

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier
Residencia de Hematología Médica

EFFECTOS ADVERSOS ÓSEOS DEL USO DE BIFOSFONATOS EN
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MIELOMA MULTIPLE EN EL
HOSPITAL DR. SALVADOR B. GAUTIER EN EL PERIODO
JULIO 2018-JULIO 2019.



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:

HEMATOLOGÍA MÉDICA

Sustentante:

Dra. Franlina Inmaculada Fernández Cassó

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez

Dra. Minerva Cornelio

Los conceptos emitidos en la presente
Tesis de pos grado son de la exclusiva
Responsabilidad de la sustentante.

Distrito Nacional: 2019

CONTENIDO.

Agradecimientos

Dedicatorias

Resumen

Abstract

I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	3
I.2. Justificación	6
II. Planteamiento del problema	8
III. Objetivos	10
III.1. General	10
III.2. Específicos	10
IV. Marco teórico	11
IV.1. Definición de bifosfonatos	11
IV.1.2. Clasificación de los bifosfonatos	11
IV.1.2.1 Según su Estructura química	11
IV.1.2.2. Según su Vía de Administración	11
IV.1.2.2.1. Los bifosfonatos orales	11
IV.1.2.2.2 Los bifosfonatos intravenosos	11
IV.1.2.3 Según su la síntesis y sus propiedades	12
IV.1.3. Mecanismo de acción	12
IV.1.4. Farmacología	13
IV.1.5. Efectos adversos de los Bifosfonatos	14
IV.1.5.1. Efectos adversos extraóseos	14
IV.1.5.1. Efectos adversos extraóseos	14
IV.1.5.2. Efectos adversos óseos	14
IV.1.5.1.2. Efectos adversos gastroesofágicos	14
IV.1.5.1.3. Efectos adversos Oculares	15
IV.1.5.1.4 Toxicidad renal	16
IV.1.5.1.5. Hipocalcemia	17
IV.1.5.1.6. Respuesta de fase aguda	17

IV.1.5.1.7. Fibrilación auricular	18
IV.1.5.2.1 Dolor músculo-esquelético	19
IV.1.5.2.1. Fracturas atípicas de la diáfisis femoral	20
IV.1.5.2.2. Osteonecrosis de los maxilares	21
IV.1.5.2.2.1 Incidencia de la osteonecrosis maxilar asociada a bisfosfonatos.	21
IV.1.5.2.3 Miscelánea	24
V. Operacionalización de las variables	26
VI. Material y Métodos	28
VI.1. Tipo de estudio	28
VI.2. Demarcación geográfica	28
VI.3. Universo	28
VI.4. Muestra	28
VI.5. Criterios de inclusión	29
VI.6. Criterios de inclusión	29
VI.7. Instrumento de recolección	29
VI.8. Tabulación	29
VI.9. Análisis	30
VI.10. Aspectos éticos	30
VII. Resultados	31
VIII. Discusión	40
IX. Conclusiones	43
X. Recomendaciones	44
XI. Referencias	45
XII Anexos	49
XII.1. Cronogramas	49
XII.2 Instrumento de recolección de datos	50
XII.3. Costos y recursos	52
XII.4. Evaluación	53

AGRADECIMIENTOS

A Dios, gracias por brindarme, en nuestra condición humana, los dones necesarios para culminar con éxito este proyecto y cumplir nuestro objetivo.

Al Hospital Dr. Salvador B. Gautier por contribuir día a día con nuestra formación y desarrollo, poniendo a nuestro alcance los medios necesarios para cumplir este objetivo y lograr esta meta.

A la Dra. Esmedaly Romero, Dr. Cesar Matos y Dra. Minerva Cornelio gracias por brindarnos su sabiduría y conocimientos, los cuales se han manifestado en una formación integral, tanto profesional como personal de cada uno de nosotros. Por siempre les estaremos agradecidos.

A la Residencia de Hematología del Hospital Salvador B. Gautier, en la persona de cada uno de sus especialistas y residentes, por su colaboración y el apoyo brindado para poder desarrollar con éxito este proyecto de investigación.

Al Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Tvarez (INCART) y en su representación las Dras. Mayra Pimentel, Tamayra Cumba, Deniss Diaz y Marleny Álvarez, sin su apoyo no hubiera sido posible.

A los pacientes y familiares, que aceptaron participar en este proyecto de investigación, sin su apoyo no hubiese sido posible.

La sustentante.

DEDICATORIAS

A Dios; por ser mi guía, iluminándome en todos los momentos de mi vida hasta lograr alcanzar mis metas, ayudándome a vencer todos los obstáculos encontrados en este largo trayecto.

A mis padres; Janis Vásquez, Paulina Cassó, Nicolás Cruz, Francisco Fernández, por haberme apoyado siempre confiando en mi deseo de superación y capacidad para alcanzar mis metas, demostrándome siempre su amor y comprensión en todos los momentos de mi vida.

A mis Hermanos; Francelida Fernández, Ulises Antonio, Joan Nicolás y Luis Alejandro, por su comprensión y su gran apoyo.

Franlina

A Dios, centro y guía de mi vida. Gracias padre por los pequeños y bellos detalles, por cada cosa que me has dado y por cada cosa que has negado a lo largo de este caminar. Gracias por tu voluntad perfecta en mi vida.

A mis padres; Bárbara Ramos, madre abnegada, luchadora y amorosa; gracias mami por tus detalles, sacrificios y atenciones en este trayecto. José Rafael Ventura, padre responsable, trabajador y entregado a sus hijos; gracias papi por siempre estar presente cuando te necesito y apoyarme en los momentos de dificultad.

A mis hermanos Jhony, Yoryis y Humberto Ventura Ramos, por siempre estar presente y brindarme su apoyo.

A los que ya no están conmigo, mis abuelos, Rosa Hilda Castillo, María Valdez y Rosendo Ramos; quienes partieron a la casa del padre celestial durante este caminar. Gracias por su amor hacia mí aquí en la tierra y por su protección desde el cielo.

A mis compañeras de residencia Yiselle Méndez, Julisa López, Michelle Castro; y de manera especial a mis compañeras de tesis Franlina Fernández y Mary Ynoa; por convertirse en una familia en este caminar, en medio de nuestras diferencias y momentos de dificultad. Gracias por estar.

Dra. Franlina Inmaculada Fernández Cassó

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, para determinar los efectos adversos del uso de los bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple hospital Salvador Bienvenido Gautier en el periodo Julio 2018-Julio 2019. El 52.0 por ciento de los pacientes estudiados con bifosfonatos eran de color de piel mezcla. El universo estuvo constituido por los pacientes que acudieron. La muestra estuvo constituida por 25 pacientes que acudieron al servicio de Hematología, del Hospital Salvador B. Gautier con Diagnóstico de Mieloma Múltiple y en uso de Bifosfonatos. El 56.0 por ciento de los pacientes estudiados con bifosfonatos eran de características sociodemográfica femenino, el 44.0 por ciento del sexo masculino. El 100.0 por ciento de los pacientes tuvieron diagnóstico de IgG. En relación al tiempo diagnóstico de Mieloma Múltiple, el 36.0 por ciento tenía 6 meses al igual que los mayores de 2 años. El cuanto al uso del Bifosfonato utilizado el 44.0 por ciento uso pamidronato, el 32.0 por ciento ácido zoledrónico. Tiempo de uso de Bifosfonatos el 32.0 por ciento un tiempo de 6 meses, el 32.0 por ciento mayor de 2 años. El relación a la evaluación esquelética previa, el 88.0 por ciento de los pacientes se evaluaron con serie ósea/Pet Scan y realización de calcio corregido. En cuanto a los efectos adversos óseos del 84.0 por ciento presentaron supresión del remodelado óseo. En relación a los factores asociados aumento de los efectos adversos del bifosfonato, el 76.0 por ciento de los pacientes se aplicó como tratamiento esteroides.

Palabras clave: Mieloma Múltiple, bifosfonato, ácido zoledrónico, efectos adversos.

RESUMEN

A descriptive, retrospective study was carried out to determine the adverse effects of the use of bisphosphonates in patients with a diagnosis of Multiple Myeloma Salvador Welcome Gautier hospital in the period July 2018-July 2019 52.0 percent of the patients studied with bisphosphates were mixed skin color. The universe was constituted by the patients who attended. The sample consisted of 25 patients who went to the Hematology department, from the Salvador B. Gautier Hospital with a Diagnosis of Multiple Myeloma and in use of bisphosphonates. 56.0 percent of the patients studied with bisphosphates were female sociodemographic, 44.0 percent were male. 100.0 percent of the patients had a diagnosis of IgG. In relation to the diagnosis time of Multiple Meiloma, 36.0 percent had 6 months as well as those older than 2 years. Regarding the use of bisphosphate, 44.0 percent used pamidronate, 32.0 percent zoledronic acid. Time of use of bisphosphonates 32.0 percent a time of 6 months, 32.0 percent older than 2 years. In relation to the previous skeletal evaluation, 88.0 percent of the patients were evaluated with bone series / Pet Scan and corrected calcium performance. Regarding the bone adverse effects of 84.0 percent, they had suppression of bone remodeling. In relation to the associated factors increasing the adverse effects of bisphosphonate, 76.0 percent of the patients were applied as steroid treatment.

Keywords: Multiple myeloma, bisphosphonate, zoledronic acid, adverse effects.

I. INTRODUCCIÓN.

El mieloma múltiple es un cáncer de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal e invaden y destruyen el tejido óseo adyacente. Las manifestaciones frecuentes son dolor óseo, insuficiencia renal, hipercalcemia, anemia e infecciones recurrentes. El diagnóstico exige generalmente demostrar proteína M (que a veces está presente en orina y no en suero, y pocas veces está totalmente ausente) y lesiones óseas osteolíticas, proteinuria de cadenas livianas o exceso de células plasmáticas en médula ósea.

El mieloma se produce debido a los cambios genéticos que tienen lugar durante la diferenciación terminal de los linfocitos B en células plasmáticas. En casi la mitad de los casos se produce una translocación cromosómica por la cual se coloca un oncogén en el gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma 14 (translocación IgH). Esto da como resultado la sobreexpresión del oncogén y la desregulación de la proliferación celular. Los casos restantes se caracterizan por trisomías de varios cromosomas impares, es decir, los cromosomas.¹

La forma sintomática del mieloma múltiple se define por la presencia de una o varias alteraciones clínicas de las incluidas en la tétada como la hipercalcemia, alteraciones renales, anemia y lesiones óseas, además de daño en medula ósea >10-60%. Dos de ellas, hipercalcemia y lesiones óseas, se relacionan directamente con la presencia de enfermedad ósea, que se produce en un 90% de los pacientes, como resultado de múltiples factores. La destrucción ósea provoca complicaciones tales como dolor, fracturas patológicas, requerimientos quirúrgicos o radioterapéuticos, compresión medular e hipercalcemia maligna. Por esto, los bifosfonatos (BF) se han convertido en parte del tratamiento estándar para reducir la morbilidad esquelética que causa el mieloma múltiple.²

En España, el número total de casos con mieloma múltiple es cercano a los 13.125 pacientes (2017) y de acuerdo con los datos más recientes supone el 36% del total de los tumores hematológicos malignos, siendo el segundo tipo más frecuente. Se espera que afecte para este año 2019, según los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer en los Estados Unidos son de aproximadamente 32,110 nuevos casos de mieloma múltiple (18,130 hombres y 13,980 mujeres) serán diagnosticados

y alrededor de 12,960 personas (6,990 hombres y 5,970 mujeres) morirán a causa de esta enfermedad.²

Más del 75% de los casos de mieloma múltiple ocurren en la población mayor de 60 años (mediana de 68 años). Es algo más frecuente en varones y en sujetos de color de piel negra; es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (el 10% de todas ellas). El tratamiento al igual que el retraso en su diagnóstico puede suponer un gran impacto en el desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, la mediana de supervivencia de estos pacientes se sitúa alrededor de los 6 o 7 años teniendo en cuenta las alternativas terapéuticas disponibles hasta el momento.³

Los bifosfonatos, son fármacos de gran utilidad en el tratamiento de ciertas enfermedades metabólicas óseas. Son medicamentos empleados en el tratamiento de varias patologías como el mieloma múltiple, las metástasis óseas y la hipercalcemia maligna, así como en la prevención y tratamiento de enfermedades del sistema óseo esquelético, como la enfermedad de Paget y especialmente, la osteoporosis.⁴

Durante el tratamiento de la paciente se observaron variaciones en la temperatura corporal poco significativas y náuseas en las primeras sesiones; así como disminución del dolor que conllevó a un menor uso de analgésicos, normalización de cifras de calcio sérico y un aumento en su calidad de vida. Las conclusiones del estudio determinaron un efecto positivo en la administración del Ácido Zoledrónico, ya que se obtuvieron los resultados previstos y los efectos secundarios fueron mínimos, sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

A pesar de los diversos beneficios que la terapia con bifosfonatos puede ofrecer a los pacientes, existen efectos adversos que varían según la vía de administración y la duración del tratamiento. Datos epidemiológicos muestran el incremento significativo del consumo de bifosfonatos; en cuanto al daño óseo refiere, que este consumo, tendría un aumento importante de casos clínicos de efectos adversos dentro de ellos los efectos óseos inducidos por bifosfonatos en los próximos años; por esta razón, este cuadro clínico es de importante repercusión para el paciente.⁴

I.1. Antecedentes.

Realizaron una investigación sobre bifosfonatos: potenciales complicaciones del uso prolongado; Los bifosfonatos tienen efecto inhibidor de la resorción ósea y es por esto se utilizan para el tratamiento de la osteoporosis. Los trabajos demostraron incremento de la densidad mineral de cadera y raquis, así como disminución concomitante de la incidencia de fracturas. Son drogas seguras y efectivas. Podrían alterar las propiedades biomecánicas del hueso por una marcada supresión del remodelado óseo. Se describieron 9 pacientes que recibieron alendronato, solo o combinado con estrógenos o asociado a corticoides, durante 3-8 años, y que desarrollaron fracturas no vertebrales espontáneas. En ellos se demostró marcada supresión del remodelado óseo con ausencia de la doble marcación de tetraciclinas. El bifosfonato se suspendió luego de la aparición de las fracturas. Los bifosfonatos pueden permanecer en el hueso por más de 10 años. Podrían ir acumulándose con el uso prolongado, por lo que después de recibir alendronato durante 5 años, el efecto metabólico aparentemente permanece por otros 5 años más luego de discontinuarlo. La inhibición de la remodelación puede determinar aumento de la mineralización y acumulación de micro daño, por lo que a medida que el hueso aumenta la mineralización se torna más frágil.⁵

Realizaron una investigación sobre la utilización de bifosfonatos en pacientes con mieloma múltiple: recomendaciones del comité de expertos del Grupo Español de Mieloma del Programa de Tratamientos en Hematología Control del dolor. El dolor óseo asociado a la presencia de lesiones osteolíticas es un síntoma muy común en la gran mayoría de los pacientes con MM y repercute directamente en su calidad de vida. Aunque por un mecanismo no bien conocido, los BF han demostrado reducir el dolor óseo, mejorar la calidad de vida y disminuir la necesidad de consumo de analgésicos. En el control del dolor, los analgésicos deben usarse de manera conjunta con los BF y seguir la escalada terapéutica recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Otras alternativas útiles para controlar el dolor óseo en estos pacientes son la radioterapia y la vertebroplastia o la cifoplastia, especialmente en pacientes con dolor intratable secundario a compresión espinal por fracturas vertebrales múltiples. Recomendación: ZOL (i.v.), PAM (i.v.) o CLO (por vía

oral [p.o.]) son útiles en el control del dolor óseo asociado a la afectación ósea en pacientes con MM. La administración de BF debe acompañarse de tratamiento analgésico, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS.⁶

Realizaron una revisión de casos de 9 pacientes en el Hospital Italiano sobre Fractura atípica de fémur en paciente con tratamiento prolongado con bifosfonatos de una paciente con osteoporosis e hipotiroidismo, en tratamiento con corticoides y bifosfonatos, la fractura era de ambas tibias; la revisión de las radiografías previas mostró que la fractura diafisaria derecha presentaba un trazo transverso en área de cortical engrosada (fractura atípica) y que la consolidación había sido adecuada intratratamiento con bifosfonatos. Por lo que se evidencio que el beneficio del tratamiento con BF en la prevención de fracturas es mayor que el riesgo de fracturas atípicas; sin embargo, es importante evaluar el riesgo-beneficio en cada paciente al inicio y durante la duración del tratamiento. La Fractura atípica del fémur (FFA) es infrecuente, pero en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos es necesario jerarquizar la presencia de dolor en muslo o ingle y descartar esta patología teniendo en cuenta la posibilidad de compromiso bilateral. Son necesarios nuevos estudios para evaluar la verdadera incidencia y el posible papel etiopatogénico de los bifosfonatos y definir el tratamiento adecuado luego de una FFA.⁷

La sociedad Argentina de Radiología, realizo una presentación de casos de pacientes que presentaron osteonecrosis del maxilar inferior secundaria a la administración de bifosfonatos es una patología infrecuente. Se produce en los pacientes medicados con esta droga, ya sea por vía oral o endovenosa, que luego de realizarse un procedimiento odontológico presentan necrosis ósea en la mandíbula. Desde el primer reporte en el año 2003, se evidenció un crecimiento exponencial de esta patología. El objetivo es difundir y crear conciencia entre los profesionales de la salud, considerando que no existe un tratamiento efectivo para esta entidad.⁸

Realizó un manual práctico en su segunda edición sobre el tratamiento médico y la radiación en paciente con mieloma múltiple, por lo que se recomienda administrar bifosfonatos (zoledronato 4 mg o pamidronato en dosis ajustada al nivel de calcio sérico): Dosis única en caso de hipercalcemia que hay que repetir en caso necesario a las 48 h (dosis máxima de zoledrónico de 8 mg y de Pamidronato de 90 mg). Si en

los cinco días posteriores no se produce una mejora, valorar otras estrategias terapéuticas. Dosis mensual durante 18-24 meses en todo paciente de nuevo diagnóstico con lesiones óseas (evidencia IA) o profilácticamente. En casos de recaída con afectación ósea muy importante, valorar el tratamiento adicional en el momento de la recaída con vigilancia especial de la osteonecrosis mandibular. Los bifosfonatos se tienen que ajustar en caso de insuficiencia renal y suspenderse siempre dos meses antes de la cirugía maxilofacial.⁹

Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España, realizaron un estudio de 19 pacientes con diagnóstico de osteonecrosis de mandíbula OMAM, manejados desde 2005 al 2015 asociado con bifosfonatos. Las lesiones fueron tratadas según sus características clínicas y radiológicas. Su edad media fue de 75 años. La enfermedad de base era osteoporosis en 11 pacientes (58%), cáncer de próstata en 2 (11%), cáncer de mama en otro 2 (11%) y mieloma múltiple en 4 pacientes (20%). En 9 pacientes el bifosfonato utilizado era intravenoso (47%); en los 4 restantes se usó la vía oral (alendronato e ibandronato, 21%) y el denosumab se administra por vía subcutánea. En cuanto a la duración del tratamiento, antes del diagnóstico de OMAM, 4 pacientes (21%) recibieron el fármaco durante 5 años, 9 (47%) durante 2 años, otros 5 (27%) durante un año y solo uno (5%) durante 6 años. Se concluyó A lo largo de los últimos años, la incidencia de OMAM se ha mantenido o aumentado como consecuencia del uso de otros fármacos antirresortivos utilizados para la osteoporosis o para lesiones óseas malignas como en el caso del mieloma múltiple es necesaria una revisión odontológica antes de la administración de los fármacos antirresortivos para disminuir el riesgo de aparición de OMAM.¹⁰

Este estudio fue realizado por el Instituto de Oncología Hematológica de la universidad de Londres, Reino Unido. Realizaron un estudio descriptivo, aleatorizado, doble ciego, de 1111 pacientes, que evalúa los pacientes con mieloma múltiple que utilizan un esquema tradicional o de mantenimiento con talidomida, ciclofosfamida y dexametazona, u otros esquemas como Mephalan, vincristina y demás. agregando un adicional de bifosfonatos hasta obtener un mantenimiento por dos años y datos de eventos relacionados con el esqueleto (SRE) durante las últimas 2 décadas, la terapia para pacientes con mieloma (MM) ha evolucionado

rápidamente con la integración de los medicamentos como (los agentes inmunomoduladores y terapias dirigidas) Incluyendo los inhibidores de proteasomas, agentes inmunomoduladores y corticosteroides. Se utilizan habitualmente en aproximadamente el 75% de los pacientes con nuevo diagnóstico de MM y aproximadamente el 33% recibe bifosfonato. La mayoría de las guías de tratamiento clínico en MM ahora recomiendan tratamiento con bifosfonatos en todos los pacientes con MM sintomático. Independientemente de si tienen lesiones óseas evidentes, y en este el ácido zoledrónico (ZOL) se está convirtiendo en el agente preferido. Aunque no hay consenso sobre la duración óptima de terapia con bifosfonatos, la mayoría de las guías recomiendan al menos 2 años de tratamiento en pacientes con enfermedad ósea osteolítica u osteopenia.¹¹

I.2. Justificación.

Los bifosfonatos, son fármacos de gran utilidad en el tratamiento de ciertas enfermedades metabólicas óseas. Son medicamentos empleados en el tratamiento del mieloma múltiple, las metástasis óseas y la hipercalcemia maligna, así como en la prevención y tratamiento de enfermedades del sistema óseo esquelético, como la osteoporosis.¹²

Estos suelen ser seguros y con pocas complicaciones, pero algunas de ellas pueden ser graves y poner en riesgo la vida del paciente. Los bifosfonatos son análogos del pirofosfato y tienen potentes acciones inhibitoras de la resorción ósea mediada por osteoclastos.¹³

La acción de los bifosfonatos es que estos compuestos se evidencian por el descenso de los marcadores bioquímicos de resorción, el aumento de la densidad mineral ósea y la disminución del riesgo de fracturas fundamentalmente en raquis.¹³

Los bifosfonatos son drogas presentes en nuestro medio desde hace más de 20 años. Como todas las drogas, presentan efectos adversos. Algunos de ellos están relacionados con sus acciones a nivel del hueso y otros con los órganos de eliminación o con compromiso de otros sistemas.¹³

Por lo que al realizar el uso correcto de los bifosfonatos tomando en cuenta la patología, la vía de administración, el tiempo, comorbilidades, edad y sexo, podemos

disminuir la incidencia de los efectos adversos, así como evitar la complicación de las patologías antes mencionada en la cual se pueden utilizar. Lo que nos lleva al interés de determinar los efectos adversos de los bifosfonatos en la población de los pacientes ya diagnosticados, con mieloma múltiple en el Hospital Salvador B. Gautier en el periodo ya mencionado.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

A pesar de los diversos beneficios que la terapia con bifosfonatos puede ofrecer a los pacientes, existen efectos adversos que varían según la vía de administración y la duración del tratamiento.¹³ Datos epidemiológicos muestran el incremento significativo del consumo de bifosfonatos; en el mieloma múltiple refiere, que este consumo, tendría un aumento importante de casos clínicos de daño óseo inducidos por bifosfonatos en los próximos años; por esta razón, este cuadro clínico es de importante repercusión para nuestros pacientes con Mieloma múltiple.¹³

Hasta febrero de 2018, (La Agencia Europea del Medicamento (EMA), ha tenido conocimiento de 115 casos notificados o publicados de fracturas atípicas en pacientes tratados con alendronato durante 18 meses a 10 años. En 84 casos la fractura era de diáfisis proximal y subtrocanteriana, se produjo de manera espontánea o tras un traumatismo mínimo, e iba precedida de dolor unas semanas o meses antes.

La supervivencia relativa ajustada por edad a los 5 años del diagnóstico para este tipo de cáncer en nuestro país es de un 41% en varones y de un 31% en mujeres. El pronóstico es mejor si la edad al diagnóstico es menor de 45 años, donde se consigue una supervivencia relativa a los 5 años del 65%⁽²⁾.

El dolor óseo es el tipo de dolor oncológico más frecuente y constituye un síntoma que afecta considerablemente a la calidad de vida del paciente³, que generalmente se localiza en costillas y zona lumbar. Es una experiencia sensorial y emocional desagradable, relacionada con daño tisular actual o potencial. Conforme avanza el cáncer, se debilita el sistema óseo, por lo que aumenta el riesgo de fracturas. Cuando los huesos liberan calcio al torrente sanguíneo en cantidades excesivas se produce hipercalcemia que puede ocurrir con metástasis en los huesos debido a la pérdida excesiva ósea (para detectar las lesiones a nivel óseo se usan radiografías, PET y RMN).

La hipercalcemia es la causa más frecuente de insuficiencia renal, pero también contribuye al depósito de sustancia amiloide en los glomérulos, la hiperuricemia, las infecciones repetidas, etc. La hipercalcemia se define como la existencia de cifras elevadas de calcio en sangre, superiores a los valores de referencia, casi siempre >

10,5 mg/dl. Se considera hipercalcemia de origen tumoral cuando la concentración de calcio corregido respecto a la albúmina es > 12 mg/dl.

Algunos datos sugieren que seguir tomando el alendronato después de una fractura implica un riesgo de retraso o ausencia en su consolidación. En algunos pacientes el tratamiento prolongado con bifosfonatos puede causar supresión excesiva del recambio óseo y dar lugar a un hueso frágil y quebradizo, a pesar del aumento de la densidad mineral ósea (DMO). Por esto, algunos autores recomiendan detener el tratamiento con bifosfonatos después de 5 años y en los casos de mieloma múltiple después de 2 años. (2018, La Agencia Europea del Medicamento (EMA)).¹⁴

Aunque no se sabe si todos los bifosfonatos comparten el mismo riesgo. En principio los bifosfonatos no se deberían considerar en pacientes que se recuperan de una fractura reciente, porque pueden interferir en la resolución de la fractura. Además, en los pacientes que han presentado una fractura de la diáfisis femoral, sería recomendable hacer una radiografía del fémur contralateral para identificar si hay engrosamiento cortical como signo precoz del riesgo de fractura.¹⁴

Es por lo expuesto que nos hacemos la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los efectos adversos óseos del uso de Bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo Julio 2018-Julio 2019?

III. OBJETIVOS.

III.1. General.

1. Determinar efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019.

III.2. Específicos.

1. Identificar los factores sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple manejados con bifosfonatos.
2. Evaluar el tiempo de uso del bifosfonato en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple.
3. Conocer el tipo de bifosfonato utilizado en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple manejados con bifosfonatos.
4. Determinar los factores asociados a aumento de los efectos adversos del bifosfonato.
5. Valorar los tipos de efectos adversos óseos de los bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple.
6. Identificar la hipercalcemia secundaria de los bifosfonatos en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple.

IV. MARCO TEÓRICO.

IV.1. Definición de bifosfonatos

Los Bifosfonatos son compuestos sintéticos análogos a la molécula de pirofosfato. La presencia de un doble grupo fosfórico le confiere resistencia a la hidrólisis enzimática de la pirofosfatasa, permitiéndole una rápida y eficiente unión a la superficie mineral ósea para así inhibir la actividad osteoclástica, disminuir la resorción y formación de hueso; a la vez incrementar la apoptosis osteoclástica y evitarla para los osteoblastos y osteocitos.¹⁵

Estos fármacos son utilizados en la prevención y tratamiento de patologías óseas de tipo resortivas, especialmente la osteoporosis, osteopenia y enfermedades neoplásicas como el mieloma múltiple.¹⁵

Los bifosfonatos son inhibidores potentes de la resorción ósea al disminuir la acción de los osteoclastos, que son células que degradan el hueso. Asimismo, los bifosfonatos inhiben el aumento de la actividad osteoclástica y la liberación de calcio esquelético hacia el torrente sanguíneo que inducen varios factores estimulantes liberados por los tumores.¹⁶

IV.1.2. Clasificación de los bifosfonatos

Los bifosfonatos pueden clasificarse según su estructura química y vía de administración:

IV.1.2.1 Según su Estructura química

Si la cadena lateral está unido a nitrógeno (aminobifosfonatos) o no (bifosfonatos no nitrogenados). Los nitrogenados son los más poderosos y los que inhiben la invasión tumoral y angiogénesis.¹⁷

IV.1.2.2. Según su Vía de Administración

Bifosfonatos orales y/o intravenosos.

IV.1.2.2.1. Los bifosfonatos orales

Son más comúnmente utilizados en osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad de Gaucher, osteopenia y osteogénesis imperfecta.¹⁸

IV.1.2.2.2 Los bifosfonatos intravenosos

Suelen usarse en cáncer (pulmón, mama, cabeza, cuello, próstata, mieloma múltiple), hipercalcemia maligna y metástasis óseas.¹⁹

Se utilizaron en primer lugar los bifosfonatos no nitrogenados, actualmente se utilizan en la práctica clínica los bifosfonatos nitrogenados, siendo los de última generación y presentan mayor potencia. Dentro de estos se encuentran el Alendronato Ibandronato, Pamidronato, Zoledronato.¹⁹

IV.1.2.3 Según su la síntesis y sus propiedades

También se clasifican según el procedimiento de síntesis y sus propiedades en bifosfonatos de primera, segunda y tercera generación. La primera generación con incluye Bifosfonatos, etidronato, clodronato, la segunda generación incluye tiludronato, pamidronato, alendronato y la tercera generación Risedronato, Ibandronato, zolendronato.²⁰

IV.1.3. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de estas sustancias es en primera instancia adherirse reversible o irreversiblemente a la hidroxapatita presente en todos los tejidos duros del organismo.²⁰

Uno de sus mecanismos de acción, es actuar sobre el osteoclasto maduro. Una vez que es depositado en la matriz es fagocitado por el mismo, produciendo un incremento de la muerte celular y en consecuencia un descenso en la reabsorción ósea, alterando la tasa de remodelado óseo.²⁰

Se incorporan al esqueleto óseo sin ser degradados metabólicamente y se liberan cuando el hueso en el que están depositados es reabsorbido, lo que hace que tengan una vida media larga (se estima que la vida media del alendronato es de diez años o más). Los maxilares son más susceptibles, debido a que la tasa de recambio del hueso alveolar es 10 veces mayor que en los huesos largos. Además, en la mandíbula, la tasa de recambio en el proceso alveolar es 2 veces mayor que en la zona del conducto mandibular y 3 a 5 veces mayor que en la basal.²⁰

Capote y Cols (2011), reportan las siguientes propiedades biológicas y los mecanismos de acción de los bifosfonatos:

1. Inhibición de la reabsorción ósea osteoclástica.
2. Inducción de los osteoblastos a secretar un inhibidor de la secreción ósea mediada por osteoclastos.
3. Inducción de apoptosis en los osteoclastos (“muerte celular programada”).
4. Prevención de la apoptosis de osteocitos y células de la línea osteoblástica, evitando la liberación del contenido celular y sus efectos.
5. Efecto antiangiogénico que reduce el factor de crecimiento endotelial (EGF), lo que puede ser insuficiente en situaciones de curación y/o infección.²⁰

Además, los bifosfonatos presentan propiedades antitumorales: inhibición de la proliferación e invasión de las células tumorales, inhibición de la adhesión de las células tumorales al tejido óseo, inducción de apoptosis en varias líneas celulares malignas e inhibición de la actividad proteolítica de las metaloproteinasas de la matriz. Asociada a éstos, se describe la alteración de los macrófagos y de la cicatrización de la mucosa oral por afectación de los fibroblastos y los queratinocitos.²¹

Los bifosfonatos inhiben la actividad osteoclástica dando lugar a una disminución de la reabsorción y la remodelación del hueso. Ambos maxilares son los huesos del organismo más expuestos a las agresiones externas, teniendo la mandíbula una diferente configuración arquitectónica. La combinación de estas acciones y la infección del hueso maxilar, una vez expuesto al medio externo, por las bacterias de la cavidad bucal, destacándose el actinomicetes, pueden dar como resultado la osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos.²¹

IV.1.4. Farmacología

Los BFs pueden administrarse por vía oral o intravenosa. La biodisponibilidad oral es muy baja (0,7-2,5%), siendo ligeramente mayor en el caso de los BFs no nitrogenados. La absorción es aún menor en presencia de alimentos y calcio, pero mejora cuando el pH gástrico es elevado.²¹

En el organismo, un 50% de la dosis es eliminada inalterada en riñón vía filtración glomerular y el 50% se deposita en el hueso. Fijados en el hueso, los BFs sólo son liberados durante la subsiguiente resorción ósea, lo que explica su lenta eliminación del organismo.²¹ Esto permite una administración intermitente, ya que se mantienen en el hueso a concentraciones activas durante largos periodos de tiempo. En general, los BFs tienen un perfil de seguridad aceptable.²¹

Los principales efectos adversos asociados a los BFs orales son molestias gastrointestinales. En la actualidad, los BFs son utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, en la enfermedad ósea de Paget, en las metástasis óseas y en la hipercalcemia inducida por tumores y Mieloma múltiple.²¹

IV.1.5. Efectos adversos de los Bifosfonatos

Se define como efecto no deseado o inesperado a cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento.²¹

IV.1.5.1. Efectos adversos extraóseos

Estos pueden ser gastroesofágicos, oculares, renales, hipocalcemia, respuesta fase aguda, fibrilación auricular, gestación y lactancia y miscelánea.²²

IV.1.5.2. Efectos adversos óseos

Estos suelen ser dolor Musculo-esquelético, supresión del remodelado, fracturas atípicas, osteonecrosis de los maxilares.²²

IV.1.5.1.2. Efectos adversos gastroesofágicos

Poco después de la introducción de los BF orales en el tratamiento de la osteoporosis, se observaron efectos adversos asociados a la irritación de la mucosa gastroesofágica, tales como náuseas, vómitos y dispepsia. Además de esofagitis y erosiones esofágicas lo que indujo a la generalización de medidas preventivas para reducir el riesgo de estas complicaciones (tomar el fármaco con un vaso de 180-240ml de agua en posición erguida evitando acostarse hasta que hayan transcurrido

30min y se haya ingerido el desayuno), con lo que su incidencia disminuyó drásticamente.²²

La presencia de antecedentes de hemorragia digestiva alta reciente, historia documentada de úlcera péptica activa o esófago de Barret constituye una contraindicación para el uso de BF por vía oral. Además, las enfermedades de la motilidad esofágica (estenosis, acalasia y esclerodermia), varices gástricas o esofágicas o enfermedad por reflujo gastroesofágico deberán considerarse contraindicaciones relativas y valorarse otras alternativas terapéuticas. Por último, si un paciente desarrolla dispepsia relacionada con el BF, se aconseja la vía intravenosa o el cambio de molécula, ya que no es aconsejable la utilización de inhibidores de la bomba de protones de forma prolongada porque incrementan el riesgo de fracturas.²²

IV.1.5.1.3. Efectos adversos Oculares

La conjuntivitis es el efecto adverso ocular más frecuente, aunque su incidencia real es muy baja. En general, responde rápidamente a tratamiento tópico, incluso si mantenemos el fármaco, aunque es más prudente suspenderlo, al menos de forma temporal. Es probable que algunos casos de conjuntivitis inespecífica tengan relación indirecta con los BF que contienen la mayor parte de los jabones, tras su contacto al realizar el aseo personal. En cualquier caso, la conjuntivitis es de intensidad leve y generalmente autolimitada, incluso sin tratamiento.²³

Otra complicación, menos frecuente pero potencialmente más grave, es la uveítis. Su incidencia es muy baja, entre 2 y 5 casos cada 10.000 pacientes tratados. En general, su localización es anterior, aunque hay descrito algún caso aislado de uveítis posterior. Su aparición es muy variable, con una mediana de días tras el inicio del fármaco de 70 días (entre 1 y 146) y su incidencia es mayor en pacientes tratados con ABF intravenosos. De patogenia desconocida, se ha relacionado con la respuesta de fase aguda provocada por liberación de IL-6 por los linfocitos T y activados. También se ha observado un aumento en la predisposición a sufrir uveítis en pacientes con enfermedades asociadas, como las espondiloartropatías, el síndrome de Behçet, la granulomatosis de Wegener o la sarcoidosis y/o que sigan

tratamiento con determinados fármacos, en los que el BP actuaría de factor precipitante.²³

Otros efectos relacionados con los BF: edema periorbital, desprendimiento de retina, miastenia ocular transitoria, neuritis óptica. En algunas ocasiones, la asociación no está bien demostrada y podría ser un problema intercurrente y sin relación con el fármaco. En cualquier caso, el clínico debe actuar con precaución ante cualquier problema ocular que se produzca durante el tratamiento con BF.²³

IV.1.5.1.4 Toxicidad renal

La toxicidad renal es infrecuente en pacientes con osteoporosis tratados con BF orales y los casos publicados son anecdóticos. Sin embargo, no podemos asegurar lo mismo cuando se utilizan en pacientes con insuficiencia renal, ya que en los ensayos clínicos realizados este proceso era uno de los motivos de exclusión. La FDA recomienda utilizarlos con precaución en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30ml/min y no disponemos de directrices de uso de BF en pacientes con enfermedad renal crónica preexistente.²³

La mayoría de los casos de toxicidad renal publicados se observaron con el uso de BF intravenosos. Los patrones más comúnmente descritos fueron la necrosis tubular aguda y la glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Su incidencia real no se conoce, aunque existen varios factores que incrementan el riesgo de toxicidad: nefropatía crónica preexistente, diabetes mellitus, hipertensión arterial, mieloma múltiple, hipercalcemia, quimioterapia y tratamiento previo con un BF.²³ En presencia de alguno de estos procesos, el BF intravenoso deberá usarse con precaución, e incluso debería estar contraindicado en determinados casos. Además, hay que tener en cuenta otros factores potenciadores de riesgo renal, como la dosis total acumulada, la velocidad de infusión y el intervalo entre dosis.²⁴

Teniendo en cuenta que los BF se utilizan con frecuencia en personas de edad avanzada, en los que la incidencia de compromiso grave de la función renal es relativamente frecuente es aconsejable realizar controles de función renal antes y durante el tratamiento con BF orales. Además, se deberán extremar las precauciones en pacientes sometidos a tratamiento por vía intravenosa.²⁴

IV.1.5.1.5. Hipocalcemia

Los ABF son potentes inhibidores de la resorción ósea y como consecuencia de ello, pueden provocar un descenso de los niveles circulantes de calcio, sobre todo si se alcanzan concentraciones altas de manera brusca, como ocurre con su administración intravenosa.²⁵

La incidencia de hipocalcemia sintomática es frecuente en los pacientes tratados con zoledronato intravenoso, sobre todo en dosis e indicaciones oncológicas, incluso si se realiza una adecuada administración profiláctica de calcio y vitamina D. Este efecto adverso es más frecuente en pacientes con factores de riesgo, como hipoparatiroidismo previo, deficiencia de vitamina D e insuficiencia renal. En estos pacientes se deberán extremar las precauciones y los controles postinfusión.²⁵

En pacientes que siguen tratamiento con BF orales, la hipocalcemia es rara y se puede observar semanas después del inicio de la terapia. Dado que, como mecanismo compensador, se produce un aumento de la secreción de PTH, que podría disminuir los efectos del BF sobre el hueso, se debe asegurar un adecuado consumo de calcio y normalizar los niveles o corregir el déficit de vitamina D, en todos los pacientes antes y durante el tratamiento.²⁵

IV.1.5.1.6. Respuesta de fase aguda

La respuesta de fase aguda (RFA), una reacción conocida desde hace más de 20 años, se produce en algunos pacientes que inician tratamiento con ABF. Clínicamente se caracteriza por un cuadro agudo transitorio de fiebre y mialgias, que dura entre 1 y 3 días (ocasionalmente hasta 7-14 días), responde al paracetamol, pasa sin secuelas.²⁵ Es relativamente frecuente tras la primera infusión de los preparados intravenosos (incidencia variable, estimada entre el 10 y el 30%), disminuyendo drásticamente su producción en las infusiones sucesivas. De manera excepcional, también se ha descrito con ABF orales en dosis semanales o mensuales, pero nunca se produce en pacientes tratados con BF no aminados (etidronato, clodronato y tiludronato).²⁵

El mecanismo de la RFA ha sido parcialmente aclarado y parece relacionado con la liberación de factor de necrosis tumoral alfa e IL-6. Sin embargo, aún no se conoce

el tipo de células efectoras que liberan estas citocinas y el proceso basal que provoca esta respuesta.²⁵ Es conocido que las células T $\gamma\delta$ participan de manera primordial en la inmunidad innata, desempeñando un papel destacado en la activación de células dendríticas y en su capacidad para la presentación de antígenos. También pueden ser activadas por antígenos no peptídicos, entre ellos, por fosfoantígenos naturales o extraños y también por el acúmulo de metabolitos intermedios de la vía del mevalonato⁴⁹, sobre todo isopentenil pirofosfato (IPP).²⁵

IV.1.5.1.7. Fibrilación auricular

La primera observación de este sorprendente efecto adverso se produjo al analizar los resultados del ensayo clínico principal de zoledronato, en administración por vía intravenosa anual para el tratamiento de la osteoporosis estudio HORIZON.²⁵ Los pacientes que recibían el fármaco activo mostraban una incidencia de fibrilación auricular (FA) definida como «grave» (episodio que provocara ingreso hospitalario o morbilidad significativa) superior a los del grupo placebo (riesgo absoluto: 1,3% frente al 0,5%; $p < 0,001$), aunque la incidencia global no fue diferente entre ambos grupos. Al observarse este hallazgo, se pusieron en marcha varios estudios para tratar de aclarar su importancia. Se realizó un análisis retrospectivo del ensayo clínico principal de alendronato y se observó un incremento estadísticamente no significativo de la incidencia de FA «grave» en el grupo tratado con alendronato.²⁵

En el momento actual y en espera de datos más completos, la FDA se ha pronunciado y ha considerado que el riesgo de FA con BF es muy bajo, si es que existe, los beneficios del tratamiento superarían claramente a los riesgos. Dado que la incidencia global de episodios no difiere de la ocurrida en el grupo placebo y que solamente se han observado diferencias en la aparición de episodios graves, se sospecha que los BF no desencadenan FA, sino que podrían agravar una alteración preexistente.²⁵ Por ello, se aconseja extremar la vigilancia en pacientes de riesgo y realizar un control del pulso radial antes de prescribir el BF y durante el seguimiento clínico, y si es irregular, realizar un ECG; no es preciso modificar el resto de los patrones de práctica clínica actuales.²⁵

IV.1.5.2.1 Dolor músculo-esquelético

No fue hasta que la FDA publicó una alerta en la que informaba de la posibilidad de aparición de dolor óseo, articular y/o muscular, ocasionalmente incapacitante, en pacientes tratados con BF. El comienzo del cuadro ocurre de forma muy variable, desde los primeros días del tratamiento hasta meses o incluso años después. La retirada del fármaco suele ser suficiente para control del dolor, aunque en algunos pacientes la recuperación es lenta y raramente incompleta. No debe confundirse con la respuesta de fase aguda en la que, además de artromialgias, se producen otros síntomas seudogripales, como escalofríos y febrícula, que desaparecen por completo en dos o tres días, a pesar del mantenimiento del fármaco.

El dolor músculo-esquelético ha sido descrito con alendronato y risedronato, con una incidencia muy baja, pero desconocida hasta el momento. Es más frecuente con las dosis semanales y mucho más raro con las diarias, lo que sugiere que el tratamiento con dosis bajas diarias inicialmente podría «sensibilizar» al paciente y evitar la aparición de dolor.²⁷ No obstante, un reciente estudio realizado por investigadores de la Mayo Clinic, en el que se incluyó una numerosa cohorte de pacientes, no mostró un incremento significativo de dolor músculo-esquelético relacionado con BF, cuando se tenían en cuenta los numerosos factores de confusión que pueden influir en la aparición de un síntoma tan prevalente en la población diana de estos fármacos.²⁷

A pesar de que los datos referidos son confusos, se debe tener precaución ante la aparición de dolor en pacientes tratados con BF. Son múltiples los factores patogénicos que pueden intervenir y que deben ser controlados. Por ejemplo, se han descrito varios casos de sinovitis asociada al uso de BF y un caso de poliartritis, confirmadas con la reexposición al fármaco.²⁷ Además, con frecuencia los pacientes con déficit de vitamina D que son sometidos a tratamiento con BF pueden sufrir una osteomalacia concomitante que cursa con dolor y que puede empeorar si no se trata con dosis suficientes de vitamina D.²⁸ Por último, la aparición de dolor agudo en muslos podría ser el síntoma inicial de una fractura de estrés de fémur que puede evolucionar a una fractura diafisaria si no se toman medidas adecuadas.²⁸ Por tanto, la aparición de dolor músculo-esquelético de reciente comienzo en pacientes

tratados con BF es un hecho infrecuente pero relevante, que debe ser tenido en cuenta para tomar las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias.²⁸

IV.1.5.2.1. Fracturas atípicas de la diáfisis femoral

Se han realizado varios artículos donde se observó una marcada supresión de la formación ósea en las superficies trabeculares, con un número de osteoblastos muy reducido y una síntesis de la matriz marcadamente reducida, alteración evidenciada por la práctica desaparición de las líneas de doble marcaje con tetraciclinas en todos los pacientes.²⁸ Las superficies osteoclásticas y las superficies de erosión también estaban muy por debajo de la normalidad. En las superficies endocorticales e intracorticales se observaban hallazgos similares. Este patrón histológico de «recambio óseo severamente suprimido» era similar al observado en la osteopatía adinámica que se produce en algunos pacientes sometidos a hemodiálisis de forma prolongada.²⁸

Desde entonces, se han descrito varios casos aislados y series de casos procedentes de estudios retrospectivos, que se caracterizaban por la presencia frecuente de dolor en el muslo previo a la fractura, lo que sugería que podrían ser precedidas por fisuras de estrés cuya capacidad de curación estaba disminuida por el bajo recambio. Además, se identificó un patrón radiográfico propio que se caracterizaba por corticales hipertróficas, que se observaban también en el fémur contralateral en algunos casos. La línea de fractura era transversal u oblicua), frente a las fracturas diafisarias oligotraumáticas que ocurren en las personas de edad avanzada, que suelen ser espirales y conminutas. No obstante, la incidencia de esta posible complicación del tratamiento con BF es muy baja, estimándose en 7,8 por 100.000 personas-año para los pacientes mayores de 60 años.²⁹

Se pudo concluir que las fracturas diafisarias de fémur relacionadas con los BF son muy raras y que no afectan a la relación beneficio-riesgo conocida de estos fármacos cuando se utilizan en pacientes con osteoporosis establecida. No obstante, los clínicos deben prestar atención a la aparición de dolor en muslos durante el tratamiento prolongado, y realizar radiografías para descartar fracturas de estrés.²⁹ Aunque son necesarios más estudios que definitivamente aclaren el problema,

también consideramos prudente suspender el tratamiento si se produce una fractura femoral atípica y valorar la prescripción de otros fármacos, como las terapias anabólicas.³⁰

IV.1.5.2.2. Osteonecrosis de los maxilares

Desde que, en 2002, la FDA recibió las primeras notificaciones de osteonecrosis maxilar (OM) en pacientes con cáncer tratados con ABF, el número de artículos publicados en revistas médicas y también en periódicos de contenido general ha aumentado exponencialmente y su impacto social ha trascendido el entorno especializado, dificultando la toma de decisiones basadas en la realidad de las pruebas científicas.³⁰

En 2007, un grupo de trabajo creado por la American Society for Bone and Mineral Research definió la OM como la «presencia de hueso expuesto en la región máxilofacial que no cura tras 8 semanas desde la identificación por un profesional de la salud, en un paciente que sigue tratamiento o ha estado expuesto a los BP y no ha recibido radioterapia de la región» y señaló que la incidencia de este efecto adverso es rara en pacientes con osteoporosis y enfermedad de Paget, oscilando entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes-año de tratamiento.³⁰

Aunque la existencia de una definición contribuyó a centrar el problema, la inclusión del BF como hecho obligatorio es un error desde el punto de vista epidemiológico, ya que se incluye el factor de riesgo (es decir, el BF) como requisito para el desenlace. Este problema ha provocado que no se conozca la incidencia en sujetos no expuestos, un dato imprescindible para conocer realmente el impacto de la exposición al fármaco. En pacientes con cáncer tratados con altas dosis de BF intravenosos, el riesgo es mucho más evidente.³⁰

IV.1.5.2.2.1 Incidencia de la osteonecrosis maxilar asociada a bisfosfonatos.

La OM se localiza con más frecuencia en la mandíbula (65% de los casos) y en dos tercios de los pacientes se constata el antecedente de extracción dental, implante o cualquier otro tipo de cirugía oral, siendo el resto de los casos de aparición espontánea.³⁰ El comienzo de la sintomatología suele ser insidioso, con

escaso o nulo dolor, aunque con el paso del tiempo suele producirse dolor en la zona e incluso manifestaciones generales, como fiebre y síndrome general, de difícil control. No se conocen con exactitud los factores de riesgo para desarrollar OM, pero en las series publicadas se observa una mayor incidencia en pacientes con antecedentes de enfermedad periodontal o mala higiene oral, ausencia de piezas dentales y traumatismo local de repetición por prótesis mal situadas.³⁰

Además, la presencia de una neoplasia avanzada y de tratamientos oncológicos, incluidos los corticoides, constituyen sin duda factores que se deben tener en cuenta en la evaluación del riesgo de OM y en el establecimiento de medidas preventivas adecuadas. En cuanto al fármaco asociado, algunas características, como la potencia antirresortiva (zoledronato es el más potente y con el que más casos se han descrito) y la larga duración del tratamiento, se asocian con un incremento del riesgo.³⁰

El diagnóstico se realiza por inspección visual, observándose lesiones que pueden ser líticas, escleróticas o mixtas y pueden extenderse a tejidos blandos adyacentes, con sobreinfección asociada frecuente. La radiografía simple aporta, en general, poca información, y es necesario realizar otros estudios, como la resonancia magnética y la gammagrafía, para confirmar la existencia de OM y evaluar su extensión y características. Es imprescindible descartar otros procesos que pueden provocar una clínica similar, con la radionecrosis ósea en pacientes que han sido sometidos a radioterapia de cabeza y cuello y las metástasis maxilares.³¹

La patogenia de la OM es desconocida. Una de las teorías implicadas, derivada de la capacidad antirresortiva de los BF, sugiere que una supresión excesiva del remodelado provocaría microfracturas, apoptosis osteocitaria y necrosis de la matriz.³⁰

Los huesos alveolares son lugares donde, al menos en teoría, se depositarían grandes cantidades de BF, sobre todo si se utilizan dosis elevadas y/o durante largos periodos. Otros mecanismos que se han postulado serían los efectos de los BF sobre los queratinocitos y sobre la angiogénesis.³¹ En un modelo murino⁹⁰, desarrollado recientemente, que simula con bastante aproximación el cuadro clínico e histopatológico que se produce en humanos con mieloma tratados con altas dosis de

BF intravenosos, se ha observado que la acción sinérgica antirresortiva, con formación de osteoclastos gigantes multinucleados, y antiangiogénica de estos fármacos podría ser la responsable de la aparición de las lesiones, un proceso que se ve favorecido por la terapia combinada con fármacos inmunosupresores y citostáticos.³¹

En la actualidad, un gran número de sociedades científicas y agencias reguladoras han elaborado sus propias recomendaciones, que en general, coinciden en sus aspectos básicos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda en su nota informativa 2009/10, unas medidas preventivas dentales que se estratifican en función del riesgo del paciente y que se resumen a continuación:³²

1. Es importante que la decisión de iniciar tratamiento con BF se realice una vez evaluados los beneficios (prevención de fracturas por fragilidad ósea) y riesgos para el paciente individual, teniendo en cuenta que normalmente el tratamiento debe mantenerse a largo plazo, situación que puede ser un factor de riesgo para la OM.³²
2. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas actuales publicadas por los respectivos servicios de salud de las CC. AA. y las sociedades científicas.³²
3. Una vez decidida la necesidad de tratamiento con BF, se deberán llevar a cabo las medidas preventivas dentales correspondientes.³²
4. Se debe realizar una valoración inicial del estado de salud buco-dental del paciente y revisiones odontológicas con regularidad. Además, deberá acudir a consulta odontológica tan pronto como presente síntomas tales como dolor o inflamación orales.³²
5. Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).³²
6. Si son necesarias extracciones o procedimientos invasivos, se recomienda que el odontólogo refiera al enfermo a centros con experiencia en este tipo de pacientes.³²
7. Los pacientes que desarrollen una OM deberán recibir el tratamiento apropiado por profesionales con experiencia en esta patología.³²

8. Para la aplicación efectiva de estas recomendaciones, es fundamental el desarrollo de Guías y Protocolos locales, compartidos por los diferentes medios y niveles asistenciales implicados en el seguimiento del paciente.³²

Estas recomendaciones son útiles y basadas en el sentido común. El primero de ellos es si se debe suspender el tratamiento con BF. Aunque no existen pruebas científicas que indiquen que la retirada del fármaco mejore la evolución del proceso, es prudente optar por la opción potencialmente más segura que será la retirada del fármaco y la valoración de la posible indicación de otro tratamiento, que en el caso de la osteoporosis no neoplásica, podría ser un anabólico como PTH o de acción mixta, como el ranelato de estroncio, fármacos con un mecanismo de acción diferentes de los BF y con los que no se han comunicado casos de OM hasta la actualidad.³³

No disponemos de pruebas científicas que avalen tal En pacientes sin OM que van a realizar un procedimiento dental invasivo, como exodoncia o implante, la decisión está menos clara. Algunos autores recomiendan suspender el fármaco durante varios meses antes y reanudarlo varios meses después de la cicatrización de la herida quirúrgica. De esta forma, se recuperaría parcialmente el remodelado y se reduciría el riesgo de OM.³³

Sin embargo la decisión y el mecanismo protector invocado no es sostenible pues los BF permanecen durante largos periodos en el tejido óseo, manteniendo su capacidad antirresortiva. La decisión de suspender temporalmente el BF, en opinión de los autores de esta revisión, pertenecerá al médico, quien valorará el riesgo de fractura o de progresión de la enfermedad neoplásica, y las consecuencias de la retirada.³³

IV.1.5.2.3 Miscelánea

Se han publicado reacciones cutáneas leves, como exantema o prurito, que ocurren con una frecuencia similar a la observada con los antibióticos y ceden sin secuelas con la retirada del fármaco. Sin embargo, son muy raros los casos de procesos graves como el síndrome de Stevens-Johnson. Asimismo, se han publicado casos aislados de hepatotoxicidad leve, que cede al suspender el fármaco y que se

caracterizan por un ligero incremento de transaminasas al inicio del tratamiento y, en grandes bases de datos, se ha recogido una variada serie de efectos adversos que se producen de manera anecdótica, como astenia, cefalea, vértigo y disgeusia, cuya atribución a los BF es probablemente muy dudosos.³³

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición	Indicador	Escala
Mieloma múltiple	Es una neoplasia caracterizada por una proliferación clonal de células plasmáticas, que causa destrucción ósea y proteína monoclonal.	Sí No	Nominal
Característica sociodemográficas	Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio. Sexo: Características fenotípicas y genotípicas que definen a un individuo	Años cumplidos Femenino Masculino	Numéricas Nominal
Tiempo de uso del bifosfonato	Periodo determinado para evaluar la capacidad de incrementar la densidad mineral ósea.	(60 mg el día 0, y 30 mg/mes desde el mes uno al sexto), el ibandronato i.v. (1 mg el día 0 y 2 mg los meses 3, 6 y 9), o el risedronato oral (35 mg/semana)	Numérica
Tipo de bifosfonato	Hace referencia a una clasificación, discriminación o diferenciación de diversos aspectos que forman parte de un todo.	1- Alendronato 2- Ibandronato 3- Zoledronato 4- Pamidronato 5- Risedronato	Nominal
Factores asociados a aumento de los efectos adversos	Son elementos que actúan como condicionante para la obtención de un resultado unido a la capacidad de alguna sustancia química de producir efectos perjudiciales	Características físico-químicas del compuesto. Características físicas de su presentación. Naturaleza liposoluble o hidrosoluble.	Nominal

		<p>Solubilidad en fluidos biológicos.</p> <p>Vía de penetración.</p> <p>Duración de la exposición.</p>	
<p>Efectos adversos Óseos</p>	<p>Se define como cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento...</p>	<p>Osteonecrosis de mandíbula</p> <p>Fractura de fémur</p> <p>Desmielinización ósea</p> <p>Dolor musculoesquelético</p>	<p>Nominal</p>

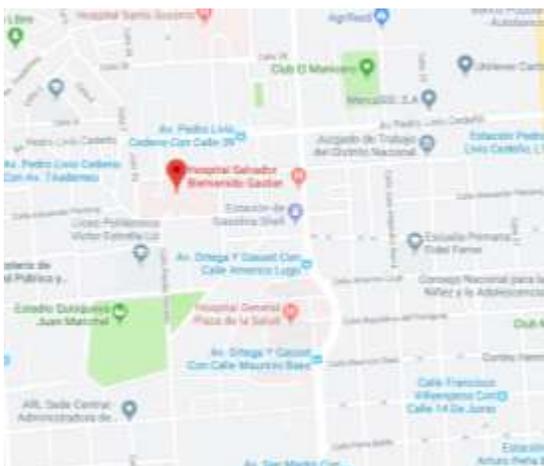
VI. DISEÑO METODOLÓGICO

VI.1. Tipo de estudio.

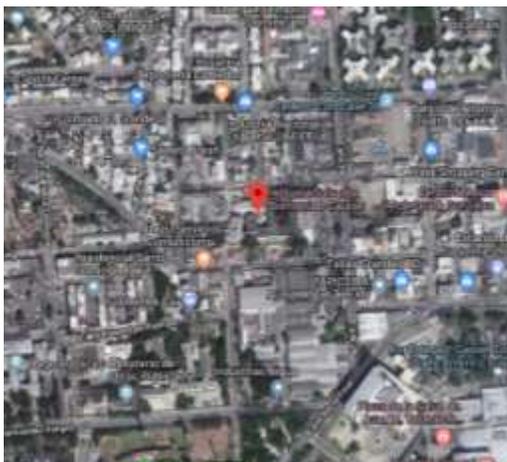
Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, para determinar los efectos adversos del uso de los bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple hospital Salvador Bienvenido Gautier en el periodo Julio 2018-Julio 2019. (Ver anexo IV.2.1. Cronograma).

VI.2. Demarcación geográfica.

El estudio se realizó en el Hospital “Salvador Bienvenido Gautier “ institución perteneciente al área IV del Sistema Nacional de Salud Metropolitano; ubicado en el Ensanche La Fe del Distrito Nacional, con los siguientes límites geográficos: al Norte calle Genard Pérez, al Sur calle Alexander Fleming, al Este calle 39, y al Oeste Juan 23. (Ver (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

VI.3. Universo.

El universo estuvo constituido por los pacientes que acudieron al hospital Salvador Bienvenido Gautier en el periodo Julio 2018-Julio 2019.

VI.4. Muestra.

La muestra estuvo constituida por 25 pacientes que acudieron al servicio de Hematología, del Hospital Salvador B. Gautier con Diagnóstico de Mieloma Múltiple y en uso de Bifosfonatos en el período Julio 2018-Julio 2019.

VI.5. Criterios de inclusión.

1. Pacientes mayores de 30^a
2. Pacientes con diagnósticos de mieloma múltiple en el departamento de Hematología
3. Pacientes en quimioterapia o mantenimiento
4. Paciente con uso de bifosfonatos

VI.6. Criterios de exclusión.

1. Paciente que no utilizaron bifosfonatos
2. Pacientes menores de 30^a
3. Paciente que se trasladaron a otro centro de salud
4. Paciente que no completen el tiempo de uso del bifosfonato

VI.7. Instrumento de recolección de los datos.

Para la recolección de los datos se utilizó un formulario elaborado por la sustentante, la cual contiene 7 preguntas, 4 cerradas y 3 abiertas, donde se rescribe datos sociodemográficos: edad, sexo y datos de tipo de mieloma múltiple, tiempo de diagnóstico uso de bifosfonatos, evaluación de efectos adversos de mismo. (Ver anexo IV.2.2. Instrumento de recolección de datos).

VI.8. Procedimiento.

El formulario fue llenado a partir de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple con uso de bifosfonatos y se visualizan los datos clínico y analíticos de los mismos, los datos recolectados en los formularios serán llenados por la sustentante durante el período de la investigación bajo la supervisión de un asesor.

VI.9. Tabulación.

La información será sometida a revisión para su procesamientos y tabulaciones para lo que se utilizara el programa IBM SPSS Statistics 21

VI.10. Análisis.

Se analizarán por medio de frecuencias simples.

VI.11. Aspectos éticos.

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, en el departamento de Hematología, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

Los mismos serán manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los datos serán obtenidos de los expedientes durante etapa de recolección y serán abordados de manera escrita con el fin de obtener la información necesaria para la realización de dicha investigación. Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS

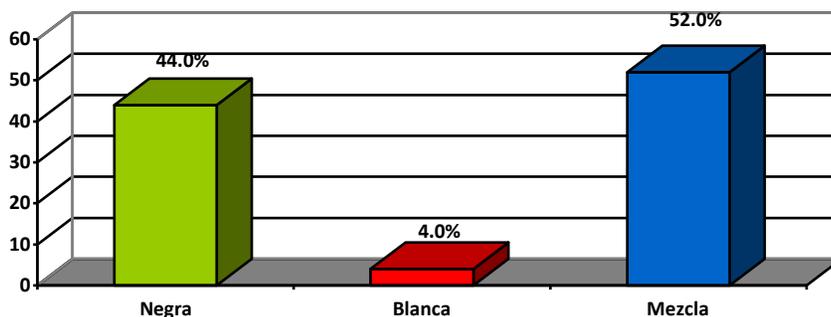
Cuadro 1. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según el color de piel.

Color de piel	Frecuencia	%
Negra	11	44.0
Blanca	1	4.0
Mezcla	13	52.0
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 52.0 por ciento de los pacientes estudiados con bifosfonatos eran de color de piel tipo mezcla, el 44.0 por ciento de color negra y el 4.0 por ciento color blanca.

Gráfico 1. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según raza.



Fuente: cuadro 1

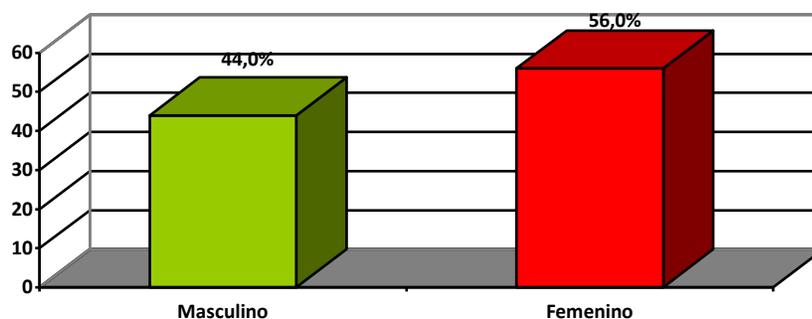
Cuadro 2. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	11	44.0
Femenino	14	56.0
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 56.0 por ciento de los pacientes estudiados con bifosfanatos eran de sexo femenino, el 44.0 por ciento del sexo masculino.

Gráfico 2. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según sexo.



Fuente: cuadro 2

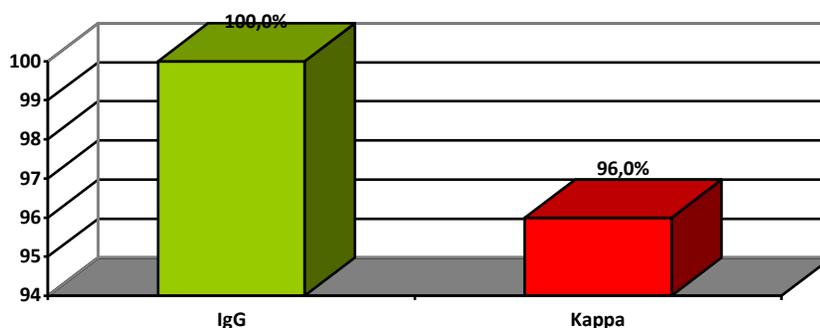
Cuadro 3. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según tipo de diagnóstico de Mieloma Múltiple.

Tipo de diagnóstico de Mieloma Múltiple.	Frecuencia	%
IgG	25	100.0
Kappa	24	96.0
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 100.0 por ciento de los pacientes tuvieron diagnóstico de IgG y el 96.0 por ciento Kappa.

Gráfico 3. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según Tipo de diagnóstico de Mieloma Múltiple.



Fuente: cuadro 3

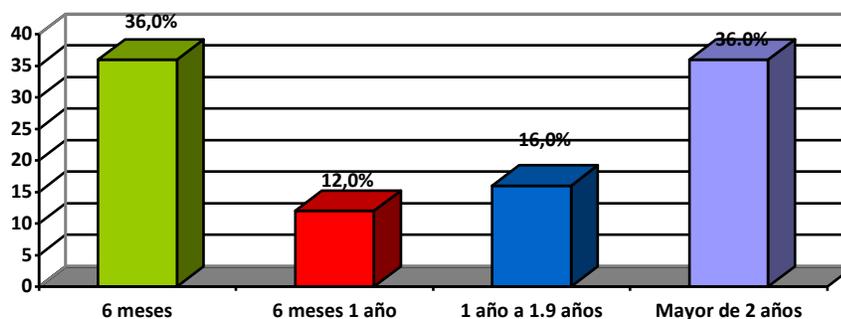
Cuadro 4. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según tiempo de diagnóstico de Mieloma Múltiple.

Tiempo de diagnóstico de Mieloma Múltiple.	Frecuencia	%
6 meses	9	36.0
6 meses a 1 año	3	12.0
1 año a 1.9 años	4	16.0
Mayor de 2 años	9	36.0
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

En relación al tiempo diagnóstico de Mieloma Múltiple, el 36.0 por ciento tenía 6 meses al igual que los mayores de 2 años, el 16.0 por ciento tenía de 1 a año a 1.9 años y el 12.0 por ciento de 6 meses a 1 años.

Gráfico 4. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según tiempo de diagnóstico de Mieloma Múltiple.



Fuente: cuadro 4

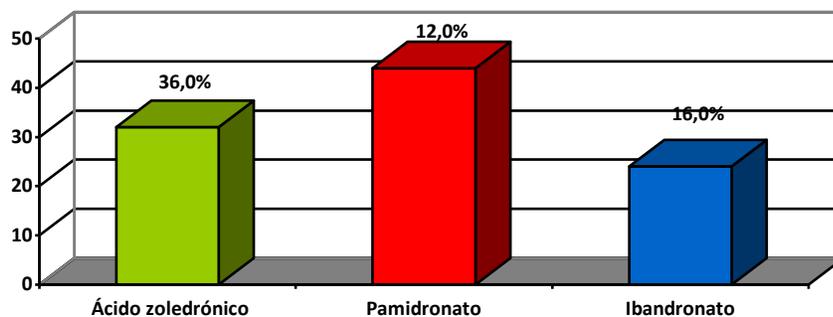
Cuadro 5. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según tipo de Bifosfonato utilizado

Tipo de Bifosfanato utilizado	Frecuencia	%
Ácido zoledrónico	8	32.0
Pamidronato	11	44.0
Ibandronato	6	24.0
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El cuanto al uso del Bifosfonato utilizado el 44.0 por ciento uso pamidronato, el 32.0 por ciento acido zoledrónico y el 24.0 por ciento Ibandronato.

Gráfico 5. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según tiempo de diagnóstico de Mieloma Múltiple.



Fuente: cuadro 5

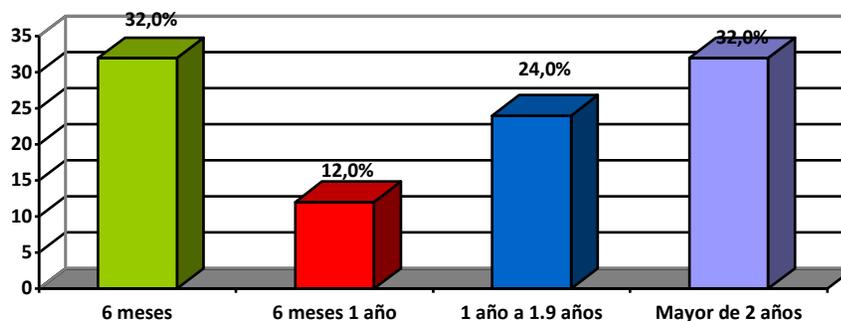
Cuadro 6. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según tiempo de uso de Bifosfonatos.

Tiempo de uso de Bifosfonatos.	Frecuencia	%
6 meses	8	32.0
6 meses a 1 año	3	12.0
1 año a 1.9 años	6	24.0
Mayor de 2 años	8	32.0
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Tiempo de uso de Bifosfonatos el 32.0 por ciento un tiempo de 6 meses, el 32.0 por ciento mayor de 2 años, el 24.0 por ciento a 1 año y 1.9 años y el 12.0 por ciento 6 meses a 1 año.

Gráfico 6. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según tiempo de uso de Bifosfonatos.



Fuente: cuadro 6

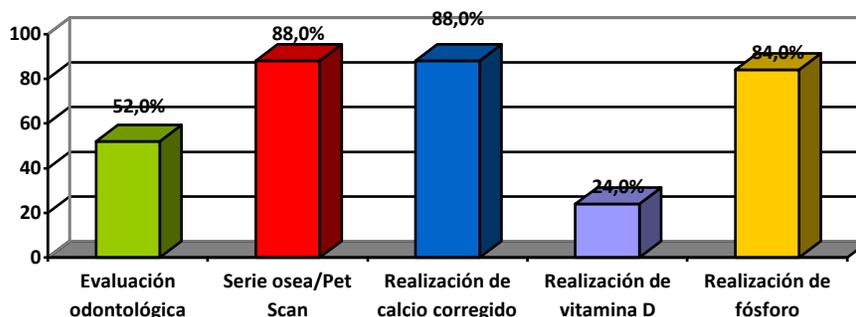
Cuadro 7. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según evaluación esquelética previa.

Evaluación esquelética previa.	Frecuencia	%
Evaluación odontológica	13	52.0
Serie ósea/Pet Scan	22	88.0
Realización de calcio corregido	22	88.0
Realización de vitamina D	6	24.0
Realización de fósforo	21	84.0
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

En relación a la evaluación esquelética previa, el 88.0 por ciento de los pacientes se evaluaron con serie ósea/Pet Scan y realización de calcio corregido, el 84.0 por ciento realización de fósforo el 52.0 por ciento evaluación odontológica y el 24.0 por ciento realización de vitamina D.

Gráfico 7. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según evaluación esquelética previa.



Fuente: cuadro 7

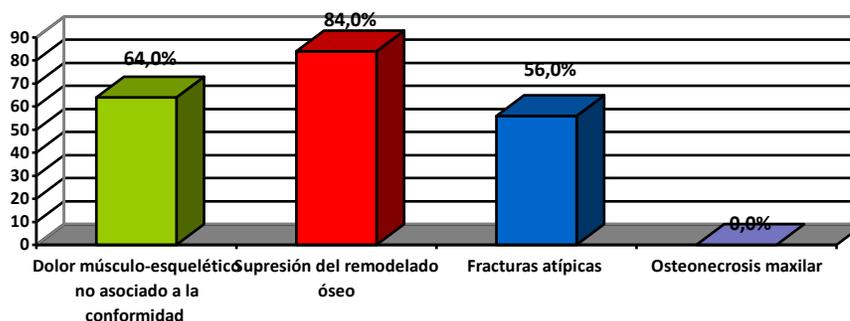
Cuadro 8. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según efectos adversos óseos.

Efectos adversos óseos	Frecuencia	%
Dolor músculo-esquelético no asociado a la conformidad	16	64.0
Supresión del remodelado óseo	21	84.0
Fracturas atípicas	14	56.0
0Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

En cuanto a los efectos adversos óseos del 84.0 por ciento presentaron supresión del remodelado óseo, el 64.0 por ciento dolor músculo-esquelético no asociado a la conformidad y el 56.0 por ciento fracturas atípicas

Gráfico 8. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según efectos adversos óseos.



Fuente: cuadro 8

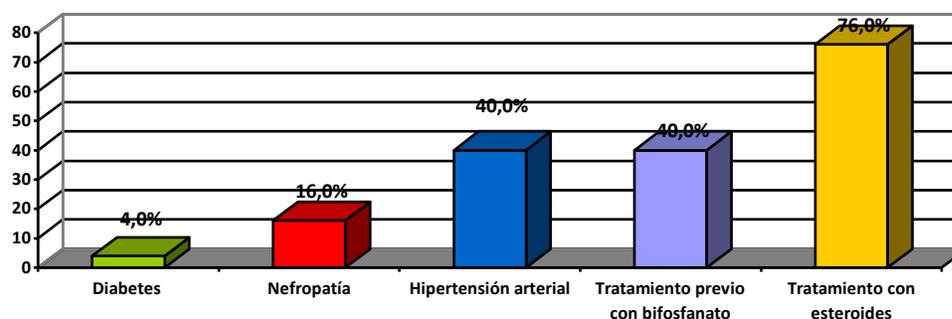
Cuadro 9. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según factores asociados al aumento de los efectos adversos del bifosfonato.

Factores asociados a aumento a los efectos adversos del bifosfonato.	Frecuencia	%
Diabetes	1	4.0
Nefropatía	4	16.0
Hipertensión arterial	10	40.0
Tratamiento previo con bifosfonato	10	40.0
Tratamiento con esteroides	19	76.0
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

En relación a los factores asociados aumento de la toxicidad del bifosfonato, el 76.0 por ciento de los pacientes se aplicó como tratamiento esteroides, el 40.0 por ciento tratamientos previos con bifosfanato, el 40.0 por ciento hipertensión arterial, el 16.0 por ciento nefropatía y el 4.0 por ciento diabetes.

Gráfico 9. Efectos adversos óseos del uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo julio 2018-julio 2019, según efectos adversos óseos.



Fuente: cuadro 8

VIII. DISCUSION

En pacientes diagnosticados por metástasis óseas es importante establecer el inicio del tratamiento y duración con ácido zoledrónico durante períodos superiores a 6 meses o a lo largo de la evolución clínica, en función de la respuesta terapéutica del paciente.³ Este bifosfonato presenta una potencia terapéutica mayor al resto, consiguiendo controlar el dolor óseo, el riesgo de fracturas y frenar el desarrollo de nuevas metástasis óseas con la ayuda de analgésicos, uso de radioterapia, y ciertos isótopos radiactivos.^{3,12,14,18} Los bifosfonatos han demostrado reducir el dolor óseo mejorando la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo, por tanto, el consumo de analgésicos.^{12,14,17,18} Saban Melina et al., reporta un caso clínico de Enfermedad de Pager ósea, que tras un tiempo de tratamiento con pamidronato no se observa mejoría clínica supliendo el tratamiento por ácido zoledrónico logrando una mejoría clínica y normalización de los niveles de FAL con una sola dosis del fármaco ⁽¹⁸⁾. Cano Castellanos et al.¹³ han descrito efectos adversos de la función renal con la combinación de bifosfonatos nitrogenados, como el ácido zoledrónico intravenoso y talidomida, al usar una dosis y velocidad de infusión elevada; para evitar estos daños se recomienda el monitoreo de la función renal, analizando la creatinina antes de cada infusión, para la posterior modificación de la dosis, si fuera necesario; no debiendo administrarse ácido zoledrónico si la creatinina es mayor de 265 $\mu\text{mol/L}$.. José María Peña et al.¹⁵ describen caso de una paciente con antecedentes de cáncer de mama, que presentó fracaso renal agudo severo asociado a la utilización de ácido zoledrónico, requiriendo tratamiento con hemodiálisis durante un mes para estabilizar la creatinina sérica. Sin embargo, tras una revisión de ensayos aleatorios realizados por Cochrane.¹⁴ refieren que no hubo efectos adversos significativos asociados con la administración de bifosfonatos. Para el manejo seguro del ácido zoledrónico es importante monitorizar la función renal, asegurar una adecuada hidratación y suspender el tratamiento si se detecta deterioro de la función renal ⁽¹⁵⁾ Soriano García Jorge L et al, refieren que a pesar de observar un aumento de la creatinina entre los pacientes tratados con ácido zoledrónico (4 mg) cada 3-4 semanas durante 2 años, no se observan incrementos severos que modifiquen el

grado de toxicidad; siendo estos efectos previsibles y dependientes de la dosis y velocidad de infusión.¹⁷

El ácido zoledrónico ha demostrado ser eficaz en la reducción de la hipercalcemia (nivel de evidencia A), así como es un 16% más eficaz que el pamidronato para reducir las complicaciones relacionadas con el esqueleto. Es útil en el control del dolor óseo asociado a la afectación ósea en pacientes con MM, debiendo acompañarse de tratamiento analgésico de acuerdo a las recomendaciones de la OMS (nivel de evidencia B).¹²

Los efectos adversos producidos por el tratamiento con ácido zoledrónico son variados y poco relevantes, por lo que no suponen contraindicación; entre ellos pueden aparecer náuseas, vómitos y diarrea tras las primeras dosis.¹² siendo bien tolerado por los pacientes. Reacciones como cuadros pseudogripales, fiebre, escalofríos, artromialgias y dolores óseos pueden presentarse tras la primera infusión, siendo autolimitados, durante los 3 primeros días de la administración, resolviéndose la mayoría a los 4 días del comienzo del síntoma ⁽¹⁶⁾ por lo que no se contraindica la continuación del tratamiento.^{12,16}

La prevención es la mejor forma de abordar la osteonecrosis maxilar, implicando a todos los profesionales sanitarios, especialmente los odontólogos, hematólogos, cirujanos maxilares deben ser conscientes del riesgo de aparición de este efecto secundario al tratamiento con ácido zoledrónico.⁴ Autores como Anguita Timoleón et al,¹⁹ reportan caso de osteonecrosis maxilar a los 36 meses de tratamiento con ácido zoledrónico (dosis acumulada de 136 mg) sugiriendo un aumento de la incidencia con el tiempo de uso y dosis acumulada. Siendo necesario su uso para controlar los problemas asociados al MM no limitando su uso la posibilidad de complicaciones, requiriendo establecer medidas de prevención y tratamiento. En cuanto a la osteonecrosis maxilar, mientras no se compruebe la cicatrización completa de la lesión, se debe suprimir la administración de los bifosfonatos (nivel de evidencia C), suspendiendo temporalmente el tratamiento con bifosfonatos 2-3 meses antes de la realización de algún procedimiento invasivo (nivel de evidencia D), recomendando sólo su administración únicamente si el balance riesgo-beneficio es claramente favorable (nivel de evidencia D).¹¹ Es de importancia la realización de una

monitorización bucodental anualmente (nivel de evidencia D),¹² así como realizar cualquier intervención odontológica previa a iniciar el tratamiento con ácido zoledrónico.¹⁷

IX. CONCLUSIONES

Vistos, discutidos y analizados los resultados hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. El 52.0 por ciento de los pacientes estudiados con bifosfanatos eran de color de piel mezcla.
2. El 56.0 por ciento de los pacientes estudiados con bifosfanatos eran de características sociodemográfica femenino, el 44.0 por ciento del sexo masculino.
3. El 100.0 por ciento de los pacientes tuvieron diagnóstico de IgG.
4. En relación al tiempo diagnóstico de Melioma Múltiple, el 36.0 por ciento tenía 6 meses al igual que los mayores de 2 años.
5. El cuanto al uso del Bifosfanato utilizado el 44.0 por ciento uso pamidronato, el 32.0 por ciento acido zoledrónico.
6. Tiempo de uso de Bifosfonatos el 32.0 por ciento un tiempo de 6 meses, el 32.0 por ciento mayor de 2 años.
7. El relación a la evaluación esquelética previa, el 88.0 por ciento de los pacientes se evaluaron con serie ósea/Pet Scan y realización de calcio corregido.
8. En cuanto a los efectos adversos óseos del 84.0 por ciento presentaron supresión del remodelado óseo.
9. En relación a los factores asociados aumento de los efectos adversos del bifosfonato, el 76.0 por ciento de los pacientes se aplicó como tratamiento esteroides.

X. RECOMENDACIONES

1. Consulta a tu médico de cabecera los servicios de apoyo y programas de prestaciones disponibles, pide ayuda si la necesitas.
2. Pide un número de teléfono y nombre de contacto de un miembro del equipo de Hematología del hospital y ten siempre a mano dicho número.
3. Describe tus síntomas de manera simple y precisa a tu médico o enfermera, no los subestimes ni digas que son menores de lo que realmente son.
4. Toma toda la medicación, si lo necesitas puedes ayudarte de indicaciones escritas o de una caja para medicación que te recuerde cuándo debes tomar cada fármaco.
5. Unirte a un grupo de apoyo y hablar con otros pacientes de mieloma sobre cómo te sientes puede ayudarte.
6. Se recomienda realizar ejercicio con pesas, caminar, trotar, tai chi, subir escaleras, bailar y otras actividades de fortalecimiento muscular como entrenamiento con pesas. Se deberá indicar ejercicios de levantamiento de peso e individualizarse a cada paciente.
7. Los bifosfonatos orales se deben ingerir en ayuno y con abundante agua, al menos 30 minutos antes de la ingesta de otros medicamentos, alimentos o bebidas distintas al agua. Se recomienda mantenerse de pie o sentado al menos 30 minutos evitando el decúbito. Deben usarse con precaución en personas con enfermedad esofágica activa (reflujo) y está contraindicado en anomalías esofágicas anatómicas o funcionales (acalasia o estenosis), o en presencia de malabsorción gastrointestinal (Bypass gástrico, enfermedad celíaca o enfermedad de Crohn).

XI. REFERENCIAS

1. Ondategui S. Situación actual y retos del mieloma múltiple en España. Situación actual y retos del mieloma múltiple en España. 2018;.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Atlanta GACS 2019. Estadísticas importantes sobre el mieloma múltiple [Internet]. American Cancer Society. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple/acerca/estadisticas-clave.html#referencias>
3. Institut Catalá D'Oncologia, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. ICO - Praxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple. 2016;1-91.
4. Cabrera Pardo. Conocimiento Sobre Protocolo De Atención Odontologico De Pacientes Bajo Tratamiento Bifosfonatos. Curr Drug Targets Infect Disord [Internet]. 2002;2(3):235-46. Disponible en: http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/11633/1/TESIS-Conocimientos Y Prácticas Sobre El Autoexamen De Mamas.pdf%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&d b=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12462127
5. Italiano H, Aires B. Bifosfonatos: Potenciales Complicaciones Del Uso Prolongado Bisphosphonates: Potential Complications of Prolonged Use. Management. 2006;2(3):125-30.
6. Fradejas JF, Martínez CDP. Trabajo Fin De Grado Utilización de bifosfonatos en oncología. 2015;
7. Buttazoni, M; Carabelli ,G; Diehl M. Efecto De Los Bifosfonatos En La Consolidación De Las Fracturas. Rev del Hosp Ital Buenos Aires. 2012;32(4):182-4.
8. Sartori P, Rajcovich G, Taborda N, Saleme Daza MC, Nally C. Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso. Rev Argentina Radiol. 2015;79(1):40-6.
9. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Szubert AJ, Bell SE, Drayson MT, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone

- disease in patients with multiple myeloma: The Medical Research Council Myeloma IX Trial. *Blood*. 2012;119(23):5374-83.
10. Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Efectos adversos de los bisfosfonatos. *Reumatol Clin*. 2011;7(3):189-97.
 11. Bermúdez Bejarano EB. Análisis de los diferentes protocolos terapéuticos en la osteonecrosis maxilar inducida por bifosfonatos. 2015; Disponible en: <https://idus.us.es/xmlui/handle/11441/41233>.
 12. Mart E. Conocimiento y repercusión en el ámbito odontológico de Asturias . El paciente tratado con Bisfosfonatos . Conocimiento y repercusión en el ámbito odontológico de Asturias . 2018.
 13. Diaz-Reverand SA, Naval-Gíaz L, Muñoz-Guerra MF, Sastre-Pérez J, Rodríguez-Campo FJ, Gil-Diez JL. Management of medication-related osteonecrosis of the jaw according to the clinical grade: An analysis of 19 cases. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac*. 2017;0(3):104-11.
 14. García-Sanz R, Alegre A, Capote FJ, Hernández JM, Rosiñol L, Rubia J de la, et al. Utilización de bisfosfonatos en pacientes con mieloma múltiple: recomendaciones del comité de expertos del Grupo Español de Mieloma del Programa Español de Tratamientos en Hematología. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(6):268-78.
 15. Taverner MS. Estudio del efecto de los bifosfonatos (zoledronato) sobre la consolidación de las fracturas. Vol. 5. valencia; 2012. 13-15 p.
 16. Catalunya D. Bifosfonatos : trastornos maxilar. 2005;3:7-10.
 17. Rivera Pérez JM. Relaciones metabólicas de la osteonecrosis de maxilares inducida por bifosfonatos: revisión. *Metab relationships bisphosphonate-induced osteonecrosis jaw Rev [Internet]*. 2018;2(29):7-18. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ddh&AN=131138763&lang=es&site=ehost-live>.
 18. Ammermann I, Anderson S. Analyzing and Forecasting the Commercial Outlook for Drugs on the Market. Forecast. Decision Resources Group; 2015. 3.

19. American Cancer Society. [Online]. [cited 2017 Mayo. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple.html>.
20. American Cancer Society. [Online]. [cited 2017. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple/detecciondiagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>.
21. GEM-Grupo Español de Mieloma. Psyma. Estudio epidemiológico; 2017. 6. Willebrand E, Brenner A, Gode B. Multiple Mieloma, Disease Coverage. Forecast. Datamonitor Healthcare; 2015.
22. Rajan A, Rajkumar S. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J.* 2015 Octubre; v.5(10).
23. Chng W, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia.* 2014; 28: p. 269- 277.
24. Mateos MV, Gutiérrez L, Gea S. Manejo actual de los pacientes con mieloma múltiple sintomático en España. Póster. XXXV Jornadas de Economía de la Salud; 2015.
25. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *Journal of Clinical Oncology.* 2012 Junio; 30(16): p. 1949-52.
26. NIH National Cancer Institute. [Online]. [cited 2017 Julio. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. 12. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood.* 2015 Marzo; 125((13)): p. 2068–2074.
27. Duarte P. Complicaciones neurológicas asociadas al mieloma múltiple. *Hematología.* 2014 Octubre; 18: p. 35-36.
28. Cancer research UK. [Online].; 2012 [cited 2017 Mayo. Available from: <https://cancerresearchuk.org/healthprofessional/cancerstatistics/worldwide-cancer>. 15.

29. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017 Abril.
30. Shaji K, Dispenzieri A, Lacy M, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014 Mayo; 28: p. 1122- 1128.
31. Rios-Tamayo R, Sánchez M, Puerta J, et al. Trends in survival of multiple myeloma: a thirty-year population-based study in a single institution. *Cancer Epidemiology*. 2015 Octubre; 39: p. 693-699.
32. Ulrich J, Leitner C, Driessen C, et al. Improved survival of older patients with multiple myeloma in the era of novel agents. *Hematological Oncology*. 2015 Abril; 34: p. 217-223. 22. *Cancer Atlas*. [Online].; 2017 [cited 2017. Available from: [http:// canceratlas.cancer.org/about/](http://canceratlas.cancer.org/about/).
- 33.. International Agency for Research on Cancer. [Online].; 2017 [cited 2017 Junio. Available from: <http://gicr.iarc.fr/en/>.

XII. ANEXOS.

XII.1. Cronograma.

Actividades	Tiempo:2018-2019
Selección del tema	Junio
Búsqueda de referencias	Junio
Elaboración del anteproyecto	Junio
Sometimiento y aprobación	Marzo-diciembre
Recolección de la información	2018
Tabulación y análisis de la información	Enero –
Redacción del informe	Septiembre 2019
Revisión del informe	Octubre 2019
Encuadernación	Noviembre 2019
Presentación	Noviembre 2019

XII.2. Instrumento de recolección de datos.

EFFECTOS ADVERSOS ÓSEOS DEL USO DE BIFOSFONATOS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MIELOMA MULTIPLE EN EL HOSPITAL DR. SALVADOR B. GAUTIER EN EL PERIODO JULIO 2018-JULIO 2019

I. Datos Generales del paciente.

Nombre (Iniciales): _____

2. Raza: Negra Blanca Mestiza

3. Edad: 30-40^a

4. Sexo: Masculino Femenino

II. Características de la enfermedad de base (Mieloma Múltiple).

1. Tipo de Mieloma Múltiple según la inmunoglobulina monoclonal

IgG IgA IgM IgD IgE Kappa Lambda Combinadas

2. Tiempo de diagnóstico de Mieloma Múltiple

6 meses 6 meses a 1 año 1 año a 1.5 años Mayor de 2 años

3. Tipo de Bifosfonato utilizado

Ácido Zoledrónico Pamidronato Ibandronato

4. Tiempo del uso de Bifosfonatos

6 meses 6 meses a 1 año 1 año a 1.5 años Mayor de 2 años

III. Evaluación Esquelética previa y posterior al inicio del tratamiento con bifosfonatos y factores asociados que aumentan la toxicidad del medicamento.

1. Evaluación esquelética previa

1.1 Evaluación Odontológica Si No

1.2 Serie Ósea/Pet Scan Si No

1.3 Realización de Calcio Corregido Si No

1.4 Realización de la vitamina D Si No

1.5 Realización de Fósforo Si No

2. Efectos adversos Óseos

2.1 Dolor Músculo-Esquelético no asociado a la enfermedad Si No

2.2 Supresión del Remodelado Óseo Si No

2.3 Fracturas Atípicas Si No

2.4 Osteonecrosis Maxilar Si No

3. Factores asociados a aumento de la toxicidad del bifosfonato

3.2. Diabetes Si No

3.3. Nefropatía Si No

3.4. HTA Si No

3.5. Tratamiento previo con bifosfonato Si No

3.6. Tratamiento con esteroides Si No

XII.3 Costos y Recursos

XII.3.1. Humanos			
Sustentante: uno Asesores: dos Archivistas y digitadores			
XII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio (RD)	Total
Papel bond 20 (8 ½ X 11)	3 resmas	200.00	600.00
Lápices	6 unidades	10.00	60.00
Borras	3 unidades	10.00	30.00
Bolígrafos	6 unidades	30.00	180.00
Sacapuntas	2 unidades	40.00	80.00
Computadora: Hardware: Intel® Core™ i5-2100 3.10 GHz. 4.00 GB RAM. Impresora HP all in one. Software: Microsoft Windows 8. Microsoft Word 2013. IBM SPSS 9. Presentación: Proyector SVGA/HDMI LG. Cartuchos HP 122	2 unidades	1,500.00	3,000.00
XII.3.3. Información			
Libros, Revistas, Artículos online Otros documentos			
XII.3.4. Económicos			
Inscripción de anteproyecto de tesis UNPHU			10,000.00
Papelería (copias)			3,400.00
Encuadernación	6		13,000.00
Alimentación y Transporte	informes		5,200.00
Imprevistos			7,000.00
Total			42,750.00

XII.4. Evaluación

Sustentante:

Dra. Franlina Inmaculada Fernández Cassó

Asesores

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Minerva Cornelio

Jurado:

Dra. Dennis Díaz

Dra. Diana García

Autoridades:

Dr. Cesar Augusto Matos Moronta
Jefe Departamento de Hematología

Dra. Esmedaly Romero
Coordinadora de la Residencia

Dr. John González

Jefe de Enseñanza e investigaciones científicas

Autoridades:

Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora de Unidad Posgrado y
Residencias Medicas (UNPHU)

Dr. William Duke
Decano Facultad de Ciencias de
la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____