

## Alucinaciones visuales y dolor inusual en relación a hipomagnesemia en un paciente con cáncer avanzado

### *Visual hallucinations and unusual pain related to hypomagnesemia in an advanced cancer patient*

J. Bosch-Barrera<sup>1</sup>, J. Urdíroz<sup>2</sup>, C. Centeno<sup>2</sup>

#### RESUMEN

La hipomagnesemia se ha relacionado con dosis acumuladas altas de cisplatino y su presentación clínica se caracteriza por alteraciones neuromusculares y cardiovasculares.

Presentamos el caso de un paciente con cáncer avanzado que había recibido varias líneas de tratamiento de quimioterapia y recibía tratamiento analgésico opiáceo. Durante su estancia en el hospital presentó alucinaciones visuales y un intenso e inexplicable dolor en el hombro. La sintomatología revirtió tras la normalización de los niveles de magnesio en sangre, que eran bajos. Consideramos que los niveles séricos de magnesio deberían monitorizarse en los pacientes oncológicos con dolor inusual o síntomas neurológicos o psiquiátricos no explicables.

**Palabras clave.** Neurotoxicidad. Opiáceo. Hipomagnesemia. Alucinación. Dolor.

#### ABSTRACT

Hypomagnesemia has been related to high accumulated doses of cisplatin, and its clinical presence is characterized by neuromuscular and cardiovascular alterations.

We present the case of an advanced cancer patient who had received successive lines of chemotherapy and who was receiving opioid treatment for cancer pain. During his hospital stay, he experienced visual hallucinations and very intense, unexplained pain in one shoulder. Symptoms reverted with the normalization of his plasma magnesium levels, which were low. We consider that plasma magnesium levels should be monitored in oncology patients with neurological or psychiatric symptoms or with unusual pain.

**Key words.** Neurotoxicity. Opioid. Hypomagnesemia. Hallucination. Pain.

*An. Sist. Sanit. Navar.* 2010; 33 (3): 319-322

1. Departamento de Oncología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.
2. Unidad de Medicina Paliativa. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

Recepción: 18 de mayo de 2010

Aceptación provisional: 1 de julio de 2010

Aceptación definitiva: 21 de septiembre de 2010

#### Correspondencia

Joaquim Bosch-Barrera  
Clínica Universidad de Navarra  
Avda. Pío XII, 36  
31008 Pamplona. España  
Tfno. 00 34 948255400  
Fax 00 34 948255500  
E-mail: jboschbarrera@yahoo.es

## INTRODUCCIÓN

Las alucinaciones visuales son un síntoma que puede preocupar mucho a los pacientes y suelen resultar difíciles de explorar. En pacientes con cáncer habitualmente se relacionan con toxicidad farmacológica (opíáceos principalmente) o afectación cerebral por la enfermedad oncológica. A continuación presentamos un paciente con cáncer avanzado, tratado con morfina por dolor, que refirió alucinaciones visuales y un dolor inusual de nueva localización en zona sin enfermedad conocida. El paciente no presentaba afectación cerebral tumoral. En este caso se pudo establecer una relación causa-efecto de la hipomagnesemia con las alucinaciones porque éstas desaparecieron completamente al normalizarse los niveles de magnesio mientras el paciente seguía con el mismo tratamiento opioide. También el dolor desapareció sin otra explicación. La hipomagnesemia es una alteración hidroelectrolítica relativamente frecuente<sup>1,2</sup> en pacientes oncológicos, especialmente en los tratados con cisplatino<sup>3</sup>. Consideramos que este caso debería hacernos plantear más a menudo el diagnóstico diferencial de la hipomagnesemia en pacientes oncológicos con alucinaciones visuales u otros síntomas neurológicos o neuromusculares inexplicables.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 51 años diagnosticado de adenocarcinoma de pulmón metastásico, con afectación hepática, supraclavicular derecha y nódulos pulmonares bilaterales. El paciente había sido tratado previamente con cuatro líneas de quimioterapia incluyendo: cisplatino-pemetrexed-bevacizumab, cisplatino-gemcitabina, docetaxel e irinotecán en monoterapia. El paciente ingresó en nuestro centro por cuadro febril a causa de un absceso presacro, siendo drenado quirúrgicamente por el Servicio de Cirugía General y recibiendo cobertura anti-biótica según antibiograma.

Durante el ingreso, el paciente precisó medicación analgésica de tercer escalón con morfina subcutánea 5 miligramos cada 4 horas. El dolor se localizaba principalmente en hipocondrio derecho en relación a la afectación hepática tumoral y, de menor intensidad, en zona perianal por

el desbridamiento quirúrgico. Ambos dolores estaban aceptablemente bien controlados, valorados como 4/10 en la escala verbal numérica (EVN). Tras una semana con esta medicación el paciente refirió alucinaciones visuales muy estructuradas (veía familiares no presentes en la habitación) que el paciente reconocía como no reales. No presentaba mioclonías ni somnolencia y mantenía buen ritmo deposicional con tratamiento laxante pautado. El minimal test era normal. Se añadió a la alucinosis un nuevo dolor muy intenso (EVN 10/10) en hombro derecho que, por sus características, sugería alteración tendinosa o muscular. El paciente negaba haber sufrido ningún traumatismo reciente en esa localización. Se realizó ecografía de la zona sin apreciarse ninguna alteración que justificara el dolor y se revisaron las imágenes del TAC previo sin apreciarse lesión ósea en esa localización. Se realizó analítica de sangre en la que destacaba: bilirrubina total 1,52 mg/dL (normal <1,2 mg/dL), GOT 156 UI/L (normal <46 UI/L), GPT 138 UI/L (normal <50 UI/L), creatinina 0,8 mg/dL (normal <1,1 mg/dL), Na<sup>+</sup> 135 mEq/L (rango normalidad: 134-146 mEq/L), K<sup>+</sup> 4,1 mEq/L (rango normalidad: 3,5-5,5 mEq/L), magnesio 1,2 mEq/L (rango normalidad: 1,9-2,5 mEq/L), calcio 7,3 mg/dL (rango normalidad: 8-10 mg/dL), amoníaco 185 µg/dL (normal <72 µg/dL). Se realizó así mismo resonancia magnética cerebral que fue normal descartándose afectación tumoral.

Se administró magnesio intravenoso las primeras 24 horas y oral posteriormente, con excelente tolerancia. A las 24 horas habían desaparecido las alucinaciones visuales y a las 48 horas desapareció el dolor en el hombro. Se realizó control analítico a las 48 horas apreciándose entonces: bilirrubina total 1,47 mg/dL, GOT/GPT 252/223 UI/L, creatinina 0,8 mg/dL, magnesio 2,1 mEq/L, calcio 8,1 mg/dL, amoníaco 316 µg/dL. El paciente mantuvo un buen control de los otros dolores con la pauta de opioide, sin presentarse posteriormente alucinaciones y manteniendo correctos niveles de magnesio y calcio en sangre en los análisis practicados de control.

## DISCUSIÓN

La hipomagnesemia es una alteración hidroelectrolítica que se define por un nivel plasmático inferior al considerado normal según cada laboratorio (en nuestro centro <1,9 mg/dL). Un estudio transversal japonés (n=6.252) identificó una prevalencia del 11,9 % (Mg<1,8 mg/dL) en una población hospitalizada y ambulatoria<sup>1</sup>. Un estudio más reciente en población eu-

ropea (n=16.000) estimó la prevalencia en el 14,5%. Ésta alteración puede ser más prevalente e intensa en los pacientes oncológicos por la disminución del aporte (malnutrición) y/o el aumento de pérdidas de este catión (diarreas, vómitos y fármacos principalmente).

Uno de los fármacos más relacionado con la hipomagnesemia en el contexto oncológico es el cisplatino<sup>3</sup>. Algunos estudios han apreciado hipomagnesemia hasta en el 90% de los pacientes en tratamiento con cisplatino. La presencia de esta toxicidad está en relación a la dosis acumulada; se ha establecido que una dosis acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino es la dosis mínima para producir hipomagnesemia en una población pediátrica<sup>4</sup>. A pesar de que el mecanismo exacto de la hipomagnesemia inducida por cisplatino no está del todo aclarado<sup>3</sup>, se considera que el cisplatino interfiere en la absorción renal de magnesio ya que los pacientes con hipomagnesemia presentan cantidades excretadas de magnesio en orina aumentadas. La hipomagnesemia puede producirse durante el tratamiento con cisplatino sin alteración de la función tubular renal (cifras de creatinina normales), y esta alteración puede persistir hasta seis años después de haber finalizado el tratamiento con cisplatino<sup>5</sup>.

Nuestro paciente no había presentado síntomas de diarrea y su estado nutricional no estaba afectado de un modo importante; sin embargo, había recibido una dosis total acumulada de cisplatino de 450 mg/m<sup>2</sup>. Pensamos que el cisplatino era la causa más probable de hipomagnesemia en nuestro paciente. El paciente había recibido el último ciclo de cisplatino tres meses antes. Desafortunadamente, este paciente no disponía de ningún control analítico de magnesio en sangre previo. Consideramos que en nuestro paciente pudo añadirse al déficit de magnesio basal secundario a los tratamientos previos con cisplatino el cuadro infeccioso agudo que propició el ingreso<sup>6</sup>. Esto explicaría por qué en ese momento apareció la sintomatología, siendo hasta ese momento una hipomagnesemia subclínica.

La hipocalcemia es una alteración electrolítica concomitante a la hipomagnesemia. Se cree que es causado por una disminución de secreción de paratohormona (PTH) así como un aumento de la resistencia a la PTH en el hueso y el riñón, secundario a la hipomagnesemia por mecanismos no del todo aclarados<sup>3</sup>. En nuestro caso, tras reponer el magnesio, el calcio volvió a sus niveles normales.

La sintomatología de la hipomagnesemia es muy variable, no hay que olvidar que el magnesio participa como cofactor en cerca de 300 enzimas celulares. Las principales manifestaciones clínicas son cardiovasculares (alteraciones del ritmo eléctrico) y neuromusculares (contracturas, nistagmus y alteraciones psiquiátricas)<sup>7</sup>.

Se ha estimado que hasta un 10% de los pacientes con hipomagnesemia pueden presentar alucinaciones<sup>1</sup>. El paciente presentaba alucinaciones y estaba en tratamiento con morfina, pero no se pensó en toxicidad opioide<sup>8</sup> porque recibía dosis bajas y no tenía otros síntomas de toxicidad. Tampoco las alucinaciones visuales eran las típicas de la toxicidad opioide. En el contexto de la neurotoxicidad opioide suele ser más referida la visión de manchas, formas extrañas o pequeños insectos. Las alucinaciones táctiles son también comunes en pacientes con opioides y se describen como una sensación desagradable de que alguien roza la piel o toca ligeramente al enfermo como si quisiera avisarle. Un cambio de opioide mejora esta sintomatología y hasta en el 25% de los casos se realiza por este motivo<sup>9</sup>. En nuestro caso se decidió comenzar por la reposición de magnesio y considerar más adelante una posible rotación de opioide según evolución, lo que no fue necesario, porque el enfermo no volvió a presentar alucinaciones.

Los pacientes con hipomagnesemia leve-moderada (1,2 a 1,7 mg/dL en suero) pueden ser tratados con reposición de magnesio con suplementos orales. En los pacientes con hipomagnesemia grave o sintomática se recomienda iniciar la repo-

sición (24-32 mEq) con sulfato magnésico endovenoso en perfusión continua lenta (12-24 horas). Una vez controlados los síntomas y niveles de magnesio plasmático >1,2 mg/dL, puede continuarse la reposición vía oral<sup>10</sup>.

No fue posible identificar la causa del dolor intenso del hombro tras una evaluación exhaustiva clínico-radiológica. El dolor no mejoró con rescates de morfina. Únicamente se apreció una leve mejoría con anti-inflamatorios no esteroideos. Diversos estudios preclínicos han mostrado que el magnesio potencia el efecto analgésico de los opioides y puede prevenir la hiperalgesia<sup>11,12</sup>. Reflexionando retrospectivamente sobre el caso pensamos que el dolor en el hombro podía ser considerado como alodinia, pues con exploraciones complementarias no se detectaba alteración tendinosa, muscular u ósea en esa localización. Así mismo, pensamos que puede descartarse que el dolor fuera relativo a la afectación tumoral (ya fuera por infiltración directa o dolor referido) ya que no se administró tratamiento oncológico y el dolor desapareció sin reaparecer posteriormente.

Del desarrollo de este caso se concluye que el magnesio puede actuar como un protector de la hiperalgesia y potenciar el efecto antinocepsivo de los opioides según datos preclínicos recientes. Deberían solicitarse los niveles plasmáticos de magnesio en los pacientes oncológicos con riesgo de desarrollar hipomagnesemia de forma sistemática y periódica y, especialmente, en aquellos con síntomas psiquiátricos o hiperalgesia por opioides como una herramienta más de diagnóstico diferencial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. HASHIZUME N, MORI M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn J Med* 1990; 29: 368-372.
2. SCHIMATSCHKEK HF, REMPIUS R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res* 2001; 14: 283-290.
3. LAJER H, DAUGAARD G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev* 1999; 25: 47-58.
4. ARICETA G, RODRÍGUEZ-SORIANO J, VALLO A, NAVAJAS A. Acute and chronic effects of cisplatin therapy on renal magnesium homeostasis. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 35-40.
5. MAVICHAK V, COPPIN CM, WONG NL, DIRKS JH, WALKER V, SUTTON RA. Renal magnesium wasting and hypocalciuria in chronic cisplatin nephropathy in man. *Clin Sci (Lond)* 1988; 75: 203-207.
6. COJOCARU IM, COJOCARU M, TĂNĂSESCU R, IACOB SA, ILIESCU I. Changes of magnesium serum levels in patients with acute ischemic stroke and acute infections. *Rom J Intern Med* 2009; 47: 169-171.
7. SAIF MW. Management of hypomagnesemia in cancer patients receiving chemotherapy. *J Support Oncol* 2008; 6: 243-248.
8. VELLA-BRINCAT J, MACLEOD AD. Adverse effects of opioids on the central nervous systems of palliative care patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007; 21: 15-25.
9. DE STOUTZ ND, BRUERA E, SUAREZ-ALMAZOR M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 378-384.
10. AGUS ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1616-1622.
11. BUJALSKA M, MALINOWSKA E, MAKULSKA-NOWAK H, GUMULKA SW. Magnesium ions and opioid agonist activity in streptozotocin-induced hyperalgesia. *Pharmacology* 2008; 82: 180-186.
12. MERT T, GUNES Y, OZCENGİZ D, GUNAY I. Magnesium modifies fentanyl-induced local antinociception and hyperalgesia. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2009; 380: 415-420.