

**BOLETÍN DE FARMACOVIGILANCIA**  
DE LA  
COMUNIDAD VALENCIANA

**NÚMERO 69**

**AÑO 2007**

RESUMEN DE LAS NOTIFICACIONES RECIBIDAS  
DURANTE EL AÑO 2006.

OSTEONECROSIS MANDIBULAR ASOCIADA  
A BIFOSFONATOS

CARDIOTOXICIDAD POR ROSIGLITAZONA

 **GENERALITAT VALENCIANA**  
**CONSELLERIA DE SANITAT**



AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT

**SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA**  
Notificación de reacciones adversas a medicamentos

Edita: Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat  
Elabora: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.  
Centro de Farmacovigilancia.  
Consejo de Redacción: J.F. Horga, J. Gomar Fayos  
Con la supervisión del Comité Evaluador de  
Reacciones Adversas a Medicamentos, constituida por:

Aliño Pellicer, Salvador  
Alós Albiñana, Manuel  
Benages, Adolfo  
Campos Andreu, Ángel  
Clérigues Belloch, José E.  
Cuadra Oyanguren, Jesús de la  
Dasí Carpio, M<sup>a</sup> Ángeles  
Díaz Mondéjar, M<sup>a</sup> Rosa  
Fernández Fabrellas, Estrella  
Giménez Bolós, Amparo  
Gomar Fayos, Josefa  
Gracia, Francisco  
Hernández Sánchez, M<sup>a</sup> Magdalena  
Horga de la Parte, José Francisco  
López Briz, Eduardo  
Marco Garbayo, José Luis  
Martínez Dolz, Luis  
Morales Rubio, Celia  
Muelas Tirado, Julio  
Navarro Blasco, Fco. Javier  
Navarro Gosálbez, María  
Palau Romero, Antonio  
Planells Herrero, Carmen  
Zapater Hernández, Pedro

Boletín de información científica sin finalidad lucrativa  
Depósito Legal: V-1019-1987  
ISSN: 1131-7906  
Los textos incluidos en este boletín pueden ser reproducidos  
citando su procedencia.

## RESUMEN DE LAS NOTIFICACIONES RECIBIDAS DURANTE EL AÑO 2006

En el año 2006 se han recibido 547 notificaciones de reacciones adversas a medicamentos en el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana. De ellas 35 han sido anuladas por duplicidad o falta de información y 512 han sido evaluadas y cargadas en la base de datos FEDRA.

La tasa de notificación ha sido de 11 notificaciones por 100.000 habitantes.

En la Tabla 1 se detalla el número de notificaciones recibidas según la procedencia territorial.

TABLA 1. PROCEDENCIA TERRITORIAL DE LAS NOTIFICACIONES

PROCEDEENCIA	% 2004	% 2005	%2006
ALICANTE	31.2	38.8	32.4
CASTELLON	7.6	7.4	6.5
VALENCIA	59.8	52.8	58.0
OTRAS COMUNIDADES	1.4	1.0	3.1

## DATOS DE LAS NOTIFICACIONES.

### 1- ORIGEN

En cuanto al origen de las notificaciones distinguimos aquellas que proceden del medio hospitalario y las de procedencia extrahospitalaria que incluyen tanto la atención primaria como la especializada y las oficinas de farmacia.

TABLA 2. ORIGEN DE LAS NOTIFICACIONES

MEDIO	% 2004	% 2005	%2006
ATENCION EXTRAHOSPITALARIA	63	50.8	43.3
ATENCION HOSPITALARIA	37	49.2	56.7

Las notificaciones procedentes de hospitales superan a las procedentes del medio extrahospitalario, debido a las notificaciones realizadas por la Industria Farmacéutica que tienen su fuente en notificadores de origen hospitalario.

### 2- VIA DE NOTIFICACIÓN (TABLA 3)

VIA	% 2004	% 2005	%2006
CORREO ORDINARIO	55.4	48.9	36.7
E-MAIL	16	19.2	19.7
REVISIÓN BIBLIOGRAFICA	1.8	1.9	2.5
FAX	26.9	30.0	41.1

La notificación de la Industria Farmacéutica se realiza por Fax, en tanto que por e-mail llegan las notificaciones realizadas por profesionales sanitarios desde el Registro Vacunal Nominal y las realizadas a través de la web. Por correo ordinario llegan las notificaciones hechas mediante el formato de Tarjeta Amarilla, remitido desde el Centro de Farmacovigilancia a los Profesionales sanitarios.

TABLA 4. TIPO DE NOTIFICACIÓN

TIPO	n	%
1-TARJETA AMARILLA	308	60.1
2-PUBLICACIÓN	69	13.5
3-ESTUDIOS	8	1.6
5-INDUSTRIA (profesional sanitario)	124	24.2
8-DOBLE ORIGEN (industria+tarjeta amarilla)	3	0.6

### 3. NOTIFICADORES

El número de notificadores registrados en el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana es de 1950. Durante el año 2006, 91 nuevos notificadores han enviado por primera vez una notificación al centro de FV, incorporándose a la base de datos de notificadores.

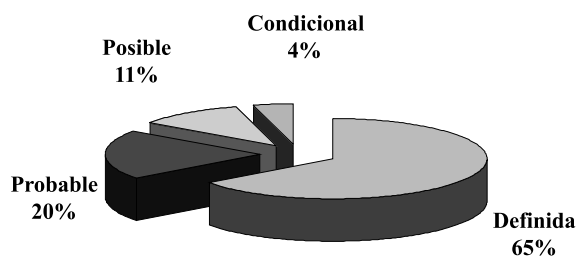
TABLA 5. PROFESION DEL NOTIFICADOR

PROFESIÓN	%2004	%2005	%2006
MÉDICO A.P.	28.8	24.0	14.0
MÉDICO ESPECIALISTA	38.6	42.5	54.3
FARMACÉUTICO	25.0	26.8	20.5
ENFERMERIA	6.6	6.3	10.4
OTROS	1.0	0.3	0.8

### 4. PROBABILIDAD

En el caso de la notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos no podemos establecer más que una asociación entre el fármaco y la reacción adversa y ésta se mide, tras aplicar el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia, en términos de probabilidad. Si la probabilidad es definida o probable, se puede asumir la relación causal entre el fármaco y la reacción. Si es posible la conexión es dudosa. Si la relación es condicional, no se puede valorar la causalidad. En la figura 1 se reflejan las probabilidades obtenidas al evaluar la causalidad de las notificaciones en el año 2006. Como vemos en la mayoría de las notificaciones la relación de causalidad es definida.

**Figura 1**



## DATOS DE LOS PACIENTES QUE HAN SUFRIDO EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

### 1. EDAD

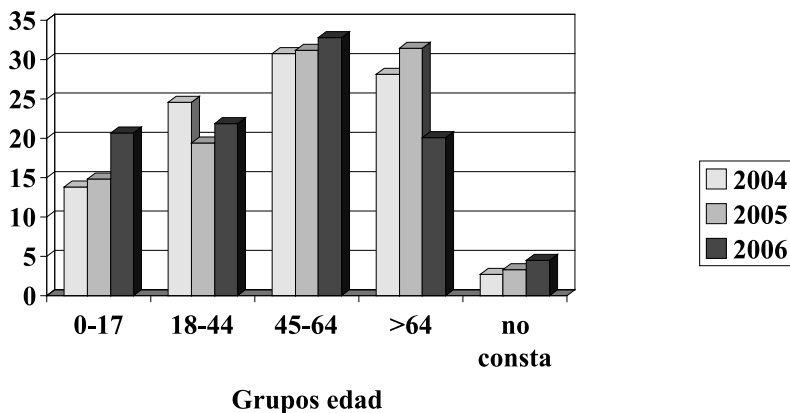
Se observa un incremento en el grupo de edad de 0 a 17 años en contraposición a la disminución de reacciones en el grupo de  $\geq 65$  años. Este hecho puede establecerse por un aumento de las notificaciones de RAM a VACUNAS.

TABLA 6. DISTRIBUCION POR EDAD

Grupo de edad	% 2004	% 2005	%2006
0-17	13.8	14.8	20.7
18-44	24.6	19.4	21.9
45-64	30.8	31.2	32.8
$\geq 65$	28.1	31.4	20.1
No consta	2.7	3.3	4.5

**Figura 2**

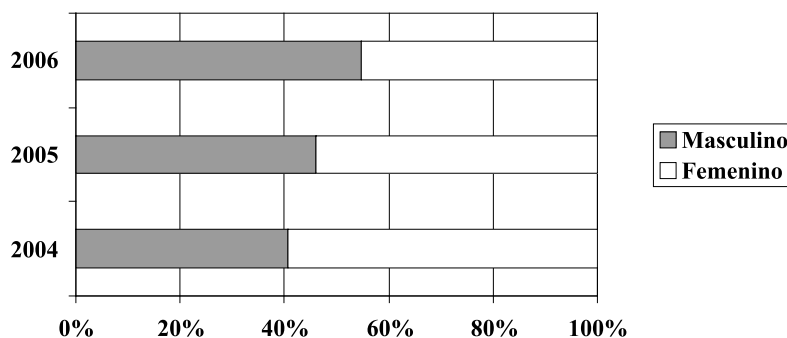
### Distribución por Edad(%)



### 2. DISTRIBUCION POR SEXO (TABLA 7)

Sexo	%2004	%2005	%2006
Femenino	59.1	53.5	52.9
Masculino	40.0	45.5	43.6
Desconocido	1.9	1.0	3.5

En la figura 3 vemos estos datos representados gráficamente.

**Figura 3****Comparación por Sexo****DATOS DE LAS REACCIONES****1. ORGANOS Y SISTEMAS AFECTADOS**

Hay 935 reacciones adversas contenidas en las notificaciones evaluadas. A continuación (tabla 8) se exponen los órganos y sistemas más afectados.

TABLA 8. ÓRGANOS Y SISTEMAS AFECTADOS

ORGANO/SISTEMA	%2004	%2005	%2006
T. GENERALES	14.5	14.7	16.6
T. PIEL Y ANEJOS	17.4	12.9	12.5
T. GASTROINTESTINALES	12.0	10.2	9.1
S.NERVIOSO	10.1	10.5	10.7
T.PSIQUIATRICOS.	7.7	8.4	6.2
T. EN LA ZONA DE APLICACION	3.6	5	7.0
T. APARATO URINARIO	2.8	4.7	3.1
RESPIRATORIO	4.3	4.5	3.7
S.MUSCULO ESQUELETICO	4.8	3.6	4.3

**2. GRAVEDAD**

La evaluación de la gravedad de las reacciones se realiza según criterios de leve, moderada, grave y mortal definidos por el Sistema Español de Farmacovigilancia. El porcentaje de estas reacciones están expuestos en la tabla nº 9. Es importante recalcar nuevamente que se trata de **sospechas** de RAM y en ningún caso de causalidad demostrada, para lo cual sería necesario realizar otro tipo de estudios.

TABLA 9. GRAVEDAD DE LAS RAM

GRAVEDAD	%2004	%2005	%2006
LEVE	39.8	41.2	56.8
MODERADA	49.1	46.0	28.7
GRAVE	7.8	8.4	9.7
MORTAL	3.3	4.5	4.7

A continuación se relacionan las RAM mortales en relación con los fármacos y/o principios activos implicados.

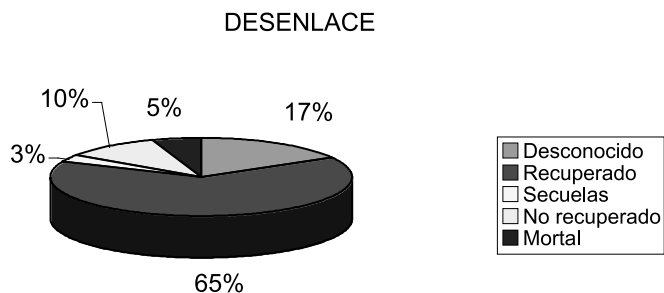
TABLA 10. REACCIONES ADVERSAS MORTALES

TIPO	RAM	FÁRMACO/ PRINCIPIO ACTIVO
INDUSTRIA	SEPSIS	CICLOFOSFAMIDA, DOXORUBICINA, TAXOTERE
INDUSTRIA	HEMORRAGIA MASIVA	CLEXANE
INDUSTRIA	SEPSIS	VELCADE
INDUSTRIA	HEP. COLESTATICA, GRANULOMA PULMONAR	HUMIRA
PUBLICACIÓN	SIND. STEVEN JONSON	CIPROFLOXACINO
INDUSTRIA	HEM. CEREBRAL, INS. RESPIRATORIA, INS RENAL, NEUMONIA	XIGRIS
PUBLICACIÓN	LINFOMA MALIGNO, GRANULOCITOPENIA	AZATIOPRINA, CICLOFOSFAMIDA
PUBLICACIÓN	LINFOMA MALIGNO, INFECCION VIRICA	AZATIOPRINA, CICLOFOSFAMIDA
INDUSTRIA	SEPSIS, INS. CARDIACA	HUMIRA, METOTREXATO
PUBLICACION	INF. TUBERCULOSA Y FIEBRE	PREDNISONA, IMUREL, PROGRAF
INDUSTRIA	MENINGITIS, SEPSIS	REMICADE, METOTREXATO
TA	SEPSIS	CIPROFLOXACINO
INDUSTRIA	DEPRESION RESPIRATORIA	QUADRAMET
INDUSTRIA	HEPATITIS, HIPERPOTASEMIA	SUSTIVA, TRUVADA
TA	INS. RENAL AGUDA	ACECLOFENACO, ANTALGIN, CAPOTEN
INDUSTRIA	SEPSIS, MENINGITIS	REMICADE, METOTREXATE
INDUSTRIA	OSTEONECROSIS	AREDIA, ZOMETA
INDUSTRIA	MIELITIS, PARÁLISIS	BUPIVACAINA, CHIROCANE
INDUSTRIA	APLASIA MEDULA OSEA	TEMODAL
INDUSTRIA	OSTEONECROSIS	ZOMETA
PUBLICACIÓN	INF. LINFOMA MALIGNO	AZATIOPRINA, CICLOSPORINA
PUBLICACIÓN	INF. LINFOMA MALIGNO	AZATIOPRINA, CICLOSPORINA
INDUSTRIA	HEMORRAGIA GI	CIPROFLOXACINO
INDUSTRIA	TRANSTORNO CEREBROVASCULAR	SINGULAIR

### 3. DESENLACE

De las 512 notificaciones evaluadas en 332 casos consta que el paciente se ha recuperado de su reacción adversa. En 85 casos se desconoce el desenlace, en 16 casos han quedado secuelas y 52 pacientes no se habían recuperado en el momento de efectuar la notificación. En 27 casos el desenlace fue mortal. Todo ello se representa gráficamente en la figura 4.

**Figura 4**



## **DATOS DE LOS FÁRMACOS: GRUPOS TERAPÉUTICOS IMPLICADOS**

Las notificaciones recibidas en 2006 contienen referencias de 675 especialidades farmacéuticas. Se observa una tendencia negativa en el porcentaje de reacciones adversas en las que están implicados los psicofármacos, por el contrario se detecta un incremento en el número de reacciones a antineoplásicos, vacunas e inmunosupresores. En la tabla 11 se relacionan los principales grupos afectados por orden de frecuencia.

TABLA 11. DIVISIÓN POR GRUPOS TERAPÉUTICOS

<b>GRUPO TERAPÉUTICO</b>	<b>%2004</b>	<b>%2005</b>	<b>%2006</b>
Vacunas	9.4	10.5	16.9
Antiinfecciosos	15.00	12.3	15.4
Antineoplásicos	5.6	7.6	10.9
Psicofármacos	9.2	7.9	7.2
Inmunosupresores	3.7	4.2	6.6
Antiinflamatorios	5.6	4.9	5.1
Hipolipemiantes	1.4	2.8	4.3
Analgésicos	3.7	4.3	3.3
Antihipertensivos	4.6	3.4	2.3

## **OSTEONECROSIS MANDIBULAR ASOCIADA A BIFOSFONATOS**

Dra Lucía Llanos

### **Introducción**

Los bifosfonatos (BF) son un grupo de fármacos ampliamente utilizados para el manejo de diversas patologías óseas, como la osteoporosis, el mieloma múltiple, las metástasis óseas tumorales (fundamentalmente cáncer de mama y próstata), la enfermedad de Paget y la hipercalcemia de origen tumoral asociada o no a metástasis.

Estructuralmente, son análogos sintéticos del pirofosfato que contienen dos grupos fosfonatos unidos a un carbono central que sustituye al oxígeno del pirofosfato. Por su estructura tridimensional que les permite quelar diversos cationes divalentes como el  $\text{Ca}^{2+}$ , estos compuestos tienen una alta afinidad por el tejido óseo, especialmente en aquellas zonas que se encuentran en remodelación. Por ello, se utilizan en patologías en las que la tasa de resorción mediada por osteoclastos excede a la de formación ósea. Su utilidad clínica reside en su inhibición directa de la resorción ósea. Los BF de primera generación (etidronato, clodronato y tiludronato) contienen cadenas laterales mínimamente modificadas, y son los menos potentes. Los BF de segunda generación (alendronato, pamidronato e ibandronato) contienen un grupo nitrógeno en la cadena lateral, lo que les confiere una potencia de 10 a 100 veces mayor que los anteriores. Los BF de tercera generación (risedronato, ácido zoledrónico) contienen un átomo de nitrógeno unido a un anillo heterocíclico en la cadena lateral y son hasta 10.000 veces más potentes que los de primera generación. Todos los BF citados se encuentran actualmente comercializados en España (ver tabla 1). Los BF de segunda y tercera generación también reciben el nombre de aminobifosfonatos.

Los BF son transformados por los osteoclastos en análogos inactivos no hidrolizables de ATP, que son citotóxicos directos e inducen apoptosis. Los aminobifosfonatos tienen otras acciones añadidas, como la inhibición de la enzima farnesil difosfonato sintetasa, que es parte de la vía metabólica de síntesis de colesterol. Esta inhibición resulta en una alteración del transporte intracelular, de la organización del citoesqueleto y de la proliferación celular, provocando una inhibición de la función osteoclástica. También reducen el reclutamiento de osteoclastos e inducen la producción por los osteoblastos de un factor inhibidor de osteoclastos. Además, poseen efectos antitumorales como inducción de apoptosis de célu-

las tumorales, inhibición de la adhesión de células tumorales a la matriz extracelular e inhibición de la invasión tumoral, así como propiedades antiangiogénicas.

Dentro del grupo de aminobisfosfonatos, alendronato y risedronato se utilizan sobre todo para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, habitualmente por vía oral. Ibandronato, ácido zoledrónico y pamidronato se administran por vía intravenosa y se utilizan para la prevención de complicaciones en patología ósea de origen tumoral (cáncer de mama, mieloma múltiple) y para el tratamiento de la hipercalemia tumoral asociada o no a metástasis. El uso de BF en pacientes con mieloma múltiple y cánceres con metástasis óseas líticas (mama, próstata, pulmón, riñón) produce una reducción estadísticamente significativa de las complicaciones óseas (fracturas patológicas, compresión medular, hipercalemia, necesidad de radioterapia o cirugía) en estos pacientes. El uso de BF en pacientes con mieloma múltiple y cánceres con metástasis óseas líticas (mama, próstata, pulmón, riñón) produce una reducción estadísticamente significativa de las complicaciones óseas (fracturas patológicas, compresión medular, hipercalemia, necesidad de radioterapia o cirugía) en estos pacientes.

Principio Activo	Nombre Comercial*	Fecha autorización	Indicaciones	Presentación
Etidronato sódico	Difosfen®	7/jul/82	Osteoporosis EP, Hipercalemia	Comp 200 mg
Clodronato	Bonefos®	6/jun/95	Hipercalemia tumoral	Caps 400 mg
Tiludronato	Skelid®	10/oct/97	EP (segunda línea)	Comp. 200 mg
Ibandronato	Bondronat®	6/jun/96	Hipercalemia severa tumoral Prevención complicaciones óseas en Ca. Mama con metástasis óseas	Amp 1 mg, sol para perf 2 y 6 mg
Pamidronato	Aredia®	9/sep/98	EP severa Metástasis óseas líticas en Ca. Mama y MM Hipercalemia tumoral	Viales 15, 30 y 90 mg
Alendronato	Fosamax®	6/jun/01	Osteoporosis	Comp. 70 mg
Risedronato	Actonel®	7/jul/00	Osteoporosis, EP	Comp 5, 30 y 35 mg
Acido Zoledrónico	Zometa®	4/abr/01	Prevención de complicaciones óseas en procesos malignos avanzados con afectación ósea. Hipercalemia tumoral	Vial 4 mg + amp, sol para perfusión 5 mg

EP: enfermedad de Paget; MM: mieloma múltiple; \*Sólo se incluyen los nombres comerciales más comunes. Las especialidades genéricas no figuran en la tabla.

#### Acontecimientos adversos asociados al uso de BF

Por lo general, los BF se toleran bien y generan pocos efectos adversos clínicamente significativos. Los BF administrados por vía oral tienen como principal inconveniente la baja biodisponibilidad y la posible aparición de toxicidad gastrointestinal (esofagitis, úlceras, erosiones). Para optimizar su uso por esta

vía se recomienda tomar el medicamento en ayunas con un vaso entero de agua y permanecer incorporado o en bipedestación durante los 30 minutos siguientes a la ingesta. La vía intravenosa mejora la biodisponibilidad del fármaco y evita las complicaciones gastrointestinales. Entre los efectos adversos más frecuentemente asociados al uso de BF por esta vía se encuentran la aparición de febrícula y cuadros pseudogripales en relación a la liberación de citocinas y las reacciones en el lugar de inyección. Pamidronato y ácido zoledrónico se han asociado también a alteraciones de la función renal.

En los últimos 3-4 años se ha descrito una nueva complicación asociada al tratamiento con BF: la osteonecrosis mandibular (ONM). La ONM consiste en la aparición de focos de necrosis ósea con exposición del hueso mandibular o maxilar que presentan un lento proceso de curación o que no terminan de cerrarse en un plazo de 6-8 semanas. El cuadro clínico incluye signos y síntomas como inestabilidad de las piezas dentales, abscesos, odontalgias y retraso en la cicatrización de heridas, entre otros. Se suele acompañar de dolor intenso, sobre todo en fases avanzadas, una vez que el hueso expuesto se infecta. El diagnóstico en la mayoría de los casos es clínico.

Desde principios de 2003 empezaron a aparecer casos de ONM en la literatura científica, y a lo largo de estos años el número de publicaciones de casos y series de casos ha seguido en aumento. Asimismo, se han publicado algunas revisiones con el objetivo de identificar características comunes y factores de riesgo para la ONM asociada a BF, así como establecer recomendaciones para su prevención y tratamiento. Como consecuencia de todo ello, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios publicó en noviembre de 2005 una nota alertando sobre la posible asociación entre el uso de BF y la ONM en la que se informaba sobre los factores predisponentes identificados hasta el momento y se lanzaban recomendaciones para el manejo de pacientes que iban a recibir tratamiento con estos fármacos. Asimismo, las fichas técnicas de los productos que contienen ácido zoledrónico y pamidronato han sido actualizadas al respecto tanto a nivel nacional como europeo.

### Factores de Riesgo de ONM y etiopatogénesis

La incidencia comunicada de ONM asociada al uso de BF varía según los autores: un 1,3% en una encuesta retrospectiva preliminar (Hoff et al), un 4-7% en una revisión sistemática (Woo et al) y hasta un 10% en pacientes con mieloma múltiple de un estudio unicéntrico prospectivo que incluyó 252 pacientes con cáncer de mama y mieloma múltiple que habían recibido BF por vía intravenosa (Bamias et al).

En la revisión sistemática publicada hace 1 año por Woo et al se agruparon 368 casos de ONM publicados hasta la fecha como casos clínicos o series de casos. La mayoría de los pacientes (94%) habían recibido BF intravenosos, fundamentalmente ácido zoledrónico (35%), pamidronato (31%) o una secuencia de ambos (28%). Un 85% de los pacientes padecían mieloma múltiple o cáncer de mama metastático. El resto de los pacientes (6%) estaba en tratamiento con BF orales para osteoporosis o enfermedad de Paget. En cuanto a la forma de presentación del cuadro, un 65% de los pacientes debutó con hueso expuesto a nivel mandibular únicamente, un 26% con afectación maxilar y un 9% con afectación a ambos niveles. Aproximadamente un tercio de los pacientes no presentó dolor, y se observó una leve predominancia en mujeres (ratio 3:2). Cabe destacar que el 60% de los casos ocurrieron tras una extracción dental u otro procedimiento dentoalveolar, y en el 40% restante no se identificó un antecedente similar.

Los diferentes estudios publicados coinciden en que los principales factores predisponentes para el desarrollo de ONM son el tipo y la dosis total de BF, así como los antecedentes de traumatismo, enfermedad dental, cirugía dental, periodontitis y mala higiene bucodental. Como se ha comentado más arriba, el 94% de los casos descritos estaba en tratamiento con pamidronato o ácido zoledrónico. Además, las dosis indicadas para pacientes oncológicos pueden ser hasta 12 veces mayores que para el tratamiento de la osteoporosis. En pacientes en tratamiento para la osteoporosis con BF orales a dosis bajas los casos de ONM son raros. Se estima que, entre los millones de personas que han recibido este tratamiento, hay menos de 50 casos publicados, por lo que se considera una patología muy infrecuente en esta población.

El riesgo de aparición de ONM aumenta con el tiempo de tratamiento, probablemente debido a la larga vida media de estos fármacos, y es mayor con ácido zoledrónico que con pamidronato. En el trabajo publicado por Bamias et al en 2005, se observó un que el riesgo acumulado tras 12 meses de tratamiento con ácido zoledrónico era del 1%, y que ascendía hasta el 21% tras 3 años de tratamiento. Sin embargo, en el grupo de tratamiento con pamidronato solo o como parte de un tratamiento secuencial con ácido zoledrónico, el riesgo a los 12 meses era del 0% y ascendía al 7% a los 3 años de tratamiento. Otros factores posiblemente implicados en la aparición de ONM fueron la edad, el cáncer como patología de base,

la comorbilidad con osteoporosis, la administración concomitante de corticosteroides o quimioterapia, la diabetes, la mala higiene bucodental o los hábitos tóxicos como el tabaquismo o el alcohol.

Se han sugerido varias explicaciones al hecho de que la osteonecrosis asociada al tratamiento con BF aparezca en la mandíbula y no en otras localizaciones. En primer lugar, la mandíbula está sometida a un traumatismo espontáneo constante, además de a traumatismos ocasionales secundarios a cirugía u otros procedimientos dentales. En segundo lugar, en los dientes se pueden encontrar de manera permanente microorganismos causantes de las caries y de las periodontitis, lo cual hace que la zona sea especialmente susceptible a la infección. Además, la mucosa oral es muy fina, y puede fácilmente permitir que el hueso alveolar quede expuesto en el contexto de un traumatismo o una infección. Los aminobisfosfonatos, debido a su intensa actividad inhibitoria de osteoclastos, retrasan el proceso de reparación ósea en estos casos. Dado que la mandíbula se usa constantemente y presenta un remodelado activo, además los BF se acumulan ahí especialmente, alcanzando concentraciones más altas que en otros puntos del esqueleto.

Por lo tanto, la ONM aparece en el contexto de una intensa supresión del metabolismo óseo, que acumula daños no reparados en la mandíbula, comprometiendo sus propiedades biomecánicas. Los traumatismos o infecciones aumentan la demanda de reparación ósea que sobrepasa la capacidad de un hueso hipodinámico, resultando en osteonecrosis. A todo ello se le podría sumar la acción antiangiogénica de los BF, la administración concomitante de otros fármacos y la presencia de comorbilidad, que aumentarían el riesgo de aparición y progresión del cuadro.

### **Recomendaciones sobre Tratamiento y Profilaxis**

El manejo de la ONM varía según autores, y hasta el momento no se ha establecido ningún tratamiento definitivo. En los casos o series de casos publicados se han utilizado, solas o en combinación, medidas como desbridamiento local, cirugía con resección ósea, antibioterapia sistémica, colutorios antisépticos y oxígeno hiperbárico. Este último parece ser de poca utilidad en los casos de ONM asociada a BF, mientras que sí es efectivo en pacientes con osteoradionecrosis. La decisión de interrumpir la terapia con BF cuando aparece ONM también está siendo muy debatida, ya que muchos autores cuestionan el balance beneficio- riesgo de esta medida, si se tiene en cuenta la larga vida media de los BF y el aumento del riesgo de complicaciones de la patología ósea al interrumpir su administración.

En los últimos meses se han publicado documentos de consenso y recomendaciones desde varias instituciones, como la Asociación Americana de Medicina Oral, la Asociación Americana de Cirugía Maxilofacial o la Clínica Mayo. En líneas generales, todas ellas prefieren las aproximaciones menos invasivas, con tratamiento localizado del área afectada y evitando la resección ósea, que aumenta la zona de necrosis. Se recomienda suavizar los bordes óseos afilados para minimizar la agresión a partes blandas, así como la utilización de colutorios antisépticos (p.ej clorhexidina). El uso de antibioterapia empírica intravenosa (penicilinas, amoxicilina, clindamicina, etc.) está indicado en aquellos pacientes con cuadro clínico compatible, realizando cultivo siempre que sea posible y ajustando el tratamiento si se identifica el patógeno.

Dado que el tratamiento de la ONM no está claramente establecido y sus resultados son con frecuencia poco satisfactorios, la prevención de su aparición es el objetivo en el que hay que centrar todos los esfuerzos. Los diferentes documentos de consenso coinciden en varios puntos:

Se recomienda que el paciente que vaya a iniciar tratamiento con BF intravenosos se someta a una revisión dental previa. En el caso de BF orales, esta revisión puede hacerse dentro de los tres primeros meses de tratamiento. Si el paciente requiere cualquier tipo de intervención, se retrasará en lo posible el inicio del tratamiento hasta la curación de la herida.

Es preciso mantener una adecuada higiene bucodental durante el tratamiento.

Las recomendaciones de la Clínica Mayo para los pacientes con mieloma múltiple sugieren interrumpir el tratamiento en aquellos que requieran un procedimiento bucodental al menos un mes antes de la intervención, y reintroducir tras la curación de la herida. Esta medida es compartida también por otros autores. Asimismo, recomiendan limitar el uso de BF a 2 años siempre que sea posible, y sugieren la utilización de pamidronato como agente de primera línea, en vez de ácido zoledrónico, basándose en que éste último parece implicar un mayor riesgo de aparición de ONM.

La posibilidad de que el riesgo de aparición de ONM aumente con la duración del tratamiento ha hecho que se consideren unas “vacaciones terapéuticas” en aquellos pacientes que lleven un período largo de tratamiento con BF (1 año sin tratamiento por cada 5 años con BF). De nuevo, se requiere más investigación sobre el balance beneficio-riesgo de ésta y otras medidas.

### Conclusiones

La osteonecrosis mandibular parece ser un efecto adverso “de clase” asociado a los bifosfonatos, aunque en la literatura disponible hasta el momento la incidencia es significativamente mayor para ácido zoledrónico y pamidronato, en probable relación a su mayor potencia respecto a los otros BF y a su uso intravenoso, a altas dosis, durante largos períodos de tiempo y en situaciones en las que se pueden sumar otros factores predisponentes. El riesgo de ONM en pacientes que toman BF orales se considera mínimo. Además del uso de BF, parece que hay otros factores de riesgo para la aparición de ONM. La mayoría de los pacientes referían un procedimiento dental previo, aunque se han descrito casos de aparición espontánea. Parece también que existe una relación dosis repuesta.

El tratamiento de la ONM no está claramente definido y las respuestas al mismo sin variables, por lo que actualmente se apuesta por la prevención. Sin embargo, y aunque todas las recomendaciones publicadas hasta la fecha tienen como objetivo homogeneizar el manejo de la ONM y minimizar riesgos, hay que tener en cuenta que se basan únicamente en la evidencia científica disponible, que es bastante limitada desde el punto de vista metodológico. Las series de casos publicadas carecen de grupo control y de análisis estadístico. Además, debido a los diferentes criterios diagnósticos, no todos los casos comunicados se tratan de ONM confirmadas, y en algunos de ellos la información es incompleta. Las revisiones publicadas posteriormente ayudan a definir un poco mejor la asociación entre ONM y BF, pero su valor es también limitado. Por ello, desde diferentes foros se ha subrayado la necesidad de llevar a cabo estudios de cohortes prospectivos, con una buena definición de la población y una correcta documentación de los casos, así como ensayos clínicos que profundicen en diferentes aspectos como pautas de dosificación alternativas, búsqueda de cambios precoces que permitan predecir la aparición de ONM o de parámetros que permitan monitorizar el grado de supresión del recambio óseo.

### Bibliografía consultada

1. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006 May 16;144(10):753-61.
2. Hoff AO Toth B Altundag K et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res* 2005;20:suppl 1: 1218. abstract.
3. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8580-7.
4. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Mar;65(3):369-76.
5. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 2005 Dec;136(12):1658-68.
6. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw—do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med.* 2006 Nov 30; 355(22):2278-81.
7. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, Bamia C, Terpos E, Tsioulos K, Bamias A. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica.* 2006 Jul;91(7):968-71.
8. Krueger CD, West PM, Sargent M, Lodolce AE, Pickard AS. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Ann Pharmacother.* 2007 Feb;41(2):276-84.
9. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1047-53.

## CARDIOTOXICIDAD POR ROSIGLITAZONA

Dra María Magdalena Hernández. Dr José Francisco Horga

El objetivo primario en el tratamiento de los pacientes diabéticos es la reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares, ya que constituyen la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes. El 14 de junio de 2007 la revista de mayor índice de impacto en medicina, *The New England Journal of Medicine*, publicó un metaanálisis realizado por Nissen y Wolski en el que se indicaba que rosiglitazona, uno de los fármacos comúnmente empleados en el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2, aumentaba el riesgo cardiovascular en estos pacientes: respecto al grupo control, constituido por pacientes tratados con otros hipoglucemiantes orales (metformina o sulfonilureas) o con placebo, los pacientes tratados con rosiglitazona presentaban un aumento estadísticamente significativo de un 43% en el riesgo de sufrir un infarto de miocardio, y un aumento del riesgo de muerte por causas cardiovasculares del 64%, dato este último que rozaba la significación estadística ( $p=0.06$ ) (1). Este metaanálisis incluía datos de 42 ensayos clínicos publicados o no publicados, de un total de 116 estudios recogidos inicialmente, en los que se había evaluado la respuesta a rosiglitazona en el control metabólico de la diabetes tipo 2. Los ensayos debían presentar un diseño de aleatorización en la asignación al tratamiento con rosiglitazona o al tratamiento control, un seguimiento de al menos 24 semanas, y haber recogido datos sobre ocurrencia de infarto de miocardio o muerte cardiovascular.

En opinión de los autores del estudio, la similitud entre los resultados globales y los resultados parciales obtenidos cuando sólo se consideraban los ensayos controlados con placebo, apoyan la idea de que el aumento de riesgo asociado al uso de rosiglitazona no se debía al efecto protector de los tratamientos utilizados como controles activos, sino al efecto de rosiglitazona (1). Según *New England Journal of Medicine*, el motivo de la publicación del estudio fue doble: por una parte, advertir a los médicos y sus pacientes de este riesgo potencial de rosiglitazona, teniendo en cuenta el amplio uso de este medicamento, y que cualquier aumento en el riesgo de una población tan susceptible era de interés relevante. Y por otro lado, la calidad del trabajo publicado y que éste hubiese considerado todos los datos al respecto disponibles hasta ese momento, conferirían a los datos presentados una sólida capacidad de convicción, además de que coincidían con datos recogidos en otro informe del laboratorio productor del medicamento (2).

Como consecuencia de la publicación de este metaanálisis, el comité directivo de un estudio que se encuentra en marcha, denominado "Rosiglitazona evaluated for cardiac outcomes and regulation of glycaemia in diabetes" (Estudio RECORD), realizó y publicó un análisis intermedio no programado de los datos disponibles hasta ese momento sobre algunos objetivos cardiovasculares de ese estudio (3). El estudio RECORD es un ensayo clínico no enmascarado, aleatorizado, de no inferioridad, en el que se valoran eventos cardiovasculares y metabólicos en pacientes tratados rosiglitazona o con otros anti-diabéticos orales. El estudio está diseñado para un tiempo de seguimiento de una mediana de 6 años, y en el momento del análisis intermedio la media de seguimiento de los pacientes era de 3.8 años. Los autores señalan que este hecho limita el poder estadístico del análisis para detectar diferencias de acontecimientos adversos entre grupos.

La variable primaria evaluada en el estudio RECORD es la ocurrencia de uno de estos dos eventos: hospitalización por acontecimientos cardiovasculares o muerte de causa cardiovascular. El riesgo para los pacientes tratados con rosiglitazona, frente a otros antidiabéticos, fue de 1.11, es decir, los pacientes tratados con rosiglitazona presentan un riesgo un 11% superior al resto de antidiabéticos de presentar los problemas antes señalados. Este incremento de riesgo no alcanzó valores estadísticamente significativos (intervalo de confianza al 95% (IC 95%) = 0.93-1.32), lo que puede ser atribuible a su bajo poder estadístico antes señalado (3). No obstante, para algunos evaluadores, los datos deben ser considerados con otra perspectiva: el estudio RECORD fue diseñado como un estudio de no inferioridad, estableciendo el margen con este fin en un 20%. Así pues, si el límite superior del IC 95% excede el valor de 1.2, no se confirma la no inferioridad, es decir, no se demuestra que rosiglitazona es equivalente a los otros medicamentos. Dado que el límite superior del IC 95% fue de 1.32, en este análisis realizado no se confirma la no inferioridad (la equivalencia) en el riesgo cardiovascular de rosiglitazona frente a los demás antidiabéticos orales (2).

Profundizando algo más en el estudio RECORD, podemos observar que este ensayo se diferencia en algunos aspectos de los que se incluyeron en el metaanálisis de Nissen y Wolski: el estudio RECORD selecciona pacientes diabéticos tipo 2 que previamente no habían respondido a metformina o sulfonilureas, y valora en estos pacientes el riesgo cardiovascular de rosiglitazona asociada a metformina o sulfonilureas, frente al riesgo cardiovascular de la asociación metformina + sulfonilureas, tratando de confirmar el supuesto impacto de las glitazonas sobre la sensibilidad a insulina y la reducción del riesgo cardiovascular asociada a este efecto (3). Esta elección del comparador activo ha sido considerada problemática para algunos evaluadores, que señalan que la adición de metformina a sulfonilureas no es un buen control, ya que esta combinación se ha asociado a un incremento significativo del 96% en la mortalidad relacionada con la diabetes, aunque este hecho no ha sido confirmado (4,5).

Los resultados del análisis intermedio del estudio RECORD no aportan garantías sobre la seguridad cardiovascular del tratamiento con rosiglitazona. Por el contrario, plantean algunas otras dudas. Este estudio indica que existe un incremento del 23% del riesgo de sufrir un infarto de miocardio, con un límite superior del IC 95% de 1.86 (86%), dato similar a los del estudio de Nissen y Wolski citado antes, o que al menos permite valorar los dos estudios como compatibles en sus resultados (1). Algunos evaluadores han combinado los datos del riesgo de infarto agudo de miocardio del estudio RECORD con los de otros estudios, y concluyen que los datos conjuntos señalan que el tratamiento con rosiglitazona se asocia a un incremento significativo del riesgo de sufrir un infarto de miocardio superior al 30% (6).

El mecanismo por el que rosiglitazona podría incrementar el riesgo de infarto de miocardio y muerte cardiovascular no se ha definido. En el metaanálisis de Nissen y Wolski se indica que un factor potencial podría ser el efecto negativo de rosiglitazona sobre los lípidos séricos, ya que la ficha técnica del producto indica que aumenta los niveles séricos de LDLc más de un 18% comparado con placebo (1).

Otro factor potencial relevante podría ser el efecto conocido de rosiglitazona y otras tiazolidindionas de precipitar insuficiencia cardiaca congestiva en estos pacientes (1). De hecho, y aunque se trata de un objetivo secundario, el estudio RECORD describe un incremento significativo de 2.15 veces de riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva en el grupo que recibía rosiglitazona (3). Otro estudio previo, publicado hace un año, había mostrado que rosiglitazona, pero no metformina, presentaba un incremento estadísticamente significativo 2.2 veces superior a gliburida en el riesgo de insuficiencia cardiaca; si bien este dato de seguridad constituyó un objetivo secundario del ensayo, llama la atención la semejanza del incremento del riesgo (215% y 220%) de ambos ensayos (7). La agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AGEMED) ha revisado los datos de insuficiencia cardiaca asociada a rosiglitazona, y ha emitido recientemente un informe indicando que la insuficiencia cardiaca constituye una contraindicación para el uso de este medicamento, que debe suspenderse su administración si se produce un deterioro de la función cardiaca. Además, la AGEMED señala que en un análisis retrospectivo de datos agrupados de ensayos clínicos, la incidencia global de eventos que se asocian típicamente con isquemia cardiaca fue superior en los tratamientos que incluían rosiglitazona, (1,99%) respecto de los comparadores, (1,51%) (Hazard ratio 1.31, 95% intervalo de confianza 1,01-1,70). (8)

Rosiglitazona es una tiazolidindiona, grupo de fármacos agonistas de los receptores nucleares activados por proliferadores de peroxisomas tipo  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), que se expresan sobre todo en el tejido adiposo. Su unión a receptores nucleares activa la transcripción de genes relacionados con el metabolismo de glucosa y lípidos, y se ha asociado con incremento del peso corporal, hiperlipidemia, retención de líquidos y anemia (9, 10). Rosiglitazona no es el primer agonista PPAR que haya mostrado un aumento del riesgo cardiovascular. Muraglitazar, un agonista dual PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$ , no fue aprobado para su empleo en humanos por el incremento de riesgo cardiovascular, incluido infarto de miocardio, durante los ensayos clínicos. Según la agencia de medicamentos de Estados Unidos, se han registrado más de 50 solicitudes de nuevos PPAR, además de los ya existentes, pero ninguno de estos nuevos ha sido comercializado


en los últimos 6 años, en algunos casos por mostrar toxicidad miocárdica directa en animales (1). A estos datos se ha venido a añadir otro efecto adverso de clase de las glitazonas: la agencia española de medicamentos y productos sanitarios ha emitido recientemente una circular en la que se señala que datos procedentes de ensayos clínicos controlados indican que existe un riesgo incrementado de fracturas óseas, fundamentalmente en extremidades, en mujeres tratadas con pioglitazona o rosiglitazona (11,12).

Cuando un medicamento se comercializa, no conocemos de modo definido su perfil de toxicidad. Realmente es complicado definir este perfil, e incluso el valor del riesgo para problemas concretos. La farmacovigilancia trata de definir este perfil impreciso, e informar de los hallazgos realizados en este terreno, con el fi de que se puedan seleccionar medicamentos en función su eficacia primaria, y clarificar al máximo, con los datos disponibles, el riesgo. Ni nosotros, ni diferentes evaluadores, ni comisiones "ad hoc" de la agencia de medicamentos de Estados Unidos ha podido llegar a unas conclusiones precisas (13). Pero en base a los datos disponibles, se puede decir que la posibilidad de obtener un beneficio cardiovascular asociado al empleo de rosiglitazona parece poco probable (9). Esto plantea dudas en la justificación racional del empleo de este medicamento en base al argumento "fisiopatológico" de que, si el incremento de hemoglobina glucosilada se asocia a un aumento del riesgo de morbimortalidad en pacientes diabéticos, entonces la reducción de hemoglobina glucosilada debe producir necesariamente un efecto beneficioso en la salud de estos pacientes (9).

### **Bibliografía consultada**

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007;356:2457-71
2. Drazen JM, Morrissey S, Curfman GD. Rosiglitazone-Continued uncertainty about safety. N Eng J Med 2007;357:63-4
3. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al, for the RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes. An interim analysis. N Engl J Med 2007;357:1-11
4. Nathan DM. Rosiglitazone and cardiotoxicity. Weighind the evidence. N Engl J Med 2007;357:64-6
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;12;352:854-65
6. Psaty BM, Furberg CD. The record on rosiglitazone and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2007;357:67-9
7. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43
8. Nota informativa. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo cardiaco asociado a rosiglitazona: comunicación de la aemps sobre datos recientemente publicados <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/rosiglitazona-mayo07.htm>
9. Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. N Engl J Med 2007;356:2522-4
10. Yki-järvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004;351:1106-18
11. Nota informativa. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Rosiglitazona y pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/rosiglitazona.htm>
12. Short R. Fracture risk is a class effect of glitazones. BMJ 2007;334:551
13. Wood S. A House Divided: No Clear Answers on Rosiglitazone Safety or Political Backstory. Medscape 2007. <http://www.medscape.com/viewarticle/557904>

**Toda correspondencia del Boletín de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana se dirigirá a:**  
**Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.**  
**Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana**  
**Tel. 96 386 80 65 - Fax 96 386 80 13**  
**C/ Micer Mascó, 31 - 46010 VALENCIA**

 **agencia española de medicamentos  
y productos sanitarios**  
Ministerio de Sanidad y Consumo

---

*Sistema Español de Farmacovigilancia*

 **GENERALITAT VALENCIANA**  
**CONSELLERIA DE SANITAT**



**AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT**