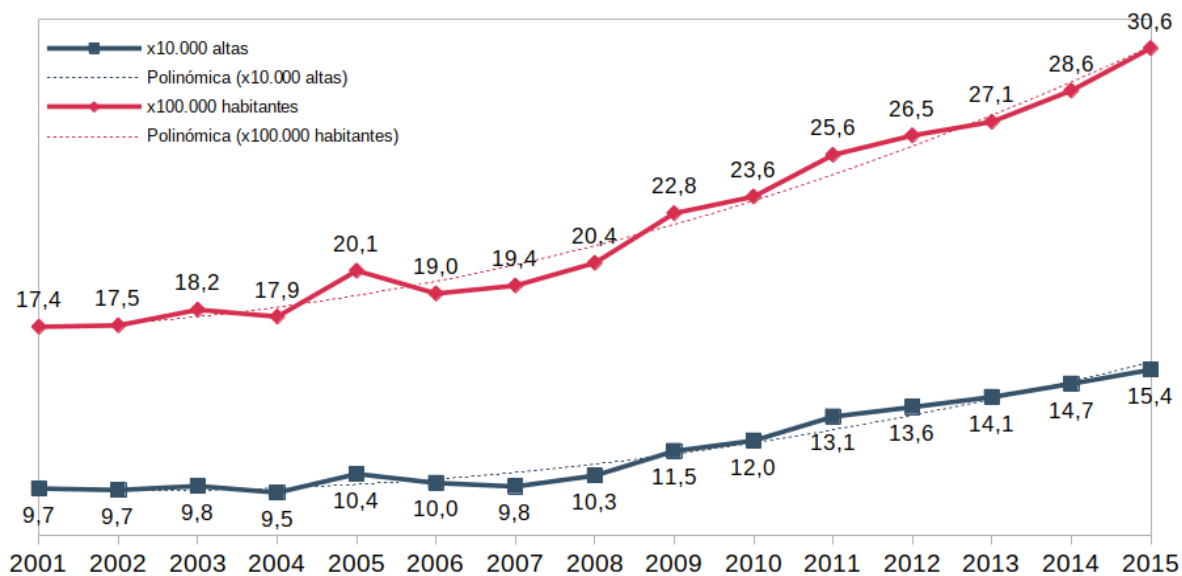


Figura 10: Diagrama de líneas que muestra la incidencia anual de la hipercalcemia en el Sistema Nacional de Salud en población de 65 o más años. En azul por cada 10 000 altas y en rojo por cada 100 000 habitantes.

Desglosando la incidencia por sexos, se observó que la incidencia en hombres fue superior a la de las mujeres durante todo el periodo ([figura 11](#)). La TCAC en los varones fue del 7,1 % y en las mujeres del 7,5 %.

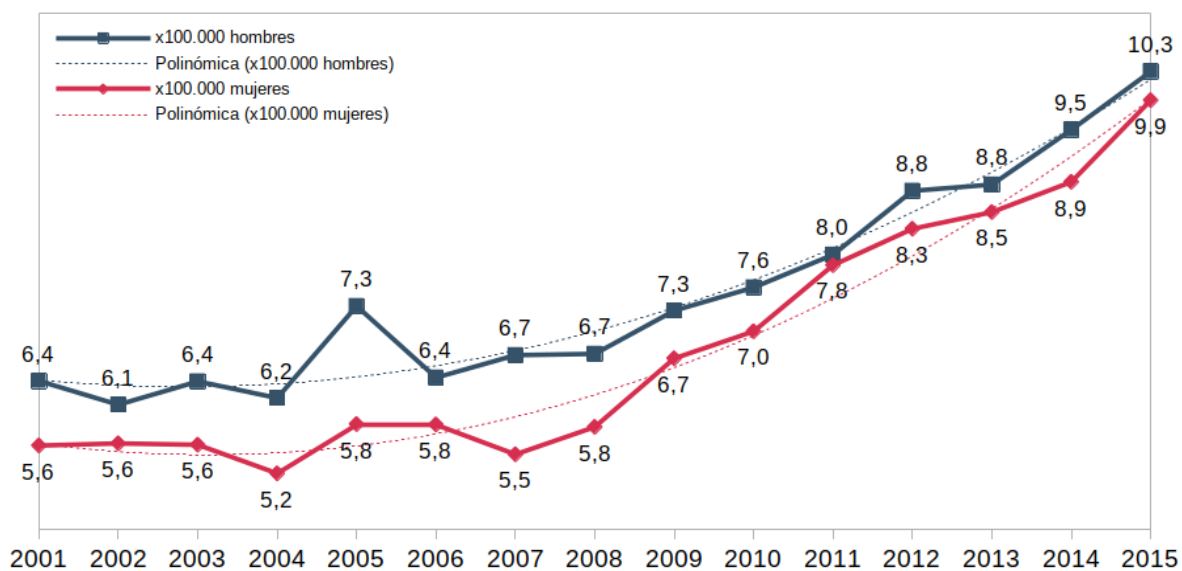


Figura 11: Diagrama de líneas que muestra la incidencia anual de la hipercalcemia en el Sistema Nacional de Salud en población no pediátrica, desglosada por sexos. En azul por cada 100 000 varones y en rojo por cada 100 000 mujeres.

Estudiando la incidencia anual de la hipercalcemia asociada a procesos oncológicos por 10 000 altas ([figura 12](#)), se observó una TCAC del 0,5 % entre 2001-2008 y del 6,3 % entre 2008-2015 (en global 3,2 %). Sin embargo, calculando por 1 000 altas con diagnóstico codificado de neoplasia, la incidencia permaneció estable en torno al 0,21 % de media durante el periodo.

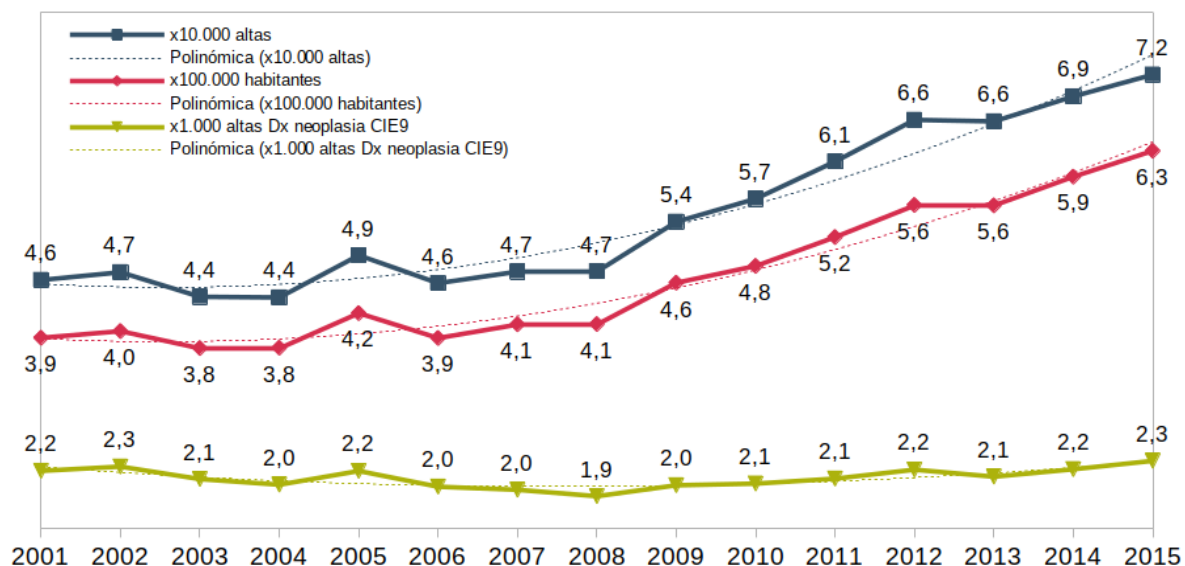


Figura 12: Diagrama de líneas que muestra la incidencia anual de la hipercalcemia asociada a procesos oncológicos en el Sistema Nacional de Salud en población no pediátrica. En azul por cada 10 000 altas, en rojo por cada 100 000 habitantes, y en verde por cada 1 000 altas con diagnóstico codificado de neoplasia.

Estudiando la incidencia anual de la hipercalcemia asociada a HPTP por 100 000 altas ([figura 13](#)), se observó una TCAC del 13 % entre 2001-2008 y del 10,7 % entre 2008-2015 (en global 11,9 %). Sin embargo, calculando por 100 altas con diagnóstico codificado de HPTP, la incidencia presenta una tendencia descendente con una TCAC del -0,8 % (media global del periodo 5,3 %).

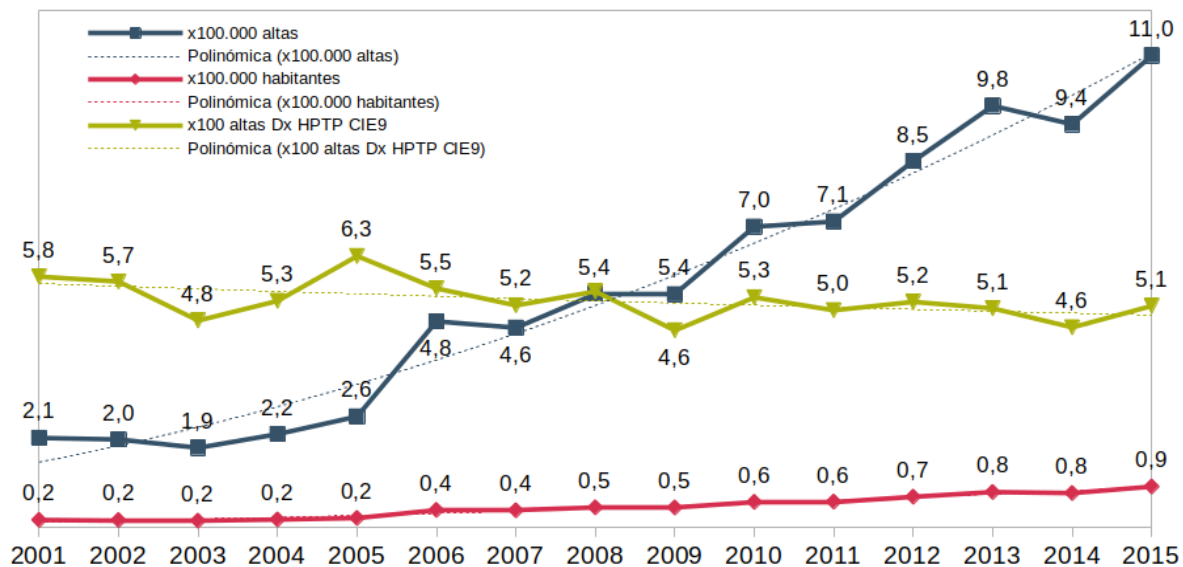


Figura 13: Diagrama de líneas que muestra la incidencia anual de la hipercalcemia asociada a hiperparatiroidismo primario en el Sistema Nacional de Salud en población no pediátrica. En azul por cada 100 000 altas, en rojo por cada 100 000 habitantes, y en verde por cada 100 altas con diagnóstico codificado de hiperparatiroidismo primario.

El análisis comparativo entre los años 2001-2008 y los años 2009-2015 se puede ver en la [tabla 6](#). A pesar de que el segundo periodo abarca un año menos, incluye un 29,2 % más de casos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en una gran parte de los análisis realizados. En los años 2009-2015 se observó una mayor proporción de mujeres, mayor edad mediana, mayor proporción de ingresos urgentes, menor codificación de hipercalcemia como diagnóstico principal, menor estancia mediana, mayor coste mediano por ingreso, y menor tasa de mortalidad intrahospitalaria. En cuanto a las etiologías codificadas, en los años 2009-2015 se observó un descenso de las neoplasias, aumentando el resto de etiologías, aunque este aumento solo fue estadísticamente significativo en el caso del HPT, la nutrición parenteral, la rabdomiolisis y la intoxicación por vitaminas A-D.

Tabla 6: Análisis comparativo entre los años 2001-2008 y 2009-2015 en la cohorte nacional. **NS**: No significativo (>0,05).

	2001-2008	2009-2015	p
n	17 935	23 168	
Edad mediana en años (RIC)	69 (57-77)	71 (60-80)	<0,001
Sexo			<0,001
Varones	9 449 (52,7 %)	11 635 (50,2 %)	
Mujeres	8 484 (47,3 %)	11 533 (49,8 %)	
Ingresos urgentes	14 333 (80,2 %)	19 130 (82,8 %)	<0,001
Diagnóstico principal hipercalcemia	2 214 (12,3 %)	2 484 (10,7 %)	0,011
Estancia mediana en días (RIC)	10 (6-18)	9 (5-16)	<0,001
Coste mediano en € (RIC)	3 783 (2 932-4 855)	4 495 (3 615-6 286)	<0,001
Mortalidad intrahospitalaria	5 011 (28,1 %)	6 121 (26,2 %)	<0,001
Recuento de etiologías codificadas			<0,001
Una	13 082 (72,9 %)	17 116 (73,9 %)	
Dos	569 (3,2 %)	1 031 (4,5 %)	
Tres o más	24 (0,1 %)	33 (0,1 %)	
Ninguna	4 259 (23,7 %)	4 987 (21,5 %)	
Etiologías codificadas			
Neoplasias	11 730 (85,8 %)	14 976 (82,4 %)	<0,001
Hiperparatiroidismo	1 794 (13,1 %)	3 030 (16,7 %)	<0,001
Tirotoxicosis	285 (2,1 %)	393 (2,2 %)	NS
Nutrición parenteral	183 (1,3 %)	311 (1,7 %)	0,008
Sarcoidosis	113 (0,8 %)	156 (0,9 %)	NS
Rabdomiolisis	23 (0,2 %)	126 (0,7 %)	<0,001
Insuficiencia suprarrenal	57 (0,4 %)	82 (0,5 %)	NS
Intoxicación vitaminas A-D	35 (0,3 %)	79 (0,4 %)	0,008
Intoxicación diuréticos tiazídicos	30 (0,2 %)	54 (0,3 %)	NS
Intoxicación litio	2	3	NS

Estudiando la tasa anual de mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con hipercalcemia por 10 000 altas (ver [figura 14](#)), se observó un crecimiento anual del 1 % entre 2001-2008 y del 6 % entre 2008-2015 (en global 3,3 %). Sin embargo, calculando por 100 altas con diagnóstico codificado de hipercalcemia, la tasa de mortalidad permaneció estable en torno al 27 % con una tendencia ligeramente descendente (TCAC -0,3 %).

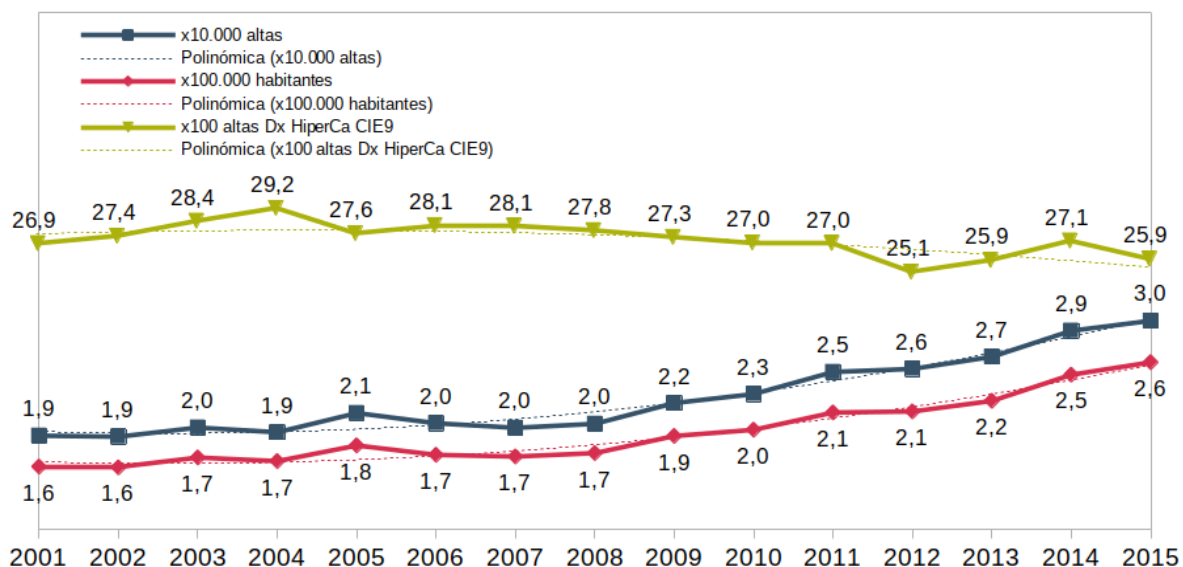


Figura 14: Diagrama de líneas que muestra la tasa anual de mortalidad de la hipercalcemia en el Sistema Nacional de Salud en población no pediátrica. En azul por cada 10 000 altas, en rojo por cada 100 000 habitantes, y en verde por cada 100 altas con diagnóstico codificado de hipercalcemia.

6.3. Estudio del subgrupo de pacientes oncológicos

Se incluyeron un total de 26 706 casos únicos. La edad mediana de la cohorte fue 69 años (RIC 58-77). Hubo una mayor proporción de varones (59,6 %). La mayoría de los registros procedían de altas en servicios de Medicina Interna y áreas relacionadas (28,2 %), seguidos por Oncología Médica y Radioterápica (23,5 %), Hematología (10,7 %), Cuidados Paliativos (3,6 %), Nefrología (2,5 %), Neumología (1,5 %), Aparato Digestivo (0,9 %), Cirugía General (0,7 %), Endocrinología (0,6 %), y Neurología (0,4 %); el resto de casos (27,3 %) pertenecían a otros servicios minoritarios o no estaban codificados. En el 82,6 % de los casos el tipo de ingreso fue urgente. La hipercalcemia se codificó como diagnóstico principal en el 10,1 % de los casos. El coste mediano del ingreso fue 4 400 € (RIC 3 655-6 305). La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue 36,5 %.

Respecto a los tipos de neoplasias codificadas, las más frecuentes fueron: pulmón (20,7 %), mieloma múltiple (15,3 %), mama (7,1 %), y tracto gastrointestinal (5,1 %). Con menos frecuencia se codificaron: cabeza y cuello (4,6 %), linfomas (4 %), riñón (3,8 %), vejiga (3,7 %), hepatobiliopancreáticas (3,7 %), genitales (2,9 %), próstata

(2,8 %), endocrinas (0,7 %), neuroendocrinas (0,5 %), otras minoritarias o no especificadas (11,7 %), y no codificadas (18,6 %). En el 5,2 % de los casos coexistían dos o más neoplasias codificadas.

El 52,3 % de los casos tenía algún tipo de metástasis codificada. Las localizaciones más frecuentes fueron: hueso (28 %), hígado (20,2 %), pulmón (14,2 %), sistema nervioso central (4,6 %), peritoneo (4,1 %), y pleura (3,6 %); el resto (25,3 %) eran minoritarias o no especificadas.

En este grupo de pacientes también se encontraron codificados otros diagnósticos relacionados con el desarrollo de hipercalcemia: HPT (2,2 %), nutrición parenteral (1,3 %), tirotoxicosis (0,9 %), intoxicación por vitaminas A-D (0,3 %) y sarcoidosis (0,2 %).

Para estimar qué tipos de neoplasias producen hipercalcemia con mayor frecuencia relativa, se compararon las cifras de incidencia del estudio con las estimadas por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) para el año 2023^[110] ([tabla 7](#)). La proporción de mieloma múltiple en la cohorte es casi 14 veces superior a la esperada para la población general ese año. Se sigue por las neoplasias de pulmón, riñón y cabeza y cuello, que tienen una proporción ligeramente más elevada. La proporción de linfomas es similar a la esperada para la población general. En el otro lado se encuentran las neoplasias de mama, hepatobiliopancreáticas, vejiga, tracto gastrointestinal y próstata, que en nuestra cohorte aparecen con mucha menor frecuencia que la esperada en la población general.

Tabla 7: Análisis comparativo entre las cifras de incidencia de neoplasias en la cohorte nacional y las estimadas por la Red Española de Registros de Cáncer para el año 2023.

Tipo de neoplasia	Incidencia acumulada en la cohorte	Incidencia esperada 2023	Proporción relativa
Mieloma múltiple	15,3 %	1,1 %	13,9
Pulmón	20,7 %	11,2 %	1,85
Riñón	3,8 %	3,1 %	1,23
Cabeza y cuello	4,6 %	4 %	1,15
Linfomas	4 %	4,1 %	0,98
Mama	7,1 %	12,5 %	0,57
Hepatobiliopancreáticas	3,7 %	6,7 %	0,55
Vejiga	3,7 %	7,8 %	0,47
Tracto gastrointestinal	5,1 %	18,6 %	0,27
Próstata	2,8 %	10,4 %	0,27

6.4. Estudio del subgrupo de pacientes con hiperparatiroidismo primario

Se incluyeron un total de 2 773 casos únicos (8,7 % del total). La edad mediana de la cohorte fue 71 años (RIC 58-88). Hubo una mayor proporción de mujeres (71,9 %). La mayoría de los registros procedían de ingresos en servicios de Medicina Interna y áreas relacionadas (40,7 %), seguidos por Cirugía General (21,4 %), Endocrinología (9,8 %), y Nefrología (4 %); el resto de casos (24,1 %) pertenecían a otros servicios minoritarios o no estaban codificados. En el 63,8 % de los casos el tipo de ingreso fue urgente. La hipercalcemia se codificó como diagnóstico principal en el 11,8 % de los casos. El 9,4 % de los casos tenía codificado el procedimiento de gammagrafía de paratiroides, y el 28,4 % el procedimiento de paratiroidectomía. El coste mediano del ingreso fue 3 500 € (RIC 2 917-4 569). La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue 4,5 %.

El 48 % de los pacientes tenía codificado el diagnóstico de adenoma paratiroideo. Entre las comorbilidades codificadas se encontraban la IRA (9,5 %), litiasis renal (6,5 %), trastornos del fósforo (2,5 %) y del magnesio (1,2 %). El 5,4 % de los casos tenía otro diagnóstico codificado relacionado con el desarrollo de hipercalcemia. También se encontraron codificados paralelamente otros tipos de HPT, secundario en el 2,2 % de los casos, terciario en el 10,5 %, y no especificado en otro 10,5 %.

7. RESULTADOS: COHORTE PROVINCIAL DE MÁLAGA

7.1. Estudio general de la cohorte

Se analizaron un total de 205 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y sin criterios de exclusión durante el periodo de estudio, de los cuales 175 (85,4 %) correspondían al HRUM y los 30 restantes (14,6 %) al HSR. Durante este periodo, se contabilizaron 140 413 altas en el HRUM y 21 608 en el HSR, excluyendo los servicios pediátricos. Con estos datos, se pudo estimar una incidencia aproximada de la hipercalcemia en pacientes adultos hospitalizados del 0,13 % (1,3 casos por 1 000 altas) en el HRUM, y 0,14 % (1,4 casos por 1 000 altas) en el HSR.

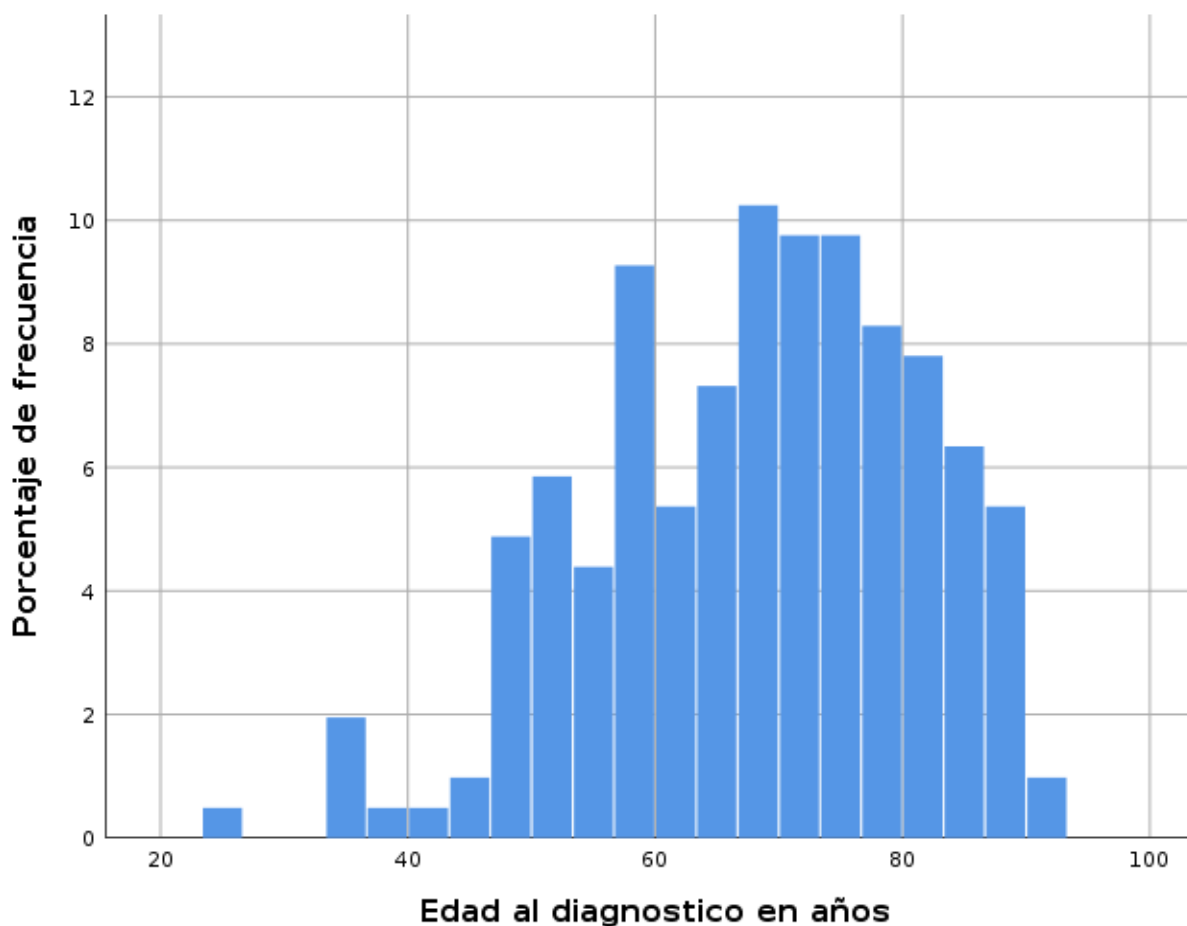


Figura 15: Histograma que muestra la distribución de edades de los sujetos de la cohorte provincial de Málaga.

Las características generales de la cohorte se resumen en la [tabla 8](#). La edad media de la cohorte fue 68,2 años (DE 13,1); su distribución puede verse en la [figura 15](#). Hubo

una ligera mayoría de varones (55,1 %). Gran parte de los pacientes incluidos habían sido atendidos en el servicio de Medicina Interna y su unidad de Cuidados Paliativos (69,8 %), y en menor proporción en Oncología (11,7 %), Endocrinología (4,9 %), Nefrología (4,4 %), Hematología (2,9 %), Neumología (2,4 %), Urología (2,4 %) y otros servicios (1,5 %); su distribución puede verse en la [figura 16](#). El seguimiento mediano fue de 5,1 semanas (RIC 1,7-60,3), con un máximo de 358 semanas (6 años y 10 meses).

Tabla 8: Características clínico-epidemiológicas de los pacientes incluidos en la cohorte provincial. DE: Desviación estándar. RIC: Rango intercuartílico.

Edad (años), media (DE)	68,2 (13,1)	
Sexo, n (%)	Varones	113 (55,1)
	Mujeres	92 (44,9)
Calcemia corregida al ingreso (mg/dl), mediana (RIC)	13,1 (11,8-14,6)	
Clínica al ingreso, n (%)	Asintomático	31 (15,1)
	Leve	65 (31,7)
	Moderada	104 (50,7)
	Grave	5 (2,4)
Gravedad de la hipercalcemia, n (%)	Leve	61 (29,8)
	Moderada	77 (37,6)
	Grave	67 (32,7)
Insuficiencia renal aguda (KDIGO) (n = 183), n (%)	Estadio 1	26 (49,1)
	Estadio 2	22 (41,5)
	Estadio 3	5 (9,4)
Etiología, n (%)	Paraneoplásica	154 (75,1)
	Hiperparatiroidismo primario	18 (8,8)
	Fármacos	18 (8,8)
	Intoxicación por vitamina D	4 (2)
	Sarcoidosis	1 (0,5)
	No filiada	10 (4,9)
Mortalidad global, n (%)	167 (81,5)	

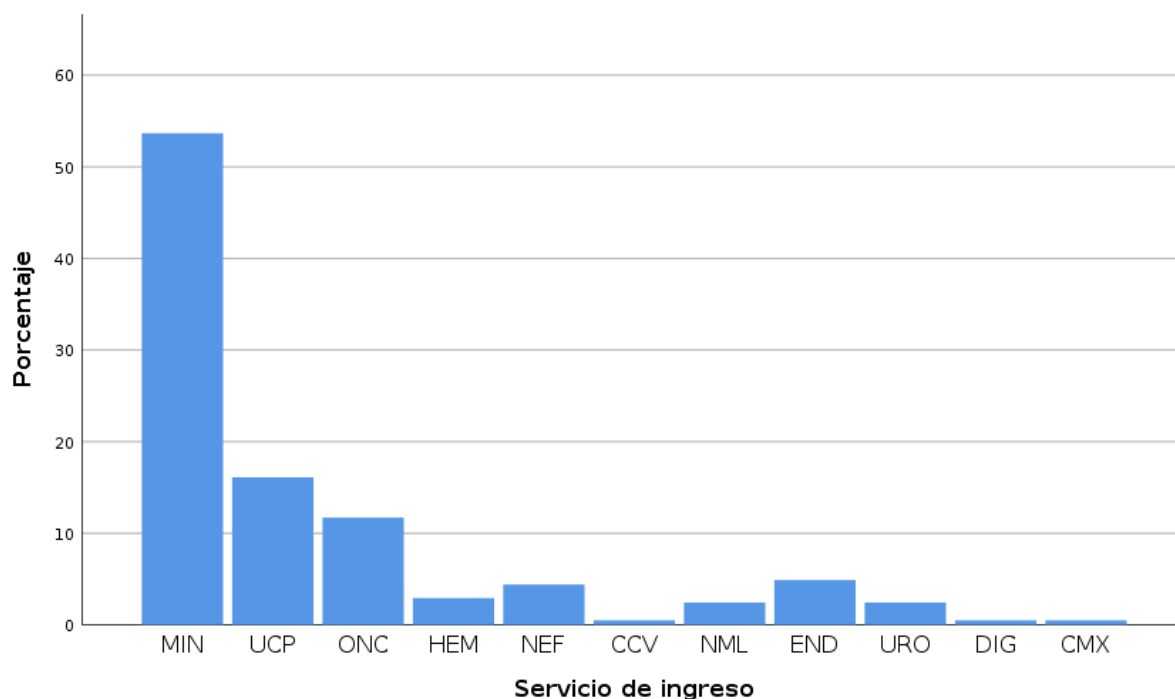


Figura 16: Diagrama de barras que muestra la distribución de altas por los distintos servicios en la cohorte provincial. MIN: Medicina Interna. UCP: Cuidados Paliativos. ONC: Oncología Médica. HEM: Hematología. NEF: Nefrología. CCV: Cirugía Cardiovascular. NML: Neumología. END: Endocrinología. URO: Urología. DIG: Aparato Digestivo. CMX: Cirugía Oral y Maxilofacial.

La calcemia mediana al ingreso fue 13,1 mg/dl (RIC 11,8-14,6); su distribución puede verse en la [figura 17](#). En la mayoría de los casos (83,9 %) se pudo calcular la corrección mediante los niveles de albúmina. Comparando las calcemias corregidas por albúmina y proteínas totales en 156 pacientes, se encontraron cifras similares (diferencia inferior a 0,5 mg/dl entre ambas determinaciones) en el 49,6 % de los casos; diferencia entre 0,5-1,5 mg/dl a favor de la albúmina en el 36,5 %; diferencia superior a 1,5 mg/dl a favor de la albúmina en el 7,7 %; y diferencia a favor de las proteínas totales en el 6,4 %.

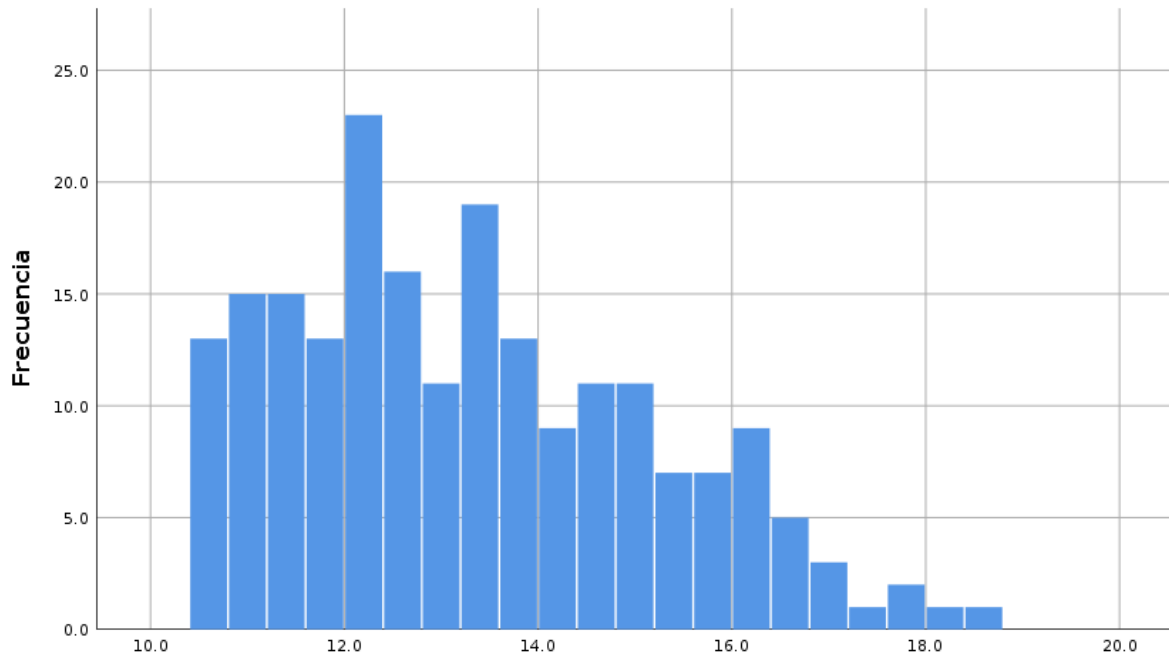


Figura 17: Histograma que muestra la distribución de la calcemia corregida al ingreso (en mg/dl) de los sujetos de la cohorte provincial.

El porcentaje de hipercalcemia leve, moderada y grave fue del 29,8 %, 37,6 % y 32,7 %, respectivamente. Las tasas de pacientes asintomáticos, con clínica leve, moderada y grave fueron del 15,1 %, 31,7 %, 50,7 % y 2,4 %, respectivamente. Se encontró una correlación positiva y estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre los niveles de calcemia al ingreso y la gravedad de la clínica ([figura 18](#)). Respecto al estudio bioquímico, se solicitaron niveles de PTH en el 38 % y de calcidiol en el 35,6 % de los casos.

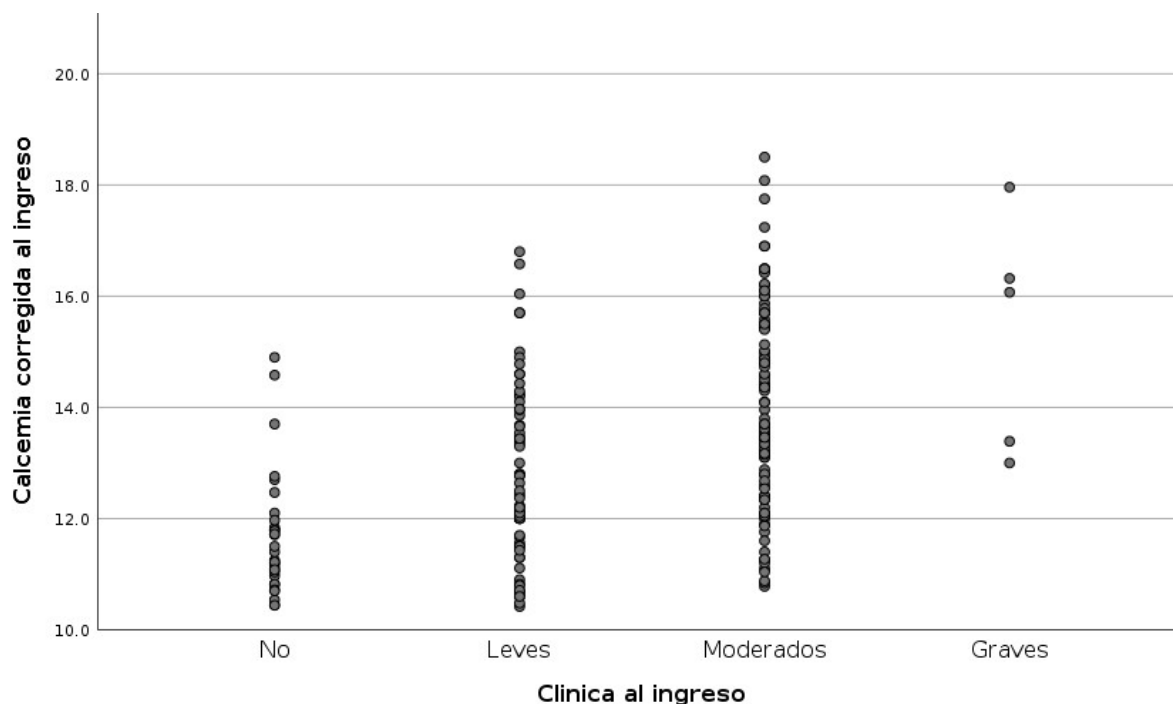


Figura 18: Relación entre los niveles de calcemia corregida al ingreso (eje vertical, en mg/dl) y la gravedad de la clínica al ingreso (eje horizontal) en los sujetos de la cohorte provincial.

Se pudo analizar la concurrencia de IRA asociada a la hipercalcemia en 183 pacientes, encontrándose en el 29 % de los casos. El 49,1 % de los casos se clasificaron como estadio 1; el 41,5 % como estadio 2; y el 9,4 % restante como estadio 3. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de calcemia al ingreso y la presencia de IRA (OR 1,3; IC 95 % 1,08-1,54; $p=0,005$; magnitud del efecto insignificante), pero no con el estadio de la misma. Tampoco la edad fue un factor asociado con el desarrollo de IRA.

En cuanto a la etiología, la gran mayoría de los casos fueron catalogados de origen paraneoplásico (75,1 %), seguido por el HPTP (8,8 %), fármacos (8,8 %), intoxicación por vitamina D (2 %) y sarcoidosis (0,5 %). En el 4,9 % de los casos no se pudo filiar el origen. La distribución de las etiologías puede verse en la [figura 19](#).

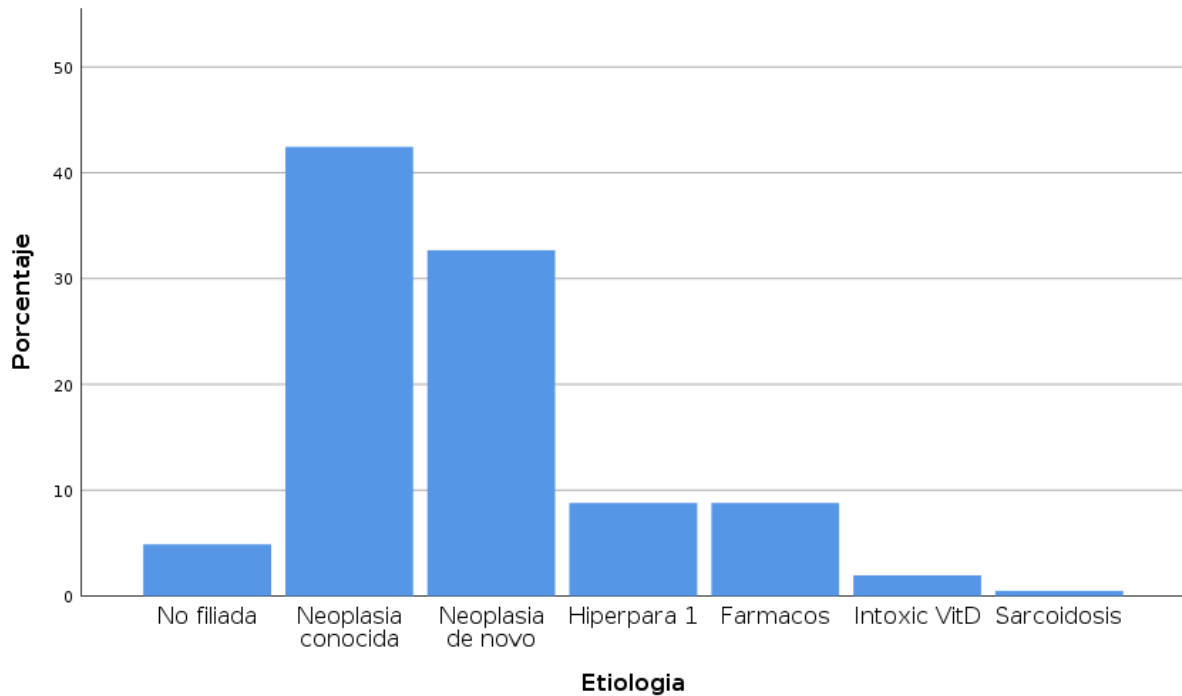


Figura 19: Diagrama de barras que muestra la distribución de las diferentes etiologías de la hipercalcemia en los sujetos de la cohorte provincial. Hiperpara 1: Hiperparatiroidismo primario. Intoxic VitD: Intoxicación por vitamina D.

7.1.1. Descripción de los tratamientos y análisis de sus efectos

Se pudieron recoger datos sobre los tratamientos hipocalcemiantes administrados en 195 pacientes (95,1 % del total). El tratamiento más usado fue la fluidoterapia (86,8 %), seguido por los diuréticos de asa (70,9 %), los bifosfonatos (60,7 %), los corticoides (46,2 %), y la calcitonina (6,6 %); solo el 1,2 % de los casos precisaron terapia sustitutiva renal. El 10,8 % recibió un solo tratamiento; el 25,1 % recibió dos; el 30,3 % recibió tres; el 26,7 % recibió cuatro; el 2,6 % recibió cinco; y el 4,6 % no recibió ningún tratamiento específico.

En 184 pacientes (89,8 %) se encontró más de una determinación de calcemia durante el ingreso hospitalario. La tasa de corrección de la hipercalcemia durante el seguimiento fue del 65,2 %. La mediana de tiempo transcurrido hasta la corrección fue 6 días (RIC 3-10); la función puede verse en la [figura 20](#). El 43,3 % de los pacientes con hipercalcemia corregida desarrolló hipocalcemia.

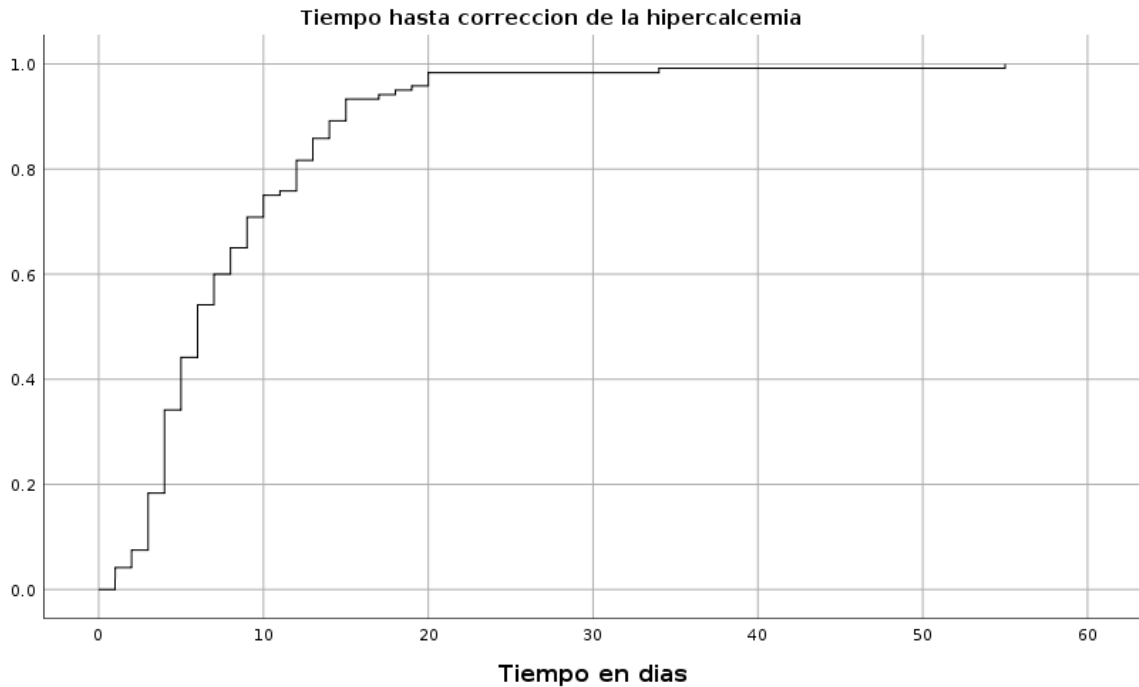


Figura 20: Función de supervivencia que muestra el tiempo (en días) hasta la corrección de la hipercalcemia en los sujetos de la cohorte provincial que alcanzaron la normocalcemia.

Se realizaron análisis de regresión univariante para estudiar los efectos de los diferentes tratamientos por separado en la corrección de la hipercalcemia ([tabla 9](#)). Solo se encontró una asociación estadísticamente significativa en el caso de los bifosfonatos.

Tabla 9: Análisis de regresión univariante para estudiar los efectos de los diferentes tratamientos por separado en la corrección de la hipercalcemia en los sujetos de la cohorte provincial. OR: Cociente de probabilidades (*odds ratio*). IC: Intervalo de confianza. ME: Magnitud del efecto (*d* de Cohen).

	n	OR	IC 95 %	p	ME
Calcitonina	13	6,8	0,9 - 53,7	0,07	Grande
Fluidoterapia	159	2,1	0,8 - 5,5	0,15	
Bifosfonatos	110	2	1,1 - 3,8	0,034	Pequeña
Diuréticos de asa	132	1,5	0,7 - 3	0,27	
Corticoides	81	1,4	0,8 - 2,7	0,29	

Se realizaron análisis de regresión univariante para estudiar la probabilidad de corrección de la hipercalcemia en diferentes subgrupos por separado ([tabla 10](#)). Se

encontraron diferencias estadísticamente significativas según la edad (menor probabilidad a mayor edad), el número de tratamientos recibidos (mayor probabilidad a más tratamientos), la mortalidad durante el seguimiento (mayor probabilidad en pacientes no fallecidos), y entre pacientes con y sin neoplasias (mayor probabilidad en pacientes con etiología no paraneoplásica). No se encontraron diferencias según la calcemia al ingreso, la presencia de IRA o de HPTP.

Tabla 10: Análisis de regresión univariante para estudiar la probabilidad de corrección de la hipercalcemia en diferentes subgrupos de la cohorte provincial (solo se muestran los análisis con resultados estadísticamente significativos). **OR**: Cociente de probabilidades (*odds ratio*). **IC**: Intervalo de confianza. **ME**: Magnitud del efecto (*d* de Cohen).

	n	OR	IC 95 %	p	ME
Pacientes no fallecidos	148	5,5	1,8 - 16,2	0,002	Moderada
Etiología no paraneoplásica	137	2,5	1,05 - 6,2	0,041	Pequeña
Número de tratamientos	175	1,48	1,11 - 1,98	0,008	-
Edad (años)	184	0,97	0,95 - 0,99	0,014	-

Se construyeron varios modelos de regresión logística multivariante para estudiar los efectos de diferentes variables sobre la probabilidad de corrección de la hipercalcemia. En el primer modelo ([tabla 11](#)) se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la edad (menor probabilidad a mayor edad), el número de tratamientos instaurados (mayor probabilidad a mayor número de tratamientos), y el origen paraneoplásico (menor probabilidad en los pacientes con neoplasias); no se encontraron asociaciones significativas con el sexo, la calcemia y los síntomas al ingreso, la presencia de IRA, ni con ninguno de los tratamientos individualmente. En el segundo modelo ([tabla 12](#)) se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la edad (menor probabilidad a mayor edad), el tratamiento con bifosfonatos (mayor probabilidad), y el origen paraneoplásico (menor probabilidad en los pacientes con neoplasias); no se encontraron asociaciones significativas con el sexo, la calcemia y los síntomas al ingreso, la presencia de IRA, el número de tratamientos, ni con ninguno de los otros tratamientos individualmente. En la [figura 21](#) se muestran las curvas ROC correspondientes a ambos modelos.

Tabla 11: Modelo 1 de regresión logística multivariante para estudiar los efectos de diferentes variables sobre la probabilidad de corrección de la hipercalcemia en los sujetos de la cohorte provincial (solo se muestran los análisis con resultados estadísticamente significativos). **OR**: Cociente de probabilidades (*odds ratio*). **IC**: Intervalo de confianza. **ME**: Magnitud del efecto (*d* de Cohen). **ROC**: Característica operativa del receptor. **AUC**: Área bajo la curva.

	OR	IC 95 %	p	ME
Número de tratamientos	2	1,28 – 3,1	0,002	Pequeña
Edad (años)	0,95	0,92 – 0,98	0,002	-
Etiología paraneoplásica	0,2	0,07 – 0,59	0,003	Moderada

Método hacia atrás likelihood ratio, clasificación correcta del 69,1 % de los casos
 $R^2_{\text{Nagelkerke}} = 0,145-0,202$. Bondad de ajuste Hosmer y Lemeshow: $p=0,63$.
 Curva ROC (figura 21, rojo): AUC 0,72 (IC 95 % 0,64-0,8); $p<0,001$.
 Otras variables incluidas sin significación estadística: sexo, calcemia al ingreso, síntomas al ingreso, IRA, tratamientos individuales.

Tabla 12: Modelo 2 de regresión logística multivariante para estudiar los efectos de diferentes variables sobre la probabilidad de corrección de la hipercalcemia en los sujetos de la cohorte provincial (solo se muestran los análisis con resultados estadísticamente significativos). **OR**: Cociente de probabilidades (*odds ratio*). **IC**: Intervalo de confianza. **ME**: Magnitud del efecto (*d* de Cohen). **ROC**: Característica operativa del receptor. **AUC**: Área bajo la curva.

	OR	IC 95 %	p	ME
Tratamiento con bifosfonatos	2,84	1,34 – 6,1	0,007	Pequeña
Edad (años)	0,95	0,92 – 0,98	0,001	-
Etiología paraneoplásica	0,23	0,08 – 0,64	0,005	Moderada

Método hacia adelante likelihood ratio, clasificación correcta del 69,9 % de los casos
 $R^2_{\text{Nagelkerke}} = 0,133-0,185$. Bondad de ajuste Hosmer y Lemeshow: $p=0,08$.
 Curva ROC (figura 21, azul): AUC 0,72 (IC 95 % 0,63-0,8); $p<0,001$.
 Otras variables incluidas sin significación estadística: sexo, calcemia al ingreso, síntomas al ingreso, IRA, n.º de tratamientos, tratamientos individuales (excepto bifosfonatos).

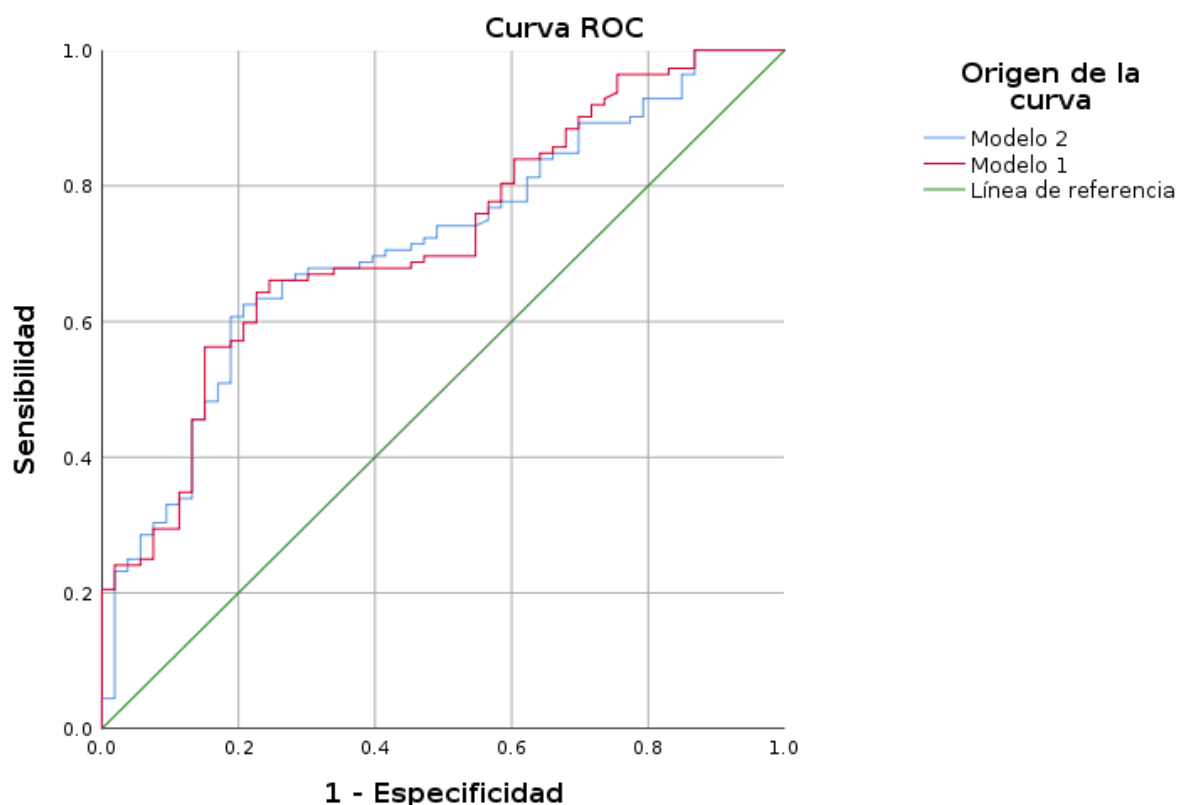


Figura 21: Curvas ROC (características operativas del receptor) correspondientes a los modelos de regresión logística multivariante para estudiar los efectos de diferentes variables sobre la probabilidad de corrección de la hipercalcemia en los sujetos de la cohorte provincial. En rojo el primer modelo (tabla 11), en azul el segundo modelo (tabla 12).

Se realizaron análisis de regresión univariante para estudiar los efectos de los diferentes tratamientos por separado en la probabilidad de desarrollar hipocalcemia (tabla 13). Solo se encontró una asociación estadísticamente significativa en el caso de los corticoides.

Tabla 13: Análisis de regresión univariante para estudiar los efectos de los diferentes tratamientos por separado en la probabilidad de desarrollar hipocalcemia en los sujetos de la cohorte provincial. OR: Cociente de probabilidades (*odds ratio*). IC: Intervalo de confianza. ME: Magnitud del efecto (*d* de Cohen).

	n	OR	IC 95 %	p	ME
Fluidoterapia	106	7,4	0,9 – 61,4	0,063	Grande
Corticoides	57	2,4	1,2 – 5,2	0,021	Pequeña
Diuréticos asa	89	1,77	0,71 – 4,4	0,22	
Bifosfonatos	79	1,5	0,65 – 3,3	0,36	
Calcitonina	12	1,24	0,38 – 4,1	0,73	

Se realizaron análisis de regresión univariante para estudiar la probabilidad de desarrollar hipocalcemia en diferentes subgrupos ([tabla 14](#)). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas según la calcemia al ingreso (mayor probabilidad a mayor calcemia) y el número de tratamientos recibidos (mayor probabilidad a más tratamientos recibidos). No se encontraron diferencias según el sexo, la edad, la mortalidad, la presencia de IRA, de neoplasia o de HPTP.

Tabla 14: Análisis de regresión univariante para estudiar la probabilidad de desarrollar hipocalcemia en diferentes subgrupos de la cohorte provincial (solo se muestran los análisis con resultados estadísticamente significativos). **OR**: Cociente de probabilidades (*odds ratio*). **IC**: Intervalo de confianza. **ME**: Magnitud del efecto (*d* de Cohen).

	n	OR	IC 95 %	p	ME
Número de tratamientos	120	1,6	1,1 - 2,34	0,012	-
Calcemia al ingreso	120	1,24	1,01 - 1,52	0,039	-

Se construyeron varios modelos de regresión logística multivariante para estudiar los efectos de diferentes variables sobre la probabilidad de desarrollar hipocalcemia tras el tratamiento. En el primer modelo ([tabla 15](#)) se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la calcemia al ingreso (mayor probabilidad a mayor calcemia) y el tratamiento con corticoides (mayor probabilidad); no se encontraron asociaciones significativas con la edad, el sexo, los síntomas al ingreso, etiología diferente al HPTP, la presencia de IRA, el número de tratamientos, ni con ninguno de los otros tratamientos. En el segundo modelo ([tabla 16](#)) solo se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con el número de tratamientos (mayor probabilidad a más tratamientos recibidos); no se encontraron asociaciones significativas con la edad, el sexo, los síntomas al ingreso, la etiología diferente al HPTP, la presencia de IRA, ni con ninguno de los tratamientos individualmente. En la [figura 22](#) se muestran las curvas ROC correspondientes a ambos modelos.

Tabla 15: Modelo 1 de regresión logística multivariante para estudiar los efectos de diferentes variables sobre la probabilidad de desarrollar hipocalcemia tras el tratamiento en los sujetos de la cohorte provincial. OR: Cociente de probabilidades (*odds ratio*). IC: Intervalo de confianza. ME: Magnitud del efecto (*d* de Cohen). ROC: Característica operativa del receptor. AUC: Área bajo la curva.

	OR	IC 95 %	p	ME
Etiología diferente a HPTP	6,4	0,69 – 60,5	0,103	
Tratamiento con corticoides	2,35	1,08 – 5,2	0,032	Pequeña
Calcemia al ingreso	1,29	1,04 – 1,6	0,022	-

Método hacia atrás likelihood ratio, clasificación correcta del 64,3 % de los casos
 $R^2_{\text{Nagelkerke}} = 0,111-0,149$. Bondad de ajuste Hosmer y Lemeshow: $p=0,34$.
 Curva ROC ([figura 22](#), rojo): AUC 0,7 (IC 95 % 0,6-0,79); $p<0,001$.
 Otras variables incluidas sin significación estadística: edad, sexo, síntomas al ingreso, insuficiencia renal aguda, n.º de tratamientos, tratamientos individuales (excepto corticoides).

Tabla 16: Modelo 2 de regresión logística multivariante para estudiar los efectos de diferentes variables sobre la probabilidad de desarrollar hipocalcemia tras el tratamiento en los sujetos de la cohorte provincial. OR: Cociente de probabilidades (*odds ratio*). IC: Intervalo de confianza. ME: Magnitud del efecto (*d* de Cohen). ROC: Característica operativa del receptor. AUC: Área bajo la curva.

	OR	IC 95 %	p	ME
Etiología diferente a HPTP	7,9	0,87 – 70,7	0,066	Grande
Número de tratamientos	1,72	1,17 – 2,5	0,006	Pequeña

Método hacia adelante likelihood ratio, clasificación correcta del 63,5 % de los casos
 $R^2_{\text{Nagelkerke}} = 0,097-0,13$. Bondad de ajuste Hosmer y Lemeshow: $p=0,86$.
 Curva ROC ([figura 22](#), azul): AUC 0,67 (IC 95 % 0,58-0,77); $p<0,001$.
 Otras variables incluidas sin significación estadística: edad, sexo, síntomas al ingreso, insuficiencia renal aguda, tratamientos individuales.

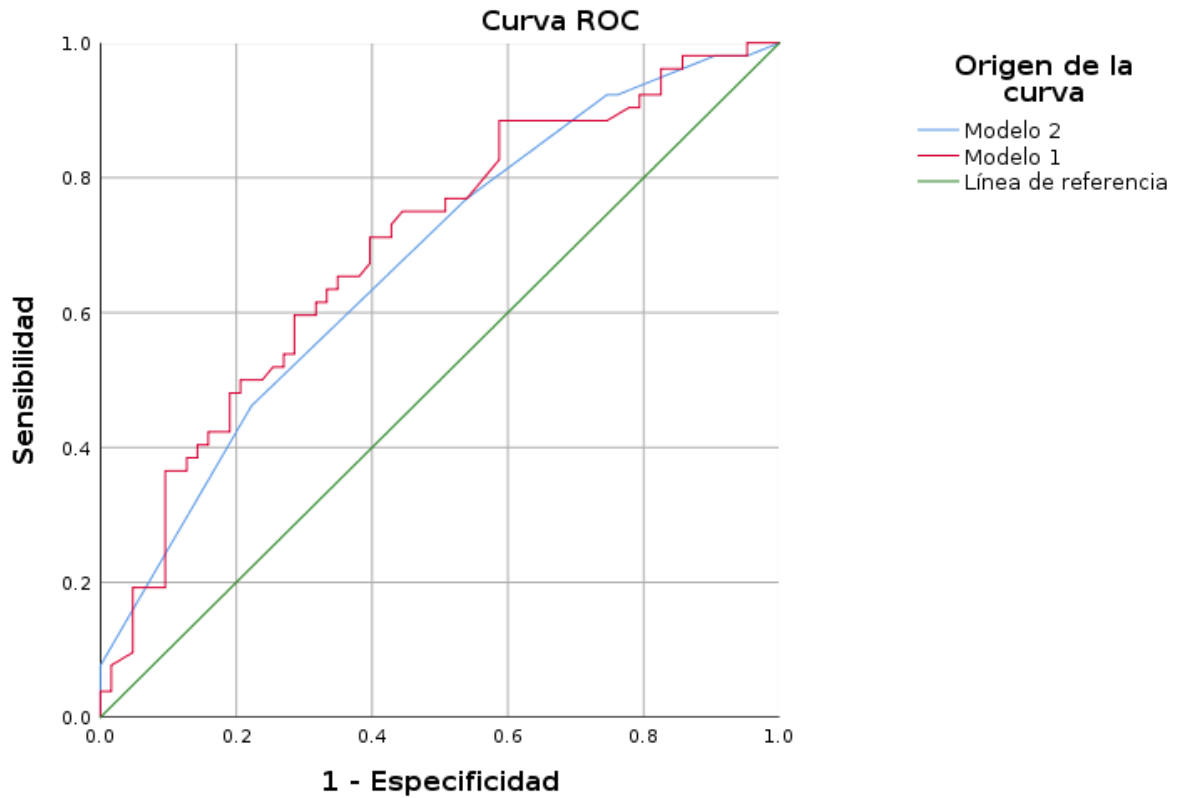


Figura 22: Curvas ROC (características operativas del receptor) correspondientes a los modelos de regresión logística multivariante para estudiar los efectos de diferentes variables sobre la probabilidad de desarrollar hipocalcemia en los sujetos de la cohorte provincial. En rojo el primer modelo ([tabla 15](#)), en azul el segundo modelo ([tabla 16](#)).

7.1.2. Descripción y análisis de la mortalidad

El 81,5 % de los pacientes fallecieron durante el seguimiento. La supervivencia mediana de la cohorte fue 5,1 semanas (IC 95 %: 3-7,3). En la [figura 23](#) se muestra la función de supervivencia de la cohorte en su conjunto.

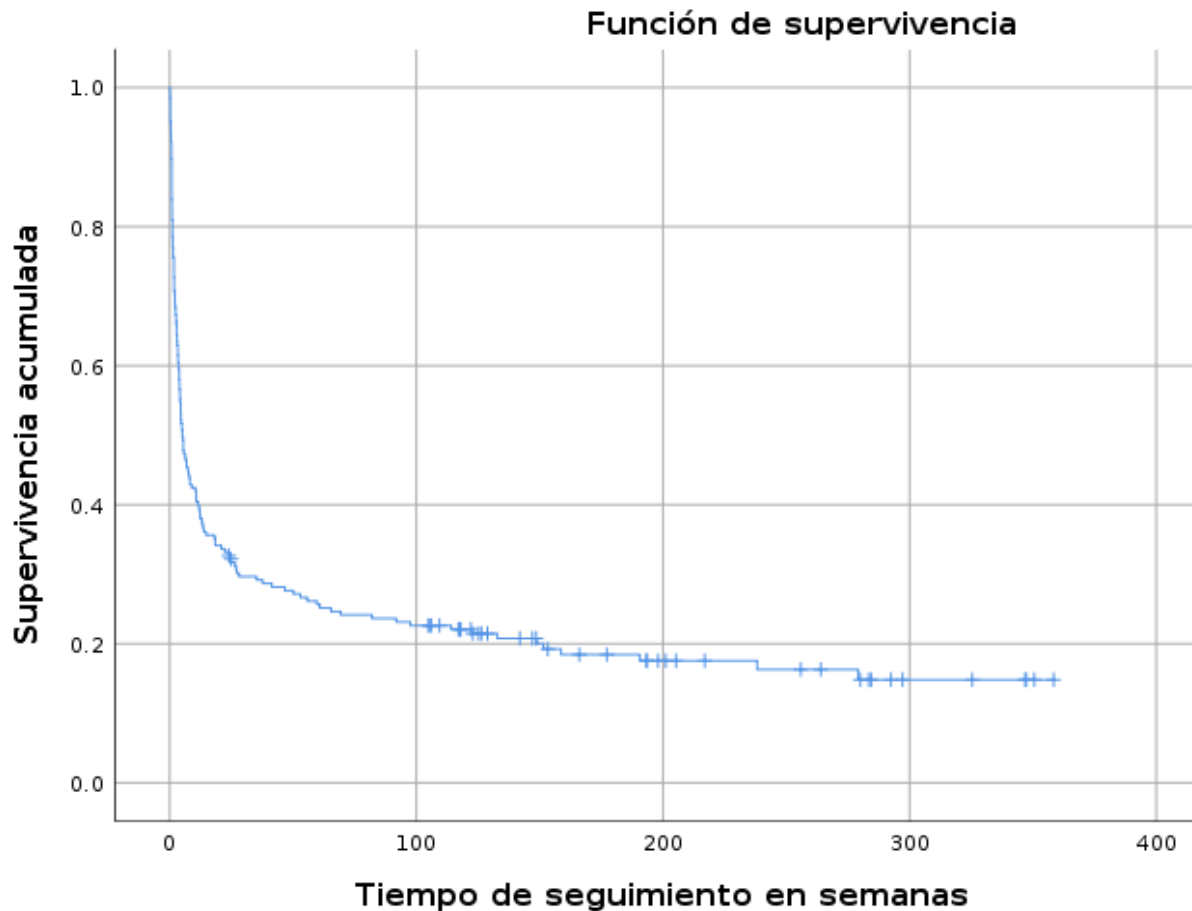


Figura 23: Función de supervivencia global de la cohorte provincial.

Se construyó un modelo de regresión multivariante para estudiar los efectos de diferentes variables sobre la probabilidad de muerte por cualquier causa durante el seguimiento ([tabla 17](#)). Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la edad (mayor probabilidad a mayor edad), la calcemia al ingreso (mayor probabilidad a mayor calcemia), la etiología paraneoplásica (mayor probabilidad), y la corrección de la hipercalcemia (mayor probabilidad si no se corrigió). No se encontró asociación estadísticamente significativa con el sexo.

Tabla 17: Modelo de regresión multivariante para estudiar los efectos de diferentes variables sobre la probabilidad de muerte por cualquier causa durante el seguimiento de los sujetos de la cohorte provincial (solo se muestran los análisis con resultados estadísticamente significativos). **HR**: Cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*). **IC**: Intervalo de confianza.

	HR	IC 95 %	p
Origen paraneoplásico	11,8	6,2 - 22,6	0,000
Calcemia al ingreso (mg/dl)	1,12	1,02 - 1,22	0,014
Edad (años)	1,02	1,01 - 1,04	0,004
Hipercalcemia corregida	0,34	0,24 - 0,5	0,000

En la [figura 24](#) se muestra la comparativa entre las funciones de supervivencia del grupo de pacientes con hipercalcemia paraneoplásica (mediana 3,4 semanas; IC 95 %: 2,6-4,3) respecto al grupo de pacientes no oncológicos (no se alcanzó la mediana), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

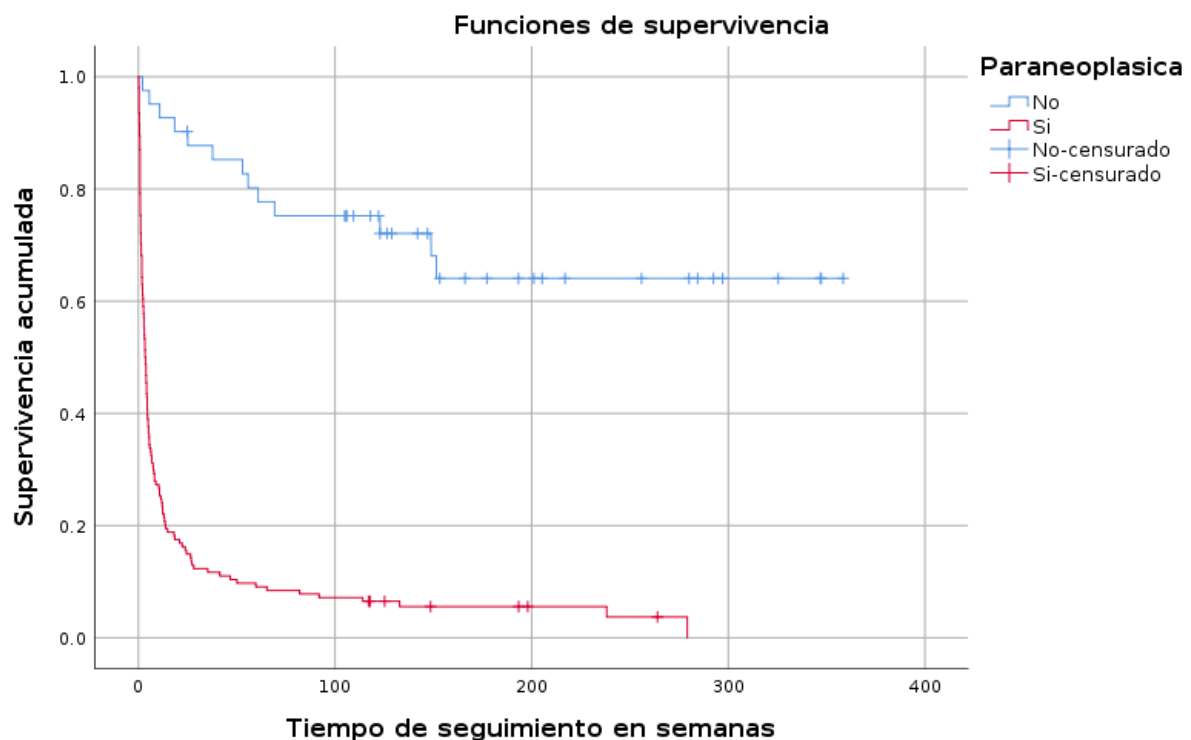


Figura 24: Funciones de supervivencia del grupo de pacientes con hipercalcemia paraneoplásica (rojo, abajo) y del grupo de pacientes no oncológicos (azul, arriba) de la cohorte provincial.

7.2. Estudio del subgrupo de pacientes oncológicos

Se incluyeron 154 pacientes con hipercalcemia atribuida a procesos neoplásicos, que corresponden al 75,1 % del total. La edad media de este grupo fue 67,6 años (DE 12,3). Hubo mayor proporción de varones (58,4 %). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad y el sexo con respecto a los pacientes no oncológicos. La mayoría de los pacientes incluidos habían sido atendidos en el servicio de Medicina Interna (71,4 %), y en menor proporción en Oncología (15,6 %), Hematología (3,9 %), Urología (3,2 %), Neumología (2,6 %), y otros servicios (3,2 %).

La calcemia mediana al ingreso fue 13,2 mg/dl (RIC 11,8-14,6). En la mayoría de los casos (87,9 %) se pudo realizar la corrección mediante los niveles de albúmina. El porcentaje de hipercalcemia leve, moderada y grave fue del 28,5 %, 39 % y 32,5 %, respectivamente. Al ingreso, las tasas de pacientes asintomáticos, con clínica leve, moderada y grave fueron del 11 %, 33,1 %, 53,9 % y 1,9 %, respectivamente. El seguimiento mediano de los pacientes de este subgrupo fue de 3,5 semanas (RIC 1,1-11,5), con un máximo de 279 semanas (5 años y 4 meses).

El 56,5 % de los casos tenían historia conocida de neoplasia en el momento del diagnóstico de la hipercalcemia, mientras que en el 43,5 % restante la neoplasia se descubrió durante el estudio de la hipercalcemia. Los tipos de neoplasias hallados fueron ([figura 25](#)): pulmonares 27,3 %; mieloma múltiple 15,6 %; urológicas 13 %; mama 12,3 %; hematológicas (excepto mieloma múltiple) 7,8 %; otorrinolaringológicas 7,1 %; tracto digestivo 5,2 %; hepatobiliopancreáticas 3,2 %; ginecológicas (excepto mama) 3,2 %; melanoma 1,9 %; no filiada 3,2 %. El 66,7 % de los casos presentaba algún tipo de metástasis ósea, pero no se encontró una asociación estadísticamente significativa con los niveles de calcemia.

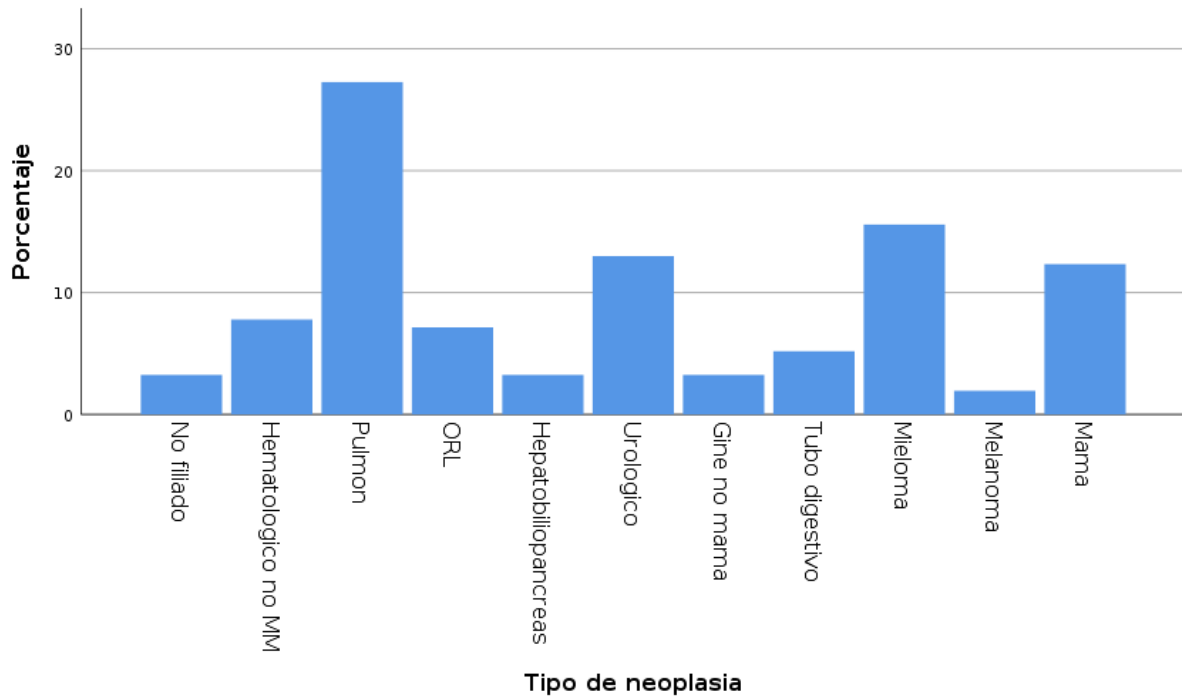


Figura 25: Diagrama de barras que muestra la distribución de las diferentes etiologías de la hipercalcemia tumoral en los sujetos de la cohorte provincial. ORL: Otorrinolaringológica. MM: Mieloma múltiple.

Respecto al estudio bioquímico, se solicitaron niveles de PTH en el 24 % (n=42) y de calcidiol en el 22,7 % (n=40) de los casos. La comparativa de la distribución de los valores de PTH entre los casos paraneoplásicos y el resto puede verse en la [figura 26](#). El 75,7 % de los pacientes presentaba niveles bajos de PTH; el 13,5 % niveles normales pero cercanos al límite inferior; y el 10,8 % niveles altos.

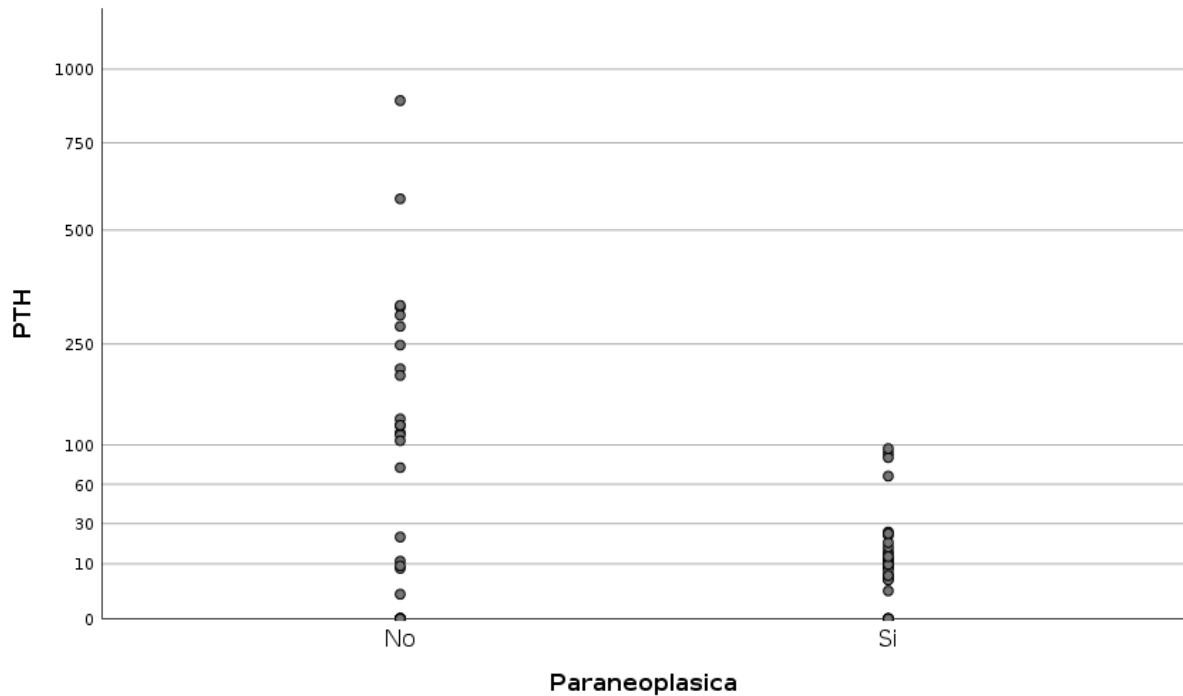


Figura 26: Diagrama de puntos comparando la distribución de los valores de hormona paratiroidea (PTH, eje vertical, escala logarítmica en pg/ml) entre los casos con hipercalcemia paraneoplásica y el resto en la cohorte provincial.

Cuatro pacientes tenían niveles de PTH no suprimidos (superiores a 60 pg/ml): dos correspondían a diagnósticos de mieloma múltiple, uno a neoplasia pulmonar y otro a neoplasia otorrinolaringológica. Sus calcemias al ingreso oscilaron entre 11-12,3 mg/dl. Todos ellos tenían niveles de calcidiol en el rango de insuficiencia (inferior a 20 ng/ml, [figura 27](#)). Tres correspondían a neoplasias de nuevo diagnóstico.

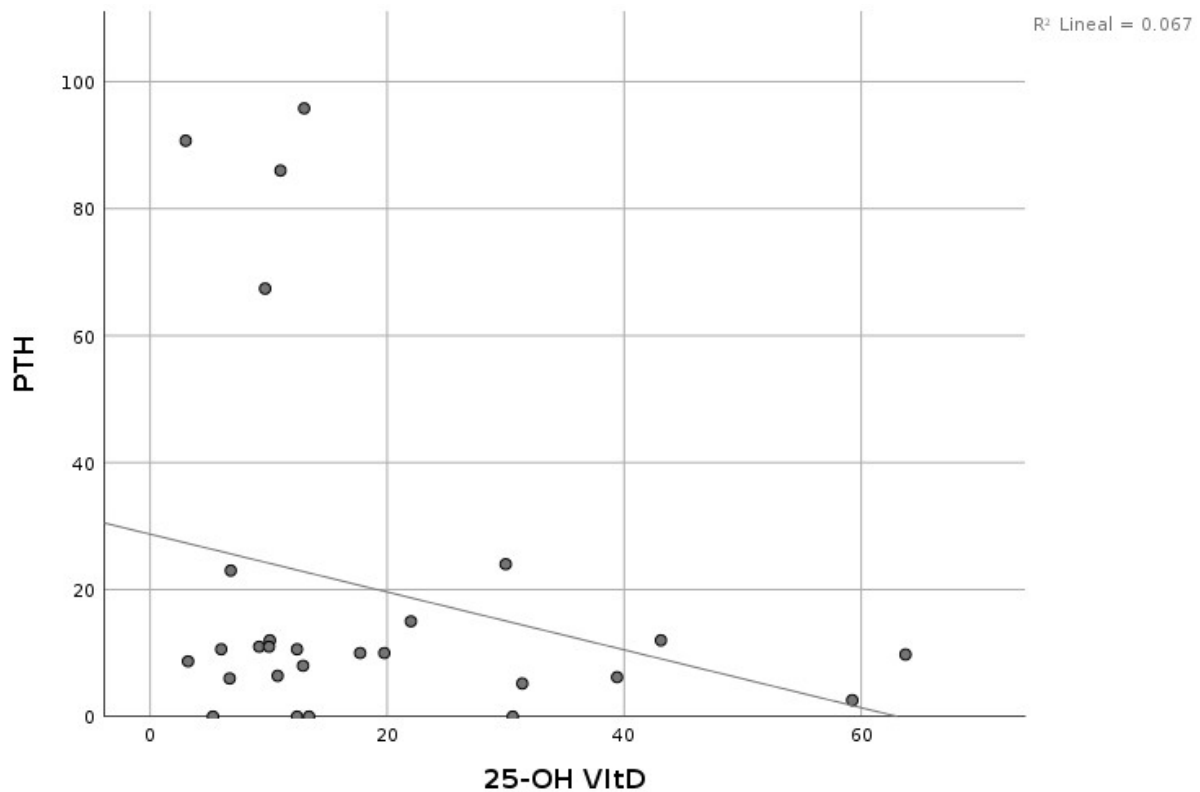


Figura 27: Diagrama de puntos comparando la distribución de los valores de hormona paratiroidea (eje vertical, en pg/ml) y de 25-hidroxivitamina D (eje horizontal, en ng/ml) en los pacientes oncológicos de la cohorte provincial.

Se pudo analizar la concurrencia de IRA en 136 pacientes (88,3 % del total), encontrándose en el 29,4 % de los casos. El 45 % se clasificaron como estadio 1; el 42,5 % como estadio 2; y el 12,5 % restante como estadio 3. En lo relativo al tratamiento, se pudieron analizar 145 pacientes (94,2 % del total), de los cuales la mayoría (87,5 %) recibieron múltiples terapias hipocalcemiantes. La más utilizada fue la fluidoterapia (89,1 %), seguida por los bifosfonatos (69,2 %), los diuréticos de asa (69,2 %), los corticoides (53,1 %) y la calcitonina (7,5 %). La tasa de corrección de la hipercalcemia fue de 62,8 %; el tiempo mediano hasta la corrección fue 5 días (RIC 3-10). El 45,3 % de los pacientes desarrolló hipocalcemia.

7.2.1. Descripción y análisis de la mortalidad

El 95,5 % de los pacientes fallecieron durante el seguimiento. La supervivencia mediana del subgrupo fue 3,4 semanas (IC 95 %: 2,6-4,3). La supervivencia mediana fue significativamente mayor ($p < 0,001$) en pacientes con nuevo diagnóstico de

neoplasia (5,1 semanas; IC 95 %: 3,7-6,6) respecto a los pacientes con historia previa (2,4 semanas; IC 95 %: 1,4-3,4). En la [figura 28](#) se muestran las funciones de supervivencia.

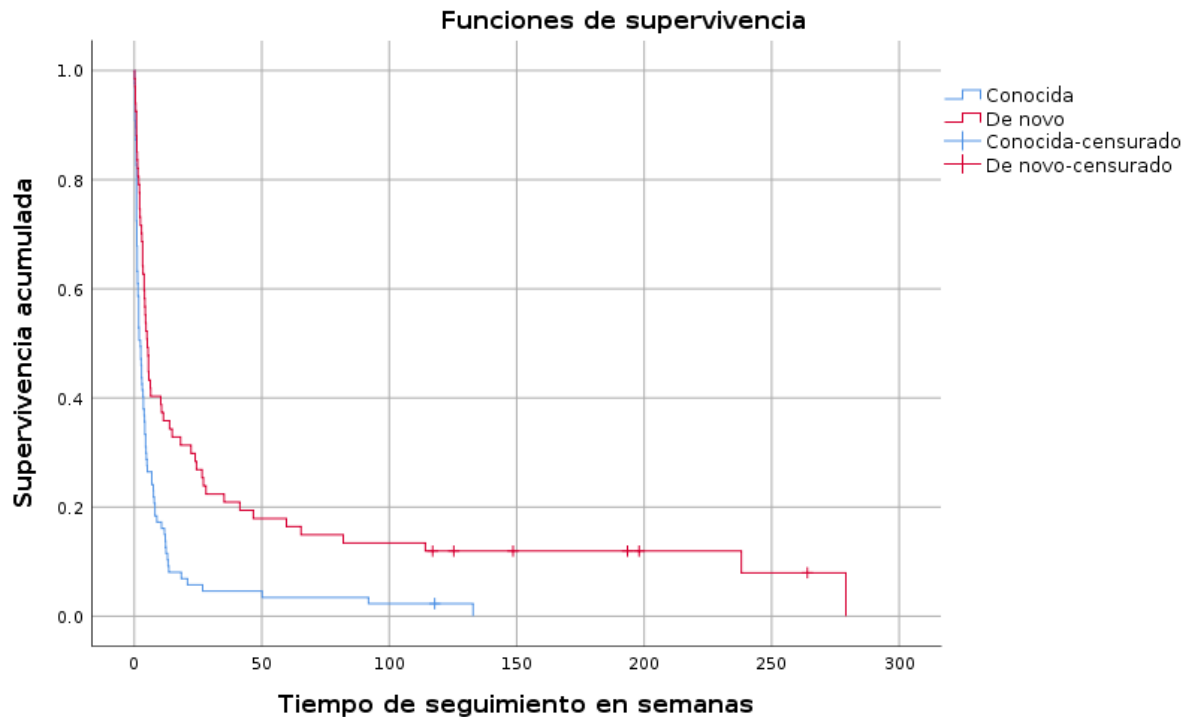


Figura 28: Funciones de supervivencia del grupo de pacientes con neoplasias de nuevo diagnóstico (rojo, arriba) y del grupo con historia previa de neoplasia (azul, abajo) de la cohorte provincial.

La supervivencia mediana fue significativamente mayor ($p < 0,001$) en pacientes con mieloma múltiple (24,4 semanas; IC 95 %: 0-52,4) respecto a los otros pacientes (2,9 semanas; IC 95 %: 1,9-3,8). En la [figura 29](#) se muestran las funciones de supervivencia. Durante el seguimiento solo sobrevivieron cuatro pacientes con neoplasias distintas al mieloma múltiple: uno con neoplasia urológica, uno con melanoma, uno con neoplasia de mama y uno con neoplasia hematológica.

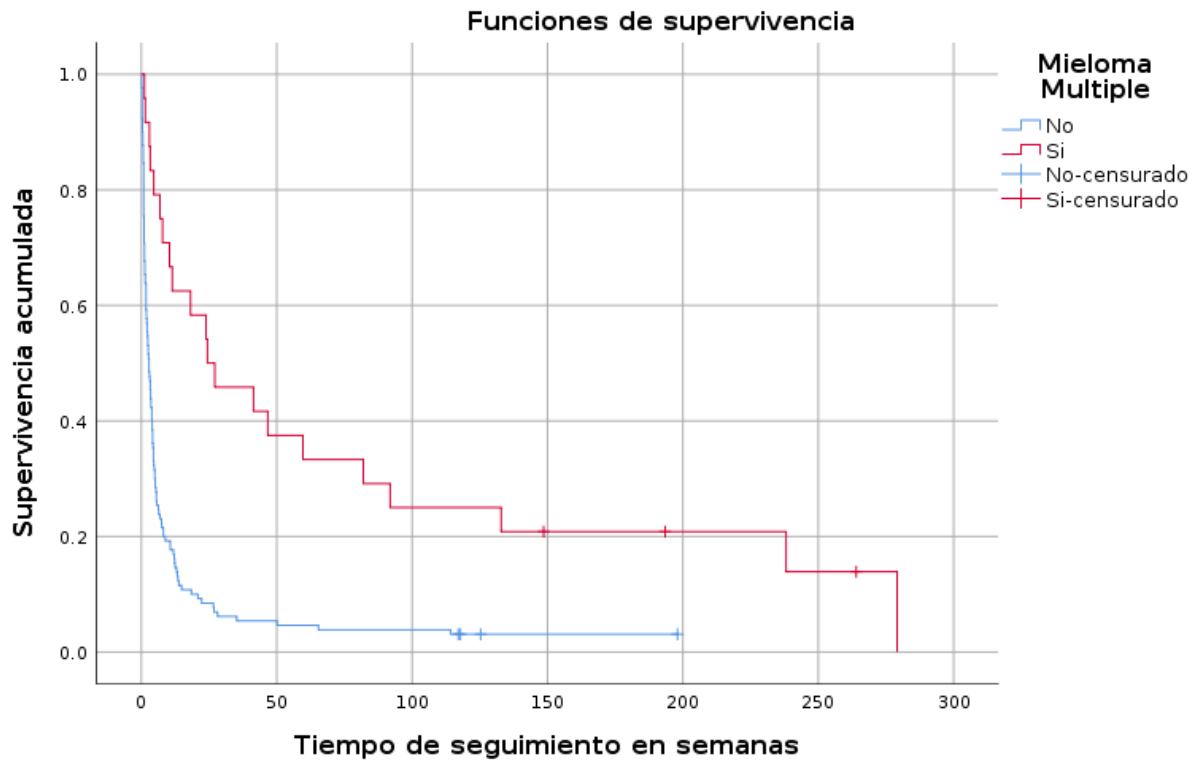


Figura 29: Funciones de supervivencia del grupo de pacientes con mieloma múltiple (rojo, arriba) y del grupo con otras neoplasias (azul, abajo) de la cohorte provincial.

La supervivencia mediana fue significativamente superior ($p < 0,001$) en pacientes con hipercalcemia corregida (5,6 semanas; IC 95 %: 3-8,2) respecto a los pacientes en los que no se corrigió (1,4 semanas, IC 95 %: 0,9-2). En la [figura 30](#) se muestran las funciones de supervivencia.

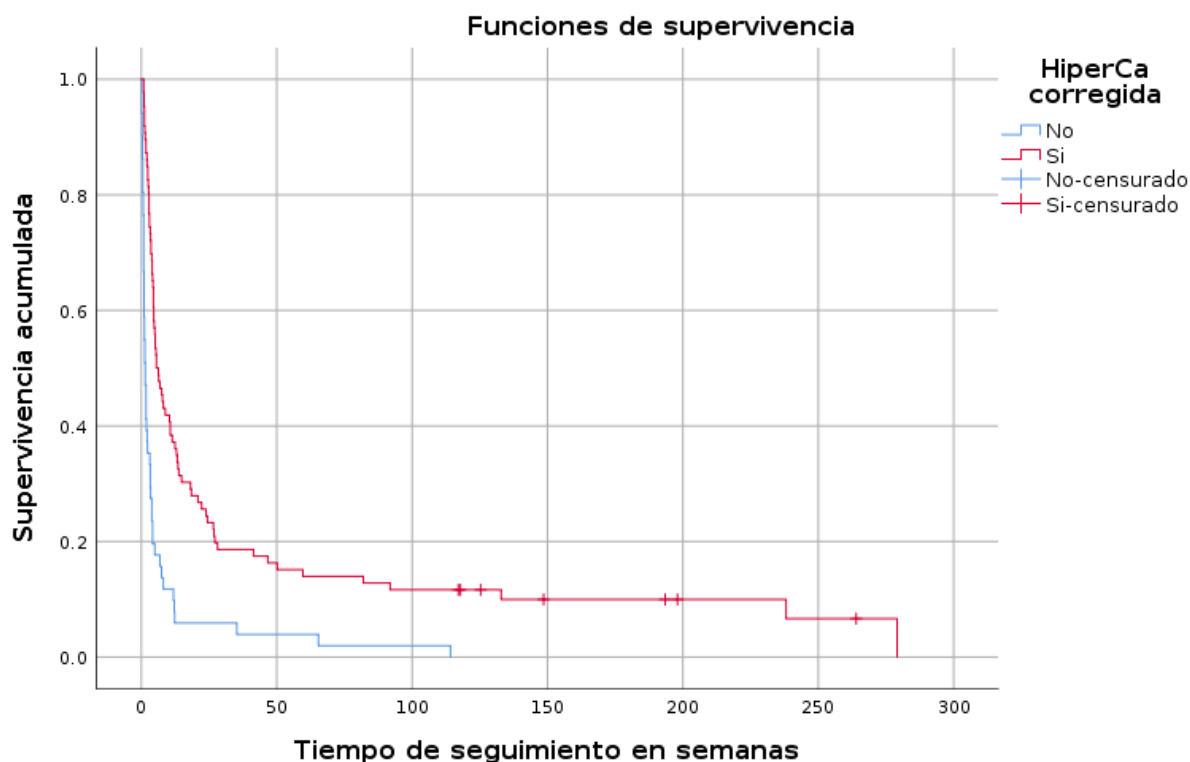


Figura 30: Funciones de supervivencia del grupo de pacientes con hipercalcemia tumoral corregida (rojo, arriba) y del grupo con hipercalcemia tumoral no corregida (azul, abajo) de la cohorte provincial.

Se construyó un modelo de regresión multivariante para estudiar los efectos de diferentes variables sobre la probabilidad de muerte por cualquier causa durante el seguimiento ([tabla 18](#)). Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la edad (mayor probabilidad a mayor edad), la calcemia al ingreso (mayor probabilidad a mayor calcemia), la historia previa de neoplasia (mayor probabilidad), la etiología diferente al mieloma múltiple (mayor probabilidad), y la corrección de la hipercalcemia (menor probabilidad si se corrigió). No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con el sexo, el número de tratamientos administrados o la presencia de metástasis óseas.

Tabla 18: Modelo de regresión multivariante para estudiar los efectos de diferentes variables sobre la probabilidad de muerte por cualquier causa durante el seguimiento de los pacientes con hipercalcemia paraneoplásica de la cohorte provincial (solo se muestran los análisis con resultados estadísticamente significativos). HR: Cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*). IC: Intervalo de confianza.

	HR	IC 95 %	p
Etiología distinta al mieloma	3	1,7 - 5,3	<0,001
Historia previa de neoplasia	1,9	1,3 - 2,8	0,001
Calcemia al ingreso (mg/dl)	1,12	1,01 - 1,23	0,024
Edad (años)	1,03	1,01 - 1,04	0,001
Hipercalcemia corregida	0,53	0,35 - 0,8	0,003

7.2.2. Análisis comparativo entre pacientes con historia previa de neoplasia y con nuevo diagnóstico

La edad media en pacientes con historia previa de neoplasia fue 65,5 años (DE 13) frente a 70,3 años (DE 11) en pacientes con nuevo diagnóstico, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,02$) ([figura 31](#)).

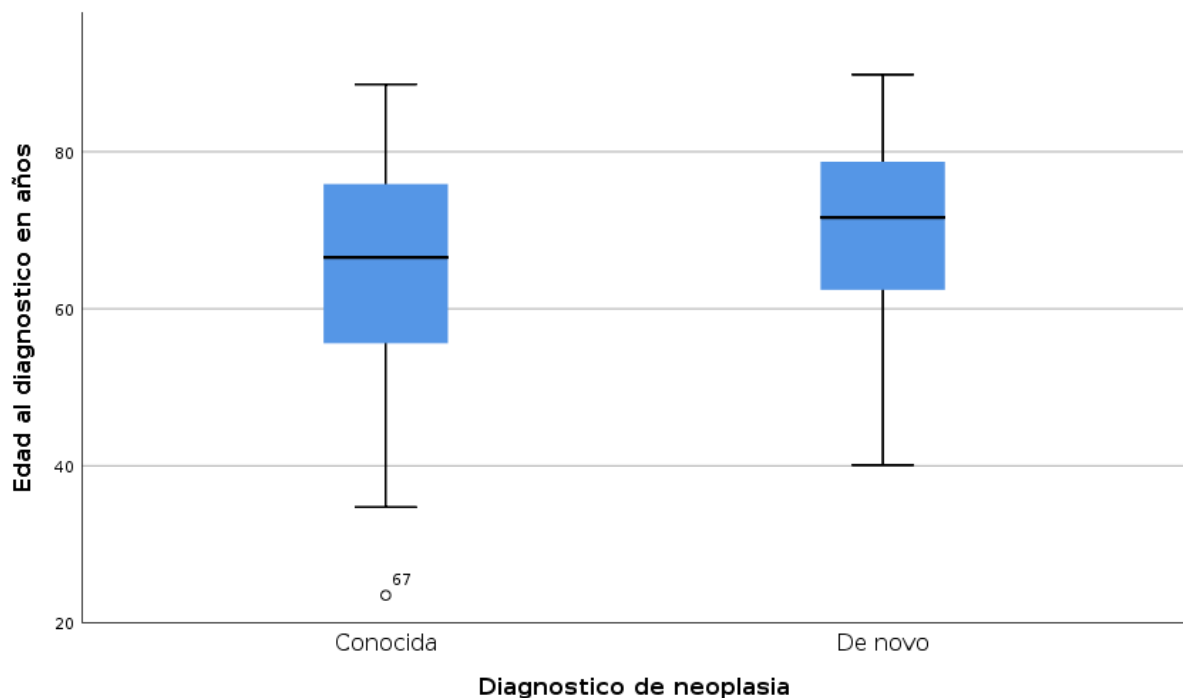


Figura 31: Diagrama de cajas que muestra la distribución de las edades según el tipo de neoplasia (diagnosticada previamente o de novo).

La distribución de los diferentes tipos de neoplasia en ambos grupos puede verse en la [tabla 19](#). En pacientes con historia previa de neoplasia, el tiempo mediano desde el

diagnóstico inicial de la neoplasia hasta la detección de la hipercalcemia fue 22 semanas (RIC 6-48) ([figura 32](#)). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de calcemia al ingreso entre ambos grupos.

Tabla 19: Distribución de las diferentes neoplasias según el momento del diagnóstico de la hipercalcemia.

Tipo de neoplasia	Pacientes con historia previa	Pacientes con nuevo diagnóstico
Pulmón	26,4 %	28,4 %
Mama	18,4 %	4,5 %
Urológica	13,8 %	11,9 %
Otorrinolaringológica	10,3 %	3 %
Mieloma múltiple	8 %	25,4 %
Tracto digestivo	5,7 %	4,5 %
Hematológica (excepto MM)	4,6 %	11,9 %
Hepatobiliopancreática	4,6 %	
Ginecológica (excepto mama)	4,6 %	
Otros	3 %	10,5 %

Los pacientes con nuevo diagnóstico presentaron una tasa de corrección de la hipercalcemia significativamente superior (72,6 vs. 54,7 %; $p=0,03$). La mortalidad durante el seguimiento fue significativamente superior en el grupo con historia previa de neoplasia (98,9 vs. 91 %; $p=0,04$), lo que también se refleja en una menor supervivencia global ([figura 28](#)).

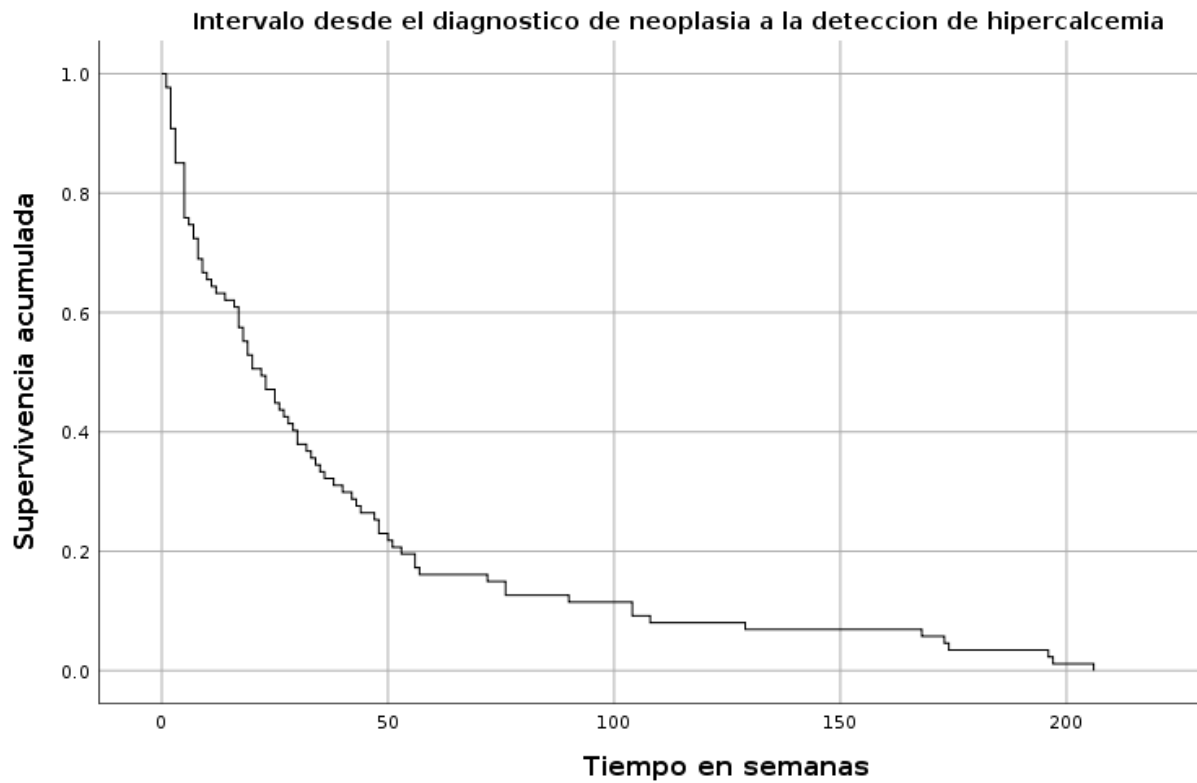


Figura 32: Función de supervivencia que muestra el tiempo (en semanas) desde el diagnóstico de neoplasia hasta la detección de la hipercalcemia en los sujetos con historia previa de neoplasia de la cohorte provincial.

8. DISCUSIÓN

8.1. Revisión sistemática de la literatura

La mayoría de las series que estudian las características generales de los pacientes hospitalizados con hipercalcemia proceden de estudios realizados en el siglo XX, con solo cinco estudios publicados en el periodo 2001-2020. La síntesis de los resultados de los artículos revisados es consistente con lo esperado, con una mayoría de casos atribuidos a origen paraneoplásico.

Una importante limitación de esta revisión es que la gran mayoría de los estudios analizados son anteriores a 1991. Teniendo en cuenta los avances en el conocimiento de las diferentes enfermedades que causan hipercalcemia, así como de sus métodos diagnósticos, es probable que en el contexto actual los resultados de esos estudios fueran sensiblemente diferentes. Así se puede explicar la alta proporción de casos clasificados como otros diagnósticos distintos al cáncer o al HPTP, o sin diagnóstico etiológico.

Otra limitación relevante son los distintos puntos de corte utilizados en los estudios para incluir a los pacientes, que pueden causar diferencias en las proporciones de las diferentes etiologías. Por ejemplo, estudios que utilicen un punto de corte más alto pueden no incluir algunos pacientes con HPTP, que habitualmente causa hipercalcemia leve. La ausencia de más estudios multicéntricos afecta a la potencial generalización de los datos obtenidos.

8.2. Estudio de la cohorte nacional

El estudio sobre la cohorte nacional del CMBD-H es el estudio general sobre pacientes hospitalizados con hipercalcemia más grande publicado hasta la fecha de la revisión. Existe un estudio con una metodología similar publicado por Bhandari y colaboradores en 2019^[111], realizado con una base de datos estadounidense análoga al CMBD-H, que incluyó 126 875 altas, pero solo estudió la hipercalcemia en pacientes oncológicos no hematológicos. El gran tamaño muestral es la mayor fortaleza del estudio, permitiendo realizar descripciones y análisis que son inviables con muestras pequeñas recopiladas individualmente de centros hospitalarios, así como estimar la

incidencia de causas de hipercalcemia poco frecuentes. No obstante, por su diseño, los estudios con la base de datos del CMBD-H también tienen varias limitaciones muy importantes:

- No existe un identificador único para cada individuo. Esto implica que no es posible asegurar que en el análisis no haya casos repetidos, o que se hayan excluido casos etiquetados como repetidos sin que realmente lo sean.
- La fiabilidad de los datos depende de que se hayan registrado correctamente los diagnósticos y procedimientos en los informes de alta, y que posteriormente se hayan codificado adecuadamente según la CIE-9-MC. Esto implica que en muchos casos se pierde información porque no se registra o no se codifica adecuadamente. Ejemplo de esta limitación es que en el 22,5 % de los casos no se encontró ningún diagnóstico codificado que pudiera explicar el origen de la hipercalcemia.
- La base de datos no proporciona información sobre las características de las enfermedades codificadas para poder conocer sus fenotipos, valores analíticos, etc. Por tanto, no podemos conocer el valor cuantitativo de la calcemia de los casos incluidos, ni confirmar si realmente tenían hipercalcemia.
- No se puede establecer una relación causal entre los diagnósticos relacionados codificados y la hipercalcemia. En los casos con un solo diagnóstico codificado se puede asumir con relativa certeza que fue la causa de la hipercalcemia, pero en los casos con dos o más diagnósticos es imposible constatarlo.
- Solo se registra la mortalidad intrahospitalaria. No es posible conocer la mortalidad en entornos ambulatorios o en servicios de Urgencias. Asimismo, tampoco es posible conocer la mortalidad fuera de los episodios en los que se codificó la hipercalcemia como diagnóstico.

8.2.1. Comparativa con series anteriores

En relación con los estudios incluidos en la revisión sistemática, se encontró la misma ligera predominancia de varones. La incidencia de la hipercalcemia en la población a estudio osciló según el año entre 0,071-0,116 %, notablemente inferior a la descrita en las series revisadas: en 14 estudios previos se estimó la incidencia, oscilando entre

0,28-7,5 %. No podemos determinar las causas exactas de esta discrepancia, pero probablemente se debe a diferencias en las poblaciones estudiadas y las metodologías utilizadas. Los 15 años analizados superan los 13 de la serie más longeva^[85].

8.2.2. Sobre el estudio general de la cohorte

Los servicios de Medicina Interna y áreas relacionadas fueron los que dieron mayor número de altas con el diagnóstico codificado de hipercalcemia. La proporción de altas con la hipercalcemia codificada como diagnóstico principal fue muy pequeña, probablemente debido a que esta codificación se destinó a la causa de la misma, o a otra comorbilidad más relevante durante ese ingreso.

Como era de esperar por los estudios previos, las neoplasias fueron los diagnósticos codificados más frecuentes, seguidos por el HPT. A pesar de que la tirotoxicosis, la nutrición parenteral y la insuficiencia suprarrenal suponen una proporción importante del resto de diagnósticos, es posible que en muchos casos (salvo en aquellos que fueran el único diagnóstico) fueran meros “espectadores inocentes”, dado que el desarrollo de hipercalcemia asociada a dichos trastornos no es muy frecuente. Respecto a la sarcoidosis, la rabdomiolisis, y las intoxicaciones por vitaminas A-D y diuréticos tiazídicos sí es probable que en la mayoría de los casos fueran responsables de la hipercalcemia, ya que son patologías poco frecuentes, pero clásicamente relacionadas con el desarrollo de hipercalcemia. Las comorbilidades asociadas están probablemente infracodificadas, porque los trastornos del calcio frecuentemente se asocian a trastornos del fósforo y del magnesio.

El modelo de regresión multivariante sobre la mortalidad intrahospitalaria mostró resultados interesantes, y aunque su capacidad de discriminación es regular (en torno a 0,71), es razonablemente preciso teniendo que se elaboró a partir de una base de datos diseñada para otros propósitos. Los resultados son coherentes con el conocimiento clínico, otorgando mayor riesgo de mortalidad a pacientes con diagnóstico codificado de neoplasia. La hipercalcemia como diagnóstico principal supuso un pequeño riesgo probablemente porque fueron los casos con hipercalcemia más grave. El riesgo asociado a los varones por tener mayor proporción de neoplasias está ajustado en el análisis multivariante, por lo que es posible que el mayor riesgo de mortalidad se deba a que las neoplasias en varones fueron más mortales que en las

mujeres, no obstante la magnitud del efecto es muy pequeña. Igualmente, los riesgos asociados a los ingresos urgentes (por ser casos generalmente más graves que los ingresos programados) y a la edad, a pesar de ser estadísticamente significativos, son de una magnitud muy pequeña como para tener relevancia clínica.

En el estudio comparativo por sexos destaca la enorme diferencia que hubo en la proporción de neoplasias a favor de los varones, que se reflejó también en una mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria. Otras entidades como el HPT y la tirotoxicosis son más frecuentes en mujeres, por lo que no sorprenden los resultados.

8.2.3. Sobre el estudio de incidencia anual

Los estudios sobre la incidencia anual de la hipercalcemia muestran una tendencia ascendente, principalmente a partir del año 2008. Esta tendencia se observó tanto en proporción a las altas hospitalarias como a la población general. También al desglosar el análisis por sexos y grandes grupos de edad se observó la misma tendencia, aunque en diferente proporción: el crecimiento fue mayor en las mujeres y en el grupo de ≥ 65 años de edad. Estas cifras muestran una clara relación entre la edad y la probabilidad de sufrir enfermedades que provocan el desarrollo de hipercalcemia.

El análisis comparativo entre los dos periodos 2001-2008 y 2009-2015 se realizó *post hoc*, tras observar la tendencia generalizada al crecimiento en la incidencia en el segundo periodo. Aunque se encontraron diferencias estadísticamente significativas en muchos apartados, los números son bastante parecidos, siendo lo más destacable un descenso en la codificación de las neoplasias y un aumento en la codificación de HPT. La causa más probable de este aumento de incidencia es un aumento en la codificación de los diagnósticos asociados a la hipercalcemia a lo largo de los años. Analizando los dos diagnósticos más frecuentes (neoplasias e HPT) se observó la misma tendencia ascendente en la incidencia (o codificación) de estos procesos, mientras que la incidencia de hipercalcemia asociada a ellos permaneció estable. Realmente no es posible analizar las causas con nuestro estudio, siendo una mera aproximación a este hecho.

Con el análisis de la mortalidad ocurre el mismo fenómeno, aumentando a partir del año 2008 en relación con el total de altas y la población general, sin que se observara un aumento en la mortalidad relativa a las altas con diagnóstico codificado de

hipercalcemia. Este fenómeno se podría explicar, al igual que en el caso de la incidencia, por un aumento en la codificación de la hipercalcemia a lo largo de los años, que aumenta su proporción en relación a otros diagnósticos, y no por un aumento de la mortalidad asociada a la misma.

8.2.4. Sobre el estudio de los pacientes oncológicos

El estudio del subgrupo de pacientes oncológicos ofrece una panorámica sobre el perfil de los pacientes con hipercalcemia paraneoplásica. En este grupo, los servicios de Medicina Interna y áreas relacionadas siguen siendo los que acapararon la mayoría de las altas, por delante de los servicios de Oncología. La prevalencia de los distintos tipos de neoplasias en nuestro estudio, comparada con la esperada en la población general, permite deducir aquellos que causan hipercalcemia con mayor frecuencia relativa: es el caso del mieloma múltiple, las neoplasias pulmonares, renales, y de cabeza y cuello. Por contra, aparecen infrarrepresentadas respecto a su proporción esperada en la población general las neoplasias de mama, tracto gastrointestinal, hepatobiliopancreáticas, vejiga y próstata, sugiriendo que en éstas la aparición de hipercalcemia es poco frecuente.

Es llamativo que apenas la mitad de los casos con neoplasias codificadas tuvieran diagnósticos de metástasis codificados, dado que la asociación con la hipercalcemia orienta a neoplasias avanzadas, por lo que es probable que se deba a una infracodificación de las metástasis. Cabe destacar también la coincidencia del diagnóstico codificado de HPT en el 2,2 % de las altas, que hace dudar del origen paraneoplásico de la hipercalcemia en esos casos.

8.2.5. Sobre el estudio de los pacientes con hiperparatiroidismo primario

La proporción de casos con diagnóstico de HPTP fue inferior a la descrita en series anteriores. Como era de esperar, las mujeres fueron mayoría. A pesar de ser una patología típicamente endocrinológica, la mayoría de los casos fueron atendidos en servicios de Medicina Interna y áreas relacionadas. Respecto a la cohorte general, la proporción de ingresos programados fue mucho mayor y la mortalidad claramente inferior. La escasa asociación de comorbilidades típicas como la litiasis renal y los trastornos del fósforo probablemente sea debida a una infracodificación. Es llamativo

que un porcentaje no desdeñable de los casos tenían codificados otros tipos de HPT, lo que sugiere errores en dicha codificación.

8.3. Cohorte provincial de Málaga

El estudio sobre la cohorte provincial de Málaga es el único estudio general sobre pacientes hospitalizados con hipercalcemia realizado en España hasta la fecha. Presenta una serie de limitaciones:

- No se realizó un seguimiento directo de los sujetos, dependiendo en su totalidad de los datos disponibles en la historia clínica electrónica. Es posible que en algunos sujetos incluidos faltasen datos esenciales por no estar disponibles o no haber sido recogidos en la historia clínica.
- Otra limitación importante es que la selección de los casos dependió de la codificación del diagnóstico en el informe de alta. Si bien asumimos que estaba codificado en la gran mayoría de los casos, puede suponer que algunos sujetos con hipercalcemia no fuesen incluidos en el estudio por no haberse codificado en su informe de alta. Descartamos realizar una búsqueda de casos a partir de la base de datos de los laboratorios de análisis clínicos por su escasa rentabilidad esperada, ya que asumimos que aquellos pacientes que pudieran tener hipercalcemia no codificada en el informe de alta supondrían una pequeña proporción, y se tratarían en su mayoría de artefactos de laboratorio, o bien casos que pasaron inadvertidos (por ser leves y/o transitorios) sin ser estudiados ni tratados, por lo que no aportarían información relevante al estudio. No obstante en algunos estudios se ha encontrado que hasta un 38 % de los pacientes con hipercalcemia no tenían codificado el diagnóstico en el informe de alta^[112], por lo que el número de pacientes no incluidos podría ser relevante.

La principal fortaleza del estudio se debe a su naturaleza longitudinal y multicéntrica. Permite obtener una gran cantidad de información relevante para la práctica clínica habitual, con un menor coste económico y de tiempo que si se realizase de forma exclusivamente prospectiva. Al incluir pacientes de más de un centro la generalización de los resultados será más robusta.

8.3.1. Comparativa con series anteriores y la cohorte nacional

Valorado comparativamente con los estudios previos analizados en la revisión sistemática, nuestro estudio presenta varios puntos destacables:

- Es el cuarto estudio en incluir pacientes de más de un centro.
- Es la cohorte con el periodo de estudio más reciente (2014-2018).
- Es el tercer estudio más largo: la duración contando el periodo de inclusión y de seguimiento son 7 años (2014-2020).
- Es el quinto estudio con mayor tamaño muestral, atendiendo al número de casos analizado.
- La incidencia estimada (en torno al 0,13 %) es mucho más baja que la descrita en otros estudios (la menor fue 0,28 %). Dicha discrepancia puede justificarse por diferencias metodológicas (criterios de inclusión, población estudiada).
- El punto de corte de la calcemia para incluir casos es el más bajo (junto con otros tres estudios), por lo que se incluyeron casos con hipercalcemia leve que muchos otros estudios excluyeron.
- El seguimiento mínimo fue de 2 años y el máximo de casi 7, más que cualquier otro estudio.
- Es el tercer estudio en incluir análisis de supervivencia, llegando a más de 5 años (el anterior más largo llegó a año y medio).

Con respecto a la cohorte nacional, se observaron las siguientes semejanzas y diferencias:

- La edad media fue algo inferior en la cohorte provincial.
- Hubo una ligera mayor proporción de varones en la cohorte provincial, aunque en ambas son mayoría.
- En ambas Medicina Interna y áreas relacionadas (Geriatría, Cuidados Paliativos) fueron los servicios que atendieron a la mayoría de los pacientes.
- Se encontraron criterios de IRA en el 29 % de los pacientes, mientras que en la cohorte nacional solo estaba codificado este diagnóstico en el 19,1 %.

- Se encontró una tasa global de hipocalcemia del 28,2 %, mientras que en la cohorte nacional solo estaba codificado este diagnóstico en el 0,4 %.
- Las neoplasias fueron la causa más frecuente en ambas cohortes, aunque la proporción fue mayor en la cohorte provincial. El HPT fue la segunda causa más frecuente, en este caso la proporción fue mayor en la cohorte nacional.
- La proporción de casos sin causa establecida de la hipercalcemia fue mucho mayor en la cohorte nacional.
- La incidencia global en la población hospitalaria adulta ha sido muy similar en ambas series: 0,12 % en la cohorte nacional (año 2015) y 0,13 % en la cohorte provincial.

En la comparativa en el subgrupo de pacientes oncológicos:

- La edad media fue algo inferior en la cohorte provincial.
- Hubo una ligera mayor proporción de varones en la cohorte nacional, aunque en ambas fueron mayoría.
- Los dos tipos de neoplasias más frecuentes en ambas cohortes fueron las pulmonares y el mieloma múltiple. En el resto las proporciones varían, aunque son bastante semejantes.
- La proporción de metástasis óseas fue sensiblemente mayor en la cohorte provincial.

8.3.2. Sobre el diagnóstico

En el momento de diseñar el estudio decidimos recoger los valores de calcemia corregidos por albúmina, o en su defecto por proteínas totales, por conveniencia y por ser el hábito más extendido en la práctica clínica habitual. En condiciones ideales hubiera sido preferible contar con los valores de calcio iónico^[113], por ser la forma biológicamente activa, pero requiere la realización de una gasometría, que no se hace de forma rutinaria en nuestro medio de trabajo, por lo que estaba disponible en muy pocos casos. La corrección por albúmina de los valores de calcio sérico total es controvertida^[114,115], especialmente en ciertas situaciones (pacientes críticos, en hemodiálisis, con alteraciones graves del equilibrio ácido-base), pero en algunos

estudios ha demostrado ser útil en circunstancias frecuentes y reflejadas en nuestro estudio, como pacientes oncológicos^[116]. A tenor de estudios comparativos^[72], la corrección por albúmina parece más fiable que la corrección por proteínas totales. En nuestro estudio, cuando fue posible realizar las dos correcciones, en aproximadamente la mitad de los casos se encontraron diferencias significativas ($>0,5$ mg/dl) entre ambas determinaciones, la mayoría a favor de la albúmina, llegando a superar $1,5$ mg/dl de hiato entre una y otra. El diseño del estudio no permite analizar las posibles causas de estas diferencias, pero puede servir de hipótesis para futuros estudios.

La distribución de los niveles de calcio al ingreso fue la esperada, con un mayor número de pacientes cerca del punto de corte, disminuyendo a medida que se acercaron al extremo superior de la distribución, como refleja la [figura 17](#). La asociación entre la calcemia y la gravedad de la clínica al ingreso se muestra de forma clara en la [figura 18](#): los casos asintomáticos y leves se concentraron en la parte inferior de la distribución, mientras que los casos con síntomas moderados y graves aparecieron en mayor proporción en la parte superior. En este aspecto, una importante limitación del estudio es que los datos sobre los signos y síntomas al ingreso fueron recogidos retrospectivamente, por lo que dependen por un lado de que los médicos responsables de la atención los identificaran, y por otro de que los dejaran reflejados por escrito en la historia clínica. Este hecho podría explicar por qué algunos pacientes con hipercalcemia grave (>14 mg/dl) se clasificaron como asintomáticos o con clínica leve. También un buen número de pacientes con hipercalcemia leve (<12 mg/dl) se clasificaron como moderadamente sintomáticos, pudiendo parte de esta clínica ser explicada por otras causas. En cualquier caso, y contando con estas limitaciones, la distribución demuestra una tendencia estadísticamente significativa hacia una clínica más florida cuanto mayor fue la calcemia, y puede considerarse una prueba de calidad en la recogida de datos del estudio.

Para estudiar la presencia de IRA decidimos usar dos determinaciones de creatinina, la realizada al diagnóstico y una vez corregida la calcemia. Se hizo así por conveniencia, dado que en muchos casos no existía ninguna determinación de creatinina reciente previa al diagnóstico, y porque para considerar que el deterioro de

función renal era agudo y no crónico debía demostrarse mejoría o resolución tras la reposición de la volemia y la corrección de la hipercalcemia. La incidencia de IRA fue mayor que la encontrada en el estudio nacional, sugiriendo una infracodificación de este diagnóstico.

8.3.3. Sobre la etiología

La distribución de etiologías descritas es coherente con lo descrito previamente en la literatura y con los hallazgos del estudio de la cohorte nacional.

Cabe destacar que solo se solicitaron niveles de PTH y calcidiol en aproximadamente un tercio de los casos. Estos datos son similares a otras series con mayor número de pacientes, como la publicada por Balentine en 2017, donde se habían solicitado niveles de PTH únicamente en el 31 % de 10 432 pacientes con hipercalcemia^[105]. Atribuimos este hecho a que en muchos casos las etiologías fueron evidentes (neoplasias, intoxicaciones) y no se consideró necesario solicitar dichas determinaciones por parte de los clínicos responsables. No obstante, algunos estudios han encontrado que hasta un tercio de los pacientes oncológicos con hipercalcemia pueden tener causas no paraneoplásicas^[99]. En nuestra cohorte el 10,8 % de los pacientes oncológicos con determinación de PTH tenían niveles elevados, lo que sugiere que la causa pudo ser un HPTP que no fue diagnosticado, aunque la coexistencia de un déficit de vitamina D no permite asegurarlo con certeza. Un paciente inicialmente clasificado como hipercalcemia paraneoplásica por un cáncer de pulmón, que mantuvo hipercalcemia persistente a pesar de encontrarse en remisión, durante el seguimiento fue reclasificado como HPTP. Cuatro pacientes oncológicos tenían niveles de PTH dentro del rango superior de la normalidad o elevados, junto con deficiencia de calcidiol e hipercalcemia leve-moderada, lo que podría explicar que no se inhibiese por completo la PTH^[117]. En esos casos habría que corregir el déficit de calcidiol y repetir el estudio para confirmar que la hipercalcemia es de origen paraneoplásico. Por tanto, nuestros resultados refuerzan la importancia de solicitar una determinación de PTH y calcidiol en los pacientes oncológicos con hipercalcemia, para descartar etiologías alternativas.

8.3.4. Sobre los tratamientos

Como se podía esperar, el tratamiento más frecuentemente empleado fue la fluidoterapia (más o menos intensiva), pero es reseñable que el siguiente fueran los diuréticos de asa, que no se recomiendan de forma rutinaria salvo en situaciones de riesgo de sobrecarga de volumen. También es llamativo el elevado uso de corticoides, que solo son útiles en neoplasias hematológicas y procesos granulomatosos crónicos: se emplearon en casi la mitad de los pacientes, a pesar de que estas entidades representaron solo el 18,1 % del total de casos. En contraste, a pesar de que casi un tercio de los pacientes presentaron hipercalcemia grave, solo se usó la calcitonina en el 6,6 % del total de la población analizada. Estos datos indican que hubo un amplio margen de mejora en el manejo de la hipercalcemia.

Aun con ello, en casi dos tercios de los pacientes se corrigieron los niveles de calcio, y casi la mitad de ellos desarrollaron hipocalcemia posteriormente. El pequeño número de pacientes no permitió obtener resultados estadísticamente significativos en la mayoría de los análisis sobre la efectividad de los tratamientos, salvo en el caso de los bifosfonatos (con una magnitud de efecto pequeña), y una tendencia en el caso de la calcitonina (con una magnitud de efecto grande, sugiriendo que de haber tenido un mayor tamaño muestral habría sido estadísticamente significativa). Estos resultados son coherentes desde el punto de vista clínico, ya que son los dos tratamientos con mayor capacidad hipocalcemiante.

Los modelos de regresión multivariante mostraron un escaso poder de discriminación. La etiología paraneoplásica apareció consistentemente como factor de riesgo con magnitud de efecto moderada para no se consiguiera corregir la hipercalcemia. La edad mostró una asociación en la misma dirección, pero con una magnitud de efecto insignificante. El número de tratamientos y el uso de bifosfonatos aparecieron por separado en los modelos, pero la magnitud de su efecto fue pequeña. El resto de variables que daban resultados estadísticamente significativos en los análisis individuales desaparecieron en los modelos ajustados. Esto sugiere que existen otros factores, además de los habitualmente contemplados, que influyen sustancialmente en la corrección de la hipercalcemia durante la hospitalización.

En cuanto al desarrollo de hipocalcemia, los resultados son más inconsistentes. En los análisis individuales por tratamientos se encontró una asociación

estadísticamente significativa con los corticoides (con una magnitud de efecto pequeña), y una tendencia con la fluidoterapia (con una magnitud de efecto grande). Analizando otras variables, se encontraron asociaciones estadísticamente significativas, aunque con magnitud de efecto insignificante, del desarrollo de hipocalcemia con el número de tratamientos recibidos y la calcemia al ingreso. Los modelos de regresión multivariante también mostraron un escaso poder de discriminación. La etiología diferente al HPTP apareció consistentemente como factor de riesgo con magnitud de efecto grande para el desarrollo de hipocalcemia, pero sin llegar a alcanzar la significación estadística. El número de tratamientos, el uso de corticoides y la calcemia al ingreso aparecieron por separado en los modelos, pero la magnitud de su efecto fue pequeña o insignificante. Resulta llamativo que no se encontrara mayor riesgo de hipocalcemia con los tratamientos verdaderamente hipocalcemiantes, y sí con los corticoides, que como se comentó previamente no serían útiles en la mayoría de los casos que se administraron; podría tratarse de una asociación espuria por simple azar.

8.3.5. Sobre la mortalidad

La mortalidad durante el seguimiento en nuestra cohorte fue muy elevada, debido principalmente a que la mayoría de los pacientes padecían neoplasias avanzadas. El análisis multivariante sobre las variables que influyeron en la mortalidad muestra una fuerte asociación con el origen paraneoplásico de la hipercalcemia. También una mayor calcemia al ingreso y una mayor edad al diagnóstico mostraron una asociación estadísticamente significativa, aunque con un efecto muy pequeño. En sentido contrario apareció la corrección de la hipercalcemia, que se asoció fuertemente con una mayor probabilidad de supervivencia; dicho de otra forma, los pacientes con hipercalcemia refractaria o no tratada correctamente tuvieron mayor probabilidad de morir.

En el subgrupo de pacientes oncológicos la mortalidad fue casi plena y la supervivencia mediana no llegó a un mes. La supervivencia fue significativamente mayor en pacientes con neoplasias de nuevo diagnóstico, pero la diferencia apenas llegó a 3 semanas. Este mal pronóstico a corto plazo asociado al diagnóstico de hipercalcemia paraneoplásica se vio en todos los tipos de neoplasias, excepto el mieloma múltiple, que alcanzó una mediana de supervivencia cercana a los 6 meses.

En dos series antiguas de pacientes con hipercalcemia paraneoplásica^[79,81] se describieron medianas de supervivencia de entre 1-2 meses, y supervivencias a un año entre 6,3-31 %. Teniendo en cuenta que ambas series son de los años 80, el pronóstico de los pacientes con hipercalcemia paraneoplásica permanece tan sombrío como 30 años atrás, a pesar de los avances terapéuticos surgidos en este periodo.

En el análisis multivariante dentro del subgrupo de pacientes oncológicos, la calcemia al ingreso, la edad y la corrección de la hipercalcemia mostraron la misma asociación con la mortalidad que en el estudio global de la cohorte, y con magnitudes similares. Los pacientes con neoplasias distintas al mieloma múltiple tuvieron un riesgo de muerte tres veces superior. También el riesgo de muerte de los pacientes con historia previa de neoplasia dobló al de los pacientes con nuevo diagnóstico, probablemente porque en general se trataban de neoplasias más avanzadas.

Curiosamente, los pacientes con historia previa de neoplasia eran de media 5 años más jóvenes en el momento de la detección de la hipercalcemia que los pacientes con nuevo diagnóstico. Los pacientes con historia previa tuvieron menor tasa de éxito en la corrección de la hipercalcemia y mayor mortalidad durante el seguimiento, sugiriendo que padecían neoplasias más avanzadas o agresivas.

9. CONCLUSIONES

Los objetivos del proyecto se han cumplido satisfactoriamente. Los estudios de ambas cohortes, por separado y comparativamente, aportan una visión global de las características clínicas de los pacientes hospitalizados con hipercalcemia desde perspectivas diferentes pero complementarias. Los resultados corroboran y amplían los conocimientos previos sobre este trastorno. Los análisis de los distintos subgrupos procuran una visión más profunda de las variadas presentaciones de la enfermedad. Asimismo, el análisis de los tratamientos utilizados y las variables pronósticas proporciona información sobre aquellas estrategias terapéuticas con mayor probabilidad de éxito, y sirve como punto de partida para elaborar planes de mejora en el abordaje de la hipercalcemia.

Igualmente, el estudio epidemiológico permite conocer la incidencia de la hipercalcemia en diferentes medios y asociada a distintas patologías, así como su evolución temporal a lo largo de los primeros años del siglo XXI. La incidencia de la hipercalcemia en el medio hospitalario en nuestro estudio ha sido sensiblemente inferior a la reportada en estudios previos, pero teniendo en cuenta la gran similitud entre las cifras obtenidas por separado en ambas series, es probable que se aproxime mucho a la incidencia real.

Consideramos que este trabajo representa una contribución relevante al conocimiento médico de la hipercalcemia, y resultará en un mejor manejo de los pacientes con este trastorno electrolítico.

10. TERMINOLOGÍA Y ABREVIATURAS

Con el fin de homogeneizar el lenguaje utilizado en la elaboración de esta tesis doctoral, en su redacción y revisión se ha utilizado como referencia el Diccionario panhispánico de términos médicos^[118].

Abreviaturas utilizadas:

- AUC: Área bajo la curva.
- CaSR: Receptor sensible al calcio.
- CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades-9^a revisión-modificación clínica.
- CMBD-H: Conjunto Mínimo Básico de Datos – Hospitalización.
- DE: Desviación estándar.
- FGF23: Factor 23 de crecimiento de fibroblastos.
- HHF: Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
- HPT: Hiperparatiroidismo.
- HPTP: Hiperparatiroidismo primario.
- HPTS: Hiperparatiroidismo secundario.
- HPTT: Hiperparatiroidismo terciario.
- HR: Cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*).
- HRUM: Hospital Regional Universitario de Málaga.
- HSR: Hospital de la Serranía de Ronda.
- IC 95 %: Intervalo de confianza al 95 %.
- IL-6: Interleuquina 6.
- IRA: Insuficiencia renal aguda.
- ME: Magnitud del efecto (*d* de Cohen).
- OR: Cociente de probabilidades (*odds ratio*).

- PMCA1b: Bomba de calcio de la membrana plasmática ATPasa 1b.
- PTH: Hormona paratiroidea (paratirina).
- PTHrP: Péptido relacionado con la hormona paratiroidea.
- RANKL: Ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B.
- RIC: Rango intercuartílico.
- ROC: Característica operativa del receptor.
- SNS: Sistema Nacional de Salud.
- SOD: Servicio de Obtención de Documentos.
- SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía.
- TCAC: Tasa de crecimiento anual compuesta.
- TRPV6: Receptor de potencial transitorio V6.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Greenwood NN, Earnshaw A. Beryllium, Magnesium, Calcium, Strontium, Barium and Radium. In: Chemistry of the Elements. Burlington, MA: Elsevier Butterworth-Heinemann; 1997. page 107–38.
2. Davy H. XXIII. Electro-chemical researches, on the decomposition of the earths; with observations on the metals obtained from the alkaline earths, and on the amalgam procured from ammonia. *Philos Trans R Soc Lond* 1808;98:333–70.
3. Islam MdS. Calcium Signaling: From Basic to Bedside [Internet]. In: Islam MdS, editor. Calcium Signaling. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2023 Apr 9]. page 1–6. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-12457-1_1
4. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(Supplement 1):S23–30.
5. Clase CM, Norman GL, Beecroft ML, Churchill DN. Albumin-corrected calcium and ionized calcium in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2000;15(11):1841–6.
6. Jameson JL, editor. *Endocrinology: adult & pediatric*. 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016.
7. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney Int* 1991;40(6):1177–89.
8. Hoenderop JGJ, Nilius B, Bindels RJM. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005;85(1):373–422.
9. Moor MB, Bonny O. Ways of calcium reabsorption in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310(11):F1337–1350.
10. Lambers TT, Bindels RJM, Hoenderop JGJ. Coordinated control of renal Ca²⁺ handling. *Kidney Int* 2006;69(4):650–4.
11. van Abel M, Hoenderop JGJ, van der Kemp AWCM, Friedlaender MM, van Leeuwen JPTM, Bindels RJM. Coordinated control of renal Ca(2+) transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney Int* 2005;68(4):1708–21.
12. Zehnder D, Bland R, Walker EA, Bradwell AR, Howie AJ, Hewison M, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol JASN* 1999;10(12):2465–73.
13. Dusso AS, Kamimura S, Gallieni M, Zhong M, Negrea L, Shapiro S, et al. gamma-Interferon-induced resistance to 1,25-(OH)₂ D₃ in human monocytes and macrophages: a mechanism for the hypercalcemia of various granulomatoses. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(7):2222–32.
14. Lieben L, Carmeliet G. Vitamin D signaling in osteocytes: effects on bone and mineral homeostasis. *Bone* 2013;54(2):237–43.

15. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2005;132(3):359–72.
16. Habas E, Eledrisi M, Khan F, Elzouki ANY. Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. *Cureus* 2021;13(7):e16388.
17. Palumbo VD, Palumbo VD, Damiano G, Messina M, Fazzotta S, Lo Monte G, et al. Tertiary hyperparathyroidism: a review. *Clin Ter* 2021;172(3):241–6.
18. Pecherstorfer M, Schilling T, Blind E, Zimmer-Roth I, Baumgartner G, Ziegler R, et al. Parathyroid hormone-related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(5):1268–70.
19. Syed MA, Horwitz MJ, Tedesco MB, Garcia-Ocaña A, Wisniewski SR, Stewart AF. Parathyroid hormone-related protein-(1--36) stimulates renal tubular calcium reabsorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1525–31.
20. Mundy GR, Edwards JR. PTH-related peptide (PTHrP) in hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol JASN* 2008;19(4):672–5.
21. Wimalawansa SJ. Significance of plasma PTH-rp in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. *Cancer* 1994;73(8):2223–30.
22. Horwitz MJ. Non-parathyroid hypercalcemia. In: Bilezikian JP, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2019. page 639.
23. Quinn JM, Matsumura Y, Tarin D, McGee JO, Athanasou NA. Cellular and hormonal mechanisms associated with malignant bone resorption. *Lab Invest J Tech Methods Pathol* 1994;71(4):465–71.
24. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993;82(5):1383–94.
25. Hutchesson AC, Bundred NJ, Ratcliffe WA. Survival in hypercalcaemic patients with cancer and co-existing primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J* 1995;71(831):28–31.
26. Strodel WE, Thompson NW, Eckhauser FE, Knol JA. Malignancy and concomitant primary hyperparathyroidism. *J Surg Oncol* 1988;37(1):10–2.
27. Casez JP, Pfammatter R, Nguyen QV, Lippuner K, Jaeger P. Diagnostic approach to hypercalcemia: relevance of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein measurements. *Eur J Intern Med* 2001;12(4):344–9.
28. Zayed RF, Millhouse PW, Kamyab F, Ortiz JF, Atoot A. Calcium-Alkali Syndrome: Historical Review, Pathophysiology and Post-Modern Update. *Cureus* 2021;13(2):e13291.
29. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA* 2022;328(16):1624.



30. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B, et al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993;75(7):1297–303.
31. Heath H, Jackson CE, Otterud B, Leppert MF. Genetic linkage analysis in familial benign (hypocalciuric) hypercalcemia: evidence for locus heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1993;53(1):193–200.
32. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Reed AAC, Cranston T, Thakker CE, et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. *Nat Genet* 2013;45(1):93–7.
33. Whitcomb DC. Genetic aspects of pancreatitis. *Annu Rev Med* 2010;61:413–24.
34. Pearce SH, Trump D, Wooding C, Besser GM, Chew SL, Grant DB, et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1995;96(6):2683–92.
35. Khan H, Nawaz M, Schofield J, Soran H. Severe hypercalcaemia secondary to relapsed Graves' disease. *BMJ Case Rep* 2021;14(1).
36. Cano-Torres EA, González-Cantú A, Hinojosa-Garza G, Castilleja-Leal F. Immobilization induced hypercalcemia. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis* 2016;13(1):46–7.
37. Arumugam GP, Sundravel S, Shanthi P, Sachdanandam P. Tamoxifen flare hypercalcemia: an additional support for gallium nitrate usage. *J Bone Miner Metab* 2006;24(3):243–7.
38. Safi KH, Filbrun AG, Nasr SZ. Hypervitaminosis A causing hypercalcemia in cystic fibrosis. Case report and focused review. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(8):1244–7.
39. Villablanca JG, Khan AA, Avramis VI, Reynolds CP. Hypercalcemia: a dose-limiting toxicity associated with 13-cis-retinoic acid. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15(4):410–5.
40. Akiyama H, Nakamura N, Nagasaka S, Sakamaki H, Onozawa Y. Hypercalcaemia due to all-trans retinoic acid. *Lancet Lond Engl* 1992;339(8788):308–9.
41. Niesvizky R, Siegel DS, Busquets X, Nichols G, Muindi J, Warrell RP, et al. Hypercalcaemia and increased serum interleukin-6 levels induced by all-trans retinoic acid in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1995;89(1):217–8.
42. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton LJ, et al. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(3):1166–73.
43. McPherson ML, Prince SR, Atamer ER, Maxwell DB, Ross-Clunis H, Estep HL. Theophylline-induced hypercalcemia. *Ann Intern Med* 1986;105(1):52–4.
44. Takeda K, Hara N, Kawaguchi M, Nishiyama T, Takahashi K. Parathyroid hormone-related peptide-producing non-familial pheochromocytoma in a child. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 2010;17(7):673–6.

45. Carnaille B, Oudar C, Pattou F, Combemale F, Rocha J, Proye C. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Aust N Z J Surg* 1998;68(2):117–9.
46. Gardner EC, Hersh T. Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *South Med J* 1981;74(2):197–9.
47. Caruana RJ, Buckalew VM. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine (Baltimore)* 1988;67(2):84–99.
48. Wrong O. Nephrocalcinosis. In: Cameron JS, Rees AJ, editors. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford; New York: Oxford University Press; 2005. page 1375.
49. Ahmed R, Hashiba K. Reliability of QT intervals as indicators of clinical hypercalcemia. *Clin Cardiol* 1988;11(6):395–400.
50. Kiewiet RM, Ponssen HH, Janssens ENW, Fels PW. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Neth J Med* 2004;62(3):94–6.
51. Nishi SPE, Barbagelata NA, Atar S, Birnbaum Y, Tuero E. Hypercalcemia-induced ST-segment elevation mimicking acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2006;39(3):298–300.
52. Manne JRR. STriking Resemblance: Calcium-Alkali Syndrome. *Am J Med* 2016;129(8):816–8.
53. Chou FF, Sheen-Chen SM, Leong CP. Neuromuscular recovery after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1995;117(1):18–25.
54. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hessel I, Melsen F, Charles P, et al. Primary hyperparathyroidism: biochemical markers and bone mineral density at multiple skeletal sites in Danish patients. *Bone* 1997;21(1):93–9.
55. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973;4(5893):643–6.
56. Ratcliffe WA, Hutchesson AC, Bundred NJ, Ratcliffe JG. Role of assays for parathyroid-hormone-related protein in investigation of hypercalcaemia. *Lancet Lond Engl* 1992;339(8786):164–7.
57. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. *J Intensive Care Med* 2015;30(5):235–52.
58. Tonon CR, Silva TAAL, Pereira FWL, Queiroz DAR, Junior ELF, Martins D, et al. A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2022;28:e935821.
59. Basok AB, Rogachev B, Haviv YS, Vorobiov M. Treatment of extreme hypercalcaemia: the role of haemodialysis. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr-2017-223772.
60. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med* 2008;149(4):259–63.

61. Wisneski LA. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 1990;46 Suppl:S26-30.
62. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med* 2015;128(3):239-45.
63. Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin Oncol* 2002;29(6 Suppl 21):12-8.
64. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001;19(2):558-67.
65. Asonitis N, Angelousi A, Zafeiris C, Lambrou GI, Dontas I, Kassi E. Diagnosis, Pathophysiology and Management of Hypercalcemia in Malignancy: A Review of the Literature. *Horm Metab Res* 2019;51(12):770-8.
66. Chakhtoura M, El-Hajj Fuleihan G. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021;50(4):781-92.
67. Ng CH, Chin YH, Tan MHQ, Ng JX, Yang SP, Kiew JJ, et al. Cinacalcet and primary hyperparathyroidism: systematic review and meta regression. *Endocr Connect* 2020;9(7):724-35.
68. O'Callaghan S, Yau H. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with cinacalcet: a paradigm shift. *Endocr Connect* 2021;10(1):R13-24.
69. Akirov A, Gorshtein A, Shraga-Slutzky I, Shimon I. Calcium levels on admission and before discharge are associated with mortality risk in hospitalized patients. *Endocrine* 2017;57(2):344-51.
70. Lee CT, Yang CC, Lam KK, Kung CT, Tsai CJ, Chen HC. Hypercalcemia in the emergency department. *Am J Med Sci* 2006;331(3):119-23.
71. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;n71.
72. García L, Fernández M, Bengoa N, Pintor R, Arrieta F. Nutrición parenteral: albúmina versus proteínas totales en la valoración del calcio plasmático para ajustar la nutrición parenteral: a propósito de una serie de casos. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019;66(4):272-4.
73. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179-184.
74. Chen H, Cohen P, Chen S. How Big is a Big Odds Ratio? Interpreting the Magnitudes of Odds Ratios in Epidemiological Studies. *Commun Stat - Simul Comput* 2010;39(4):860-4.
75. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLOS Med* 2015;12(10):e1001885.

76. Fisker RA, Heath DA, Somers S, Bold AM. Hypercalcaemia in hospital patients. Clinical and diagnostic aspects. *Lancet Lond Engl* 1981;1(8213):202-7.
77. Harrop JS, Bailey JE, Woodhead JS. Incidence of hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism in relation to the biochemical profile. *J Clin Pathol* 1982;35(4):395-400.
78. Finnis WA, Cohan M, Yendt ER. Unsuspected hypercalcemia among adults in hospital. *Can Med Assoc J* 1981;125(6):561-4.
79. Burkhardt E, Kistler HJ. [Hypercalcemia in hospitalized patients. Diagnostic and prognostic aspects]. *Schweiz Med Wochenschr* 1981;111(51):2017-23.
80. Rajathurai A, Cove-Smith R. Hypercalcaemia in Cleveland: a hospital-based survey. *J R Soc Med* 1984;77(9):742-6.
81. Blomqvist CP. Malignant hypercalcemia--a hospital survey. *Acta Med Scand* 1986;220(5):455-63.
82. Dent DM, Miller JL, Klaff L, Barron J. The incidence and causes of hypercalcaemia. *Postgrad Med J* 1987;63(743):745-50.
83. Diamond TH, Botha JR, Vermaak WJ, Kalk WJ. Hypercalcaemia in the Johannesburg Hospital. Differential diagnosis and physician awareness of primary hyperparathyroidism. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk* 1987;72(2):113-5.
84. Morlock G, Cadène C. [Prevalence of hypercalcemia in adults in a hospital milieu. 1-year systematic survey]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1988;55(9):723.
85. Gupta CM. Evaluation and aetiopathogenesis of hypercalcaemia. A study of 89 patients. *J Assoc Physicians India* 1990;38(5):337-9.
86. Shek CC, Natkunam A, Tsang V, Cockram CS, Swaminathan R. Incidence, causes and mechanism of hypercalcaemia in a hospital population in Hong Kong. *Q J Med* 1990;77(284):1277-85.
87. Blind E, Raue F, Zisterer A, Kohl B, Ziegler R. [Epidemiology of hypercalcemia. Significance of the determination of intact parathyroid hormone for differential diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115(46):1739-45.
88. Cadène C, Morlock G. Value of routine laboratory tests in the etiologic diagnosis of hypercalcemias - Advantage of differential analysis. *Rev Rhum* 1990;57(3):181-4.
89. Frølich A, McNair P, Transbøl I. Awareness of hypercalcaemia in a hospital population? *Scand J Clin Lab Invest* 1991;51(1):37-41.
90. Walls J, Ratcliffe WA, Howell A, Bundred NJ. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein in the investigation of hypercalcaemia in two hospital populations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(4):407-13.
91. Frølich A, Nielsen BF, Conradsen K, McNair P, Transbøl IB. Within-centre evaluation of hypercalcaemia discriminant functions 5 years after their development. *Int J Biomed Comput* 1996;40(3):235-40.

92. Lee JK, Chuang MJ, Lu CC, Hao LJ, Yang CY, Han TM, 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;20(7):404–9.
93. Tokuda Y, Maezato K, Stein GH. The causes of hypercalcemia in Okinawan patients: an international comparison. *Intern Med Tokyo Jpn* 2007;46(1):23–8.
94. Newman EM, Bouvet M, Borgehi S, Herold DA, Deftos LJ. Causes of hypercalcemia in a population of military veterans in the United States. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2006;12(5):535–41.
95. Lindner G, Felber R, Schwarz C, Marti G, Leichtle AB, Fiedler GM, et al. Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome. *Am J Emerg Med* 2013;31(4):657–60.
96. Mousseaux C, Dupont A, Rafat C, Ekpe K, Ghrenassia E, Kerhuel L, et al. Epidemiology, clinical features, and management of severe hypercalcemia in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2019;9(1):133.
97. Woloszczuk W, Kovarik J, Puxkandl H. [Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. Epidemiologic and diagnostic aspects]. *Acta Med Austriaca* 1982;9(5–6):201–4.
98. Azzabi S, Khalfallah N, Ben Hassine L, Omar S, Kooli C, Hamza M, et al. [The etiology of hypercalcemia: a study of 47 cases in a hospital internal medicine service]. *Tunis Med* 2001;79(6–7):348–52.
99. Soyfoo MS, Brenner K, Paesmans M, Body JJ. Non-malignant causes of hypercalcemia in cancer patients: a frequent and neglected occurrence. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2013;21(5):1415–9.
100. Greaves I, Grant AJ, Heath DA, Michael J, Adu D. Hypercalcaemia: changing causes over the past 10 years. *BMJ* 1992;304(6837):1284.
101. Nongnuch A, Petcharut J, Suksuwan W, Davenport A, Phuphuakrat A. Causes of hypercalcemia in people living with HIV in the HAART era. *HIV Res Clin Pract* 2020;21(5):115–20.
102. Kuchay MS, Kaur P, Mishra SK, Mithal A. The changing profile of hypercalcemia in a tertiary care setting in North India: an 18-month retrospective study. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis* 2017;14(2):131–5.
103. Boyd J, Ladenson J. Value of laboratory tests in the differential diagnosis of hypercalcemia. *Am J Med* 1984;77(5):863–72.
104. Lind L, Ljunghall S. Serum urate and renal function in different forms of hypercalcemia. *Exp Clin Endocrinol* 1992;99(2):87–90.
105. Balentine CJ, Xie R, Kirklin JK, Chen H. Failure to Diagnose Hyperparathyroidism in 10,432 Patients With Hypercalcemia: Opportunities for System-level Intervention to Increase Surgical Referrals and Cure. *Ann Surg* 2017;266(4):632–40.
106. Sakuta A, Iijima T, Domeki N, Suzuki K, Kase H, Kawagoe Y, et al. The etiology, clinical features and management of hypercalcemia and its crisis. *Dokkyo J Med Sci*

2012;39(1):45–55.

107. Korkut S, Polat O, Kazanci MH, Dogan H, Tural D. Hypercalcemia in the emergency department: Prevalence, etiology, and mortality rate. *Med J Bakirkoy* 2020;16(2):143–7.
108. Johnson KR, Howarth AT, Hamilton M, Mascall GC. Laboratory differentiation of hypercalcemic patients. *Clin Chem* 1982;28(2):333–8.
109. Erişmiş B, Karandere F, Yılmaz D, Hurşitoğlu M, Kumbasar A. Relationship of gender and serum calcium and/or phosphorus levels on admission with the etiology and early prognosis of hypercalcemia. *Haseki Tip Bul* 2020;58(5):460–4.
110. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 21]; Available from: <https://redecn.org/storage/documents/02d62122-9adb-4d35-b6d0-551435dbe4ae.pdf>
111. Bhandari S, Kumar R, Tripathi P, Chan A, Mudra S, Redman R. Outcomes of hypercalcemia of malignancy in patients with solid cancer: a national inpatient analysis. *Med Oncol Northwood Lond Engl* 2019;36(10):90.
112. Ravioli S, Lafranchi A, Exadaktylos AK, Haidinger M, Lindner G. Characteristics and outcome of severe hypercalcemia on admission to the emergency department: a retrospective cohort study. *Swiss Med Wkly* 2023;153(4):40069.
113. Smith JD, Wilson S, Schneider HG. Misclassification of Calcium Status Based on Albumin-Adjusted Calcium: Studies in a Tertiary Hospital Setting. *Clin Chem* 2018;64(12):1713–22.
114. Ridefelt P, Helmersson-Karlqvist J. Albumin adjustment of total calcium does not improve the estimation of calcium status. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77(6):442–7.
115. Kenny CM, Murphy CE, Boyce DS, Ashley DM, Jahanmir J. Things We Do for No Reason™: Calculating a “Corrected Calcium” Level. *J Hosp Med [Internet]* 2021 [cited 2022 Jul 25];16(8). Available from: <https://www.journalofhospitalmedicine.com/jhospmed/article/241441/hospital-medicine/things-we-do-no-reasontm-calculating-corrected-calcium>
116. Carroll B, Fleisher M, Pessin MS, Richardson S, Ramanathan LV. Pseudohypocalcemia in Cancer Patients: A Recommendation for the Postanalytical Correction of Serum Calcium in Patients with Hypoalbuminemia. *Clin Chem* 2017;63(7):1302–4.
117. López-Ramiro E, Rubert M, Mahillo I, de la Piedra C. Hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min* 2016;8(2):55–60.
118. Real Academia Nacional de Medicina de España. Diccionario panhispánico de términos médicos [Internet]. 2023; Available from: <https://dptm.es/>

12. ANEXOS

12.1. Sintaxis de búsqueda para la revisión sistemática

12.1.1. PubMed

((hypercalc*[Title] NOT hypercalciur*[Title]) OR "raised serum calcium"[Title] OR "high serum calcium"[Title]) AND (epidemiology[Title/Abstract] OR incidence[Title/Abstract] OR prevalence[Title/Abstract] OR causes[Title/Abstract] OR etiology[Title/Abstract] OR survey[Title/Abstract] OR cohort[Title/Abstract] OR features[Title/Abstract] OR inpatient*[Title/Abstract]) NOT (Guideline[Publication Type] OR Review[Publication Type] OR Case Reports[Publication Type] OR Clinical Trial[Publication Type] OR Congress[Publication Type] OR "case report"[Title/Abstract] OR dogs[Title/Abstract] OR cats[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR Infant[Mesh]) AND ("1981/01/01"[Date - Publication] : "2020/12/31"[Date - Publication])

12.1.2. Embase

((hypercalc*:ti NOT hypercalciur*:ti) OR hypercalcemic:ti OR 'raised serum calcium':ti OR 'high serum calcium':ti) AND (epidemiology:ab,ti OR incidence:ab,ti OR prevalence:ab,ti OR causes:ab,ti OR etiology:ab,ti OR survey:ab,ti OR cohort:ab,ti OR features:ab,ti OR inpatient*:ab,ti) NOT (guideline:it OR review:it OR 'case report':it OR 'conference abstract':it OR 'conference paper'/it OR 'case report'/de OR animal/de OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'in vitro study'/de OR 'nonhuman'/de OR [child]/lim OR [embryo]/lim OR [infant]/lim OR [newborn]/lim OR [school]/lim) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [1981-2020]/py

12.1.3. Web of Science

TI=((hypercalc* NOT hypercalciur*) OR "raised serum calcium" OR "high serum calcium") AND TS=(epidemiology OR incidence OR prevalence OR causes OR etiology OR survey OR features OR inpatient*) NOT TS=(child OR embryo OR infant

OR newborn OR school OR nonhuman OR "in vitro" OR dogs OR rats OR cats OR mice) NOT TI=case report NOT SO=case reports* AND PY=1981-2020

Filtros seleccionados: [excluyendo] TIPOS DE DOCUMENTOS: (CASE REPORT OR REVIEW OR ABSTRACT OR MEETING OR EDITORIAL OR CLINICAL TRIAL OR PATENT OR BOOK OR NEWS)

Bases de datos seleccionadas: WOS, CCC, DIIDW, KJD, RSCI, SCIELO.

12.2. Variables de la base de datos del estudio nacional CMBD-H

12.2.1. Variables incluidas en la base de datos original

Nombre de variable	Valores	Comentarios
Año		Año de ingreso
CCAA_Residencia	Iniciales (3 letras)	Comunidad autónoma de residencia
Grupo_Hospital	1. Menos de 200 camas 2. Entre 200-500 camas 3. Entre 501-1000 camas 4. Más de 1000 camas	
Sexo	1. Varón / 2. Mujer	
Edad		En años
Fecha_de_nacimiento		DDMMAAAA
Tipo_Ingreso	1. Urgente 2. Programado 3. Otros + no especificado	
Servicio	1. M. Interna + Geriatria + Infecciosas 2. Oncología Médica + RT 3. Hematología 4. Nefrología 5. Cuidados Paliativos 6. Endocrinología 7. Cirugía General y Digestiva 8. Neumología 9. Aparato Digestivo 10. Neurología 99. Otros + no especificado	Fusionadas las relacionadas y las residuales (menos del 1% del total)
Tipo_Alta	1. Domicilio	

	2. Traslado a otro centro 3. Alta voluntaria 4. Éxitus 5. Residencia 9. Otros + no especificado	
Estancia		En días
Reingreso	0. No 1. Sí	Primeros 30 días tras alta. Mismo paciente, centro y año.
Coste		En €uros

12.2.2. Variables transformadas a partir de otras variables

Etiología		
Dx_HiperCa	1. Primario 2. Secundario	Hipercalcemia (275.42) codificado como diagnóstico primario o secundario
Etio_Recuento		Número de causas conocidas codificadas
Etio_NeopSuma2	0. No / 1. Sí	Neoplasias, salvo paratiroides. Incluye neoplasias y metástasis (140-239) + códigos M + códigos V de administración de QT antineoplásica (V58.1*).
Etio_Hiperpara	0. No / 1. Sí	Hiperparatiroidismo (HPT). Incluye neoplasias benignas paratiroides (227.1) + HPT primario (252.01, incluye hiperplasia) + HPT secundario (252.02, 588.81) + HPT terciario (252.08) + HPT no especificado (252.0, 252.00).
Etio_Hiperpara1suma	0. No / 1. Sí	HPTP primario (252.01) + Neoplasias benignas paratiroides (227.1)
Etio_Hiperpara2	0. No / 1. Sí	HPTP secundario renal (588.81) y no renal (252.02)
Etio_Hiperpara3	0. No / 1. Sí	HPTP terciario (252.08)
Etio_ParatiroidesNE	0. No / 1. Sí	Trastorno NE de glándula paratiroidea (252.9)
Etio_OtrosCalcio	0. No / 1. Sí	Otros trastornos del calcio no especificados (275.40)
Etio_IntoxVitAD	0. No / 1. Sí	Intoxicación por vitaminas A y D (963.5)
Etio_Sarcoidosis	0. No / 1. Sí	Sarcoidosis (135)
Etio_Tirototoxicosis	0. No / 1. Sí	Hipertiroidismo (242)
Etio_InsufSuprarrenal	0. No / 1. Sí	Insuficiencia suprarrenal (255.4, 255.5)
Etio_Rabdomiolisis	0. No / 1. Sí	Rabdomiolisis (728.88)
Etio_IntoxTZD	0. No / 1. Sí	Intoxicación por saluréticos (974.3, E944.3)
Etio_IntoxTeofilina	0. No / 1. Sí	Intoxicación por teofilina (974.1, E944.1)

Neoplasias por localización		
Neo_Pulmon	0. No / 1. Sí	Neoplasias broncopulmonares (162)
Neo_MMsuma	0. No / 1. Sí	Mieloma múltiple. Incluye 203 + código M (9730)
Neo_LinfomaSuma	0. No / 1. Sí	Linfomas. Incluye 202 + códigos M (9590, 9591, 9640)
Neo_MamaSuma	0. No / 1. Sí	Neoplasias de mama. Incluye 174, 175 + códigos M (8500, 8520, 8521)
Neo_RiñonSuma	0. No / 1. Sí	Neoplasias de riñón. Incluye 189.0 + códigos M (8310, 8312)
Neo_Vejiga	0. No / 1. Sí	Neoplasias de vejiga (188)
Neo_Prostata	0. No / 1. Sí	Neoplasias de próstata (185)
Neo_Genital	0. No / 1. Sí	Neoplasias genitales y gonadales (179-184, 186, 187)
Neo_Hepatobiliopancre Suma	0. No / 1. Sí	Neoplasias hepatobiliopancreáticas. Incluye 155-157 + códigos M (8160, 8170)
Neo_CyC	0. No / 1. Sí	Neoplasias de cabeza y cuello (140-149, 160, 161)
Neo_TractoGI	0. No / 1. Sí	Neoplasias del tracto gastrointestinal (150-154)
Neo_Endocrina	0. No / 1. Sí	Neoplasias endocrinas salvo paratiroides (193-194)
Neo_Neuroendocrina	0. No / 1. Sí	Neoplasias neuroendocrinas (209)
Neo_Otras	0. No / 1. Sí	Otras neoplasias (158. 159, 163-165, 170-173, 176, 189 salvo 189.0, 190-192, 195, 200, 201, 204-208, 210-239 salvo 227.1)
Neoplasias por histopatología		
AP_CaEpitelial	0. No / 1. Sí	Carcinoma epitelial no especificado (M8010)
AP_CaMicrocitico	0. No / 1. Sí	Carcinoma microcítico (M8041)
AP_CaEpidermoide	0. No / 1. Sí	Carcinoma epidermoide (M8070)
AP_CaUrotelial	0. No / 1. Sí	Carcinoma urotelial (M8120, M8130)
AP_AdenoCa	0. No / 1. Sí	Adenocarcinoma (M8140)
AP_ColangioCa	0. No / 1. Sí	Colangiocarcinoma (M8160)
AP_HepatoCa	0. No / 1. Sí	Carcinoma hepatocelular (M8170)
AP_Carcinoide	0. No / 1. Sí	Tumor carcinoide (M8240)
AP_CaRenal	0. No / 1. Sí	Adenocarcinoma renal células claras (M8310) + carcinoma células renales (M8312)
AP_CaDuctal	0. No / 1. Sí	Carcinoma ductal (M8500, M8521)
AP_CaLobular	0. No / 1. Sí	Carcinoma lobular (M8520)
AP_Linfoma	0. No / 1. Sí	Linfomas (M9590, M9591, M9640)
AP_Mieloma	0. No / 1. Sí	Mieloma y plasmocitoma (M9730)

AP_LLC	0. No / 1. Sí	Leucemia linfática crónica (M9823)
AP_Feocromoc	0. No / 1. Sí	Feocromocitoma (M8700)
AP_OtrosNE	0. No / 1. Sí	Otros + no especificados
Metástasis		
Mtx_Recuento	0. No / 1. Sí	Número de localizaciones con metástasis codificadas
Mtx_Pulmon	0. No / 1. Sí	Metástasis pulmonares (197.0)
Mtx_Pleura	0. No / 1. Sí	Metástasis pleurales (197.2)
Mtx_Peritoneo	0. No / 1. Sí	Metástasis peritoneales (197.6)
Mtx_Higado	0. No / 1. Sí	Metástasis hepáticas (197.7)
Mtx_SNC	0. No / 1. Sí	Metástasis en SNC (198.3, 198.4)
Mtx_Hueso	0. No / 1. Sí	Metástasis óseas (198.5)
Mtx_Otras	0. No / 1. Sí	Metástasis en otras localizaciones (196, 197.1, 197.3, 197.4, 197.5, 197.8, 198.0, 198.1, 198.2, 198.6, 198.7, 198.8, 199)
Procesos relacionados		
Comorb_FRA	0. No / 1. Sí	Fracaso renal agudo (584)
Comorb_Delirium	0. No / 1. Sí	Síndrome confusional agudo (293)
Comorb_Dolor	0. No / 1. Sí	Dolor asociado a neoplasia (338.3)
Comorb_HipoCa	0. No / 1. Sí	Hipocalcemia (275.41)
Comorb_TnoP	0. No / 1. Sí	Trastornos del fósforo (275.3)
Comorb_TnoMg	0. No / 1. Sí	Trastornos del magnesio (275.2)
Comorb_Litiasis	0. No / 1. Sí	Litiasis renoureteral (592)
Procedimientos		
Proc_Paratiroidect	0. No / 1. Sí	Paratiroidectomía (06.13, 06.8)
Proc_OtrasParatir	0. No / 1. Sí	Otras intervenciones sobre paratiroides (06.9)
Proc_GammaParatir	0. No / 1. Sí	Gammagrafía de paratiroides (92.13)
Proc_GammaOsea	0. No / 1. Sí	Gammagrafía ósea (92.14)
Proc_InfuElectrolitos	0. No / 1. Sí	Infusión de electrolitos (99.18)
Proc_Esteroides	0. No / 1. Sí	Administración de esteroides (99.23)
Proc_QT	0. No / 1. Sí	Administración de antineoplásicos (99.25, 99.28)
Proc_InfuOtras	0. No / 1. Sí	Infusión de otras sustancias terapéuticas (99.29)
Proc_NPT	0. No / 1. Sí	Infusión de nutrición parenteral (99.15)
Proc_TRS	0. No / 1. Sí	Hemodiálisis (39.95) y diálisis peritoneal (54.98).
Proc_Litio	0. No / 1. Sí	Terapia de litio (94.22)

Proc_Otros	0. No / 1. Sí	Otros procedimientos
Otras variables		
Éxitus	0. No / 1. Sí	Éxitus como tipo de alta
QT	0. No / 1. Sí	QT antineoplásica como diagnóstico codificado (V58.1*)

12.3. Publicaciones que avalan la tesis

12.3.1. Artículos originales

- Ropero-Luis G, López-Sampalo A, Sanz-Cánovas J, Ruiz-Cantero A, Gómez-Huelgas R. **Características de los pacientes hospitalizados con hipercalcemia en la provincia de Málaga: estudio longitudinal, retrospectivo y multicéntrico.** *Rev Clin Esp.* 2023; 223(8): 486-92. DOI: [10.1016/j.rce.2023.07.003](https://doi.org/10.1016/j.rce.2023.07.003)
- Ropero-Luis G, Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Ruiz-Cantero A, Gómez-Huelgas R. **Clinical and epidemiologic characteristics of hospitalized oncological patients with hypercalcemia: a longitudinal, multicenter study.** *Wien Med Wochenschr.* 2024 Jul 23. DOI: [10.1007/s10354-024-01051-x](https://doi.org/10.1007/s10354-024-01051-x).
- Ropero-Luis G, Ruiz-Cantero A, Gómez-Huelgas R. **Análisis de la hipercalcemia en pacientes hospitalizados en España entre 2001 y 2015.** *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2024. [en prensa]. DOI: [10.1016/j.endinu.2024.08.005](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2024.08.005)

12.3.2. Comunicaciones a congresos internacionales

- Ropero-Luis G, Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Gómez-Huelgas R, Ruiz-Cantero A. **Incidence of hypercalcemia and its causes in Spain in a fifteen years period (2001–2015).** 22nd European Congress of Endocrinology, 5-9 septiembre 2020. *Endocrine Abstracts.* 2020; 70: AEP177. DOI: [10.1530/endoabs.70.AEP177](https://doi.org/10.1530/endoabs.70.AEP177)
- Ropero Luis G, Ruiz Cantero A, Gómez Huelgas R. **Characteristics of patients with Hypercalcaemia in the Departments of Internal**

Medicine in Spain over a period of fifteen years (2001-2015). 19th European Congress of Internal Medicine, 18-20 marzo 2021. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021; 8(S1):135 [PV314]. DOI: [10.12890/2021_V8Sup1](https://doi.org/10.12890/2021_V8Sup1)

- Ropero Luis G, Ruiz Cantero A, Gómez Huelgas R. **Outcome predictors in patients with hypercalcaemia. Results from an ambispective cohort study in Málaga.** 20th European Congress of Internal Medicine, Málaga 9-11 junio 2022. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2022; 9(S1):273 [EVO492]. DOI: [10.12890/2022_V9Sup1](https://doi.org/10.12890/2022_V9Sup1)
- Ropero-Luis G, Ruiz-Cantero A, Gómez-Huelgas R. **Real-life effectiveness of treatments for Hypercalcaemia. Results from a cohort study.** 21st European Congress of Internal Medicine & 12th International Congress of Internal Medicine, Atenas (Grecia) 15-18 marzo 2023. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2023; 10(S1):191 [1828]. DOI: [10.12890/2023_V10Sup1](https://doi.org/10.12890/2023_V10Sup1)
- Ropero-Luis G, Ruiz-Cantero A, Gómez-Huelgas R. **Characteristics of patients with hypercalcemia in Spain (2001-2015): Analysis by gender.** 22st European Congress of Internal Medicine, Estambul (Turquía) 6-9 marzo 2024. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2024; 11(S1):272 [0417]. DOI: [10.12890/2024_V11Sup1](https://doi.org/10.12890/2024_V11Sup1)
- Ropero-Luis G, Ruiz-Cantero A, Gómez-Huelgas R. **Characteristics of patients with hypercalcemia in Spain (2001-2015): Analysis by age groups.** 22st European Congress of Internal Medicine, Estambul (Turquía) 6-9 marzo 2024. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2024; 11(S1):273 [0444]. DOI: [10.12890/2024_V11Sup1](https://doi.org/10.12890/2024_V11Sup1)

12.3.3. Comunicaciones a congresos nacionales

- Ropero Luis G, Jiménez Jiménez MJ, Gómez Huelgas R, Ruiz Cantero A. **Características de los pacientes con hipercalcemia asociada a hiperparatiroidismo primario en España (2006-2015).** 61^o Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, 14-17 octubre 2020. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020; 67(Espec Cong 2): 83.

- Ropero Luis G, Ruiz Cantero A, Gómez Huelgas R. **Incidencia anual de la hipercalcemia en población adulta en España (período 2001-2015)**. 41º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, 23-27 noviembre 2020. *Rev Clin Esp.* 2021; 221(Espec Congr): 829.
- Ropero Luis G, Ruiz Cantero A, Gómez Huelgas R. **Características de los pacientes con hipercalcemia en los Servicios de Medicina Interna en España (período 2001-2015)**. 41º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, 23-27 noviembre 2020. *Rev Clin Esp.* 2021; 221(Espec Congr): 840.
- Ropero Luis G, Jiménez Jiménez MJ, Ruiz Cantero A, Gómez Huelgas R. **Características de los pacientes hospitalizados con hipercalcemia asociada a tirotoxicosis en España en el periodo 2001-2015**. 62º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Sevilla 13-15 octubre 2021. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021; 68(Espec Cong 2): 98-9.
- Jiménez Jiménez MJ, Ropero Luis G, Ruiz Cantero A, Gómez Huelgas R. **Características de los pacientes con hipercalcemia ingresados en los Servicios de Endocrinología españoles en el periodo 2005-2015**. 62º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Sevilla 13-15 octubre 2021. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021; 68(Espec Cong 2): 99.
- Ropero Luis G, Ruiz Cantero A, Gómez Huelgas R. **Características de los pacientes con hipercalcemia asociada a neoplasias en España (2001-2015)**. 42º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, Santiago de Compostela 24-26 noviembre 2021. *Rev Clin Esp.* 2021; 222(Espec Congr): 790.
- Ropero Luis G, Gómez Huelgas R, Ruiz Cantero A. **Características de los pacientes con hipercalcemia en España (2001-2015): Análisis por sexos**. 44º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, Valencia 15-17 noviembre 2023. *Rev Clin Esp.* 2023; 224(Supl 1): S378.