



## CARTAS AL DIRECTOR

### **Posible osteonecrosis mandibular inducida por denosumab en el tratamiento de la osteoporosis. A propósito de un caso**

### ***Posible denosumab-induced jaw osteonecrosis in the treatment of osteoporosis. A case report***

*Sr. Director:*

#### **Introducción**

La osteonecrosis es una entidad clínica poco frecuente, asociada a una alteración del aporte sanguíneo o a una inhibición de la osteoblastogénesis e incremento de la apoptosis de los osteocitos. Clásicamente la osteonecrosis se ha relacionado con el alcoholismo, enfermedades como el lupus, la anemia de células falciformes, vasculitis o la enfermedad de Caisson (enfermedad por descompresión), y con algunos tratamientos como son los corticoides y la radioterapia<sup>1</sup>.

A lo largo de los años 2003 y 2004 se publicaron los primeros casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes que tomaban bifosfonatos<sup>2,3</sup>.

Además, el riesgo de ONM aumenta con la manipulación dental y la mala higiene, de manera que al exponerse el hueso a la flora oral tras las extracciones dentarias, se sobreinfecta produciendo dolor importante, tumefacción, supuración purulenta y necrosis ósea progresiva muy difícil de tratar<sup>3</sup>.

Denosumab (Prolia®) es un fármaco autorizado en Mayo de 2010 por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se une con gran afinidad y especificidad al ligando RANKL, impidiendo la activación del receptor RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la super-

vivencia de los osteoclastos, lo que provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical<sup>4</sup>.

Entre las reacciones adversas más comunes a este fármaco, cabe destacar: infecciones del tracto respiratorio y urinario, ciática, cataratas, estreñimiento, erupción cutánea y dolor de las extremidades. Según ficha técnica, se han notificado raramente casos de ONM asociado a al uso de denosumab, la mayoría de ellos en pacientes con cáncer aunque alguno se asoció a pacientes con osteoporosis<sup>4</sup>.

#### **Descripción del caso**

Mujer de 78 años, con artralgias en manos y pies, que más tarde también aparecen en columna. Recibe tratamiento analgésico con distintos fármacos (entre ellos: indometacina, tramadol y paracetamol) y tratamiento con sulfasalazina; el cual, tuvo que suspenderse por leucopenia. Diagnosticada de osteopenia en 2001, en la tabla 1 se muestran los resultados de la absorciometría de rayos X dual (DEXA) y es tratada con calcio, vitamina D y bifosfonatos (risedronato) durante varios años.

En mayo de 2012 inicia el tratamiento con Prolia® (denosumab) 60 mg cada 6 meses. En diciembre de 2012 se le realiza un exodoncia de la cual sufre una infección, entre los antibióticos con los que fue tratada encontramos amoxicilina/clavulánico, clindamicina y espiramicina. Tras 6 meses (Julio de 2013) comienza de nuevo con dolor, objetivándose por segunda vez infección, por lo que su odontólogo la deriva al servicio de cirugía maxilo-facial. Debido a la mala cicatrización de la herida, se decide realizar una tomografía computarizada facial y de mandíbula en la que se visualiza un quiste residual a nivel del 35 de 6 x 5 mm, con defecto óseo en la cortical bucal. Ante los hallazgos radiológicos y dada la alta sospecha clínica de que el cuadro fuera secundario a denosumab, se suspende de forma inmediata (en agosto de 2013) el fármaco, sin ser sustituido por ningún otro medicamento antirresortivo, y se ini-

**Tabla 1. Resultados DEXA**

	Desviación estándar respecto al pico de masa ósea (T score)			
	2000	2003	2007	2009
Columna	-2,46	-3,67	-2,35	-1,83
Cadera	-1,57	-1,83	-1,51	-1,29

cia el tratamiento para la posible ONM con amoxicilina/clavulánico y analgesia que son mantenidos hasta la fecha (Enero 2014), con una mejoría clara de los síntomas.

## Discusión

La ONM inducida por fármacos antirresortivos, principalmente bifosfonatos, está ampliamente descrita en la literatura científica.

Sin embargo, últimamente se han descrito también algunos casos de ONM inducido por denosumab, principalmente en pacientes con procesos oncológicos. Sarina E. C. et al., describen el caso de un paciente de 74 años con cáncer de próstata metastático que tras el inicio de tratamiento con denosumab desarrolló a los 7 meses una ONM<sup>5</sup>. Otro caso descrito por Tara L. Aghaloo et al., muestra una paciente de 65 años con un tumor de células grandes en el sacro, que recibe tratamiento con denosumab, y que tras presentar dolor en la parte posterior mandíbula derecha recibió tratamiento endodóntico. Tras la intervención se observó un área sospechosa de hueso expuesto que se clasificó como ONM<sup>6</sup>.

En España, solo encontramos un caso clínico publicado, donde Diz P. et al., describen un paciente de 73 años con cáncer de próstata, que tras una extracción dental unos meses después de recibir tratamiento con denosumab, es diagnosticado de ONM<sup>7</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de ONM asociadas a denosumab están relacionadas en pacientes con enfermedades oncológicas, pero en 2013, Neuprez A. et al. publicaron la primera ONM asociada a un paciente con osteoporosis tras una extracción dental<sup>8</sup>.

En este caso, el algoritmo de Karch-Lasagna modificado estableció como "posible" la relación entre osteonecrosis mandibular y denosumab, existiendo una asociación temporal entre el uso del fármaco y la ONM, así como entre la suspensión del mismo y la mejoría. Además, en varios de los casos descritos en la literatura, la ONM suele aparecer tras una exodoncia, similar a lo que ocurre en el presente caso. Aunque entre los principales factores de riesgo para la ONM encontramos el uso de glucocorticoides, mieloma múltiple, tratamiento con quimioterapia, bifosfonatos intravenosos y patología dental o exodoncia, la paciente

solo presentaba la exodoncia como factor de riesgo.

Como conclusión, se describe el primer caso publicado en España de ONM tras una extracción dental posiblemente causada por denosumab utilizado en el tratamiento de la osteoporosis. Asimismo, dado el incremento de la prescripción de denosumab para el tratamiento de pacientes con osteoporosis, es conveniente ser consciente del riesgo que supone, y de los factores de riesgo a tener en cuenta, siendo la higiene dental, uno de los principales aspectos.

*Nota:* esta reacción ha sido notificada online a través del Programa de la Tarjeta Amarilla al Centro de Farmacovigilancia (FEDRA).

## Bibliografía

1. Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10:97-101.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1115-7.
3. Borrás Blasco J, Rosique Robles D, Giner Marco V, Galán Brotons A. Osteonecrosis maxilar asociada a zolendronato. *Farm Hosp.* 2006;30(3):193-9.
4. Ficha técnica disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001120/WC500093526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf)
5. Sarina EC, Pichardo Sophie CC, Kuypers JP, van Merkesteyn R. denosumab osteonecrosis of the mandible: A new entity? A case report. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* 2013;41:e65ee69.
6. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:959-63.
7. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc.* 2012;143(9):981-4.
8. Neuprez AS, Coste E, Rompen JM, Crielaard J, Reginster Y. Osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient treated with denosumab. *Osteoporos Int.* 2014;25:393-5.

P. Selvi Sabater, A. M. Rizo Cerdá, J. C. Titos Arcos y A. Espuny Miró

*Hospital Morales Meseguer. Murcia. España.*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: pbselvi@gmail.com  
(Pablo Selvi Sabater).

Recibido el 17 de enero de 2014; aceptado el 11 de marzo de 2014.  
DOI: 10.7399/FH.2014.38.3.7279

## Toxicidad de la gemcitabina intravesical en el tratamiento del cáncer de vejiga superficial



## Toxicity of intravesical gemcitabine in superficial bladder cancer treatment

### Sr. Director:

La gemcitabina intravesical es utilizada como tratamiento complementario de la resección transuretral (RTU) en pacientes con tumor de vejiga superficial de riesgo intermedio, alta recurrencia o de alto riesgo sin respuesta previa al tratamiento intravesical con Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)<sup>1</sup>. Posee una serie de características farmacológicas adecuadas para su utilización como fármaco intravesical: 1) bajo peso molecular y liposolubilidad elevada que facilitan su difusión a las células malignas.