

A) COMUNICACIONES BREVES DE INVESTIGACIÓN O EXPERIENCIAS CLÍNICAS

Cinacalcet puede prolongar el intervalo QT de pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo secundario

Nefrología 2013;33(2):272-3

doi:10.3265/Nefrología.pre2012.Oct.11679

Sr. Director:

Cinacalcet es un fármaco calcimimético empleado ampliamente en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario y secundario. Es capaz de reducir de forma eficaz los niveles de hormona paratiroidea (PTH) y de fósforo en pacientes con hiperparatiroidismo secundario al actuar sobre el receptor sensor del calcio, causando de forma paralela una reducción importante de los niveles de calcio sérico. El calcio es un catión con un papel fundamental en el funcionalismo cardíaco, influyendo tanto en la contracción de la célula miocárdica como en la regulación del ciclo cardíaco y en el mantenimiento del potencial de membrana de dicha célula merced a los canales de potasio-calcio. Las variaciones en los niveles de calcio sérico provocan alteraciones en el electrocardiograma (ECG), fundamentalmente en el segmento ST y QT. La hipocalcemia influye sobre la repolarización cardíaca induciendo una prolongación significativa del intervalo QT, lo que se reconoce como un factor de riesgo para el desarrollo de arritmias ventriculares (*torsades de pointes*) y para muerte súbita^{1,2}. En estudios epidemiológicos sobre población no seleccionada se ha asociado la existencia de niveles bajos de calcio sérico a la presencia de mayor duración del intervalo QT³. En pacientes con hipocalcemia secundaria a hiperparatiroidismo o tras el uso de bifosfonatos, el intervalo QT puede prolongarse de forma clara y significativa³. Cuando se somete a tratamiento con suplementos de calcio y metabolitos de la vitamina D a pacientes con

hipocalcemia, se observa un acortamiento progresivo del QT aunque de forma inicial el valor de QT no fuera patológico⁴. En pacientes en hemodiálisis, la duración del intervalo QT es mayor que en la población general y se relaciona también inversamente con los niveles de calcio sérico⁵. Cuando se realiza hemodiálisis con dializado bajo en calcio, puede observarse un alargamiento del QT y un incremento de la dispersión del intervalo QT⁶, factor que también es reconocido como de riesgo para arritmias graves¹.

El efecto del descenso del calcio sérico sobre el intervalo QT tras cinacalcet en pacientes en hemodiálisis no se ha estudiado. Por ello nos planteamos como objetivo analizar si pueden detectarse cambios en ECG tras el tratamiento con cinacalcet. Seleccionamos a pacientes que hubieran recibido tratamiento con cinacalcet al menos 6 meses y con ECG antes de recibirlo y tras 3-6 meses de tratamiento. Registramos valores de frecuencia cardíaca, intervalos QT y RR y calculamos valores de QT corregidos (QTc con fórmula de Bazett). El estudio incluyó a 33 pacientes, con 60 ± 15 años y 70 ± 56 meses en diálisis. Tras cinacalcet, PTH intacta descendió de manera significativa (basal 647 ± 329 pg/ml; 6 meses 466 ± 361 pg/ml, $p = 0,001$). El calcio sérico descendió significativamente en los 3 primeros meses (basal $9,7 \pm 0,8$ mg/dl; 3 meses $8,9 \pm 0,9$ mg/dl; $p < 0,001$) para luego no sufrir grandes modificaciones. Basalmente, el 2,7 % presentaba hipocalcemia (Ca $< 8,5$ mg/dl), mientras que a los 3 meses ascendió al 31,5 % para luego estabilizarse entre 17,6-22,5 %. La frecuencia cardíaca no se modificó, mientras que el intervalo QT se prolongó significativamente (basal 366 ± 39 ms; final 394 ± 56 ms, $p = 0,012$). QTc se prolongó también, aunque no llegó a ser significativo (basal 409 ± 37 ms; final 425 ± 42 ms). El intervalo RR se prolongó de forma no significativa (basal 813 ± 164 ms; final 863

± 139 ms). Antes de cinacalcet 3 (9,1 %) pacientes tenían un QTc > 450 ms y en el ECG final encontramos 7 pacientes (21,2 %). El alargamiento de QTc no se correlacionó con edad, dosis de cinacalcet, niveles séricos de potasio, PTH o bicarbonato basales o finales. Sin embargo, observamos que el alargamiento de QT se correlacionó con el calcio sérico basal ($r = 0,35$, $p = 0,045$), de forma que pacientes con mayor calcio basal mostraron prolongación de QT más importante. Dividiendo la población según terciles de calcio sérico basal, observamos que QT se prolongó más en pacientes con calcio 9,4-9,9 mg/dl (QT basal 359 ± 33 vs. final 397 ± 46 ms, $p = 0,023$) y con calcio $> 9,9$ mg/dl (QT basal 358 ± 47 vs. final 410 ± 65 ms, $p = 0,065$).

El intervalo QT y la dispersión del QT en hemodiálisis son mayores que en la población general^{7,8} y se acorta hacia la normalidad tras el trasplante renal⁸. Un alargamiento del QTc > 440 ms se detecta en el 33,8 % de los pacientes prediálisis y tras la diálisis puede ascender hasta el 45,6 %⁵. El QT se prolonga de forma muy clara tras la diálisis en aquellos que parten de niveles séricos de calcio más elevados y en los que sufren mayores descensos en sus cifras⁵, especialmente si se emplea baño bajo en calcio⁶. La prolongación del QT se relaciona con presencia de disfunción diastólica⁹ y, junto con la dispersión del QT, son factores de riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad vascular periférica, enfermedad isquémica miocárdica y miocardiopatías dilatadas/hipertroóficas⁹. El desarrollo de hipocalcemia severa en pacientes en hemodiálisis podría suponer un riesgo añadido de desarrollar eventos cardíacos en casos con hipertrofia ventricular severa o miocardiopatía de base, en los que puede existir ya de por sí un alargamiento del QT, o en pacientes con medicación con efecto sobre este intervalo.

Nuestra observación tiene importancia para el estudio EVOLVE actualmente en realización¹⁰. Este estudio se diseñó precisamente para analizar si cinacalcet puede aportar beneficios en la supervivencia de pacientes en hemodiálisis, partiendo de la idea de que podría reducir las calcificaciones vasculares y coronarias disminuyendo la mortalidad cardiovascular. Si la hipocalcemia inducida por cinacalcet provocara un alargamiento del QT en cuantía suficientemente importante, podría desencadenar arritmias graves que limitarían el beneficio potencial sobre la supervivencia de los pacientes en hemodiálisis. De hecho hay algunos estudios que recogen la hipocalcemia como un factor de riesgo de mayor mortalidad en pacientes en hemodiálisis¹¹.

Creemos que nuestra observación de un potencial alargamiento del QT en pacientes en hemodiálisis sometidos a tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con cinacalcet implica que se requiere de una vigilancia especial de los pacientes que partan de calcio elevados o cuando se produzca hipocalcemia importante. Sería recomendable realizar en ellos un ECG y comprobar si existe un alargamiento del QT por encima de los límites que se pueden considerar peligrosos por la aparición de arritmias ventriculares graves. Esto debe ser tenido especialmente en cuenta en pacientes que reciban medicación antiarrítmica que pueda prolongar el QT o en pacientes con cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada previa. También recomendamos revisar los datos de los estudios prospectivos realizados con cinacalcet o plantear que los futuros es-

tudios prospectivos se acompañen de la realización de un ECG para comprobar la trascendencia clínica de los datos aquí mostrados.

Conflictos de interés

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

1. Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J, Biem HJ. Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. *Am J Kidney Dis* 2002;39(4):834-42.
2. Zhang Y, Post WS, Dalal D, Bansal S, Blasco-Colmenares E, Jan De Beur S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium, phosphorus, and electrocardiographic QT interval duration: findings from NHANES III and ARIC. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):1873-82.
3. Rothenbuhler A, Marchand I, Bougnères P, Lingart A. Risk of corrected QT interval prolongation after pamidronate infusion in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3768-70.
4. Eryol NK, Colak R, Ozdogru I, Tanriverdi F, Unal S, Topsakal R, et al. Effects of calcium treatment on QT interval and QT dispersion in hypocalcemia. *Am J Cardiol* 2003;91(6):750-2.
5. Covic A, Diaconita M, Gusbeth-Tatomir P, Covic M, Botezan A, Ungureanu G, et al. Haemodialysis increases QTc interval but not QTc dispersion in ESRD patients without manifest cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2170-7.
6. Nappi SE, Virtanen VK, Saha HH, Mustonen JT, Pasternack AI. QTc

dispersion increases during hemodialysis with low-calcium dialysate. *Kidney Int* 2000;57:2117-22.

7. Di Iorio BR, Bortone S, Piscopo C, Grimaldi P, Cucciniello E, D'Avanzo E, et al. Cardiac vascular calcification and QT interval in ESRD patients: is there a link? *Blood Purif* 2006;24(5-6):451-9.
8. Monfared A, Ghods AJ. Improvement of maximum corrected QT and corrected QT dispersion in electrocardiography after kidney transplantation. *Iran J Kidney Dis* 2008;2(2):95-8.
9. Zhang Y, Post WS, Dalal D, Blasco-Colmenares E, Tomaselli GF, Guallar E. QT-interval duration and mortality rate: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2011;171(19):1727-33.
10. Chertow GM, Pupim LB, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, et al. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(5):898-905.
11. Miller JE, Kovesdy CP, Norris KC, Mehrotra R, Nissenson AR, Kopple JD, et al. Association of cumulatively low or high serum calcium levels with mortality in long-term hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010;32(5):403-13.

Francisco J. Borrego-Utiel,

M. del Pilar Pérez-del Barrio, M. del Mar Biechy-Baldan, Pilar Segura-Torres

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén.

Correspondencia: Francisco J. Borrego Utiel
Servicio de Nefrología.

Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén.
fjborregou@gmail.com

B) CASOS CLÍNICOS BREVES

Eficacia de la hemodiálisis precoz en la neurotoxicidad por cefepime

Nefrología 2013;33(2):273-5
doi:10.3265/Nefrología.pre2012.Jun.11518

Nefrología 2013;33(2):272-88

Sr. Director:

El cefepime es una cefalosporina de cuarta generación activa frente a organismos gram positivos, como *Staphylococcus aureus*, y gram negativos, como *Pseudomonas aeruginosa*¹².

El riñón es la principal ruta de eliminación, recuperándose más de un 80 % de

cefepime sin cambios en la orina de pacientes que tienen función renal normal.

La vida media de eliminación es de 2-2,5 horas. Tiene escasa unión a proteínas plasmáticas, aproximadamente un 16-19 %, lo que hace que las técnicas de depuración extrarrenal, como hemo-