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 tratatamiento con denosumab desarrolló a los 7 meses una ONM[5]. Otra 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[6].

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[7].

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[8].

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 glucocoritcoides, mieloma multiple, 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. Borras Blasco J, Rosique Robles D, Giner Marco V, Galán Brotons A. Osteonecrosis maxilar asocida a zolendronato. Farm Hosp. 2006; 30(3);193-9.
4. Ficha tecnica disponible en: 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)[1]. 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 malig-

nas uroteliales, 2) transformación rápida a metabolitos inactivos que disminuye el riesgo de toxicidad sistémica y 3) toxicidad local baja. Esta buena tolerancia potencial ha sido confirmada clínicamente en diferentes ensayos clínicos y estudios observacionales[1-4].

Aunque existen diferentes pautas de administración la más estudiada es la que utiliza gemcitabina intravesical a las 4-8 semanas de la RTU a una dosis de 2.000 mg en 50ml de suero fisiológico durante 60 minutos con vaciado vesical completo previo a través de catéter vesical. Esta dosis se administra semanalmente durante 6 semanas y posteriormente de forma mensual, hasta completar el año de tratamiento (10 instilaciones mensuales)[3].

El objetivo de este trabajo es la descripción de la tolerancia al tratamiento de los seis primeros pacientes consecutivos con cáncer de vejiga superficial tratados con gemcitabina intravesical a la dosis y pauta anteriormente descritas. La especialidad farmacéutica utilizada en la presente serie fue Gemcitabina Actavis 1 g/25 mL, por lo que no se realizó dilución adicional con suero fisiológico.

Descripción de los casos

Caso 1

Varón de 72 años, que presentó síndrome miccional en los minutos posteriores a la primera administración de gemcitabina intravesical, con dolor local intenso, polaquiuria, disuria y hematuria (grado 1)[5]. El urinocultivo fue negativo. La clínica mejoró lentamente en las semanas posteriores con tratamiento antiinflamatorio vía oral. En estudio cistoscópico a las 2 semanas se observó un importante edema mucoso e hiperplasia del epitelio a nivel de fondo vesical. Se realizó una nueva RTU, cuyo análisis anatomopatológico reveló una fibrosis subepitelial con focos de cistitis inespecífica, compatible con cistitis química, por lo que se decidió suspender definitivamente el tratamiento.

Caso 2

Varón de 54 años, que había recibido tratamiento complementario previo con mitomicina (MMC) intravesical. Inició tratamiento con gemcitabina intravesical, presentando a los cinco minutos de finalizar la tercera instilación, espasmo vesical con micción espontánea, sudoración profusa y sensación de mareo (grado 1)[5], siendo las cifras de tensión arterial postinstilación de 120/70 mmHg y el urinocultivo negativo. Continuó tratamiento hasta la séptima dosis de gemcitabina, en la que presentó un nuevo episodio de espasmo vesical, hipotensión (80/50 mmHg) y sudoración (grado 2)[5], del que se recuperó en los siguientes minutos (urinocultivo negativo y hemograma normal). Se decidió suspender el tratamiento tras el segundo episodio de efecto adverso (EA).

Caso 3

Varón de 52 años, que durante la segunda instilación con gemcitabina intravesical presentó dolor local intenso, sensación de quemazón y tenesmo vesical (grado 2)[5], que obligó a la interrupción inmediata de la administración, persistiendo disuria y dolor suprapúbico que mejoró durante las 24 horas siguientes con tratamiento antiinflamatorio vía oral. El tratamiento se suspendió a petición del paciente. Dos semanas después el paciente inició tratamiento intravesical con MMC, con buena tolerancia tras cuatro instilaciones.

Caso 4

Varón de 75 años, que había recibido previamente tratamiento complementario intravesical con MMC y BCG. Tras recidiva tumoral inició tratamiento con gemcitabina intravesical. Durante la primera instilación el paciente presentó quemazón local intensa, mareo y sudoración profusa (grado 2)[5], que obligaron a detener la administración del tratamiento. Aunque presentó hipotensión (90/60 mmHg) postinstilación las cifras de tensión se normalizaron (130/80 mmHg) a los pocos minutos con medidas posturales. La disuria mejoró durante las 24 horas posteriores con tratamiento antiinflamatorio vía oral. El urinocultivo fue negativo. El tratamiento fue suspendido por decisión del paciente. Tras dos semanas inició tratamiento intravesical con MMC con buena tolerancia tras cuatro instilaciones.

Caso 5

Varón de 72 años, con contraindicación para tratamiento complementario con BCG, al que se administró MMC postRTU sin efectos secundarios. Posteriormente, inició tratamiento con gemcitabina intravesical del que recibió ocho dosis con buena tolerancia, cinco semanales y tres mensuales (la sexta semana no se administró por prostatitis con urinocultivo positivo para *Enterococcus faecalis).*

Caso 6

Varón de 84 años, sin tratamiento intravesical previo y portador de sonda vesical permanente, que presentó síndrome miccional irritativo unas horas después de la 4ª instilación con disuria, polaquiuria y dolor (grado 1)[5]. Tras la obtención de un urinocultivo positivo a *Escherichia coli* multirresistente se suspendió el tratamiento con gemcitabina intravesical.

Discusión

De los seis pacientes descritos, cuatro (67%) presentaron efectos adversos atribuibles a la administración de gemcitabina intravesical, ya que aparecieron durante o en los minutos inmediatamente posteriores a la instilación, y además se descartó mediante urinocultivo la existencia de infección urinaria asociada. Al igual que en otros estudios, en todos los casos, se trataron de toxicidades grado 1/2[5] aunque en una proporción superior a la descrita en la literatura (11,5-58%)[2-4,6]. Todos ellos presentaron EA locales, pero además dos pacientes (33%), también presentaron EA sistémicos: sudoración intensa e hipotensión, descritos como EA de la gemcitabina, pero muy infrecuentes con la administración intravesical, cuya absorción sistémica a esta dosis es mínima y transitoria[2,7].

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron la causa de su interrupción en 4 de los 5 casos en que fue suspendido (80%), Este dato contrasta con lo publicado en otros trabajos, donde la interrupción del tratamiento por EA a la gemcitabina fue insignificante[2-4,6].

Ninguno de los pacientes descritos tenía antecedentes previos de radioterapia pélvica[2], ni de tratamiento intravesical con BCG en los tres meses anteriores[4], que pudiera justificar la clínica irritativa vesical. Dado que todos los casos de EA atribuibles a la instilación intravesical con gemcitabina acontecieron durante la administración o en los minutos inmediatamente siguientes, no sugiere una relación con el aumento del tiempo de exposición al fármaco secundario a una disfunción del vaciado vesical de los pacientes. *Perdona et al* apuntan que el bajo pH conseguido tras la dilución de la gemcitabina en suero fisiológico (pH: 2-3) podría favorecer la toxicidad de la gemcitabina intravesical[4]; y quizás podría ser más adecuada la utilización de gemcitabina tamponada con bicarbonato para conseguir un pH de 5,5 tal como se describe en algunos trabajos[8]. En nuestra serie de casos la marca comercial de gemcitabina utilizada tiene un pH de 7 que no justificaría la toxicidad descrita. Sin embargo, el hecho de estar formulada en una solución que contiene como excipiente etanol a una concentración elevada (395 mg/mL), podría estar relacionado con el aumento de toxicidad observado. La aparición de una toxicidad diferente cuando se utiliza gemcitabina en solución para perfusión ha sido descrita tras la utilización de gemcitabina por vía intravenosa[9].

En dos de los cuatro pacientes (casos 3 y 4) en los que suspendió la gemcitabina intravesical por EA, se documentó una buena tolerancia al tratamiento intravesical con MMC. Esto contrasta con los datos obtenidos en un ensayo clínico fase III donde se comparó la eficacia y tolerancia de gemcitabina frente a MMC intravesical, en el que la incidencia de efectos adversos fue significativamente menor en el grupo tratado con gemcitabina (38,8% frente a 72,2% $p < 0,05$)[2].

En conclusión, el tratamiento intravesical con gemcitabina, no ha sido tan bien tolerado como se recoge en la bibliografía existente[2-4,6] . Aunque los efectos adversos fueron de grado leve-moderado, por su carácter básicamente local, sin requerimiento de tratamiento parenteral, transfusiones u hospitalización, fueron el motivo de la suspensión del tratamiento en un 80% de los casos. Este hecho pudo estar relacionado con la especialidad farmacéutica utilizada.

Bibliografía

1. Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M. Intravesical gemcitabina for non-muscle invasive bladder cancer (Intervention Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD009294. DOI: 10.1002/14651858.CD009294.pub2.
2. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, Abbruzzese A, Vincenzi B, Montella L et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomicin in recurrent superficial bladder cancer: Evaluation of efficacy and tolerance. J Clin Oncol. 2010;28:543-8.
3. Shelley MD, Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Malcom MD, Kynaston HG. Intravesical gemcitabina therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. BJUI. 2012;109:496-505.
4. Perdona S, Di Lorenzo G, Cantiello F, Damiano R, De Sio M, Masala D et al. Is gemcitabine an option in BCG-refractory non muscle-invasive bladder cancer? A single-arm prospective trial. Anti-Cancer Drugs. 2010;21:101-6.
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE). Publish Date: June 14, 2010 [citado 04-02-2014]. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
6. Scorticati C, García A, Álvarez P, González P, Mazza O. Gemcitabine como tratamiento intravesical en cáncer superficial de vejiga de alto grado refractario a Bacilo Calmette-Guérin. Rev Arg de Urol. 2010; 75(3):112-8.
7. Mattioli F, Curotto A, Manfredi V, Gosmar M, Garbero C, Ambruosi C et al. Intravesical gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase II safety, efficacy and pharmacokinetic study. Anticancer Res. 2005;25:2493-6.
8. Dalbagni G, Russo P, Bochner B, Ben-Porat L, Sheinfeld J, Sogani P et al. Phase II trial of intravesical gemcitabina in bacille Calmette-Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol. 2006;24:2729-34.
9. ter Borg M, Alffenaar JW and Allersma D. Ready-to-use-gemcitabine. Hospital Pharmacy Europe 2012; 64: [citado 18-02- 2014]. Disponible en: http://www.hospitalpharmacyeurope.com/issues/38960.

R. Gavira Moreno[1], P. Beardo Villar[2] y R. Gamaza Martínez[2]

[1]UGC de Farmacia. [2]UGC de Urología. Hospital del SAS de Jerez de la Frontera. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rocio.gavira.sspa@juntadeandalucia.es
(Rocío Gavira Moreno).

Recibido el 25 de mayo de 2013; aceptado el 26 de marzo de 2014.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.3.646