

Reacción de fase aguda a los bifosfonatos

Cátia Pereira¹, Joana Costa¹, Diana Aguiar², Joana Coelho¹

¹Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal

²Centro Hospitalar Baixo Vouga. Aveiro. Portugal

Recibido: 17/03/2019

Aceptado: 29/07/2019

En línea: 31/08/2019

Citar como: Pereira C, Costa J, Aguiar D, Coelho J. Reacción de fase aguda a los bifosfonatos. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2019 (Ago); 4(2): 73-75. doi: 10.32818/reccmi.a4n2a11.

Cite this as: Pereira C, Costa J, Aguiar D, Coelho J. Acute phase reaction to bisphosphonates. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2019 (Ago); 4(2): 73-75. doi: 10.32818/reccmi.a4n2a11.

Autor para correspondencia: Cátia Pereira. catiapereira30@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Fiebre
- ▷ Bifosfonatos
- ▷ Osteoporosis
- ▷ Reacción de fase aguda

Keywords

- ▷ Febrile syndrome
- ▷ Bisphosphonates
- ▷ Osteoporosis
- ▷ Acute phase reaction

Resumen

La osteoporosis es una enfermedad que afecta a un elevado número de pacientes y tiene un gran impacto funcional. El uso de bifosfonatos reduce la reabsorción ósea con beneficios clínicos y raros efectos adversos. La reacción de fase aguda es uno de esos efectos y se caracteriza por un síndrome febril acompañado de mialgias, es dosis dependiente y con buena respuesta a los analgésicos. Se presenta el caso de una paciente que tras la toma de bifosfonatos inició fiebre, cefaleas y mialgias que se solucionó con su suspensión. Siendo raro y un diagnóstico de exclusión, los autores entendieron que es importante recordarlo.

Abstract

Osteoporosis affects a large number of patients and has a major functional impact on daily activities. The intake of bisphosphonates, reduce bone resorption with clinical benefits and limited adverse effects. The acute phase reaction is one dose-dependent side effect of this drug, it is characterized by one febrile syndrome including myalgias with a good response to analgesics. The authors present one patient who, after taking bisphosphonates, started fever, headaches and myalgias, which disappeared after suspension. Being this an unusual adverse effect, it is important to stay alert to these reactions, which are an exclusion diagnosis and should not be forgotten.

Puntos destacados

- ▷ La osteoporosis es frecuente y el tratamiento con bifosfonatos es esencial.
- ▷ Las reacciones de fase aguda a los bifosfonatos cursan con fiebre, cefalea y elevación de VSG.
- ▷ El diagnóstico diferencial de la fiebre debe incluir la fiebre medicamentosa en pacientes con polifarmacia.

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad que se presenta en un tercio de las mujeres mayores de 50 años, caracterizada por la pérdida de masa ósea con alto riesgo de fracturas y gran impacto en la morbimortalidad^{1,2}.

El diagnóstico es posible por la determinación de la densidad de masa ósea inferior a -2,5 DE en la escala T. Son indicaciones para el cribado de osteoporosis las mujeres posmenopáusicas y los hombres con más de 50 años y la presencia de factores de riesgo individuales como la menopausia precoz.

El tratamiento de la osteoporosis es una prioridad de salud pública. La necesidad de un tratamiento eficaz y seguro que reduzca el impacto global de esta enfermedad es fundamental y posible con el uso de bifosfonatos¹. La mayor dificultad relativa a la osteoporosis se desprende del hecho de ser una enfermedad silenciosa, a menudo no valorada hasta que se produce la primera fractura². Los bifosfonatos son análogos del pirofosfato que inhiben la formación y agregación de cristales de fosfato de calcio y son inhibidores de la reabsorción ósea^{3,4}. Su empleo suele acompañarse de un aumento en el contenido mineral óseo y su prescripción permite limitar la pérdida de hueso^{1,3}. Tienen gran afinidad por el calcio y en el organismo tienden a acumularse en locales de remodelación ósea⁴. Son captados por endocitosis por osteoclastos, lo que explica su acción selectiva en este tipo de células⁵.

Los efectos adversos son dependientes de la vía de administración (mayores si es intravenosa), la dosis y la frecuencia de las tomas, así como del tipo de bifosfonato administrado⁵. Son varios los efectos adversos que se les atribuyen: hipopotasemia, hiperparatiroidismo secundario, dolores osteoarticulares, osteonecrosis de la mandíbula y alteraciones gastrointestinales u oculares⁵. También pueden inducir una reacción de fase aguda, siendo los

principales responsables los intravenosos, como ibandronato, ácido zolendró-nico y pamidronato. Esta reacción está mediada por citocinas proinflamatorias, siendo benigna, autolimitada y con buena respuesta a los antipiréticos⁵⁻⁷. Clínicamente se caracteriza por fiebre y síntomas similares a un síndrome gripal con fatiga, astenia, mialgias y artralgias, pudiendo ocurrir en un tercio de los pacientes⁵. El efecto ocurre después de la primera toma de fármaco, siendo raro en las tomas siguientes y por vía oral⁵. Dentro del grupo de bifosfonatos orales los de administración semanal o mensual presentaron más casos descritos⁵.

Caso clínico

Mujer de 47 años, seguida en consulta de Medicina Interna por hipertermia con temperatura máxima de 38,5 °C. Se trata de una paciente con antecedentes de parálisis cerebral y neoplasia de útero con necesidad de histerectomía con anexectomía a los 42 años, estando en menopausia quirúrgica desde entonces. Tras 1 año apareció osteopenia y se inició terapia con bifosfonato, ácido ibandronico mensual (150 mg), calcio y vitamina D siendo la restante medicación crónica de la paciente: amitriptilina 50 mg id, ácido valproico 250 mg id, omeprazol 20 mg id, domperidona 10 mg 3 id y fluoxetina 20 mg id.

La paciente refería fiebre coincidente con la primera toma de bifosfonatos, al final del día (temperaturas de 37,5-38,5 °C), acompañada de mialgias matinales al día siguiente, náuseas y cefaleas frontotemporales bilaterales con irradiación mandibular asociadas a fobia y fonofobia. Alivio parcial con analgésicos comunes. Sin alteraciones respiratorias, urinarias o gastrointestinales. Acudió al Servicio de Urgencia 24 horas después del inicio del cuadro. Estaba febril (temperatura 38,5 °C), hemodinámicamente estable, eupneica y con saturación de oxígeno adecuada. Estaba consciente, orientada y bien hidratada. Auscultación cardíaca con tonos rítmicos, sin soplos. Auscultación pulmonar sin ruidos adventicios. Abdomen sin dolor a la palpación con ruidos mantenidos. Puñopercusión renal negativa y sin edemas en miembros. Tras el estudio complementario inicial, se hizo el diagnóstico de pielonefritis aguda y se inició tratamiento con ciprofloxacino. Volvió a urgencias 48 horas después por mantener los síntomas y se mantuvo el tratamiento antibiótico, por identificación en urocultivo de una *Escherichia coli* multisensible. Terminó 10 días de ciprofloxacino con negativización de los parámetros inflamatorios y del urocultivo, manteniendo todavía la fiebre, las cefaleas y las mialgias.

Desde el punto de vista epidemiológico no tenía historia personal o contacto con personas infectadas con tuberculosis, viajes recientes, consumo de alimentos no procesados o agua no potable. Tenía un gato doméstico vacunado y contacto ocasional con ganado y aves. Negaba uso de drogas y comportamientos sexuales de riesgo.

Los parámetros inflamatorios fueron, en todas las evaluaciones, negativos a la excepción de la velocidad de sedimentación (VSG), que estuvo persistentemente elevada (81-110 mm/h). Fueron descartadas causas infecciosas por cultivos seriados, serologías y punción lumbar. También resultaron negativas las baciloscopias en orina, la coloración de Ziehl-Neelsen, la adenosa desaminasa, el aspirado y la biopsia de la médula ósea. El estudio autoinmune, la enzima convertidora de angiotensina sérica y función tiroidea fueron normales. También resultaron normales una tomografía computarizada de cráneo y toraco-abdomino-pélvica y la cuantificación de marcadores tumorales, el proteinograma y la inmunofijación (sin componentes monoclonales). También se realizó estudio endoscópico alto y bajo y fue excluido el depósito de amiloide por biopsia rectal.

Por persistencia de la fiebre y cefaleas, y por la sospecha de arteritis de células gigantes, fue medicada con corticoides, al principio con buena respuesta,

pero con la reducción de corticoides, hubo recidiva y la biopsia de la arteria temporal fue negativa.

Consultó de nuevo a Urgencias por una nueva infección urinaria a *Escherichia coli* sensible a meropenem que cumplió 7 días, alcanzando la apirexia a la fecha de alta.

Tras el tratamiento de las infecciones urinarias y la investigación negativa de otras causas, presentó de nuevo fiebre y cefalea, por lo que se suspendió el bifosfonato quedando la paciente afebril y con mejoría de las cefaleas. Cuando se reevaluó a los 2 meses de la suspensión, presentaba VSG de 14 mm/h y no había recidivado la clínica de fiebre y cefalea. Se optó por tratamiento de segunda línea de la osteoporosis con raloxifeno y calcio. No se consideró la posibilidad de suplementos estrogénicos.

Discusión

Los bifosfonatos son esenciales para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y masculina, así como en la secundaria, con reducciones del riesgo de fracturas⁵. De forma global, su seguridad, eficacia y tolerabilidad es buena, siendo los efectos adversos raros⁵. El tratamiento farmacológico de cualquier enfermedad siempre debe obedecer a un equilibrio entre los efectos beneficiosos del tratamiento y la eventualidad de los efectos adversos^{1,5}. Las reacciones de fase aguda asociadas a la toma de bifosfonatos se clasificaron como raras por la Agencia Europea de Medicamentos para la administración de bifosfonatos intravenosos y muy rara para la toma oral. Generalmente las reacciones son leves a moderadas y con buena respuesta a analgésicos como paracetamol¹. La aplicación de la escala de Naranjo (*Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale*) atribuye como asociación probable con una puntuación de 6 puntos (su puntuación máxima es 10 puntos, traduciendo ≥ 9 una asociación definitiva). Los pacientes deben conocer los posibles efectos adversos de la clase farmacológica y alertar a su médico para su ocurrencia cuando los síntomas son severos y persisten más de 72 horas⁷.

En la presencia de cefalea y fiebre con elevación de VSG es obligatoria la exclusión de arteritis de la temporal. Pero esta entidad clínica debe considerarse en el diagnóstico diferencial para evitar el riesgo por un retraso diagnóstico.

Bibliografía

- Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, Bréart G, Díez-Pérez A, Felsenberg D, et al. Adverse reactions and drug–Drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2011; 89(2): 91-104. doi:10.1007/s00223-011-9499-8.
- Hamdy RC. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. *Drug Des Devel Ther.* 2010; 4: 321-335. doi:10.2147/DDDT.S6287.
- Edwards BJ, Bunta AD, Lane J, Odvina C, Rao DS, Raisch DW, et al. Bisphosphonates and nonhealing femoral fractures: analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and international safety efforts: a systematic review from the Research on Adverse Drug Reactions And Reports (RADAR) Project. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95(4): 297-307. doi:10.2106/JBJS.K.01181.
- Kates SL, Ackert-Bicknell CL. How do bisphosphonates affect fracture healing? *Injury.* 2016; 47(1): S65-S68. doi:10.1016/S0020-1383(16)30015-8.
- Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones.* 2009; 8(2): 96-110. doi: 10.14310/horm.2002.1226.
- Hewitt RE, Lissina A, Green AE, Slay ES, Price DA, Sewell AK. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proin-

flammatory cytokines by peripheral blood $\gamma\delta$ T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol.* 2005; 139(1): 101-111. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02665.x.

7. Kennel KA, Drake MT. Adverse effects of bisphosphonates: implications for osteoporosis management. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(7): 632-638. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60752-0.