

**veítis anterior aguda asociada al uso de ácido zoledrónico**

Los bifosfonatos son ampliamente utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, la enfermedad de Paget ósea y en las complicaciones esqueléticas de las neoplasias. Pueden administrarse en forma oral o endovenosa y se dividen en 2 clases: nitrogenados y no nitrogenados (los menos potentes). El mecanismo de acción final de ambas clases consiste en la inhibición de la resorción ósea a través de la unión a la hidroxiapatita mineral del hueso, la inhibición de la función y la inducción de apoptosis de los osteoclastos. La reducción de la resorción ósea ocasiona un aumento en la densidad mineral del hueso, disminuyendo por lo tanto el riesgo de fracturas<sup>1</sup>.

Entre los múltiples efectos adversos asociados con su uso, los más comunes son los que ocurren en el tracto digestivo aunque, infrecuentemente estos efectos pueden verse también a nivel ocular.

Una mujer de 59 años sin antecedentes patológicos consultó en agosto de 2012 por dolor lumbar de 15 días de evolución, de aparición brusca luego de un esfuerzo, que no había cedido con antiinflamatorios no esteroideos. Al examen físico presentaba dolor a la percusión de la columna dorso lumbar y contractura de la musculatura paravertebral; el resto del examen físico fue normal. La radiografía de columna mostró fractura-aplastamiento de la primera vértebra lumbar, lesión que se confirmó con resonancia magnética nuclear en la que se observó acúñamiento del platillo superior de L1 con conservación del muro posterior. Los resultados de laboratorio incluyendo funcionalismo hepático, renal, proteinograma electroforético, metabolismo fosfocálcico y niveles de vitamina D, fueron normales. La densitometría ósea a nivel L1-L4 fue de 0.737 g, *T-score* -2.8, *Z-score* -1.7. Con estos datos se hizo diagnóstico de osteoporosis grave, iniciando tratamiento con calcio y vitamina D; y se le realizó infusión de ácido zoledrónico, 5 mg. El día posterior a la infusión presentó fiebre y síntomas *flu-like* que desaparecieron con la toma de paracetamol. Dos días más tarde comenzó con dolor y enrojecimiento en ojo derecho, por lo que fue evaluada por Oftalmología constatándose en la biomicroscopía una uveítis anterior leve, con presencia de células y proteínas en el humor acuoso, (Tyndall +1, *flare* 1+), presión ocular normal, esclera y vítreo respetados, y agudeza visual conservada. Recibió tratamiento por vía tópica con acetato de prednisolona 1%, como antiinflamatorio, asociado a sulfato de atropina 1% como ciclopléxico, evolucionando con

mejoría sintomática en las primeras 24 h, y desaparición total del cuadro en 15 días.

Múltiples trastornos gastrointestinales, entre los que se encuentran náuseas, vómitos, dispepsia, esofagitis y úlcera esófago-gástrica se han relacionado al tratamiento con bifosfonatos. Otros efectos adversos menos comunes son; necrosis ósea de mandíbula, fracturas femorales atípicas, dolor músculo-esquelético grave, hipocalcemia y trastornos oculares<sup>1</sup>.

Por otra parte, las infusiones endovenosas suelen asociarse con reacciones de fase aguda, de gravedad leve a moderada, caracterizadas por un síndrome *flu-like*, con similitud a lo que sucedido a nuestra paciente, de pocos días de duración<sup>1</sup>.

A nivel ocular se pueden presentar conjuntivitis, escleritis, epiescleritis, uveítis y keratitis<sup>2</sup>.

La verdadera incidencia de complicaciones oculares no se conoce con exactitud, aunque se situaría en un rango de 0.046% al 1%, incluyendo tanto a bifosfonatos orales como endovenosos<sup>3</sup>.

Recientemente, datos de un estudio aleatorizado doble ciego placebo control de ácido zoledrónico en la prevención de fractura en mujeres postmenopáusicas osteopénicas, mostró una incidencia de 0.8% de uveítis anterior aguda (8 pacientes de 1001)<sup>4</sup>.

Generalmente los síntomas oculares comienzan a los pocos días de iniciado el tratamiento con los bifosfonatos endovenosos y entre 6 y 8 semanas posteriores al uso de bifosfonatos orales; sin embargo, han sido comunicadas complicaciones oculares incluso 1 a 3 años después del comienzo del tratamiento. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la medicación<sup>1,5</sup>.

El informe de la reaparición de uveítis después del retratamiento con pamidronato, confirmaría la relación causal entre éste y el trastorno ocular<sup>6</sup>, y sería una contraindicación para utilizar nuevamente la medicación.

Si bien la fisiopatología no se conoce con exactitud, se especula con que la activación de linfocitos T y la consecuente liberación de citoquinas pro-inflamatorias, sobre todo interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , desencadenaría una reacción inflamatoria sistémica con repercusión ocular<sup>4</sup>.

Nuestra paciente fue tratada por vía tópica, con muy buena evolución, sin haber presentado recaídas ni secuelas en los 18 meses posteriores a la aparición de los síntomas, no necesitando tratamiento sistémico.

En conclusión, a pesar de ser un efecto adverso infrecuente, los pacientes que van a recibir ácido zoledrónico deben ser advertidos de la posibilidad de presentar síntomas

oculares a fin de consultar en forma rápida a un oftalmólogo, disminuyendo de esta forma el riesgo de complicaciones. Por otra parte, la posibilidad de reaparición de los síntomas con el retratamiento debería ser tenida en cuenta al momento de evaluar las posibilidades terapéuticas de cada paciente.

Javier A. Cavallasca<sup>1</sup>, Carolina Rey<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección Reumatología y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital J. B. Iturraspe, <sup>2</sup>Sistema Oftalmológico, Centro Único de Alta Complejidad, Hospital J. M. Cullen, Santa Fe, Argentina

e-mail: jcavallasca@yahoo.com.ar

1. Orozco C, Maalouf NM. Safety of bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38: 681-705.
2. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1187-8.
3. 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.
4. Patel DV, Horne A, House M, Reid IR, McGhee CN. The incidence of acute anterior uveitis after intravenous zoledronate. *Ophthalmology* 2013; 120: 773-6.
5. Etminan M, Forooghian F, Maberley D. Inflammatory ocular adverse events with the use of oral bisphosphonates: a retrospective cohort study. *CMAJ* 2012; 184: E431-34.
6. Ghose K, Waterworth R, Trolove P, et al. Uveitis associated with pamidronate. *Aust N Z J Med* 1994; 24: 320.