

Díez Herrán N¹, Rodríguez MV², Riancho JA¹, González-Torre AI¹

¹ Servicio de Medicina Interna - Hospital U. Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - Santander

² Unidad de Cuidados Paliativos - Hospital U. Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - Santander

Hipocalcemia sintomática tras la administración de bisfosfonatos

Correspondencia: Nuria Díez Herrán - Bº Merecía, 21-A - 39690 Villanueva de Villaescusa - Cantabria (España)
Correo electrónico: ndiezherran@gmail.com

Fecha de recepción: 07/02/2012

Fecha de aceptación: 17/05/2012

Resumen

Los bisfosfonatos se emplean ampliamente y de forma bastante segura tanto para la prevención como para el manejo de la enfermedad ósea metastásica en procesos tumorales, a pesar de lo cual su uso no está exento de complicaciones, constituyendo la hipocalcemia, que suele ser leve, una de las más frecuentes. Hay varios factores que aumentan el riesgo de que ésta se produzca, algunos de ellos aún no bien conocidos, pero que deberían ser tenidos en cuenta en todos los pacientes antes de administrar estos fármacos, para evitar los casos graves de hipocalcemia sintomática.

Palabras clave: *bisfosfonatos, ácido zoledrónico, carcinoma prostático, metástasis óseas, hipocalcemia.*

Symptomatic hypocalcaemia after the administration of bisphosphonates

Summary

The bisphosphonates are widely and very safely used both for the prevention and the management of metastatic bone disease in tumoral processes. In spite of this, its use is not free of complications, of which hypocalcaemia, which is usually light, is one of the most frequent. There are various factors which increase the risk of this occurring, some of which are not yet well known, but which should be taken into account in all patients before the administration of these drugs to avoid serious cases of symptomatic hypocalcaemia.

Key words: *bisphosphonates, zoledronic acid, prostate carcinoma, bone metastasis, hypocalcaemia.*

Introducción

Los bisfosfonatos tienen un papel bien establecido en el manejo de la hipercalemia tumoral y otras complicaciones esqueléticas de las neoplasias. Su buena tolerancia habitual puede hacer olvidar que en ocasiones presentan efectos secundarios graves. Por eso nos ha parecido interesante comunicar el caso de un paciente atendido recientemente en nuestro Centro que supone una llamada de atención en este sentido.

Caso clínico

Varón de 74 años con antecedentes de crisis comiciales postraumáticas, en tratamiento con fenitoína y fenobarbital; hemorragia digestiva alta secundaria a úlcus duodenal y carcinoma de próstata con afectación ósea, urétero-vesical y ganglionar, en tratamiento con bicalutamida y leuprorelina desde cuatro meses antes. Ingresó por dolor y aumento de diámetro en miembro inferior derecho, que se puso en relación con compresión de los vasos ilíacos por metástasis líticas a nivel del ilíaco derecho con extensión a partes blandas. Presentaba también metástasis osteoblásticas múltiples. Entre las pruebas complementarias destacaban anemia de trastorno crónico (Hb, 10,8 g/dl), un moderado deterioro de la función renal (urea, 81 mg/dl; creatinina, 1,6 mg/dl), fosfatasa alcalina, 1.150 U/l (normal <120 U/l) y calcio en límite inferior de la normalidad (8,1 mg/dl; normal: 8,4-10,4 mg/dl), con albúmina de 3,7 g/dl y calcio corregido 8,4 mg/ml.

Como parte del tratamiento paliativo, y con el fin de reducir la progresión de la afectación ósea tumoral y la osteoporosis derivada del bloqueo hormonal, se administró radioterapia local y una dosis de 4 mg de ácido zoledrónico en infusión intravenosa corta. Cinco días después, comenzó con sensación de "acorchamiento" en ambos brazos. En la exploración física destacaba un signo de Trousseau positivo al cabo de 1 minuto. La calcemia total era de 4,8 mg/dl y el calcio iónico sérico de 2,7 mg/dl (normal: 4,6-5,4 mg/dl). En el

ECG se apreciaba una prolongación del QT (0,48 seg). La magnesemia y la fosfatemia eran normales (2,3 mg/dl y 2,8 mg/dl, respectivamente). La concentración de 25(OH) vitamina D fue muy baja (7 ng/ml; normal: 20-60 ng/ml) y la parathormona (PTH) estaba aumentada (526 pg/ml, normal: 0-65 pg/ml).

Se inició tratamiento con calcio endovenoso y derivados de la vitamina D (calcifediol 266 µg/24h y calcitriol 2 µg/24h), con lo que a las 48 horas desaparecieron las manifestaciones tetánicas. En el momento del alta, seis días después, la calcemia era de 7,9 mg/dl. Se prosiguió tratamiento ambulatorio con suplementos de calcio y vitamina D, a la misma dosis que durante el ingreso, y se decidió suspender definitivamente el tratamiento con zoledrónico. Un mes después la calcemia era de 7,9 mg/dl.

Los bisfosfonatos inhiben la resorción ósea y, aparte de su utilización en la osteoporosis, tienen un papel bien establecido en la prevención y el manejo de las complicaciones esqueléticas de las neoplasias. Por su potencia y facilidad de administración, el ácido zoledrónico es el más frecuentemente utilizado. Por lo general la tolerancia es buena, siendo las manifestaciones inespecíficas de tipo pseudogripal las más frecuentes.

La hipocalcemia es otro efecto secundario frecuente. En ensayos clínicos recientes, se ha observado hipocalcemia en aproximadamente el 5-10% de los pacientes tratados con zoledronato¹. En estudios de práctica habitual la frecuencia llega al 30-40%²⁻⁴. Sin embargo, en general es leve y sin repercusión clínica. Así, en la serie de Zuradelli, el 48% de los pacientes con hipocalcemia presentaban niveles de calcio entre 8 y 8,5 mg/dl; el 40%, entre 7 y 8 mg/dl; el 11% entre 6 y 7 mg/dl y sólo el 1% tenían calcemias inferiores a 6 mg/dl². Los casos sintomáticos son afortunadamente raros, pues la tendencia a la hipocalcemia provocada por la inhibición de la resorción ósea inducida por los bisfosfonatos tiende a compensarse con un

aumento de la secreción de PTH, que reduce la eliminación renal de calcio y aumenta la absorción intestinal a través del estímulo de la hidroxilación renal de la vitamina D. Entre los factores que aumentan el riesgo de desarrollar hipocalcemia grave se han citado, además de la existencia previa de hipocalcemia, varios trastornos que tienden a impedir esa respuesta compensadora, como la insuficiencia renal, la hipomagnesemia, la deficiencia de vitamina D, el hipoparatiroidismo y el tratamiento con diuréticos del asa, que aumentan la calciuria^{3,5,9}. Nuestro paciente presentaba varios de estos factores de riesgo, incluyendo el deterioro de la función renal y una deficiencia de vitamina D, además del tratamiento concomitante con antiepilépticos, que desafortunadamente no se corrigieron antes de la administración del bisfosfonato. Si el riesgo de hipocalcemia es mayor en los pacientes con metástasis osteoblásticas o no es algo discutido². En principio, sería esperable, dada su mayor tendencia al depósito de calcio en el esqueleto y la frecuencia con la que estos pacientes presentan hipocalcemia espontánea¹⁰. Sin embargo, no se ha confirmado claramente. De hecho, en algunos estudios se ha encontrado incluso una menor frecuencia de hipocalcemia tras la administración de ácido zoledrónico en los pacientes con cáncer de próstata³.

Para limitar el riesgo de hipocalcemia deberían descartarse todos los factores arriba mencionados, para lo cual sería recomendable una determinación analítica previa de vitamina D, PTH, fosfatemia, magnesemia y calcemia, y la corrección de cualquier alteración antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos. En el caso del déficit de vitamina D, se pueden usar dosis elevadas (por ejemplo, 10.000-20.000 U/día) durante 2-4 semanas, ya que los suplementos de calcio y vitamina D en dosis "fisiológicas" no siempre son eficaces, lo que no resulta sorprendente, dado que con esa pauta los niveles de vitamina D pueden tardar meses en normalizarse. En todo caso, los bisfosfonatos deberían evitarse en pacientes con hipocalcemia previa, hipoparatiroidismo, o insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min (excepto en caso de hipercalcemia tumoral).

En definitiva, el ácido zoledrónico y otros bisfosfonatos potentes son útiles en el tratamiento de las complicaciones esqueléticas de las neoplasias. Sin embargo, aunque habitualmente son bien tolerados, no están exentos de efectos secundarios potencialmente graves. Por ello, los clínicos deben ser escrupulosos en identificar y tratar los factores que pueden aumentar la toxicidad con anterioridad a su administración, que raramente tiene carácter de urgencia. El caso que presentamos es una llamada de atención sobre las consecuencias que puede tener el no hacerlo así.

Bibliografía

1. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
2. Zuradelli M, Masci G, Biancofiore G, Gullo G, Scorsetti M, Navarra P, et al. High incidence of hypocalcemia and serum creatinine increase in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Oncologist* 2009;14:548-56.
3. Hanamura M, Iwamoto T, Soga N, Sugimura Y, Okuda M. Risk factors contributing to the development of hypocalcemia after zoledronic acid administration in patients with bone metastases of solid tumor. *Biol Pharm Bull* 2010;33:721-4.
4. Chennuru S, Koduri J, Baumann MA. Risk factors for symptomatic hypocalcaemia complicating treatment with zoledronic acid. *Intern Med J* 2008;38:635-7.
5. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006;17:897-907.
6. Mishra A. Symptomatic hypocalcemia following intravenous administration of zoledronic acid in a breast cancer patient. *J Postgrad Med* 2008;54:237.
7. Peter R, Mishra V, Fraser WD. Severe hypocalcaemia after being given intravenous bisphosphonate. *BMJ* 2004;328:335-6.
8. Singh D, Khaira NS, Sekhon JS. Symptomatic hypocalcaemia after treatment with zoledronic acid in a patient with multiple myeloma. *Ann Oncol* 2004;15:1848.
9. Nguyen HV, Ingram KB, Beilin J. Profound hypocalcaemia after zoledronic acid treatment. *Med J Aust* 2005;182:494-5.
10. Riancho JA, Arjona R, Valle R, Sanz J, Gonzalez-Macias J. The clinical spectrum of hypocalcaemia associated with bone metastases. *J Intern Med* 1989;226:449-52.