



## Uveítis por ácido zolendrónico: reporte de un caso y revision de la bibliografía

Mario Albani-Campanario,\* Gerardo Buendía-Díaz,\* María de Lourdes Flores-Islas,\* Carlos Maquita-Nakano,\*\* Josefina Ochoa-Cervantes\*\*\*

### RESUMEN

Existen varias opciones para tratar pacientes postmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis; una de ellas es la inhibición de la resorción ósea con bisfosfonatos. Los efectos secundarios más comunes de estos medicamentos son gastrointestinales; desde luego que puede haber otros, quizá excepcionales, pero no por ello inocuos que ponen en riesgo la función e integridad de otros sistemas o aparatos. Se reporta el caso de una paciente de 58 años de edad que tuvo un cuadro de uveítis asociado con el tratamiento con ácido zolendrónico. La importancia de este reporte estriba en que esta complicación es realmente excepcional, sobre todo asociada con este bisfosfonato en particular.

**Palabras clave:** uveítis, ácido zolendrónico, postmenopausia, bisfosfonatos.

### ABSTRACT

There are several treatment options for postmenopausal patients suffering from osteopenia or osteoporosis; one of them being inhibition of bone resorption using bisphosphonates. The most common side effects of these drugs are of gastrointestinal nature. There are, of course, other side effects that could jeopardize the function and integrity of other organs or systems. A case of a 58-year-old patient presenting zoledronic-acid induced uveitis symptoms is reported. The importance of this paper lies in that this complication is rather exceptional, in particular if associated with the bisphosphonate in question.

**Key words:** uveitis, zoledronic acid, postmenopause, bisphosphonates.

### RÉSUMÉ

Il y a plusieurs options pour le traitement des patientes ménopausées avec ostéopénie ou ostéoporosis, dont l'un est l'inhibition de la résorption osseuse par les bisphosphonates. Les effets secondaires les plus courants de ces médicaments sont gastro-intestinaux, certainement il peut y avoir d'autres, peut-être exceptionnelles, mais pas qui mettent en péril la sécurité du fonctionnement et l'intégrité des autres systèmes ou dispositifs. Un cas d'un 58-year-old qui a eu une image de l'uvéite associée à un traitement avec de l'acide zolédronique. L'importance de ce rapport est que cette complication est tout à fait exceptionnelle, en particulier associée à ce bisphosphonate en particulier.

**Mots-clés:** uvéite, l'acide zolédronique, post-ménopausique, les bisphosphonates.

### RESUMO

Existem várias opções para o tratamento de pacientes na pós-menopausa com osteopenia ou osteoporosis, uma das quais é a inibição da reabsorção óssea com bisfosfonatos. Os efeitos colaterais mais comuns destes medicamentos são gastrointestinal, certamente pode haver outros, talvez excepcional, mas não que ponham em causa a função de segurança e integridade de outros sistemas ou dispositivos. Um caso de um 58-year-old que tinha um quadro de uveíte associada ao tratamento com ácido zoledrónico. A importância desse relatório é que esta complicação é bastante excepcional, especialmente associado a este bisfosfonato em particular.

**Palavras-chave:** uveíte, o ácido zoledrónico, na pós-menopausa, os bisfosfonatos.

\* Biólogo de la Reproducción integrante de la Red Crea.

\*\* Director Médico de la Red Crea.

\*\*\* Cirujana oftalmóloga.

Correspondencia: Dr. Mario Albani-Campanario. Managua 730, colonia Lindavista. México 07300,DF. Correo electrónico: albania@redcrea.com.mx

Recibido: enero 2012. Aceptado: marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: Albani-Campanario M, Buendía-Díaz G, Flores-Islas ML, Maquita-Nakano C, Ochoa-Cervantes J. Uveítis por ácido zolendrónico: reporte de un caso y revision de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2012;80(5):355-359.

Los bisfosfonatos son fármacos de gran prescripción para inhibir la resorción ósea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, enfermedad de Paget o hipercalcemia.<sup>1</sup> Sus efectos secundarios conocidos son: gastrointestinales, mialgias, artralgias, anemia y, en menor frecuencia, conjuntivitis, uveítis y escleritis.<sup>2</sup> En el caso de las consecuencias oftalmológicas están indicados la suspensión del fármaco pero sin el retiro de la medicación antiinflamatoria concomitante.<sup>1,2</sup> Se reporta el caso de una paciente de 58 años de edad que resultó con uveítis secundaria a la aplicación de una dosis de 5 mg de ácido zolendrónico indicado como parte del tratamiento integral del síndrome climatérico y que también fue atendida por un médico oftalmólogo.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 58 años de edad que acudió a consulta para valoración ginecológica. Antecedentes heredofamiliares: padre y madre con hipertensión arterial crónica, madre con osteoporosis sin fracturas, tío materno con cáncer gástrico, otro tío materno con cáncer hepático. Antecedentes personales: viuda, empleada, sin toxicomanías, grupo sanguíneo AB+, histerectomía total abdominal (efectuada en el año 2003) por miomatosis uterina, fractura de cadera y brazo izquierdo por caída desde un cuarto piso, fractura de tobillo por caída desde las escaleras, síndrome depresivo tratado con clonazepam y posteriormente con levetiracetam, que sigue tomando hasta la fecha. Antecedentes ginecoobstétricos: menarquia a los 12 años, actualmente en amenorrea por antecedentes quirúrgicos. El último Papanicolaou reportó: epitelio cervicovaginal con cambios inflamatorios leves. Tuvo dos embarazos que terminaron por vía vaginal, sin complicaciones, ambos hijos vivos y sanos.

En la consulta inicial del 11 de febrero del 2011 refirió síntomas vasomotores esporádicos, de intensidad leve, resequedad vaginal y cambios en el estado de ánimo; negó que tuviera otros síntomas. En la exploración física se la encontró en buenas condiciones generales, sin alteraciones cardiopulmonares, mamas sin datos de anormalidad, abdomen blando depresible, no doloroso, peristalsis, no se palparon tumores y los genitales externos se encontraron normales. En la revisión con espejo vaginal se apreció epitelio vaginal atrófico, cúpula sin alteraciones y sin leucorrea. En las extremidades no se encontraron alteraciones.

Debido a que se le diagnosticó síndrome climatérico se le prescribió extracto seco de rizoma de cimicifuga racemosa y vitamina E. Se le solicitó se hiciera una mastografía, que reportó BI-RADS 2. La densitometría mineral ósea reportó un T Score para L1-L4 de -2.1 (0.926 g/cm<sup>2</sup>) y T score para cadera de -2 (0.759 g/cm<sup>2</sup>). Con esa información se integró el diagnóstico de osteopenia. Con base en sus antecedentes familiares y de factores de riesgo para fracturas se le indicó una dosis única de ácido zolendrónico de 5 mg por vía intravenosa en infusión continua pasando los 100 mL de la solución en 15 minutos, con vigilancia médica y en un área de observación.

Ocho días después de haber recibido el ácido zolendrónico la paciente acudió al oftalmólogo debido a un dolor punzante en el ojo izquierdo, de predominio nocturno, enrojecimiento y disminución de la agudeza visual; negó que hubiera tenido secreciones oftálmicas. También refirió molestias de tipo mialgias, artralgias y fiebre incluso de 38.5°C. La revisión oftalmológica reportó que su visión era de 20/70(.)20/20 para el ojo derecho y de 20/400(.)20/70 para el ojo izquierdo. En el examen del fondo derecho, el nervio óptico se encontró sin alteraciones, sin datos inflamatorios, los vasos retinianos sin anomalías y con reflejo macular. En el segmento anterior del ojo derecho no se encontraron alteraciones. La presión intraocular fue de 16 mmHg. El examen del fondo de ojo del ojo izquierdo no fue posible realizarlo debido a la opacidad de los medios; sin embargo, en la córnea de ese globo ocular se observaron precipitados retroqueráticos pigmentarios (+--+), cámara anterior con celularidad, Tyndall (+++), flare (+++) y formación de una nata de fibrina en la pupila, acompañada de sinequias posteriores. La presión intraocular fue de 12 mmHg.

Con los datos anteriores se estableció el diagnóstico de uveítis aguda no granulomatosa anterior del ojo izquierdo, quizá secundaria al efecto medicamentoso.

Se le indicó tratamiento antiinflamatorio con 80 mg de acetato de metilprednisolona, por vía intramuscular, dosis única; además, 50 mg de prednisona por vía oral, por las mañanas, durante cinco días, con reducción progresiva de la dosis en los siguientes 10 días. También se prescribió la aplicación tópica de una gota de prednisona cada cuatro horas, una gota de atropina al 1% cada ocho horas y otra gota más de clorhidrato de moxifloxacino cada cuatro horas sólo en el ojo izquierdo.

A los cuatro días posteriores al inicio de este último esquema terapéutico la cámara anterior del ojo izquierdo se observó con restos de iris en el cristalino, secundarios a la rotura de adherencias, Tyndall (++) , flare (+++); no se visualizó fibrina en la pupila, disminuyó lo rojizo del ojo y el dolor desapareció y continuó el tratamiento indicado. Once días después la agudeza visual del ojo izquierdo fue de 20/200(.)20/50 con efecto ciclopléjico y presión intraocular de 12 mmHg.

La valoración del fondo de ojo reveló que el nervio óptico carecía de datos de edema de papila; la vasculatura no reportó alteraciones; sin embargo, el brillo macular seguía siendo muy claro como consecuencia del despulimiento del cristalino. La cámara anterior mostraba un flare de una +, escasos restos de iris en la cara anterior del cristalino, sin datos de reacción ciliar. En ese momento se suspendió la aplicación local de atropina y del clorhidrato de moxifloxacino y sólo se la dejó con 12.5 mg de prednisona durante cinco días más. Las valoraciones oftalmológicas posteriores no evidenciaron secuelas visuales aparentes debido a la remisión total del cuadro. Hasta el momento de enviar este artículo a publicación no se habían registrado recaídas.

## DISCUSIÓN

El 26% de las mujeres mayores de 65 años de edad llega a padecer osteoporosis y 50% de las que tienen más de 85 años de edad. Los factores de riesgo de fracturas son: menopausia prematura, edad avanzada, baja densidad mineral ósea, fracturas previas por fragilidad, antecedentes maternos de fracturas de cadera, alto recambio óseo, tratamiento con glucocorticoides, bajo índice de masa corporal, alteraciones neuromusculares, tabaquismo, pobre agudeza visual y causas secundarias de pérdida ósea (hipertiroidismo, consumo de anticomiciales, antiácidos con aluminio, heparina, metotrexato, análogos de la GnRH e inhibidores de la aromatasas), etc.<sup>3</sup>

Los bisfosfonatos son una de las opciones farmacológicas para tratar la osteoporosis porque inhiben el crecimiento y la actividad migratoria de los osteoclastos, inducen la muerte celular y disminuyen la reabsorción ósea. La estructura molecular de estos compuestos es análoga a la de los pirofosfatos (P-O-P) pero con dos cadenas laterales (R1 y R2) unidas al núcleo C. La cadena lateral R1 determina la afinidad del compuesto al hueso

y la R2 su potencia antirresortiva. Los bisfosfonatos (ácido zolendrónico, alendronato y risedronato) contienen nitrógeno adherido a la cadena R2 que hace que aumente su potencia, de ahí que se denominen bisfosfonatos nitrogenados. Cuando los bisfosfonatos se fijan al hueso se acumulan en el mineral de hidroxiapatita, sobre todo en las regiones óseas con resorción activa. Al penetrar en los osteoclastos, los bisfosfonatos nitrogenados inhiben la farnesil pirofosfato sintetasa, una enzima de la vía del mavelonato-colesterol encargada de la isoprenilación de las pequeñas guanosin trifosfatasa existentes en el borde en cepillo de los osteoclastos, lo que interfiere con su adherencia a la superficie ósea que hace que disminuya la resorción y promueve la muerte celular prematura de esas células.<sup>4</sup>

El ácido zolendrónico se administra por vía intravenosa. Después de su aplicación aproximadamente 75% del fármaco se une al hueso, mientras que el resto se elimina por la orina. En comparación, otros fármacos de esta familia pero de administración oral tienen una biodisponibilidad de sólo 5%.<sup>5</sup>

La eficacia del ácido zolendrónico como tratamiento de la osteoporosis se evaluó en el estudio HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zolendronic Acid Once Yearly trial). En ese estudio se evaluaron 7,765 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Las pacientes se asignaron al azar a tres grupos: uno recibió ácido zolendrónico a la dosis de 5 mg durante 12 meses, otro que recibió la misma dosis durante 24 meses y al tercero se le aplicó placebo. La incidencia de fracturas vertebrales a los 36 meses fue de 3.3% para el grupo con ácido zolendrónico comparado con 10.9% del grupo placebo ( $p<0.001$ ). Hubo 52 nuevas fracturas de cadera en el grupo con ácido zolendrónico (1.4%) comparado con 88 casos en el grupo placebo (2.5%) ( $p<0.001$ ).<sup>6</sup>

Los efectos secundarios de los bisfosfonatos, en general, incluyen: reacciones de fase aguda caracterizadas por fiebre, mialgias, dolor óseo y debilidad que ocurrió en 20% de los pacientes que recibieron estos fármacos por vía intravenosa. Esos efectos son menos frecuentes cuando se administran por vía oral. La esofagitis erosiva, las ulceraciones y el sangrado esofágico son efectos secundarios de la administración oral diaria de estos fármacos. Si la infusión intravenosa de ácido zolendrónico se administra en menos de 15 minutos pueden sobrevenir efectos tóxicos renales transitorios; por eso no se recomienda la

administración de este fármaco cuando la depuración de creatinina es menor de 35 mL por minuto. Además, también puede padecerse hipocalcemia moderada que amerita la suspensión momentánea de la infusión.<sup>4</sup>

La osteonecrosis de la mandíbula es otra de las complicaciones asociadas con estos fármacos. Sin embargo, ésta sólo aparece, principalmente, en pacientes tratadas con ácido zolendrónico o pamidronato como parte del esquema terapéutico contra el cáncer de mama, mieloma o cáncer óseo. En estas circunstancias, la dosis utilizada es 10 a 12 veces mayor que la que se indica para tratar la osteoporosis.<sup>4</sup>

En un estudio realizado en veteranos de Estados Unidos se reportó la incidencia de 6.5 casos de uveítis-escleritis por cada 10,000 prescripciones de bisfosfonatos, sin diferencias significativas entre la vía de administración oral o parenteral.<sup>2</sup> El mecanismo preciso por el que se originan estos efectos secundarios se desconoce. Algunos bisfosfonatos son más propensos a causar estos efectos oftalmológicos; los bisfosfonatos nitrogenados (alendronato, pamidronato y risedronato) tienen mayor propensión a desencadenar uveítis que los no nitrogenados. Esto se debe, en parte, a que este tipo de bisfosfonatos provocan la liberación de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 3) al estimular una subpoblación específica de linfocitos T (gama y delta). A pesar de esto se han reportado casos esporádicos de uveítis con bisfosfonatos no nitrogenados.<sup>7</sup>

La incidencia de uveítis anterior es aproximadamente de 40% en pacientes con enfermedades proinflamatorias: espondilitis anquilosante, síndrome de Behcet, psoriasis, síndrome de Reiter, granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, sífilis, etc. Las pacientes que padecen estas enfermedades tienen mayor riesgo de complicaciones oftalmológicas si se tratan con bisfosfonatos.<sup>8</sup> Las dos alteraciones oftalmológicas que con más frecuencia se asocian con su consumo son la conjuntivitis y la visión borrosa. Sin embargo, en algunas pacientes llega a haber un daño mayor, como la escleritis. Ésta se caracteriza por dolor intenso ocular, punzante, que empeora durante la noche. Estas complicaciones pueden ser bilaterales o unilaterales, aunque estas últimas son las más frecuentes. El inicio de los síntomas es entre dos días y dos semanas después de haber administrado el medicamento. Aunque hay reportes de inicio del cuadro tan tempranamente como en las primeras 24 horas

o tan tardíamente como un año después, con una media de 45 días. Pueden aparecer dos o más complicaciones oftalmológicas simultáneas.<sup>1,2</sup>

El tratamiento de estas complicaciones no es aún lo suficientemente claro; sin embargo, se indican antiinflamatorios esteroides y no esteroides tópicos o sistémicos, junto con la suspensión del bisfosfonato administrado.<sup>1,7</sup> Es necesario tomar en cuenta que las secuelas visuales que dejan en algunos pacientes pueden ser permanentes e incapacitantes, por lo que el tratamiento oportuno es decisivo.<sup>8</sup>

Los bisfosfonatos, como el ácido zolendrónico, son medicamentos muy útiles en el tratamiento de pacientes con osteoporosis postmenopáusica. Sus efectos colaterales se han descritos en múltiples publicaciones; sin embargo, las de menor frecuencia, como la descrita en el caso de la paciente aquí reportado, pueden tomar por sorpresa al médico tratante. Hay poca experiencia en el tratamiento de la uveítis-escleritis secundarias al uso del ácido zolendrónico, de ahí la importancia de compartir este tipo de casos con la comunidad médica.

De la experiencia adquirida durante el tratamiento de esta paciente puede concluirse que los bisfosfonatos siguen siendo un recurso importante en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis asociadas con factores de riesgo para fractura; sin embargo, debe tenerse consciencia de las complicaciones frecuentes y de las excepcionales. La búsqueda intencionada de antecedentes de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias es decisiva para disminuir al mínimo los riesgos oftalmológicos. Cuando aparezcan deben diagnosticarse y tratarse oportunamente para evitar la pérdida de la visión en uno o ambos ojos.

El tratamiento está dirigido a disminuir la respuesta inflamatoria aguda desencadenada por la liberación de citocinas con lo que se reduce la posterior cicatrización y se limita la pérdida de la función. En el caso aquí reportado los glucocorticoides fueron la elección con una adecuada respuesta inicial y buena evolución. El ácido zolendrónico tiene la ventaja de que su aplicación es anual, con lo que se evita que la paciente realice una serie de instrucciones precisas de manera periódica, como en el caso de los bisfosfonatos orales para evitar las complicaciones gastrointestinales. Es más potente que los otros fármacos de este tipo y, por lo tanto, las respuestas proinflamatorias pueden ser igualmente de mayor magnitud y duración.

Compartir este tipo de casos, la evolución de los mismos y su repuesta al tratamiento ayudará a otros médicos a guiar su conducta porque la información disponible en la bibliografía es escasa porque su incidencia también lo es. El tratamiento conjunto con el oftalmólogo es determinante para el éxito y para disminuir al mínimo las secuelas.

## REFERENCIAS

1. Fraundeler F. Ocular side effects associated with bisphosphonates. *DrugsToday* 2003;39:829-835.
2. Dustin D, Curtis E. Postmarketing surveillance rates of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a National Veteran cohort. *Retina* 2008;28:889-893.
3. Sunyeez J, Derman R. Update on the Use of Bisphosphonates in the Management of Postmenopausal Osteoporosis by Obstetricians-Gynecologists. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2007;62:407-416.
4. Favus, Murray J. Bisphosphonates for Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine* 2010;363:2027-2035.
5. Coleman R. Risk and benefits of bisphosphonates. *British Journal of Cancer* 2008;98:1736-1740.
6. Black D, Delmas P, Eastell R, et al. For the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822.
7. Benderson D, Karakurnnel J, Kathuria S. Scleritis complicating zoledronic acid infusion. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 2006;7:145-147.
8. Tay Kearney ML, Schwam BL, Lowder C, et al. Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:47-56.