

Reporte de un caso de úlcera esofágica por alendronato

Alendronate-associated Esophageal Ulcer: A Case Report

Rascón-Sabido R, * Sabido-Sigler AS. ** Soler-Huerta E. ***

* Médico General. Coordinación de Educación e Investigación en salud, UMF No.61, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Delegación Veracruz Norte.(México) ** Maestría en Investigación Clínica, Ex Profesor titular del Curso de Especialización en Medicina Familiar No 61, IMSS Delegación Veracruz Norte. ***Maestría en Investigación Clínica, Coordinador Delegacional de Investigación en Salud, Región Veracruz Norte,(México) IMSS.

Correspondencia: Rascón-Sabido Rafael. Angelus_1981@hotmail.com

Recibido: Aceptado:

Resumen

Paciente femenino de 76 años de edad con antecedentes de hernia hiatal sin estadificación, con diagnóstico de osteoporosis, a quien se le prescribe alendronato por el médico familiar a sugerencia del endocrinólogo; el alendronato originó una úlcera esofágica severa diagnosticada por medio de endoscopía y estudio histopatológico. El caso revela la necesidad de una mejor indagación clínica por el médico familiar, antes de prescribir el alendronato y de suspenderlo de inmediato ante los primeros síntomas, para evitar secuelas.

Palabras Clave: Úlcera esofágica, Alendronato, Efectos adversos.

Abstract

We present a the case of a female patient 76 years of age with hiatal hernia without staging background, with a diagnosis of osteoporosis, for which her Family Physician prescribed alendronate, suggested by the Endocrinologist. This originated a severe esophageal ulcer diagnosed by endoscopic and histopathologic studies. This case revealed the need for diagnostic research by the Family Physician prior to prescribing alendronate and suspending such a drug in patients who experience the primary side effects, with the purpose of avoiding sequelae.

Key words: Esophageal ulcer, Alendronate, Side effects.

Introducción

El alendronato es un bisfosfonato de segunda generación, que no sólo previene la pérdida de hueso sino que origina su endurecimiento. Como otros bisfosfonatos, el alendronato inhibe la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea. Al unirse a las sales de calcio, el alendronato bloquea la transformación de fosfato cálcico a hidroxiapatita y, por lo tanto, inhibe la formación, agregación y disolución de cristales de hidroxiapatita en el hueso. Se localiza preferentemente en los sitios donde hay resorción, es internalizado por los osteoclastos causando la rotura del citoesqueleto de los mismos, con pérdida del borde plegado lo que podría conducir a una pérdida de la capacidad de reabsorber el hueso. El mecanismo molecular de estos efectos no es conocido, pero se ha comprobado que el fármaco inhibe la producción de interleucina-1 (IL), interleucina-6 y Factor de Necrosis Tumoral por los monolitos¹.

En las mujeres con osteoporosis posmenopáusicas, el alendronato aumenta significativamente la densidad ósea de la columna dorsal y la cadera -a los tres meses de uso- y este aumento no tiene lugar a expensas de otros huesos esqueléticos^{2,3}. Las reacciones adversas los bisfosfonatos, específicamente el alendronato, se manifiestan por lesiones esofágicas poco comunes, han sido reportadas en menos del 4 % de los casos⁴. Se presume que estos compuestos pueden dañar el esófago, por dos mecanismos principales: *la toxicidad del propio mecanismo bioquímico*, así como el secundario a una *irritación por contacto directo de la pastilla con la mucosa*⁵. La identificación por endoscopia no sitúa la lesión más allá del propio esófago, y la describen como una esofagitis distal (a 30 cm), marcadamente hiperémica, friable, edematosa, con sangrado espontáneo de la mucosa, úlceras con gran cantidad de exudado blanquecino⁶⁻⁸.

Los hallazgos patológicos más frecuentemente reportados:

Exudado inflamatorio, tejido de granulación, células gigantes multinucleadas en el sitio de la úlcera⁹. No obstante los reportes a nivel mundial, su uso sigue siendo amplio sobre todo en mujeres posmenopáusicas, debido que los efectos adversos tienen una recuperación rápida con el uso de inhibidores de la bomba de protones.

Caso clínico

Se trata de paciente femenino de 76 años de edad, atendida por el servicio de medicina familiar por hipertensión arterial y osteoporosis. Como antecedentes heredofamiliares importantes se reporta la hipertensión arterial, y el linfoma de parótida en familiar directo (madre). Originaria de Teapa, Tabasco, y residente de la ciudad de Veracruz desde los cinco años de vida; casa habitación construida con cemento, en zona urbanizada con todos los servicios sanitarios. Alto consumo de grasa de origen animal, y alimentos irritantes, su expediente reportó esquema completo de inmunizaciones de acuerdo a la edad. Padeció enfermedades propias de la infancia, así como meningo-encefalitis bacteriana secundaria a un cuadro de otitis media aguda a la edad de 65 años, tratada y recuperada totalmente sin secuelas; desde entonces cuenta con el diagnóstico de hernia hiatal sin corrección quirúrgica, osteoporosis diagnosticada hace en el año 2002 años por medio de densitometría ósea de columna, marcada xifosis dorsal, clínica y radiográfica, además de aplastamiento de la tercera vértebra dorsal. La hipertensión arterial de reciente diagnóstico estaba tratada con dieta rica en calcio, carbonato de calcio y con IECA.

Inicia su padecimiento el 15 de abril del 2005 al manifestar pirosis, dolor en región retroesternal intenso y disfagia, después de iniciar el tratamiento con alendronato sódico de 75 mg, en toma semanal, que le fue preescrito en medicina familiar a sugerencia del servicio de endocrinología -después de identificar una eliminación elevada de desoxipiridolina urinaria-. La medicación sólo fue ingerida en tres ocasiones.

La paciente fue enviada al servicio de gastroenterología, de manera urgente, se le realizó endoscopia con toma de biopsia. La endoscopia reportó tercio superior del esófago normal, lesión úlcerada a 24-27 cm de la arcada dentaria superior, irregular, infiltrante en sus bordes, afectando toda la circunferencia, de color blanco nacarado, friable a la toma de la biopsia y con pérdida de la distensibilidad (Figura I y II).

Figura I

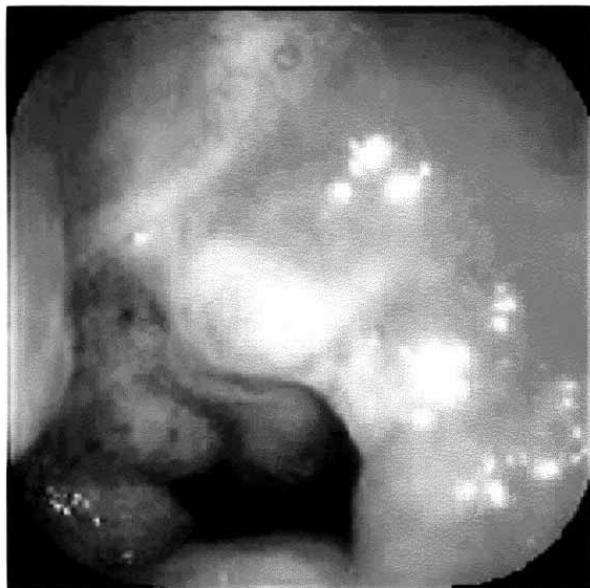


Figura II



El examen histopatológico describió macroscópicamente, seis fragmentos nodulares café oscuro con áreas claras, que medían 0.2x 0.2x 0.2, y el diagnóstico de esofagitis, granulomatosa de tipo cuerpo extraño, sin necrosis caseosa. Posteriormente se suspendió la medicación y se inició tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, con lo cual la paciente mejoró su sintomatología rápidamente y a los 7 días ya habían ya habido desaparecido. Despues de dos meses se repitió el estudio endoscópico donde se observó remisión de la úlcera. La paciente manifestó dolores articulares, en codos, tobillos y articulación temporo-maxilar que dificultaba la ambulación y la masticación. Síntomas que desaparecieron 15 días después de suspenderlo.

Discusión

Las úlceras esofágicas aparecen de manera muy relacionada con la enfermedad de reflujo gastroesofágico, sobre todo cuando esta es severa y mas aún cuando se asocia a la presencia de hernia hiatal. Son pocos los casos reportados de úlcera esofágica por alendronato, la mayoría de ellos ocurren en personas ancianas y en mujeres. El incremento en la prescripción de este medicamento en estos pacientes ha conducido a que salgan a la luz sus efectos adversos^{8,10}.

El alendronato sódico es un potente aminobifosfonato que inhibe la resorción ósea al disminuir la actividad de los osteoclastos, que ha probado ser una herramienta clave para el tratamiento de la osteoporosis durante la menopausia; causa un crecimiento progresivo de la masa ósea y una disminución en las fracturas vertebrales y de cadera¹¹. Aunado a esto a diferencia de los bifosfonatos de primera y segunda generación (etidronato y clodronato) es menos asociado a efectos adversos (vómito, dispepsia, diarrea)¹².

Maconi¹³ fue uno de los primeros investigadores en describir la posible relación entre la presencia de úlcera esofágica y el alendronato. En su reporte describía a un paciente de 59 años con dolor retroesternal y disfagia, que días antes había comenzado el tratamiento con alendronato 5mg/día. En la endoscopia se revelaban erosiones importantes de la mucosa y de inmediato le prescribieron inhibidores de la bomba de protones. En esa publicación el autor reveló que el paciente no siguió las instrucciones correctas de ingerir la pastilla con 240 ml de agua y permanecer de pie posterior a la ingesta, por lo que, presumió que el contacto directo de la pastilla por un tiempo prolongado con la mucosa del esófago probablemente fue la causa de las lesiones.

De Grown⁹ realizó un reporte de tres casos de lesiones esofágicas por el uso de alendronato. En todos los pacientes, las lesiones fueron extensas y severas, endoscópicamente mostraban erosión severa de la mucosa con exudado blanquecino y en el examen histopatológico mostraban cambios inflamatorios importantes, en todos los casos la sintomatología sólo mejoró con la suspensión del medicamento y la utilización de inhibidores de la bomba de protones a dosis altas. En uno de los casos mencionados en su publicación las lesiones fueron tan severas que causaron hematemesis y estenosis.

No se conoce de manera clara la fisiopatología de las lesiones esofágicas causadas por el alendronato, pero la hipótesis de la lesión química por contacto directo del medicamento con la mucosa esofágica parece ser razonable. Al parecer la mayoría de los casos coinciden en que los pacientes ingieren el medicamento con una cantidad de agua menor a la recomendada o incluso que no realizan la deambulación recomendada, lo que dificulta el paso del medicamento por el esófago¹³.

En el presente caso la paciente contaba con factores de riesgo: la edad, el género femenino y la hernia hiatal, que le ocasionaba enfermedad por reflujo gastroesofágico. Si además le agregamos que la paciente no siguió las instrucciones adecuadas, es claro que el riesgo fue mucho mayor.

Aunque el mecanismo exacto no haya sido descrito, los pacientes que necesiten este tratamiento deben de estar bien orientados a tomar el medicamento cuando menos con 180 a 240 ml de agua, y no estar en posición de decúbito hasta una hora después de la ingesta, así mismo es preciso recomendarle que al presentar síntomas de lesión esofágica (disfagia, pirosis, dolor en epigastrio o retroesternal) acudir de inmediato con su médico; quien deberá investigar la presencia de esta lesión y valorar la interrupción del medicamento para evitar lesiones y prevenir las complicaciones.

Ferrari Junior reportó en 1998 un caso similar en una paciente con hernia hiatal, pero con de 10 mg diariamente. En este caso el reporte de la endoscopia atribuyó la lesión esofágica a la hernia hiatal, lo que retrazó la curación de la lesión ya que no se suspendió el medicamento¹⁴. Otros efectos adversos notificados han sido los síntomas músculo esqueléticos, entre ellos, mialgias, artralgias, dolor óseo, síntomas que también presentaba la paciente, y que son atribuidos a la acción del alendronato¹⁵.

Con los hallazgos de este caso se concluye que la prescripción del alendronato debe ser correctamente valorada, tomando en cuenta todos los factores de riesgo que puedan conducir a la lesión esofágica que ocasiona este medicamento, aun cuando haya sido indicado o sugerido por la especialidad correspondiente. Se debe orientar al paciente sobre los posibles efectos adversos e insistirle en que siga las instrucciones correctas de su uso. Es el médico del primer nivel de atención quien tiene a su cargo el control y seguimientos de estos pacientes; de él depende que estos pacientes tengan un diagnóstico y manejo adecuado.

Referencias

1. Cooper C, Gehlbach S, Lidsay R. Prevention and Treatment of Osteoporosis: a clinician's guide. London: Taylor and, Francis. 2005 p. 122 páginas
2. Gaudio A, Morabito N. Pharmacological Management of Severe Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs & Aging*, 2005; 22(5):405-417 .
3. Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology* 2004;43: 955-959.
4. Watts N, Freedholm D, Daifotis A. The clinical tolerability profile of alendronate. *Int J Clin Pract Suppl*. 1999;101:51-61.
5. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. *Endoscopy*. 2005; 37(8):740-744.
6. Liberman UI, Hirsch LJ. Esophagitis and alendronate. [letter]. *N Engl J Med*. 1996; 335 (14): 1069-1070.
7. Castell DO. "Pill Esophagitis"-the case of alendronate [editorial]. *N Engl J Med*. 1996; 335 (14): 1058-1059.
8. De Groot PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3; 335(14): 1016-21.
9. Abraham SC, Cruz-Corra M, Lee LA, Yardley JH, Wu. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol*. 1999 Dec;12(12):1152-1157.
10. Larsen KO, Stray N, Engl V, Sandnes D. Esophageal lesions associated with diphosphonates *Tidsskr Nor Laegeforen*.2000;30;120(20):2397-2399.
11. Harris ST, Gertz BJ, Genant HK, et al. The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodelling in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1399-1406.
12. Lieberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in menopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333(22):1437-43.
13. Maconi G, Porro GB. Multiple ulcerative esophagitis caused by alendronate. *Am J Gastroenterol* 1996; 90(10):1889-1890.
14. Ferrari Junior AP, Domingues SH. Esophageal ulcer and alendronate. *Sao Paulo Med J*.1998;116(6):1882-1884.
15. Reacciones adversas. *Rev Panam Salud Publica*. 2000;7(1):57-57.