

CARTA CLÍNICA

Efectos adversos oculares relacionados con la administración de bifosfonatos parenterales: experiencia del médico de familia



Ocular adverse effects related to the administration of parenteral bisphosphonates: Experience of the family doctor

La osteoporosis es una de las enfermedades que generan mayor impacto en las personas que la padecen, debido a la morbilidad, mortalidad, altos costos económicos y el deterioro en la calidad de vida de la población¹.

Los bifosfonatos son un grupo de fármacos utilizados en el campo de las enfermedades metabólicas óseas, con un uso creciente desde atención primaria, que están indicados en un gran número de enfermedades como la enfermedad de Paget, el mieloma múltiple, las hipercalcemias, las metástasis tumorales y la osteoporosis^{1,2}.

Consecuentemente con lo descrito anteriormente, este grupo de medicamentos son potentes inhibidores de la actividad y función de los osteoclastos, interfieren con la activación y diferenciación de osteoclastos, con lo que pueden suprimir el remodelado óseo entre un 40 y un 80%, lo cual se traduce en cambios favorables detectables por densitometría ósea (DMO)².

Este grupo de medicamentos no están exentos de generar reacciones adversas, dentro de las cuales, los más frecuentes son los síntomas del tracto digestivo superior³, sin embargo, en los últimos años se han descrito nuevos efectos o la posible relación de estos, con enfermedades como la inflamación ocular (cifras que varían entre el 0,05 y el 1% de los pacientes)^{2,4}, donde los efectos más comúnmente reportados son la escleritis, la conjuntivitis y la uveítis aguda (UAA), y menos frecuente la blefaritis, las sinequias, la hemorragia subconjuntival, la hipertensión intraocular y la neuropatía óptica isquémica⁵. El objetivo de este manuscrito es presentar 2 casos de efectos adversos oculares secundario al uso de bifosfonatos parenterales.

Caso 1

Mujer de 66 años de edad, con antecedente de cáncer de mama izquierda tratada con cuadrantectomía superior 6

años atrás y quimioterapia con anastrozol (se mantiene en la actualidad), hipertensión arterial controlada, osteoartritis degenerativa, hipotiroidismo primario en suplencia hormonal. Es abordada en la consulta desde atención primaria donde refiere dolor poliarticular.

Se realizó paraclínicos del metabolismo óseo con hormona paratiroidea, calcio, creatinina, calcio en orina de 24h, aminotransferasas y fosfatasa alcalina dentro de normalidad, sin embargo, la vitamina D estaba en rangos de insuficiencia leve (26 ng/ml), y la densitometría total reportaba hallazgos compatibles con osteoporosis y compromiso columna lumbar (T-score de -3,6).

Ante estos hallazgos y alto riesgo de fracturas por fragilidad se decidió iniciar manejo con ácido zolendrónico 5mg parenteral dosis única anual (una primera fase durante 3 años, con evaluación longitudinal), esto por considerarse como una molécula farmacológica potente y que tiene impacto en disminuir la probabilidad de fracturas a nivel de hueso trabecular.

Posterior a la primera dosis la paciente consultó por fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, astenia y adinamia, cuadro que se presentó en las 24 a 36 h posterior a la administración del fármaco, y fue autolimitado, sin embargo, a las 72 h refirió oftalmodinia, ptosis palpebral izquierda, inyección conjuntival y visión borrosa de globo ocular izquierdo, motivo por el cual fue valorada por el servicio de oftalmología quien consideró diagnóstico de UAA indicando tratamiento con prednisolona gotas y ciclopentolato, con lo que se presentó mejoría total del cuadro clínico, sin evidenciar secuelas clínicas en los controles.

Caso 2

Mujer de 73 años, asistió a control médico por osteoporosis posmenopáusica de 3 años de evolución en manejo con alendronato sódico que no toleraba por presentar síntomas gastrointestinales, tenía reporte de densitometría total que indicaba osteoporosis mixta, sin embargo, en el reporte actual mostraba empeoramiento (columna lumbar pasó de T score -2,8 a T Score -3,0, y cuello femoral T score de -2,5 pasó a T score de -2,8).

Ante estos hallazgos y la pobre tolerancia al manejo instaurado se decidió dar manejo con ácido zoledrónico parenteral. En las primeras 24 h posteriores a la administración del medicamento, la paciente presentó oftalmodinia,

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2022.101826>

1138-3593/© 2022 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

inyección conjuntival, epifora y fue catalogado por oftalmología como una conjuntivitis aguda, por lo que recibió manejo tópico con corticoides presentando una recuperación total del cuadro.

La uveítis suele presentarse en las primeras 72 h de exposición al fármaco y puede ser uni o bilateral^{6,7}, y tiene una incidencia de 29 casos/100.000 personas, con un riesgo relativo (RR) de 1,45 (IC 95%: 1,25-1,68)⁸.

Los bifosfonatos tienen una baja absorción a nivel intestinal, pero con alta afinidad y retención a nivel óseo (20%), eliminando el 80% por el riñón². Dentro de los aspectos fisiopatológicos se sabe que estos medicamentos estimulan la producción de ciertas células T, con lo que inhiben la resorción ósea, pero liberan citocinas proinflamatorias, inflamatorias y facilitan la elevación de la proteína C reactiva. El incremento sérico de los niveles de interleucina-1, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF) pueden generar o facilitar los procesos inflamatorios del ojo, adicionalmente estos pueden interferir en distintos procesos en los que participa los compuestos afines al pirofosfato con lo que incorporan moléculas de adenosina trifosfato (ATP), inhiben algunos procesos celulares, la enzima farnesil pirofosfato sintasa (FPP) la cual está involucrada en la vía del mevalonato que es necesaria para la construcción del cito esqueleto, siendo estas las formas en las que se pudiese explicar la relación entre fármaco y evento adverso⁹. Así mismo, una reacción de fase aguda reportada en la literatura médica y conocida como *Flu like*, está caracterizada por mialgias, artralgias, cefalea e hipertermia^{7,9}.

Adicionalmente, un estudio reportó que la incidencia de uveítis hospitalaria fue baja, donde se presentó en el 0,07% de los pacientes con alendronato o risedronato y en el 0,04% de los que consumían etidronato, es decir, 0,7 (0,5 a 1,0) y 0,4 (0,2 a 0,7) casos por 1.000 pacientes/año, respectivamente, lo cual indica que estos medicamentos por vía oral también pueden asociarse a este tipo de eventos adversos, pero con menor frecuencia¹⁰.

Este grupo de medicamentos puede estar asociado a la aparición de fibrilación auricular, sin embargo, no hay estudios claros que documenten esta asociación⁴. Adicionalmente, se desaconseja el uso de los bifosfonatos en pacientes con filtrado glomerular inferior a 35 ml/min, y se debe evaluar el uso simultáneo de otros agentes potencialmente nefrotóxicos como los AINE y los diuréticos^{2,4}.

Se puede concluir que los bifosfonatos parenterales son fármacos valiosos desde la costo-efectividad para el manejo de las enfermedades óseas como la osteoporosis, sin embargo como todos los fármacos pueden generar efectos adversos, algunos frecuentes y otros que son de baja frecuencia, por lo que la farmacovigilancia es fundamental, y se debe evaluar su uso, el perfil de los pacientes, sus comorbilidades y sus antecedentes con el fin de controlar o hacer seguimientos estrictos en caso de presentarse fenómenos de inmunosenescencia. Las reacciones adversas como el *flu like*, las alteraciones oculares agudas se deben identificar y abordar de manera temprana en niveles básicos de

atención, teniendo en cuenta que la gran mayoría son cuadros autolimitados y de buen pronóstico.

Consideraciones éticas

Se ha contado con el consentimiento de los pacientes y/o se han seguido los protocolos de los centro de trabajo sobre tratamiento de la información de los pacientes.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Bibliografía

1. Sankó Posada AA, González Castañeda AP, Vargas Rodríguez LJ, Gordillo Navas GC. Prevalencia de factores de riesgo en pacientes mayores de 50 años con fracturas clásicas de fragilidad atendidos en un hospital de tercer nivel de complejidad en Boyacá. *Rev Colomb Reumatol*. 2021;28:104-10 [consultado 7 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812320301316>
2. Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bilezikian JP, Russell RGG. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:1052-62 [consultado 7 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30650219/>.
3. Nagano Y, Matsui H, Shimokawa O, Hirayama A, Nakamura Y, Tamura M, et al. Bisphosphonate-induced gastrointestinal mucosal injury is mediated by mitochondrial superoxide production and lipid peroxidation. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;51:196-203 [consultado 7 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23170047/>.
4. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis: Systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2009;32:219-28 [consultado 7 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19338379/>.
5. McKague M, Jorgenson D, Buxton KA. Ocular side effects of bisphosphonates: A case report and literature review. *Can Fam Physician*. 2010;56:1015-7 [consultado 7 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20944044/>.
6. Jin X, Shou Z, Shao Y, Bian P. Zoledronate-induced acute anterior uveitis: a three-case report and brief review of literature. *Arch Osteoporos*. 2021;16:104 [consultado 7 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34180015/>.
7. Gendelman O, Tripto-Shkolnik L, Vered I, Lidar M. Bisphosphonates related ocular side effects: A case series and review of literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;1-5 [consultado 7 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34014797/>.
8. Etminan M, Forooghian F, Maberley D. Inflammatory ocular adverse events with the use of oral bisphosphonates: A retrospective cohort study. *CMAJ*. 2012;184:E431-4 [consultado 7 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22470169/>.
9. Kennedy T, Sellar PW, Vaideanu-Collins D, Ng J. Two case reports of zoledronic acid-induced uveitis. *Age Ageing*. 2018;47 [consultado 7 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718071/>.

10. Pazianas M, Clark EM, Eiken PA, Brixen K, Abrahamsen B. Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: Cohort analysis using a national prescription database. *J Bone Miner Res.* 2013;28:455–63, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1783>.

F. Torres^a, R.A. Morales Abaunza^b, V.A. Infante Ortégón^c y L.J. Vargas Rodríguez^{d,*}

^a *Medicina Familiar y Comunitaria, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia*

^b *Medicina Interna y Reumatología, Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia*

^c *Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia*

^d *Epidemiología, Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lejovaro@gmail.com (L.J.V. Rodríguez).