

Cartas al Director

Osteonecrosis maxilar asociada a zoledronato

Sr. Director:

El zoledronato es un fármaco actualmente muy utilizado para prevenir la osteoporosis secundaria a procesos paraneoplásicos¹, presenta un buen perfil de seguridad dado que sus efectos adversos más frecuentes son: flebitis, febrícula, escalofríos, hipocalcemia y síndrome pseudogripal. En los últimos años se han comunicado diversos casos de osteonecrosis maxilar en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple y cáncer de mama en tratamiento con bifosfonatos intravenosos, motivo por el cual, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emite una nota informativa en noviembre de 2005 y modifica la ficha técnica y prospecto de pamidronato y zoledronato, con objeto de incluir esta información de seguridad, así como establecer recomendaciones específicas de prevención. A continuación se recomienda un caso de osteonecrosis maxilar por zoledronato en una paciente diagnosticada de adenocarcinoma de pulmón.

Descripción del caso

Mujer de 73 años, sin antecedentes de interés, excepto osteoporosis en tratamiento ambulatorio con calcio, vitamina D oral y calcitonina intranasal. En mayo de 2004 se diagnostica de adenocarcinoma de origen desconocido con metástasis óseas y pulmonares. Inicia tratamiento con zoledronato 4 mg i.v. cada 28 días. En junio de 2004 se establece el diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón y se inicia tratamiento con carboplatino AUC 4 (con reducción de dosis por la edad), día 1 y gemcitabina 1.000 mg/m², días 1 y 8, cada 21 días, añadiendo en el cuarto ciclo zoledronato 4 mg i.v. cada 21 días. Tras recibir seis ciclos de tratamiento, en los que necesitó soporte hematopoyético con eritropoyetina y factores estimulantes de granulocitos, se evidencia progresión de la enfermedad a nivel óseo, motivo por el cual se cambia el tratamiento a paclitaxel 40 mg/m² semanal, durante 20 semanas, con buena tolerancia hematológica y neurológica, y zoledronato 4 mg i.v., cada 28 días (cinco ciclos). En mayo de 2005, se reevalúa la situación clínica de la paciente. Analíticamente presentaba elevaciones de glucemia (249 mg/dl), creatinina (1,4 mg/dl), urea (56 mg/dl) y marcadores tumorales (CEA 26,7 ng/ml y CA 19,9, 122,4 UI/ml). Se decide continuar tratamiento con zoledronato a la dosis recomendada de 4 mg i.v., cada 21-28 días, durante siete ciclos. En junio de 2005, la paciente acude al servicio de odontología y se le realiza una extracción dental. En noviembre de 2005 vuelve a presentar progresión de la enfermedad y se instaura tratamiento con carboplatino AUC 5, día 1, vinorelbina 25 mg/m², días 1 y 8, cada 21 días, asociado a zoledronato 4 mg cada 21 días.

Tras el primer ciclo de tratamiento, la paciente presenta osteonecrosis en grado dos y se decide retrasar el tratamiento quimioterápico, pero se administra una segunda dosis del bifosfonato.

En el ciclo siguiente, se diagnostica osteonecrosis de mandí-

bula complicada con celulitis en cuello y tercio superior de hemitorax anterior probablemente inducido por zoledronato, suspendiendo definitivamente el tratamiento con zoledronato, e ingresando la paciente en el servicio de cirugía maxilofacial, donde se pautaron medidas conservadoras, complementadas con antibioterapia (amoxicilina-clavulánico, claritromicina) y aplicación tópica de geles de clorhexidina, con mejoría del cuadro. La evolución fue favorable, siendo dada de alta, sin la aparición de secuelas posteriores.

Comentario

Recientemente, en la literatura médica anglosajona se han publicado varios artículos que relacionan la utilización de bifosfonatos, como pamidronato y zoledronato, con el desarrollo de osteonecrosis de mandíbula³⁻⁶.

La osteonecrosis maxilar por zoledronato parece estar causada por extracción y regeneración ósea². Esta necrosis ósea avascular se ha descrito localizada únicamente en los maxilares, tanto en el superior como en la mandíbula, sugiriendo los diferentes autores que esta predilección se debe a que es el único tejido óseo sometido a traumas continuos y expuesto al medio ambiente a través del surco gingival, por ello un alto porcentaje de casos son favorecidos por extracciones dentarias (70%). Otro factor responsable de esta localización sería que las arterias mandibulares son arterias terminales, favoreciendo así la osteonecrosis^{3,4}.

El riesgo de osteonecrosis maxilar aumenta con la manipulación dental y la mala higiene, de manera que al exponerse el hueso a la flora oral tras las extracciones dentarias, se sobreinfecta produciendo dolor importante, tumefacción, supuración purulenta y necrosis ósea progresiva muy difícil de tratar^{3,4}.

Otros factores de riesgo son la terapia con otros fármacos con propiedades antiangiogénicas (como glucocorticoides, talidomida o bortezumib), diabetes mellitus, radioterapia local, enfermedad vascular periférica y síndromes de hiperviscosidad.

Ruggiero y cols. presentaron una serie de 63 casos de osteonecrosis maxilar asociados a la administración de bifosfonatos. Todos ellos recibían tratamiento concomitante quimioterápico y una duración de terapia de bifosfonatos de entre 6 a 48 meses³. Bamias y cols. evaluaron la incidencia, características y factores de riesgo del desarrollo de osteonecrosis maxilar en 252 pacientes tratados con bisfosfonatos por metástasis óseas. El 6,7% de los pacientes desarrolló osteonecrosis maxilar (n = 17), correspondiendo a pacientes en los que la duración de la terapia con bifosfonatos fue superior (duración media de 39,3 meses de tratamiento). La incidencia de osteonecrosis maxilar aumentó con el tiempo de exposición, la cual es del 1,5% en pacientes tratados durante 4 a 12 meses, y del 7,7% en tratamientos de 37 a 48 meses. El riesgo acumulado de desarrollar osteonecrosis maxilar fue mayor con zoledronato, comparado con pamidronato solo, o pamidronato y zoledronato posteriormente. De los pacientes que sufrieron osteonecrosis maxilar,

sólo dos carecían de antecedentes de procesos dentales o de uso de dentaduras, durante la terapia con bifosfonatos⁵.

En nuestro país, se ha encontrado un único artículo que describe 3 casos de osteonecrosis maxilar asociada a la administración de bifosfonatos por vía intravenosa en 2 pacientes diagnosticados de cáncer de mama y uno de mieloma múltiple⁷. En la literatura anglosajona se han descrito 9 casos de osteonecrosis maxilar relacionados con la administración de zoledronato en pacientes diagnosticado de cáncer de pulmón. Este es el primer caso descrito en nuestro país.

En este caso, la paciente fue tratada con zoledronato durante 18 meses, recibiendo 18 infusiones del fármaco, y se sometió a un proceso dental seis meses antes de la aparición de osteonecrosis maxilar. Antes de cada administración se evaluó la función renal, calcio, fosfato y magnesio séricos, se aseguró una correcta hidratación de la paciente y a lo largo del tratamiento no se detectaron otros efectos adversos relacionados con zoledronato. La terapia con bifosfonato se realizó siguiendo las recomendaciones incluidas en ficha técnica respecto a indicación, pauta, método de administración y seguimiento de la paciente. La duración del tratamiento coincide con los datos publicados. La paciente presentaba antecedentes de osteoporosis, pero no se trató con bifosfonatos orales por esta causa. No existen casos publicados que relacionen osteoporosis no tratada con bifosfonatos orales con el desarrollo de osteonecrosis mandibular. Además, no recibió radioterapia ni tratamiento con corticoides, considerados como factores de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis mandibular. Tampoco están documentados en la literatura médica ni en las fichas técnicas de carboplatino, gemcitabina, paclitaxel y vinorelbina, procesos de osteonecrosis maxilar. Respecto a las metástasis óseas como posible factor desencadenante de osteonecrosis maxilar, la mayor parte de casos publicados corresponden a pacientes oncológicos con esta patología pero todos ellos estaban siendo tratados con bifosfonatos, tal y como sucede en el caso que se presenta.

Existe una correlación temporal entre la aparición de la reacción adversa, la administración del bifosfonato y la extracción dental; asimismo, tras la suspensión de la terapia con zoledronato la lesión ósea no progresó.

Además, este fue el único fármaco que la paciente recibió continuamente hasta el desarrollo de la reacción adversa. La imputabilidad del zoledronato y la osteonecrosis maxilar se analizó a través del algoritmo de causalidad del Sistema Español de Farma-

covigilancia (modificado de Karch-Lasagna), obteniéndose una relación de causalidad de "probable"⁸. El caso fue comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia. Por los datos aportados, los pacientes que reciben terapia con zoledronato presentan mayor riesgo de osteonecrosis maxilar, y dada su gravedad, este efecto adverso debe tenerse en cuenta cuando se emplea el fármaco. Si hubiera una sospecha de reacción similar debería suspenderse inmediatamente el tratamiento.

J. Borrás Blasco, D. Rosique Robles, V. Giner Marco¹,
A. Galán Brotons¹

*Servicios de Farmacia y ¹Oncología. Hospital de Sagunto.
Valencia*

Bibliografía

1. Cohen SB. An update on bisphosphonates. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 59-65.
2. McMahon RE, Bouquot JE, Glueck CJ, Spolnik KJ, Adams WR. Osteonecrosis: a multifactorial etiology. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 904-5.
3. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of Bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
4. Bagán JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milián MA, Sanchís JM, et al. Cancer chemotherapy induced avascular jaw osteonecrosis: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 120-3.
5. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4253-4.
6. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-7.
7. Pastor-Zuazaga D, Garatea-Crelgo J, Martino-Gorbea R, Etayo-Pérez A, Sebastián-López C. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E76-9.
8. Capellá D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. *Principios de epidemiología del medicamento*, 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 147-70.
8. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.