

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 3, n.º 3 • mayo - junio 2005



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Bifosfonatos: trastornos oculares y osteonecrosis maxilar
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Bifosfonatos: trastornos oculares y osteonecrosis maxilar ■

Los bifosfonatos inhiben la resorción ósea; están indicados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la hipercalcemia de origen tumoral, y las metástasis osteolíticas de tumores sólidos o de mieloma múltiple. En la tabla se pueden observar los bifosfonatos comercializados en España y sus indicaciones.

Los efectos adversos más frecuentes de los bifosfonatos son los gastrointestinales, como náusea, dispepsia, dolor abdominal y trastornos esofágicos, y los osteoarticulares, como la artralgia y la mialgia.¹ Datos procedentes de sistemas de notificación espontánea y varias publicaciones sugieren que su uso se puede asociar de manera ocasional a efectos adversos oculares graves. Por otra parte, recientemente se han descrito casos de osteonecrosis maxilar.

■ Trastornos oculares

La afectación ocular inflamatoria es un efecto adverso raro de los bifosfonatos; se han descrito conjuntivitis, uveitis, iritis, escleritis y epiescleritis. La mayoría de los casos publicados están relacionados con la administración de pamidronato^{2,3} y alendronato,^{4,5} pero también se han descrito con risedronato,^{6,7} clodronato⁸ e ibandro-

nato.⁹ Otras reacciones como visión borrosa o anormal, o conjuntivitis también se han descrito con etidronato y tiludronato.

El sistema **australiano** de farmacovigilancia ha recibido hasta 2004 un total de 28 notificaciones de alteraciones oculares inflamatorias asociadas a un bifosfonato: 13 uveitis, 6 iritis, 7 escleritis o epiescleritis y 2 neuritis ópticas.¹⁰ El período medio de aparición después del inicio del tratamiento con un bifosfonato fue de 3 semanas. De entre los 21 pacientes de los que se conocía la evolución, 15 se recuperaron sin secuelas. Cuatro de los seis que no se habían recuperado mejoraron, aunque uno requirió una trabeculectomía. Los fármacos implicados con mayor frecuencia fueron el pamidronato y el alendronato, y más raramente el risedronato y el zoledronato. Un caso de uveitis por risedronato recidivó después de su reintroducción, y volvió a aparecer con alendronato. Hasta febrero de 2003, en **Canadá** se han recibido 27 notificaciones de sospechas de alteraciones oculares relacionadas con el uso de bifosfonatos desde su comercialización.¹¹

En el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han recibido tres notificaciones de reacciones oculares por alendronato (conjuntivitis, alteración de la visión y dolor ocular) y dos por risedronato (dolor ocular con alteración de la visión y escleritis).

El mecanismo por el cual los bifosfonatos pueden producir estos trastornos oculares no se conoce con exactitud. Inicialmente, las reacciones adversas oculares por bifosfonatos se relacionaron con la estructura química,

Tabla. Bifosfonatos comercializados en España e indicaciones autorizadas.

Indicaciones	Alendronato oral	Clodronato oral	Etidronato ¹ oral	Ibandronato i.v.	Pamidronato i.v.	Risedronato oral	Tiludronato oral	Zoledronato i.v.
	Fosamax [®] Fosamax semanal [®]	Bonefos [®]	Difosfen [®] Osteum [®]	Bondronat [®]	Aredia [®] Linoten [®] Xinsidona [®]	Actonel [®] Actonel semanal [®] Acrel [®]	Skelid [®]	Zometa [®]
Osteoporosis postmenopáusica	✓	-	✓	-	-	✓	-	-
Osteoporosis inducida por corticoides	-	-	-	-	-	✓	-	-
Enfermedad de Paget	-	-	✓	-	✓	✓	✓	-
Hipercalcemia inducida por tumores	-	✓	-	✓	✓	-	-	✓
Metástasis óseas osteolíticas	-	-	-	✓ ²	✓ ³	-	-	✓ ⁴

¹ También está autorizado en la prevención y el tratamiento de osificaciones heterotópicas debidas a lesión de la médula espinal o por reemplazo quirúrgico de la cadera.

² Metástasis de cáncer de mama.

³ Metástasis de cáncer de mama y mieloma múltiple.

⁴ Metástasis de procesos malignos en general.

porque se describieron con los aminofosfonatos, como alendronato, pamidronato y risedronato.^{6,12} Estos fármacos pueden estimular la liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α y las interleucinas 1 y 6, que podrían contribuir a una reacción inmunológica, en la que la úvea sería el órgano diana. Sin embargo, los bifosfonatos no nitrogenados, como clodronato y etidronato, también han sido implicados. En el caso del clodronato, las reacciones oculares podrían estar relacionadas con una reacción idiosincrática, más que con un proceso mediado por citocinas.⁸

Se han propuesto algunas recomendaciones para el manejo de los pacientes tratados con bifosfonatos que presentan efectos adversos oculares:¹³

- Los pacientes con pérdida visual o dolor ocular deben ser enviados a un oftalmólogo.
- Una conjuntivitis inespecífica raramente requiere tratamiento y se suele aliviar o desaparecer a pesar de seguir el tratamiento con el bifosfonato. Sólo en algunos casos puede ser necesaria la administración de un AINE en colirio.
- Los casos de uveitis anterior o posterior pueden ser graves. Requieren tratamiento tópico y, en algunos casos, sistémico. Puede ser necesario retirar el bifosfonato con el fin de resolver la inflamación.
- En caso de epiescleritis puede ser necesario tratamiento tópico, pero no es preciso suspender la administración del bifosfonato.
- Ante una escleritis, se debe iniciar tratamiento y retirar el bifosfonato.

Osteonecrosis maxilar

Recientemente se han publicado varias series de casos de osteonecrosis maxilar asociada al uso de bifosfonatos. La mayoría son pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos por vía intravenosa (pamidronato y zoledronato) y expuestos también a quimioterápicos y corticoides.¹⁴⁻¹⁸ Sin embargo, esta patología también se ha descrito en

pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos orales (alendronato y risedronato).^{15,17,19}

Aparece entre 4 meses y 6 años después del inicio del bifosfonato.¹⁵⁻¹⁷ La forma típica de presentación consiste en una falta de cicatrización después de una extracción dental o bien una exposición ósea con inflamación e infección asociadas después de un procedimiento odontológico.^{14-16,18} Sin embargo, se han descrito casos que se presentan espontáneamente, sin procedimientos odontológicos previos.^{14,15,18}

Son lesiones muy resistentes al tratamiento antibiótico y al desbridamiento quirúrgico; el oxígeno hiperbárico no limita la progresión^{15,16} y la suspensión del bifosfonato no parece mejorar la evolución de las lesiones.^{15,17} En la mayoría de los casos se afecta la mandíbula, pero también es frecuente la afectación del maxilar superior (a diferencia de la osteoradionecrosis, en que la afectación del maxilar superior es rara).^{14,15,18} En la serie de casos más numerosa, ninguno de los pacientes había estado expuesto a radioterapia en la zona afectada.¹⁵

En el mecanismo de producción de esta reacción adversa se ha implicado la acción antiangiogénica de los bifosfonatos, que sobre los vasos del territorio maxilar induciría un compromiso vascular que dificultaría la cicatrización.^{15,17} La selectividad de este efecto adverso por los maxilares se atribuye a las características del entorno, la cavidad oral, y a que las arterias mandibulares son terminales. En estas circunstancias, una herida ósea abierta (como la que se produce como consecuencia de una exodoncia) que además de estar expuesta a la flora de la cavidad oral afecta a un maxilar con la irrigación comprometida tiene dificultades para cicatrizar y puede evolucionar a osteonecrosis y osteomielitis.¹⁵ Otra hipótesis relaciona este efecto indeseado con el contenido en fósforo de estos medicamentos dada su similitud con una enfermedad ocupacional descrita a finales del siglo XIX en trabajadores de fábricas de cerillas, quienes desarrollaron una fosfonecrosis maxilar como consecuencia de la inhalación crónica de fósforo.²⁰

Se consideran factores de riesgo el diagnóstico de cáncer, el tratamiento concomitante con quimioterapia, radioterapia y corticoides, la infección o la patología oral preexistente, y la presencia de anemia o de coagulopatías.¹⁷

En el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña sólo se ha recibido la notificación de un caso. Se trata de un paciente con mieloma múltiple tratado con zoledronato durante 2 años que desarrolló una osteonecrosis maxilar una semana después de ser sometido a una exodoncia.

En mayo, la FDA anunció la modificación de las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas que contienen pamidronato y zoledronato advirtiendo de la posibilidad de osteonecrosis maxilar en pacientes con cáncer. Para su prevención se recomienda que antes de iniciar la administración de bifosfonatos se haga una revisión dental y que en el transcurso del tratamiento se eviten los procedimientos odontológicos.²¹ Se está a la espera de que otras agencias reguladoras, incluida la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, tomen medidas similares.

Conclusión

Los bifosfonatos se han relacionado con un riesgo de efectos adversos inflamatorios oculares, como conjuntivitis, iritis, uveitis, escleritis y epiescleritis. Los más implicados son pamidronato y alendronato, pero también se ha descrito con otros. Aunque estos efectos son raros, la aparición de dolor ocular, enrojecimiento, o un trastorno visual en un paciente tratado con un bifosfonato puede ser un signo de alerta que debe hacer pensar en una posible inflamación ocular asociada a este tratamiento.

La osteonecrosis maxilar se ha descrito sobre todo en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos por vía intravenosa, pero también ha habido casos asociados al uso de bifosfonatos orales. Se consideran factores de riesgo el cáncer, la infección o la patología oral preexistente, la anemia o las coagulopatías, la quimioterapia, la radioterapia, y el tratamiento con corticoides. Es una reacción grave con mala respuesta al tratamiento, por lo que hay que insistir en su prevención, haciendo una revisión dental previa al inicio del tratamiento y evitando los procedimientos odontológicos en el transcurso del mismo.

Ante la sospecha de una reacción adversa a un bifosfonato hay que notificar el caso al Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

- 1 Kherani RB, Papaioannou A, Adachi JD. Long-term tolerability of the bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Drug Saf* 2002; 25: 781-90.
- 2 Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 219-22.
- 3 Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of drug-induced ocular side effects. *Ophthalmology* 2004; 111: 1275-9.
- 4 Mbekeani JN, Slamovits TL, Schwartz BH, Sauer HL. Ocular inflammation associated with alendronate therapy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 837-8.
- 5 Malik AR, Campbell SH, Toma NMG. Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1443.
- 6 Siris ES. Bisphosphonates and iritis. *Lancet* 1993; 341: 436-7.
- 7 Viñas G, Olivé A, Holgado S, Costa J. Epiescleritis secundaria a risedronato. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 598-9.
- 8 Fietta P, Manganelli P, Lodigiani L. Clodronate induced uveitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 378.
- 9 Anónimo. Ibandronate (Boniva): a new oral bisphosphonate. *Med Lett Drugs Ther* 2005; 47: 35.
- 10 Anónimo. Bisphosphonates and ocular inflammation. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2004; 23: 7-8.
- 11 Anónimo. Bisphosphonates and ocular disorders. *Can Adv React Newsletter* 2003; 13: 1-2.
- 12 Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. *Drug Saf* 1996; 14: 158-70.
- 13 Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1187-8.
- 14 Marx R E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-8.
- 15 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.
- 16 Carter G, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* 2005; 182: 413-5.
- 17 Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust* 2005; 182: 417-8.
- 18 Bagan JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 120-3.
- 19 Chustecka Z. More than 50 cases of jaw osteonecrosis with alendronate. *Musculoskeletal diseases online. Rheumawire*. 17 de juny de 2005. http://newsletter.jointandbone.org/newsletter/20050617_biweekly_world/index.html.
- 20 Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 682-9.
- 21 FDA Medwatch. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#zometa2>. 18 de mayo de 2005.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/es/dir88/doc4892.html>

■ Pimecrólímo y tacrólímo: riesgo de tumores

El pasado mes de abril la AEMPS publicó una nota informativa sobre el riesgo de tumores asociados al uso de pimecrólímo y tacrólímo en el tratamiento de la dermatitis atópica. En marzo, la FDA ya había alertado sobre este problema, anunciando que se incluiría una advertencia en las fichas técnicas de estos medicamentos. Hasta diciembre de 2004, en Estados Unidos se habían recibido 19 notificaciones de casos de tumores en pacientes tratados con tacrólímo tópico y 10 en pacientes tratados con pimecrólímo.

Mientras se espera la decisión de la Agencia Europea del Medicamento, la AEMPS ha informado que los casos notificados son principalmente de tumores cutáneos y linfáticos tanto en pacientes adultos como en niños, y ha recordado cuáles son las indicaciones autorizadas. Protopic® (tacrólímo) está autorizado para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos y en niños a partir de 2 años de edad que no responden adecuadamente o no toleran los corticoides tópicos. Elidel® (pimecrólímo) está autorizado en la dermatitis atópica leve o moderada en adultos y en niños a partir de los 2 años de edad, tanto en el tratamiento a corto plazo de los signos y síntomas como en el tratamiento intermitente a largo plazo para prevenir la aparición de brotes. La AEMPS recuerda que no se deben utilizar en pacientes inmunocomprometidos ni en menores de 2 años y que se deben administrar durante períodos cortos y de forma intermitente, utilizando las dosis mínimas necesarias para el control de la sintomatología.

Encontrarán más información en http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_elidel-protopic.htm
<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Elidel>

■ Necrosis avascular de cabeza de fémur por Inzitan® y Neurodavor plus®

La AEMPS ha anunciado la modificación de las condiciones de autorización de Inzitan® y Neurodavor plus® (combinaciones a dosis fijas de administración parenteral de corticoides y vitaminas del grupo B). Los casos notificados de necrosis avascular de cabeza de fémur asociada al uso prolongado de estos productos han motivado que se modifiquen las fichas técnicas, recomendando que sólo se deben utilizar en el tratamiento de procesos agudos y durante períodos cortos.

Encontrarán más información en http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_corticosteroides-vitB.htm

■ Retirada del mercado de la veraliprida (Agreal®)

El pasado 20 de mayo, la AEMPS anunció la retirada del mercado de la veraliprida (Agreal®), un antidopaminérgico autorizado para el tratamiento de las crisis vasomotoras y las manifestaciones psicofuncionales de la menopausia. Las notificaciones de reacciones extrapiramidales y psiquiátricas (sobre todo depresión, ansiedad y síndrome de retirada) recibidas por el Sistema Español de Farmacovigilancia motivaron que el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano reevaluara su relación beneficio-riesgo. La conclusión fue que ésta era desfavorable.

Cabe decir que la alerta sobre reacciones psiquiátricas asociadas al uso de veraliprida se detectó en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña. Una vez más se demuestra la utilidad del sistema de notificación espontánea para la detección de riesgos asociados al uso de medicamentos cuando los profesionales sanitarios colaboran con el programa de la Tarjeta Amarilla y notifican sospechas de reacciones adversas.

Encontrarán más información en http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_veraliprida.htm

Director Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

Comité editorial María Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M^a José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

Subscripciones: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003