



Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario
Virgen de las Nieves
Granada

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES GRAVES EN LA PACIENTE ONCOLÓGICA.

Jesús C. Presa Lorite

INTRODUCCIÓN

La especialización, que ha sido una constante en la práctica de la medicina durante las últimas décadas, surge como consecuencia de la complejidad técnica inherente al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. En el año 1969, la *American Board of Obstetrics and Gynecology*, ante la imposibilidad de asimilar la avalancha de información y de dominar todas las técnicas que se ofrecían a los especialistas de entonces, recomendó la creación de tres subespecialidades: medicina materno-fetal, medicina de la reproducción y ginecología oncológica. En 1972 se definen las pautas para la certificación de esta última subespecialidad, que a lo largo de los años ha ido consolidándose en función de los propios avances de la medicina.

La ginecología oncológica, que es precisamente una de estas subespecialidades que han nacido al amparo del progreso científico general, no debe entenderse como un campo de estudio cerrado y autosuficiente, es decir, aislado en sus cometidos, sino como el resultado de una singular dedicación, fruto a su vez de unos conocimientos y unas habilidades técnicas que capacitan a quienes la cultivan para tratar o, en su caso, coordinar el tratamiento, de acuerdo con las premisas de la actual concepción multidisciplinaria, de las afecciones neoplásicas que asientan en el territorio anatómico propio de nuestra especialidad.

Ello implica la necesidad de que el ginecólogo oncólogo se halle en posesión de una formación quirúrgica amplia que abarque, además de los

procedimientos operatorios propios de la ginecología, técnicas básicas de otras especialidades, fundamentalmente cirugía general y digestiva, urología y cirugía vascular.¹

De manera didáctica podríamos clasificar las complicaciones graves en la paciente oncológica en cuatro grupos:

- ✚ Complicaciones metastásicas
- ✚ Complicaciones metabólicas
- ✚ Complicaciones quirúrgicas
- ✚ Complicaciones derivadas de la quimioterapia.

COMPLICACIONES METASTÁSICAS

1. - Síndrome de Vena Cava Superior

El síndrome de la vena cava superior (SVCS) es la expresión clínica de la obstrucción del flujo sanguíneo de la vena cava superior (VCS). Los síntomas característicos pueden aparecer rápida o gradualmente cuando este vaso de pared delgada es comprimido, invadido, o trombosado por procesos en el mediastino superior.

El SVCS normalmente tiene un inicio insidioso y posteriormente evoluciona a sus típicos síntomas y signos. La disnea aparece en el 63 % de los pacientes con SVCS. La sensación de pesadez en la cabeza e hinchazón facial fueron comunicados en el 50 % de los pacientes. Otros síntomas son tos, hinchazón de los brazos, dolor torácico y disfagia. Los signos característicos son distensión de las venas del cuello (66%) y del tórax (54%), edema facial (46%), plétora y cianosis. Estos síntomas empeoran al inclinarse hacia delante, hacia abajo o tumbarse. El cáncer de mama es la enfermedad metastásica más común que causa SVCS. En un estudio, el cáncer de mama fue la causa de SVCS en el 11% de los casos.

La identificación clínica del SVCS es sencilla porque los síntomas y signos son inequívocos. La radiografía de tórax muestra una masa en la mayoría de los pacientes afectados. Las alteraciones radiográficas más comunes son el ensanchamiento del mediastino superior y la existencia de derrame pleural. El TAC provee información más detallada acerca de la VCS, sus ramas y otras estructuras críticas como los bronquios y la médula espinal.

Los objetivos del tratamiento del SVCS son aliviar e intentar la cura del proceso tumoral primario. El tratamiento del SVCS debe ser seleccionado de acuerdo con la histología y el estadio del proceso primario. El pronóstico de los pacientes con SVCS se relaciona estrechamente con el pronóstico de la enfermedad subyacente.

2.- Compresión de la médula espinal

La compresión de la médula espinal y de las raíces nerviosas es la segunda complicación neurológica más frecuente del cáncer, sólo después de las metástasis cerebrales. Hay series que informan que hasta en un 20 % de los casos de compresión medular son producidos por cáncer de mama. La compresión del aspecto anterior de la medula espinal o de las raíces nerviosas es la más común. Esto es consecuencia de la extensión posterior de una masa en un cuerpo vertebral al espacio epidural o del colapso de un cuerpo vertebral.

El dolor es el síntoma inicial en el 70 al 95 % de los adultos. El dolor casi siempre antecede el diagnóstico de compresión medular desde varios días a muchos meses. El dolor puede ser local o radicular. El dolor local está presente en casi todos los casos y es normalmente cercano al sitio de compresión. La debilidad, presente en aproximadamente el 80% de los pacientes es el segundo síntoma más común. Normalmente sigue a la aparición del dolor en semanas o meses. Los signos de disfunciones autonómicas incluyen un colon distendido, un volumen urinario residual postmiccional aumentado, y una vejiga palpable. Las radiografías simples detectan alteraciones óseas en el 72% de los pacientes con compresión medular epidural. Cuando está disponible, la RM ha reemplazado a la mielografía como la modalidad de elección para detectar compresión medular.

Los pacientes diagnosticados con compresión medular epidural deben ser tratados de forma urgente. Cuando el diagnóstico de compresión epidural ha sido hecho, el tratamiento con dexametasona debería ser iniciado. Una dosis de carga de diez miligramos o más, es seguida por entre cuatro a veinticuatro miligramos cada seis horas. La decisión de proceder a la cirugía o a la radioterapia está basada en las circunstancias específicas individuales de cada paciente. La quimioterapia puede ser un apropiado primer tratamiento

para tumores sensibles a quimioterapia en pacientes muy jóvenes, o en adultos jóvenes, o en adultos que no son candidatos para la cirugía o radiación.²

COMPLICACIONES METABÓLICAS

1.- Hipercalcemia

La hipercalcemia es la urgencia vital metabólica más común en los pacientes con cáncer. La incidencia de esta patología se aproxima a 15-20 casos por 100.000 personas. Varía con el diagnóstico del cáncer subyacente, siendo más elevada en el mieloma y en el cáncer de mama (cerca del 40%).

La severidad de la presentación no está exclusivamente relacionada con el grado de elevación del calcio en el suero. Los pacientes con elevaciones discretas o moderadas (12 a 13 mg/dl) pueden estar obnubilados si la elevación ha sido súbita. En los pacientes en que la hipercalcemia se está desarrollando, los síntomas iniciales más comunes son la fatiga, letargo, estreñimiento, náuseas y poliuria. Es importante valorar el calcio en suero en los pacientes que tienen estas molestias relativamente no especificadas dado que la combinación de poliuria y náuseas puede conducir a una rápida deshidratación y empeoramiento sustancial del estado de hipercalcemia.

La hipercalcemia se pensó que estaba asociada con la destrucción ósea directa por las células tumorales (la llamada hipercalcemia osteolítica local) o bien por varios mecanismos "humoralmente mediados". Ahora es evidente que la hipercalcemia está mediada por factores liberados por las células tumorales que posteriormente actúan para reabsorber el calcio del hueso. Algunos de estos factores también estimulan la reabsorción del calcio del túbulo renal, pero este efecto es secundario en importancia a la reabsorción ósea osteoclástica acelerada.

Aunque el mejor tratamiento para la hipercalcemia relacionada con el cáncer es el dirigido a la enfermedad subyacente, la hipercalcemia ocurre más comúnmente en pacientes con enfermedad avanzada en quienes el tratamiento citotóxico ha fallado. Los tratamientos habituales para la hipercalcemia están dirigidos a disminuir el nivel de calcio en suero, aumentando la excreción urinaria del calcio (fluidos intravenosos y diuréticos) o disminuyendo la reabsorción ósea por inhibición de la función osteoclástica (bifosfonatos, calcitonina, corticoesteroides, fosfatos). A efectos prácticos, la absorción

intestinal aumentada de calcio no tiene una contribución importante a la hipercalcemia en los pacientes con cáncer. Las dietas bajas en calcio generalmente tienen poco sabor y son marcadamente infecaces. Su utilización no es recomendada. Cuando sea posible, la inmovilización debe ser minimizada dado que la inactividad tiende a agravar la hipercalcemia.³

2.- Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral ocurre como resultado de la liberación rápida de contenidos intracelulares en el flujo sanguíneo, los cuales tienden a aumentar hasta concentraciones que causan riesgo vital. El síndrome está caracterizado por hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, e hipocalcemia. Las arritmias cardíacas letales son la consecuencia más seria de la hiperpotasemia. La hiperfosfatemia puede resultar en insuficiencia renal aguda. La hipocalcemia (como resultado de la hiperfosfatemia) puede causar calambres musculares, arritmias cardíacas, y tetania.

El síndrome de lisis tumoral ocurre más a menudo en los pacientes con masas tumorales grandes con fracciones proliferativas elevadas que son exquisitamente sensibles al tratamiento citotóxico

3.- Enfermedad tromboembólica

Las complicaciones tromboembólicas (TE) supone un motivo de preocupación importante para el médico que controla los procesos ginecológicos malignos. Se trata de una de las causas que implican una morbilidad y una mortalidad significativa después de cualquier operación de una neoplasia maligna pélvica. A menudo, en la paciente con una enfermedad maligna se encuentran a la vez muchos factores comúnmente asociados al fenómeno TE: edad avanzada, obesidad, múltiples problemas médicos, problemas vasculares previos y ciertos tratamientos. Al estado de malignidad y los factores citados antes se suman los factores de la propia cirugía pélvica, que puede añadir una disección retroperitoneal extensa, un daño en la pared de los vasos, una éxtasis venosa, un estado de hipercoagulabilidad, una pérdida de sangre, una transfusión y una disminución del flujo en la venas de las piernas durante la cirugía y después.

Los síntomas clínicos habituales de la trombosis venosa profunda de edema, tumefacción, dolor, calor, palpación de cordón venoso y signo de Hommans positivo, no siempre están presentes en su totalidad y debe mantenerse un alto grado de sospecha de trombosis en pacientes con cáncer que se presentan con hinchazón aguda de un miembro.⁴

Casi todos los pacientes con embolismo pulmonar tienen niveles superiores a 500 ng/ml, si embargo, en pacientes con neoplasias su especificidad es insuficiente para establecer el diagnóstico, aunque sí es útil por su alto valor predictivo negativo. El diagnóstico suele confirmarse mediante eco-Doppler de la extremidad afectada, y en escasas ocasiones hace falta realizar flebografía.

Si se diagnostica trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, hay que comenzar la anticoagulación inmediatamente.⁵ El tratamiento inicial debe incluir heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. La heparina no fraccionada se debe administrar por vía intravenosa, en forma de una embolada inicial de 7.500 a 10.000 UI, seguido de la infusión continua de 1000 a 1500 UI/h. Las heparinas de bajo peso molecular son tan eficaces como la no fraccionada convencional o más en la prevención de la propagación o recidiva de la trombosis venosa. La heparina de bajo peso se administra en dosis fija por vía subcutánea, una a dos veces al día, según el preparado; por ejemplo, la dosis de enoxaparina es de 1 mg/Kg por vía subcutánea dos veces al día. Durante la primera semana de tratamiento con heparina se administra anticoagulantes orales. Es importante superponer la heparina con el tratamiento anticoagulante durante 4-5 días, porque el efecto es retardado. Aunque el tratamiento a largo plazo también puede ser con heparinas de bajo peso molecular.

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

Condiciones derivadas del cáncer mismo, complicaciones del tratamiento o situaciones sin ningún tipo de relación pueden requerir una intervención más o menos urgente. El cirujano debe determinar constantemente los objetivos inmediatos y a largo plazo de cualquier tratamiento en el amplio contexto de la enfermedad subyacente del paciente.

1.- Obstrucción

La obstrucción, una de las razones más frecuentes para la cirugía abdominal urgente en los pacientes con cáncer, representa casi un tercio de los procedimientos quirúrgicos. La causa de la obstrucción en los pacientes oncológicos es la enfermedad recurrente en más del 60 %, siendo el resto de causas benignas.

Después de llevar a cabo una cuidadosa historia y examen físico y de realizarse estudios analíticos, los pacientes admitidos con síntomas obstructivos tales como náuseas, vómitos, estreñimiento, calambres y distensión abdominal, deberán tener una evaluación radiográfica realizada con placas simples de abdomen y de tórax.

Con un diagnóstico de presunción de íleo u obstrucción intestinal parcial y en la ausencia de fiebre, leucocitosis o peritonitis, los pacientes merecen que se realice un tratamiento conservador. En los pacientes con cáncer, el uso de descompresión nasointestinal, hidratación intravenosa y reposición electrolítica, resulta en una resolución espontánea de los síntomas obstructivos en entre el 12 y el 29% de los pacientes en un intervalo medio de tres a nueve días. Sin embargo, del 32 al 45% de estos pacientes desarrollarán una obstrucción recurrente, y muchos de los cuales requerirán una intervención quirúrgica posterior.

Cuando un intento inicial de tratamiento conservador durante tres días o más fracasa, los pacientes son candidatos para una exploración quirúrgica. Un tercio de los pacientes con cáncer en los que se lleva a cabo cirugía pueden tener adherencias como una causa benigna de la obstrucción y el éxito quirúrgico en la resolución de sus síntomas es habitualmente alto. A pesar que la mayoría de las obstrucciones están relacionadas con el proceso tumoral, entre el 55 al 96% de los pacientes pueden mejorar sus síntomas de forma quirúrgica.

2.- Perforación

La perforación gastrointestinal es una de las razones más frecuentes de cirugía abdominal urgente en los pacientes oncológicos. La perforación en un lugar afectado por el tumor es la causa entre el 33-58% de los casos. Las tumoraciones extraintestinales que pueden metastatizar a la pared abdominal, y están asociadas con perforación, incluyen las de pulmón, mama y ovario.

La perforación de una víscera abdominal clásicamente se presenta con síntomas de peritonitis generalizada: dolor abdominal constante y severo, sensibilidad y defensa difusa, íleo y distensión abdominal, fiebre, alteraciones hemodinámicas que requieren resucitación con volumen, y leucocitosis. Los pacientes que reciben quimioterapia o esteroides pueden no ser capaces de manifestar los hallazgos clínicos habituales asociados con la perforación, y esto supone un reto diagnóstico.

En general, la mitad de los pacientes con perforación gastrointestinal no tienen aire libre intraabdominal. La presencia de un neumoperitoneo, sin embargo, es diagnósticamente bastante valorable y habitualmente obliga a realizar una exploración abdominal.

El tratamiento quirúrgico de la perforación intestinal en los pacientes con cáncer depende de que la causa sea benigna o maligna, la localización de la lesión en el tracto gastrointestinal, el grado de peritonitis asociada, y la condición y el pronóstico del paciente. El objetivo quirúrgico es llevar a cabo el procedimiento más simple que salve la vida al paciente, controle la sépsis, establezca la continuidad gastrointestinal, y permita un tratamiento inmediato de la causa tumoral subyacente. El tratamiento quirúrgico definitivo o curativo puede estar indicado en algunas circunstancias.

3.- Lesión ureteral

La obstrucción de uno o ambos uréteres en los pacientes oncológicos puede ser secundaria a invasión tumoral directa, compresión del uréter por un tumor retroperitoneal, atrapamiento del uréter por ganglios linfáticos pélvicos afectados con enfermedad metastásica o, raramente, por metástasis directas al uréter. La obstrucción ureteral puede ser también secundaria a fibrosis retroperitoneal que sigue a la combinación de cirugía, quimioterapia y radiación pélvica.

Durante el curso de la cirugía abdominal o vaginal, el uréter puede sufrir, inadvertidamente, contusión, laceración, ligadura, sección parcial o total o resultar seriamente dañado su aporte sanguíneo con el desarrollo de necrosis en un tiempo posterior. En caso de infiltración tumoral extensa en las proximidades del uréter, tales daños pueden ser inevitables. Las consecuencias pueden ser el deterioro asintomático de la función renal o una

hidronefrosis o pionefrosis sépticas y potencialmente fatales. Las fístulas ureterales se observan más comúnmente tras la cirugía abdominal o vaginal de cáncer de cérvix o cuando se extirpan tumores intraligamentarios. El riesgo de daño ureteral es mayor si existen anomalías del tracto urinario no diagnosticadas preoperatoriamente.

El diagnóstico de obstrucción ureteral puede ser realizado por una urografía intravenosa, TAC, ecografía renal o pielografía retrógrada. De todos estos, el TAC abdominal tiene la ventaja de una mejor definición de cualquier lesión extrarrenal que pudiera justificar la obstrucción.

En algunos casos la nefrostomía paliativa y el cateterismo ureteral (catéter doble J) durante dos-tres semanas pueden ser adecuados para tratar lesiones ureterales mínimas y evitar una segunda intervención quirúrgica. La reaparación quirúrgica de las lesiones ureterales, si se trata de denudación, laceración, ligadura o sección, es técnicamente simple, con independencia de la naturaleza de la lesión. En caso de duda, la técnica más segura es reimplantar el uréter en el interior de vejiga (ureteroneocistostomía)⁶

COMPLICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA

Los fármacos antineoplásicos no actúan selectivamente sobre las células tumorales, lo que explica el amplio espectro de toxicidades en diferentes órganos y sistemas del organismo. Esto no sólo es un hecho frecuente, sino que puede conllevar la muerte del paciente en algunos casos, lo que obliga a conocer en profundidad el tema antes de iniciar cualquier tratamiento.

Desgraciadamente, las células de crecimiento rápido, tales como las de la mucosa digestiva, las uroteliales, los folículos pilosos y, sobre todo, las células de la médula ósea, se ven afectadas en diverso grado por los quimioterápicos, dependiendo tanto de la estructura de los mismos como de la dosis utilizada. Algunos antineoplásicos, como las antraciclinas, el cisplatino o los alcaloides de la vinca, poseen acciones tóxicas características sobre determinados órganos (afectación cardiaca, renal y nerviosa, respectivamente).

1.- Efectos sobre la serie eritroide, megacariocítica y la coagulación

La anemia suele ser un efecto tardío de la quimioterapia, por la larga vida del hematíe, y a pesar de la misma sensibilidad de los precursores eritroides en médula ósea. Se pueden observar cambios megaloblásticos en la médula ósea, que se relacionan con déficit de vitamina B12 o ácido fólico, y con el uso de fármacos como el metotrexate y la hidroxiurea.

Los quimioterápicos pueden ser causa del síndrome hemolítico-urémico, que se relaciona con fármacos como la mitomicina C; otros fármacos que también pueden causar este cuadro son el 5-fluoracilo, el cisplatino, la adriamicina, la bleomicina, etc.

La causa más frecuente de trombocitopenia en oncología es la quimioterapia. La recuperación se produce 1-3 semanas después de finalizar el tratamiento; sin embargo, las nitrosoureas o la mitomicina C producen un efecto plaquetopénico más tardío (4-6 semanas tras la administración).

Varios estudios han publicado un aumento de la frecuencia de complicaciones tromboembólicas, en enfermas con cáncer de mama en tratamiento quimioterápico. El aumento de tromboembolias con la quimioterapia puede ser mediado por una lesión del endotelio por el fármaco. Otras alteraciones pueden dar lugar a trombosis por déficit de proteína C y S (tras el uso de ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluoracilo), y por disminuciones de los niveles de plasminógeno, proteína C y antitrombina III (tras el uso de L-asparraginasa).

Varios agentes se están utilizando en la actualidad, con éxito, para reducir los efectos mielotóxicos de la quimioterapia; entre ellos se encuentran los factores estimuladores de las colonias granulocíticas, la eritropoyetina, otras citocinas y otros fármacos como la amifostina.⁷

2.- Toxicidad renal

El riñón es una de las principales vías de eliminación de los citostáticos y, por ello, fácilmente vulnerables. Si los productos de eliminación son muy reactivos o poco solubles, puede producirse nefrotoxicidad. Entre los más conocidos:

- *Cisplatino*: su toxicidad guarda relación con la dosis administrada y es acumulativa. Se manifiesta, en los casos agudos, como oliguria e incremento de la creatinina sérica y, más

frecuentemente, como descenso de aclaramiento de creatinina sin manifestaciones acompañantes. El mecanismo último de la lesión no se conoce bien, pero sí se sabe que afecta fundamentalmente al glomérulo y al túbulo proximal. La hidratación enérgica con suero salino, de forma que mantenga diuresis superiores a 100ml/h, desde 2-4 horas antes hasta 4-6 horas después de la administración del fármaco, ha demostrado hasta el momento ser la pauta preventiva más eficaz al permitir una mejor concentración tubular y un mayor aclaramiento renal.

- *Metotrexate*: su toxicidad se manifiesta como insuficiencia renal aguda, y se debe a la precipitación del fármaco, o sus metabolitos, o ambos, en túbulo renal en presencia de pH ácido. Por ello, el mejor tratamiento es la prevención mediante hidratación y alcalinización de la orina, con bicarbonato sódico, para mantener el pH urinario superior a 8. La administración de AINES aumenta el riesgo, por causa no del todo conocidas, así como el uso simultáneo de fármacos nefrotóxicos como el cisplatino o los aminoglucósidos.

El tratamiento es el habitual de cualquier insuficiencia renal aguda. En el caso de estar establecida, la diálisis es poco eficaz, pero con medidas conservadoras suelen recuperarse en dos o tres semanas.

- *Ciclofosfamida*: La incidencia varía del 5 al 33% según las series. Las manifestaciones habituales son: disfunción tubular (acidosis tubular, glucosuria, hipopotasemia, hipofosfatemia y proteinuria), síndrome de Fanconi e incremento de la creatinina.

3.-Toxicidad Pulmonar

La toxicidad pulmonar por citostáticos es inusual y esporádica, si bien su incidencia está en aumento como consecuencia de la mayor supervivencia de los pacientes, lo que permite llegar a dosis acumuladas superiores y utilizar mayor número de combinaciones. Podemos destacar:

- *Bleomicina*: la incidencia es muy variable (0-50%), atendiendo fundamentalmente a la presencia de factores de riesgo: edad avanzada, dosis acumulada, radioterapia previa, etc. Se manifiesta como

neumonitis intersticial difusa, y cursa con tos seca, disnea, cianosis y fiebre. En la exploración física destacan los crepitantes, los roncus y, a veces, un roce pleural. Desde el punto de vista radiológico, se observan, al inicio, infiltrados intersticiales en ambas bases, posteriormente, consolidación lobar y nódulos pulmonares.

- **Mitomicina:** produce toxicidad con poca frecuencia y suele ser similar a la inducida por bleomicina. No guarda relación con la dosis total, pudiendo incluso aparecer en el primer contacto. Generalmente, cursa con tos seca y disnea de aparición tardía. En ocasiones, se presenta como derrame pleural o edema agudo de pulmón.
- **Metotrexate:** la toxicidad de este fármaco se puede manifestar, desde el punto de vista clínico, como edema pulmonar no cardiogénico o como neumonitis intersticial. La fiebre, los escalofríos y el malestar general suelen preceder a los síntomas respiratorios y acompañarse de eosinofilia. También se han descrito episodios recidivantes de pleuritis, coincidiendo con la administración de cada dosis, y rara vez neumotórax.

4.- Toxicidad Cardíaca

- **Adriamicina:** es la toxicidad limitante de dosis de uno de los fármacos más utilizados en oncología. Su patogenia no es bien conocida, ya que el daño en los miocitos tienen un mecanismo diferente del que produce toxicidad en las células tumorales. Desde el punto de vista clínico puede cursar:
 - **Aguda:** se manifiesta como arritmia y disfunción miocárdica transitoria, de aparición a las pocas horas de una administración de un bolo.
 - **Crónica:** aparece, meses o años después de finalizar el tratamiento, como insuficiencia cardíaca congestiva, siendo el signo más precoz la taquicardia. Guarda relación con la dosis total acumulada y suele ser irreversible.
- **Paclitaxel (taxol):** Produce alteraciones cardíacas en el 5% de los pacientes, en forma de bloqueos de conducción AV, bloqueo de rama izquierda, taquicardia ventricular e infarto agudo de miocardio.⁸

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Cabero Roura LL, Iglesias Guiu X, Balagueró Lladó LL. XII Curso intensivo formación continuada en ginecología oncológica. Editorial Ergón S.A. 2005. 83-85.
- ² Vincent Devita JR, Samuell Hellman MD, Seteven Rosenberg MD. Cáncer: principios y práctica de oncología. Editorial médica Panamericana. 2000. 5ª Edicion. 2469-2476
- ³ Warrell RP Jr, Crown JP. Recovery from exrtreme hypercalcaemia. Lancet 1993; 43: 2132
- ⁴ Cañete Palomo ML, Cabero Roura L. Urgencias en ginecología y obstetricia: aproximación a la medicina basada en la evidencia. FISCAM. 2007. 727-738.
- ⁵ Philip DiSaia J, William Creasman T. Oncología ginecológica clínica. Elsevier España, 2002, 6ª Edición. 477-479
- ⁶ Hirsh H.A, Käser O, Iklé F.A. Atlas de cirugía ginecológica. Marbán Libros, S.L. 2003, 5º Edición. 547-556
- ⁷ Goad KE, Gralnick HR. Coagulation disorders in caner. Hemm/Oncol Clin of North Am. 1996; 10(2):543-550.
- ⁸ Gonzalez Baron M, Ordoñez A, Feliu J. Oncología clínica: fundamentos y patología general. Editorial McGraw-Hill. 1998. 2º Edición. 467-473.