

# Hipocalcemia secundaria a denosumab en hemodiálisis

Carlos Sillero-López<sup>1</sup>, M. Antonia Carretón-Ballester<sup>1</sup>, Sonia Baldoví-Granell<sup>1</sup>, Beatriz Díez-Ojea<sup>1</sup>, Raúl Noguera-Torregrosa<sup>1</sup>, Rosalía Ruiz-Ferrús<sup>2</sup>, Eva Baró-Salvador<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital de Torrevieja. Alicante

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital de Vinalopó. Elche, Alicante

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Hospital de Torrevieja. Hospital de Vinalopó. Elche, Alicante

NefroPlus 2015;7(1):91-4

doi:10.3265/NefroPlus.pre2015.Feb.12482

## RESUMEN

Denosumab es un anticuerpo monoclonal contra RANKL (*receptor activator of NF-κB ligand*) que disminuye la resorción ósea y ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas osteoporóticas y metastásicas, aunque su seguridad y eficacia no está clara en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Presentamos el caso de un paciente de 78 años en hemodiálisis que desarrolló, de forma severa, hipocalcemia y elevación de la hormona paratiroidea (PTH) (calcio mínimo 6,6 mg/dl, PTHi máxima 2046 pg/ml) tras la administración del fármaco. Dado que la hipocalcemia es un efecto adverso conocido de denosumab, más frecuente en enfermedad renal avanzada, y no hay evidencia suficiente de la eficacia del fármaco contra la osteoporosis en estos pacientes, nos parece poco apropiado su uso y aconsejamos precaución.

**Palabras clave:** Denosumab. Hemodiálisis. Hipocalcemia. Hiperparatiroidismo secundario.

## INTRODUCCIÓN

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que actúa inhibiendo el receptor osteoclástico RANK (*receptor activator of NF-κB*) a través de la unión a su ligando (RANKL). Esta inhibición permite la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. El fármaco ha sido aprobado para su uso en prevención de fracturas óseas relacionadas con la osteoporosis y con metástasis de tumor sólido, y su uso desde 2010 es cada vez mayor. No se metaboliza a nivel renal y no se ajusta la dosis en pacientes con nefropatía. La hipocalcemia es uno de sus efectos adversos más comunes, descrito como moderado y asintomático, siendo más frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)<sup>1</sup>.

## CASO CLÍNICO

El paciente es un varón de 78 años con insuficiencia renal crónica de etiología desconocida en hemodiálisis durante más de seis años. Presenta antecedentes de hipertensión arterial de larga evolución, obstrucción crónica del flujo aéreo tipo enfisema, gammapatía monoclonal de significado incierto IgG kappa, bocio multinodular intervenido con hipotiroidismo secundario y neoplasia prostática tratada con braquiterapia en el pasado, sin datos de recidiva. En el seno de su enfermedad renal tiene hiperparatiroidismo (HPT) secundario estable durante años, con unas cifras medias de calcio en el último año de 9,18 mg/dl ( $\pm$  0,31), fósforo 2,99 mg/dl ( $\pm$  0,8) y hormona paratiroidea intacta (PTHi) 248,28 pg/ml ( $\pm$  108,43). Recibía tratamiento con un captor del fósforo cálcico (dosis diaria de calcio de 1000 mg), paricalcitol en dosis de 2  $\mu$ g en cada sesión, tres veces por semana, y un aporte de 2,5 mEq/l de calcio en el baño de diálisis.

En el mes de noviembre de 2012 consulta por dolor e impotencia funcional del miembro izquierdo, diagnosticándose de una fractura de cadera subcapital izquierda impactada. Se implanta una prótesis y tras el posoperatorio su traumatólogo particular le prescribe denosumab 60 mg subcutáneos semestrales por

**Correspondencia:** Carlos Sillero López

Servicio de Nefrología.

Hospital de Torrevieja. CV-95, s/n. 03186 Alicante.

csillero@torrevieja-salud.com

casillopez@hotmail.com

osteoporosis (no se dispone de pruebas diagnósticas), recibiendo la primera dosis en diciembre de 2012 y la segunda en junio de 2013.

El paciente presenta buena evolución sin complicaciones óseas, pero destaca un descontrol notable en lo que se refiere al HPT secundario, con hipocalcemia severa asintomática (albúmina normal durante toda la evolución), elevación importante de los niveles de PTHi e hiperfosforemia. Se describen los cambios en las figuras 1 y 2. Los valores de referencia del laboratorio de nuestro hospital son 11-72 pg/dl para la PTHi. El tratamiento con captor del fósforo cálcico y paricalcitol se intensifica, doblando las dosis, y se inicia cinacalcet en dosis de 30 mg diarios. El baño de calcio no se cambió en el primer episodio de hipocalcemia y se mantuvo en 2,5 mEq/l; sin embargo, sí que se aumentó a 3 mEq/l (máxima concentración en nuestro centro) en la segunda ocasión. No se recuperaron los niveles basales de calcio, fósforo y PTHi hasta que transcurrieron 4-6 meses desde la administración de ambas dosis de denosumab. Se decidió entonces suspender el fármaco de forma indefinida.

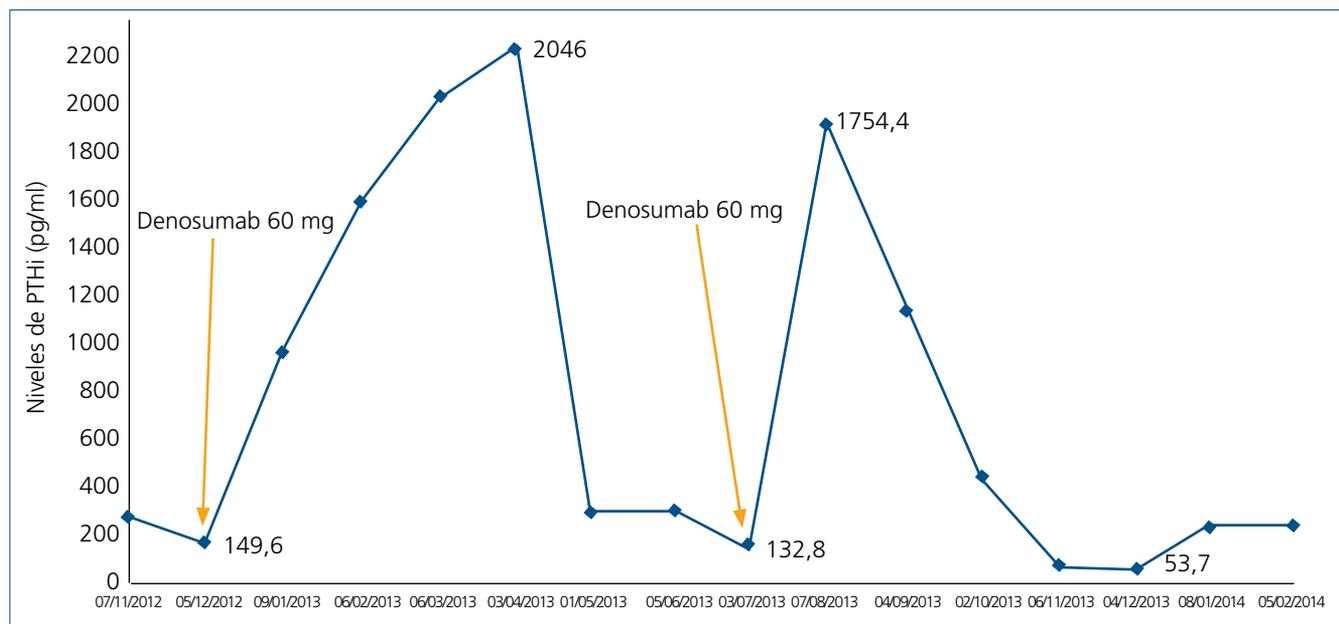
Los meses posteriores a la suspensión de denosumab se caracterizan por elevación de calcio y supresión de la PTHi que obligan a reducir la medicación del HPT. Se consigue posteriormente estabilización analítica con dosis de paricalcitol y captadores de fósforo similares al período previo a la instauración del denosumab. Además, se reduce la dosis de

cinacalcet para intentar la suspensión según los controles sucesivos.

## DISCUSIÓN

Se presenta el caso de un paciente de hemodiálisis con hipocalcemia grave relacionada con el uso del anticuerpo monoclonal humano denosumab, que condicionó alteraciones en el control de su HPT secundario. Dado que es un fármaco cómodo de administrar y no precisa ajuste de función renal, cada vez es más utilizado, sobre todo por parte de Medicina de Atención Primaria, Reumatología y Traumatología<sup>2</sup>. Clásicamente los bifosfonatos han sido parte del tratamiento preventivo de las fracturas osteoporóticas y en los pacientes con metástasis óseas de tumor sólido, con la desventaja de presentar efectos adversos a nivel renal dependientes de la dosis utilizada y la velocidad de administración<sup>3</sup>.

Hace unos años se puso de manifiesto la importancia de una vía reguladora del metabolismo óseo denominada RANK-RANKL. El receptor activador del factor NF- $\kappa$ B (RANK) se encuentra en los osteoclastos y en los precursores de estos y, mediante la unión a su ligando (RANKL), lleva a cabo el reclutamiento de los preosteoclastos, su fusión para formar osteoclastos y la activación y supervivencia de estos. Dicho ligando es producido por los osteoblastos, por la médula ósea y otras células bajo el control de factores proresortivos<sup>4</sup>.

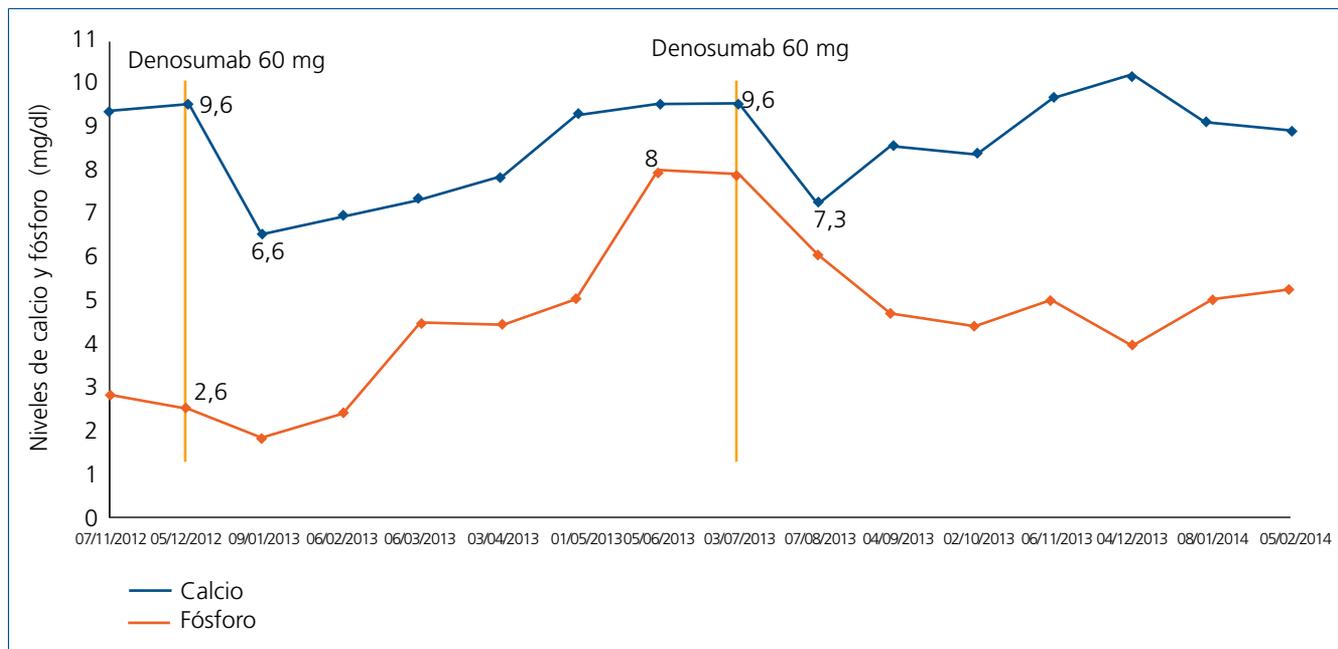


**Figura 1. Evolución de la hormona paratiroidea intacta tras denosumab.**

PTHi: hormona paratiroidea intacta.

Rango del laboratorio: 11-72 pg/ml.

Las flechas indican la administración aproximada de denosumab (finales de diciembre de 2012 y finales de junio de 2013).



**Figura 2. Evolución del calcio y el fósforo tras denosumab.**

Las líneas verticales indican la administración aproximada de denosumab (finales de diciembre de 2012 y finales de junio de 2013).

Denosumab es el primer fármaco comercializado que actúa sobre esta vía, uniéndose a RANKL específicamente e impidiendo la normal función del osteoclasto y la resorción ósea<sup>5</sup>. En ensayos de fase I demostró supresión casi completa de la actividad osteoclástica que fue reversible al desaparecer el fármaco, siendo su inicio de acción rápido y sostenido durante meses<sup>6</sup>. Este anticuerpo está indicado como tratamiento de la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas en forma de inyección subcutánea de 60 mg de administración semestral, con eficacia establecida en varios ensayos<sup>7,8</sup>. Está aprobado también por la Food and Drug Administration en dosis y frecuencia más alta (120 mg subcutáneos cada cuatro semanas) para prevenir eventos óseos relacionados con la presencia de metástasis óseas secundarias a tumores sólidos. Comparado con bifosfonatos, ha demostrado ser al menos igual de eficaz aumentando la densidad mineral ósea y disminuyendo la resorción, lo que lleva a una disminución del riesgo de presentar fracturas<sup>9-11</sup>.

La eliminación del fármaco parece ser llevada a cabo por el sistema reticuloendotelial, similar a otros anticuerpos, siendo independiente de la función hepática o renal. Por esto se ha establecido que no es necesaria la monitorización de dosis ni su ajuste en situación de disfunción renal<sup>12</sup>, observando además en la literatura que los efectos adversos relacionados con toxicidad renal del denosumab frente a los de los bifosfonatos son menores. Sin embargo, dado que no se han incluido pacientes con ERC avanzada (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) en estudios de fase III, existe falta de datos en cuanto

a la seguridad en dichos individuos. Existe un pequeño estudio con 55 pacientes que incluyó a personas con grado variable de disfunción renal (17 de ellas con aclaramiento menor a 30 ml/min, incluyendo diálisis), donde se observa que la farmacocinética y los cambios en los marcadores óseos no sufren variación en relación con la función renal; sin embargo, la incidencia de hipocalcemia severa es mayor cuanto peor es el aclaramiento de creatinina<sup>13</sup>. Comparado con los bifosfonatos, denosumab tiene aproximadamente el doble de riesgo de ocasionar hipocalcemia. Este efecto adverso es lógico, teniendo en cuenta el mecanismo de acción del fármaco que, con la disociación creada entre la función osteoclástica y osteoblástica, produce un balance neto positivo de calcio en el hueso. El porqué de la mayor severidad de la hipocalcemia en pacientes con nefropatía no está claro. Se baraja la posibilidad de que, dado que los pacientes con ERC tienen un recambio óseo más dependiente de la PTH, se produzca algo similar al síndrome de hueso hambriento cuando deprimimos la función osteoclástica.

Como conclusión, cada vez vemos de forma más habitual la existencia de casos de hipocalcemia relacionada con denosumab en pacientes con hemodiálisis<sup>14-16</sup>. A pesar de que parece demostrado que no son necesarios los ajustes de dosis al administrar este fármaco y que se recomienda suplementar aportes adecuados de calcio y vitamina D a los pacientes con nefropatía para evitar complicaciones, hemos observado en nuestro paciente (y comenzamos a hacerlo en otros tratados) que la administración de 60 mg semestrales desestabiliza el control del HPT secundario relacionado con la insuficiencia renal. Es

cierto que la hipocalcemia ocasionada ha sido asintomática, como se describe en la literatura, pero no ha podido ser controlada con aportes de calcio o ajuste del tratamiento, produciéndose solo mejoría notable cuando el efecto del fármaco comienza a desaparecer (4-6 meses). En nuestro caso el aumento de calcio en el líquido de diálisis fue tardío (en el segundo episodio de hipocalcemia) y sí es cierto que la restauración de los niveles de PTHi y calcio séricos fue más rápida. El uso de cinacalcet posiblemente no sea útil en un primer momento, con niveles bajos de calcio sérico, pues su sensibilización del receptor en la célula paratiroidea quizás no podrá compensar el continuo estímulo que tiene por parte de la hipocalcemia para secretar PTH, mientras el efecto del denosumab está activo. Desconocemos si, con un buen aporte exógeno de calcio, el cinacalcet puede ayudar a reducir los niveles de PTH circulante.

Los casos descritos en la literatura y el nuestro propio sugieren un riesgo elevado de efectos adversos de este fármaco en estos pacientes, aunque, como ya se ha indicado, la causa no está muy clara. Ya que no está demostrado el beneficio terapéutico del uso de denosumab en pacientes con ERC en diálisis, hasta no tener más datos de seguridad y eficacia del medicamento en enfermedad renal terminal, parece razonable no recomendar su uso de forma generalizada.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown-Glaberman U, Stopeck AT. Role of denosumab in the management of skeletal complications in patients with bone metastases from solid tumors. *Biologics* 2012;6:89-99.
2. Bell AD, Bell BR. The FREEDOM trial. Is family medicine ready for biologic therapies? *Can Fam Physician* 2011;57(4):438-41.
3. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008;74(11):1385-93.
4. Zhang J, Dai J, Qi Y, Lin DL, Smith P, Strayhorn C, et al. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. *J Clin Invest* 2001;107:1235-44.
5. Narayanan P. Denosumab: A comprehensive review. *South Asian J Cancer* 2013;2(4):272-7.
6. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. 2004. *J Bone Miner Res* 2005;20(12):2275-82.
7. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Austin M, Siris E, Wang A, et al. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res* 2012;27(7):1480-6.
8. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-65.
9. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24(1):153-61.
10. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-9.
11. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advance cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32.
12. Prolia (denosumab) product monograph. Mississauga, ON: Amgen Canada Inc; 2011.
13. Block G, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single dose of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012;27(7):1471-9.
14. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Srivali N, Kittanamongkolchai W, Bischof EF. Life-threatening hypocalcemia associated with denosumab in a patient with moderate renal insufficiency. *Am J Emerg Med* 2013;31(4):756.e1-2.
15. McCormick BB, Davis J, Burns KD. Severe hypocalcemia following denosumab injection in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2012;60(4):626-8.
16. Martín-Baez IM, Blanco-García R, Alonso-Suárez M, Cosío-Aranibar C, Beato-Coo LV, Fernández-Fleming F. Hipocalcemia severa posdenosumab. *Nefrología* 2013;33(4):614-5.