

# HIPOCALCEMIA SEVERA CON DESCOMPENSACIÓN DE FALLA CARDÍACA ASOCIADA AL USO DE DENOSUMAB EN UN PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL. UN REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. <sup>1,2,3</sup>

Código institucional DIB-18-02

<sup>1</sup> Africano, Héctor Fabián. Residente de Especialidad en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad de la Sabana. Contacto: hectorfabianafricano@gmail.com

<sup>2</sup> Medina Espítia, Oscar Leonardo. Médico Internista, Endocrinólogo. Investigador, Fundación Clínica Shaio.

<sup>3</sup> Mendoza Beltrán, Fernán. Médico Internista, Cardiólogo. Investigador, Fundación Clínica Shaio.

## Introducción:

El Denosumab, un anticuerpo monoclonal empleado para el manejo de la osteoporosis, el mecanismo de acción está basado en el control de la actividad de los osteoclastos mediante su unión al receptor activador del factor nuclear kB (RANK) y a su ligando RANKL (1), produciendo una disminución notable en los fenómenos de reabsorción ósea, tales como osteoporosis (2) y procesos de infiltración metastásica. Diversos estudios han demostrado su efectividad como el estudio FREEDOM (3), con resultados que muestran un perfil de seguridad adecuado al ser comparado con agentes ampliamente usados como los bifosfonatos como ácido zoledrónico (4), se ha utilizado en poblaciones especiales como pacientes con enfermedad renal crónica avanzada encontrándose una menor incidencia de efectos secundarios tales como anemia, anorexia y toxicidad renal (2), también se ha descrito una incidencia variable de hipocalcemia (5-6), sin que existan descripciones de casos de descompensación de falla cardíaca secundaria al trastorno electrolítico.

## Metodología:

Reporte de caso y revisión de la bibliografía.

## Objetivos:

- Describir el caso de una paciente que presenta una descompensación aguda de insuficiencia cardíaca como complicación de una hipocalcemia severa tras recibir una dosis de Denosumab durante el tratamiento de la osteoporosis.
- Revisar la literatura existente sobre las indicaciones, y potenciales complicaciones asociadas al uso de Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis.
- Considerar los riesgos de la utilización inadecuada del medicamento, y evaluar las posibles intervenciones que puedan disminuir el riesgo de eventos asociados a su uso.

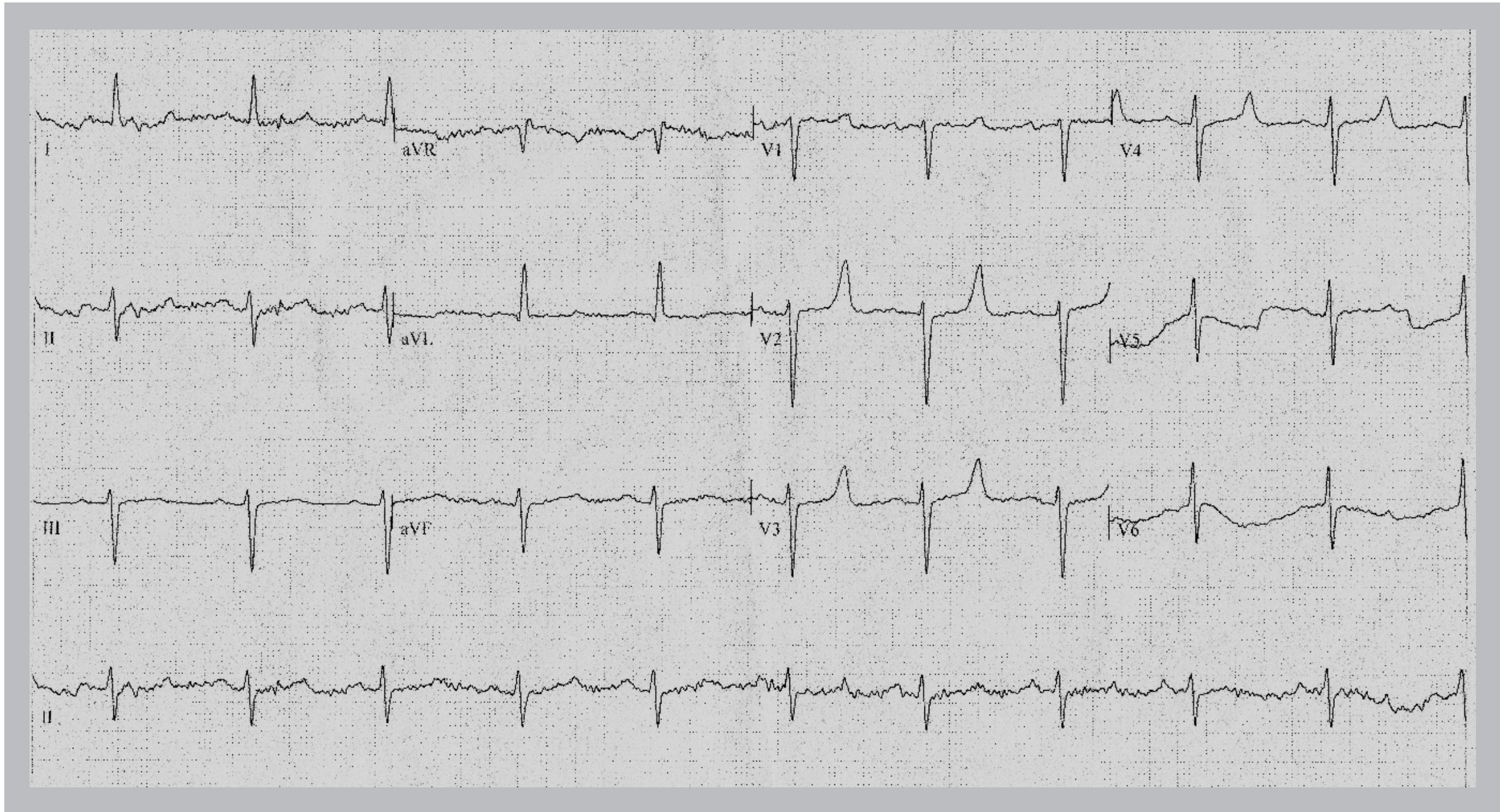
## Reporte de caso:

Paciente femenina de 70 años, quien consulta por cuadro de dos semanas de evolución consistente en deterioro progresivo de su clase funcional con disnea IV/IV, ortopnea y disnea paroxística nocturna, con edema progresivo de miembros inferiores y quien refiere además presencia de disestesias en cara y miembros superiores, antecedente de trasplante renal con donante cadavérico en 2013 con enfermedad renal post trasplante estadio 3A, osteoporosis sin fractura patológica en tratamiento con Denosumab 60 mg subcutáneos, ultima dosis dos semanas previo al inicio de los síntomas, se considera cursa con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada Stevenson B, electrocardiograma al ingreso que mostró una prolongación del intervalo QT: 511 mseg y presencia de ondas T picudas (imagen 1), laboratorios con hipocalcemia severa (4.1 mg/dl) (tabla 1, tabla 2), se descarta sustrato isquémico asociado y se inicia manejo de insuficiencia cardíaca, reposición de calcio y suplencia de vitamina D, electrocardiograma de control a las 48 horas con normalización de la duración del intervalo QT (390 mseg) y sin presencia de ondas T picudas (imagen 2), valores de Hidroxi vitamina D en rango de insuficiencia (15 Ng/ ml), y niveles de calcio con importante ascenso (9 mg/dl). Por lo documentado se consideró que la descompensación de falla cardíaca fue secundaria a la hipocalcemia secundaria al uso reciente de Denosumab. Durante la hospitalización se logra normalización electrolítica y mejoría de signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, lográndose dar egreso de la institución con suplencia oral de calcio y vitamina D y ajuste de manejo ambulatorio de insuficiencia cardíaca.

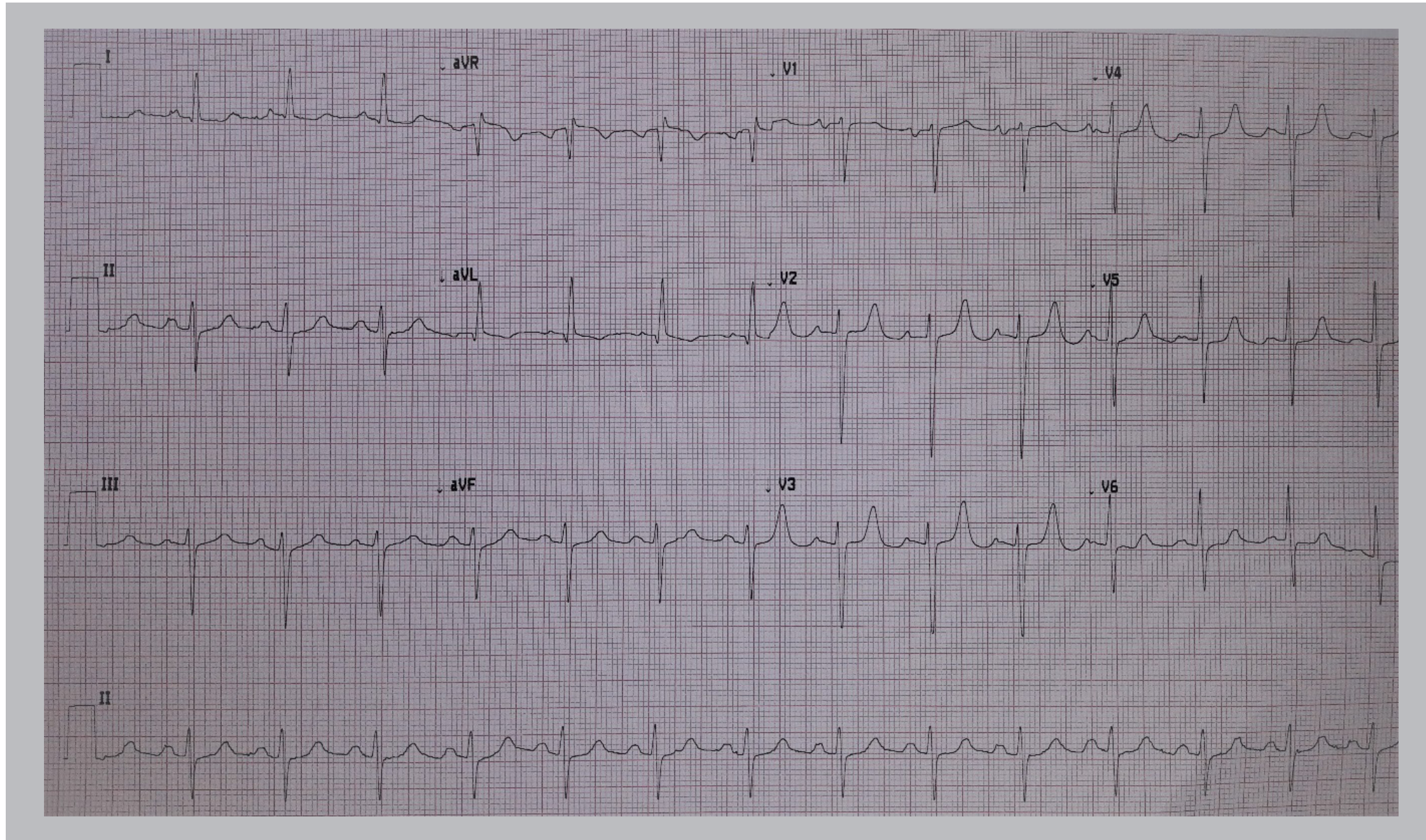
## Conclusión:

El aumento en la frecuencia de uso de la terapia con Denosumab aumenta la frecuencia de efectos adversos dado a la mayor población que es intervenida, el uso responsable de la terapia implica el conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de hipocalcemia y obliga a la suplementación de vitamina D y calcio, adicionalmente a la monitorización de la calcemia posterior a la administración del medicamento.

### Imagen 1. Trazado electrocardiográfico de ingreso



### Imagen 2. Trazado electrocardiográfico de control:



**Tabla 1. Resultados de los laboratorios.**

<i>Al Ingreso</i>	
Calcio	4,1 mg/dl
NT-PROBNP	14517 Pg/ml
TSH	1.35 mUI/L
Tiroxina Libre	22.30 Pg/ml
Potasio	5.0 mMol/L
<i>Al control</i>	
Calcio	9.4 mg/dl
Parathormona	388.20 Pg/ml
25 Hidroxi vitamina D	15 Ng/ml

**Tabla 2. Estudios diagnósticos adicionales.**

<i>Estudio diagnóstico</i>	<i>Resultado</i>
Ecocardiograma transtorácico	Hipertrofia excéntrica severa del ventrículo izquierdo, función, conservada. FEVI 60%. Esclerosis mitral, con insuficiencia leve Insuficiencia tricúspidea leve. PSAP de 59 mmHg.
Perfusión miocárdica con estrés farmacológico	Estudio de perfusión miocárdica con dipiridamol normal, negativa para isquemia inducida con estrés farmacológico.

## Bibliografía:

1. Lucía Silva-Fernández. Denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic literature review. Reumatol Clin. 2013;9(1):42–52
2. Hai-Feng Gu et al. Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis. A Meta-Analysis. Medicine Volume 94, Number 44, November 2015.
3. Bone HG et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Jul;5(7):513–523.
4. . Lipton A, Fizazi K., Stopeck AT, et al.: Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal- related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. Eur J Cancer 2012; 48: 3082–3092.
5. Larissa K. Laskowski et al. A RANKLWrinkle: Denosumab-Induced Hypocalcemia. J. Med. Toxicol. (2016) 12:305–308.
6. Amgen Inc. Xgeva [package insert]. 2014 Dec 5;1–20.