

Javier Espíldora-Hernández<sup>a,\*</sup> y Manuel Abarca-Costalago<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Unidad Enfermedades Autoinmunes, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiviespil@hotmail.com

(J. Espíldora-Hernández).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.06.001>

1699-258X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Respuesta a: Uveítis por bifosfonatos: ¿un raro efecto secundario?



### Response to: Uveitis due to bisphosphonates: A rare side effect?

Sr. Editor:

Hemos leído atentamente el artículo publicado por Martín Guillén et al.<sup>1</sup> en el que se presenta un caso de uveítis asociada con el tratamiento con bifosfonatos, y nos gustaría comentar nuestra experiencia respecto a este efecto adverso, que esperamos pueda contribuir a una mejor identificación de estos casos.

Nosotros realizamos un estudio observacional retrospectivo en el que incluimos los casos de uveítis *de novo* durante el tratamiento con bifosfonatos atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, en el período comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2012. Las variables analizadas incluyeron edad, sexo, indicación del tratamiento antirresortivo, comorbilidades, tipo de bifosfonato, tiempo de aparición de la uveítis desde el inicio del fármaco, manifestaciones clínicas, cuadros oculares inflamatorios asociados y evolución.

Se encontraron 18 casos de uveítis asociada con bifosfonatos, correspondiendo todos ellos a mujeres con una media de edad al diagnóstico de  $64,9 \pm 11,3$  años (rango: 38-82), habiendo recibido el 61% alendronato y el 39% risedronato. La indicación del tratamiento fue osteoporosis primaria en 10 casos y secundaria en 6. En 5 casos (27%) había antecedentes de enfermedad autoinmune, pero sin episodios de inflamación ocular previos al inicio del bifosfonato, siendo estos diagnósticos: enfermedad inflamatoria intestinal con o sin espondiloartritis asociada (3), enfermedad de Still del adulto (1) y cirrosis biliar primaria (1). El tiempo transcurrido desde el inicio del fármaco hasta el desarrollo de la uveítis fue de  $30,4 \pm 18$  meses (rango: 8-63). Todos los casos correspondieron a uveítis anterior aguda uni (89%) o bilateral (11%), siendo la forma de presentación clínica más frecuente la asociación de dolor y enrojecimiento ocular (56%). En 2 de ellos (11%) hubo otros cuadros inflamatorios oculares concomitantes (queratitis punctata superficial [QPS] y conjuntivitis folicular, respectivamente) y 10 casos (56%) desarrollaron complicaciones (cataratas 22%, sinequias 16%, desprendimiento vítreo 16% y edema macular 5%). Retrospectivamente se observó que 3 pacientes habían tenido otros episodios de inflamación ocular durante el tratamiento con bifosfonatos antes de la uveítis, correspondiendo a escleritis, epiescleritis y QPS/blefaritis, respectivamente. Todos los casos recibieron tratamiento con corticoides tópicos y ciclopéjicos, suspendiéndose el bifosfonato por el evento ocular solo en uno (6%), por otra causa en 2 (11%) y se mantuvo en los restantes (83%). Durante el período de seguimiento tras el primer episodio de uveítis ( $74 \pm 20,4$  meses) hubo remisión en el 72% de los casos y en el 28% tuvieron un curso recurrente; sin embargo, el 44% desarrollaron otros eventos inflamatorios oculares, incluyendo conjuntivitis, QPS y blefaritis.

En nuestra serie, la mayoría de casos de uveítis asociada con bifosfonatos ocurrieron en mujeres mayores de 60 años, sin

antecedentes de previos de autoinmunidad u otra enfermedad ocular predisponente. Este perfil coincide con el encontrado en el estudio de la cohorte de veteranos canadienses de Etminan et al.<sup>2</sup>. Todas las pacientes habían recibido aminobifosfonatos orales, generalmente por un tiempo prolongado hasta el desarrollo de este efecto adverso. En los casos publicados se describe un amplio rango desde el inicio del fármaco hasta la aparición de la uveítis que va de menos de 24 h hasta varios meses, siendo más corto en los intravenosos y más prolongado con los orales<sup>3,4</sup>. En nuestra serie, también se observó una elevada frecuencia de otros cuadros inflamatorios oculares asociados. Los bifosfonatos han sido relacionados con una amplia variedad de trastornos oculares, la mayoría de ellos inflamatorios, incluyendo conjuntivitis, escleritis, epiescleritis, queratitis, enfermedad inflamatoria orbitaria y neuritis retrobulbar<sup>3,5,6</sup>. Solo en uno de nuestros casos se retiró el bifosfonato por plantearse su relación con la uveítis, mientras que en la mayoría se mantuvo, y esto pudo contribuir a las recurrencias, desarrollo de otros cuadros inflamatorios oculares y secuelas.

Aunque la uveítis, durante el tratamiento con bifosfonatos, es un efecto adverso infrecuente, es importante que los clínicos que prescriben estos fármacos reconozcan esta asociación, y que los pacientes estén informados sobre sus manifestaciones para un diagnóstico y tratamiento tempranos.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para la publicación de este artículo.

### Bibliografía

- Martín Guillén S, Hurtado García R, Álvarez Cienfuegos A. Uveitis due to bisphosphonates: A rare side effect? [Article in English, Spanish]. *Reumatol Clin*. 2016;12:119.
- Etminan M, Forooghian F, Maberley D. Inflammatory ocular adverse events with the use of oral bisphosphonates: A retrospective cohort study. *CMAJ*. 2012;184:E431-4.
- Pazianas M, Clark EM, Eiken PA, Brixen K, Abrahamsen B. Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: Cohort analysis using a national prescription database. *J Bone Miner Res*. 2013;28:455-63.
- Patel DV, Bolland M, Nisa Z, Al-Abuhsi F, Singh M, Horne A, et al. Incidence of ocular side effects with intravenous zoledronate: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2015;26:499-503.
- Cordero-Coma M, Salazar-Méndez R, Garzo-García I, Yilmaz T. Drug-induced uveitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:111-26.
- Pirbhai A, Rajak SN, Goold LA, Cunneen TS, Wilcsek G, Martin P, et al. Bisphosphonate-induced orbital inflammation: A case series and review. *Orbit*. 2015;34:331-5.

Walter Alberto Sifuentes-Giraldo<sup>a,\*</sup>, Cristina Clara Macía-Villa<sup>b</sup> y Mónica Vázquez-Díaz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [albertosifuentesg@gmail.com](mailto:albertosifuentesg@gmail.com)

(W.A. Sifuentes-Giraldo).

## Similitudes entre la arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes



### Similarities between Takayasu arteritis and giant cell arteritis

Sr. Editor:

Con mucho interés leímos la carta al editor publicada en esta revista en marzo del corriente, por los Dres. Martín Guillén, Álvarez de Cienfuegos y Hurtado García<sup>1</sup>.

El caso nos lleva a hacer algunas reflexiones al respecto. Se trata de una paciente de 59 años al inicio de su enfermedad, con cefalea occipital acompañada de aumento de reactantes de fase aguda, y cuya evaluación médica constató asimetría de pulsos periféricos y también de los temporales.

Tanto la arteritis de Takayasu (AT) como la arteritis de células gigantes (ACG) son vasculitis que afectan predominantemente a vasos de gran calibre<sup>2</sup>.

Existen diferencias significativas entre estas entidades. La AT afecta generalmente a pacientes menores de 40 años, comprometiendo fundamentalmente la aorta y sus ramas principales, mientras que la ACG afecta a mayores de 50 años y principalmente a las ramas de la arteria carótida externa. Ambas enfermedades afectan predominantemente a mujeres, comparten mecanismos patogénicos, hallazgos anatomopatológicos y tienen semejante respuesta al tratamiento.

Los síntomas típicos de ACG son cefalea, pérdida de la visión, claudicación mandibular y síntomas polimiálgicos. Sin embargo, aproximadamente el 40% de los pacientes presentan manifestaciones consideradas atípicas. Dentro de este grupo el compromiso clínico de la aorta y sus ramas principales se evidencia en el 10% al 15% de los pacientes como manifestación inicial<sup>3</sup>. Un estudio realizado por Ostberg en necropsias de pacientes con ACG evidenció el compromiso de la aorta en 12 de 13 casos<sup>4</sup>. Nuenninghoff et al. identificaron en su cohorte de 168 pacientes con ACG que el 27% presentó complicaciones vasculares en los grandes vasos. El 18% presentó aneurisma/diseción de aorta y el 13% estenosis<sup>5</sup>. La mayoría de los casos son asintomáticos y subdiagnosticados, por lo tanto su prevalencia real es desconocida. Los pacientes con estenosis de los grandes vasos, por lo general presentan menor frecuencia de síntomas craneales, menor frecuencia de alteraciones de las arterias temporales en las biopsias y menor elevación de reactantes de fase aguda<sup>5</sup>.

La detección del compromiso de la aorta y sus ramas aumenta notablemente utilizando estudios complementarios como ultrasonografía, angiotomografía, tomografía por emisión de positrones con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) o angiografía<sup>3,6-8</sup>.

Un estudio evaluó 35 paciente con ACG sin tratamiento con corticoides por PET-FDG, y evidenció que el 83% había aumentado la captación de FDG en las grandes arterias. El compromiso de la

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.05.010>

1699-258X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

arteria subclavia y de la aorta se evidenció en el 74% y 54% de los casos, respectivamente. La captación de FDG mejoró a los 3 meses del tratamiento con corticoides<sup>6</sup>. En otro estudio que evaluó 40 pacientes con ACG el 67,5% presentó compromiso de grandes vasos por angiotomografía, siendo los vasos más comprometidos la aorta (65%), el tronco braquiocefálico (47,5%), las arterias carótidas (35%) y las arterias subclavas (42,5%)<sup>7</sup>.

En resumen, tratándose de una paciente de 64 años con cefalea que carece de doppler o biopsia de arterias temporales, y cuyos síntomas predominantes son las estenosis arteriales, podríamos estar frente a una AT como fue sugerido, o una ACG con compromiso estenótico de grandes vasos.

### Bibliografía

- Martín Guillén S, Álvarez de Cienfuegos A, Hurtado García R. Nuevos fármacos en la arteritis de Takayasu, papel del tocilizumab. *Reumatol Clin.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.01.008>
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
- Cid MC, Prieto-González S, Arguis P, Espígol-Frigolé G, Butjosa M, Hernández-Rodríguez J, et al. The spectrum of vascular involvement in giant-cell arteritis: clinical consequences of detrimental vascular remodeling at different sites. *APMIS.* 2009; Suppl 127:10-20.
- Ostberg G. Morphological changes in the large arteries in polymyalgia arteritica. *Acta Med Scand Suppl.* 1972;533:135-59.
- Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3522-31.
- Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: A prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;55:131-7.
- Prieto-González S, Arguis P, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Tavera-Bahillo I, Butjosa M, et al. Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: Prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1170-6.
- Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, Krause A, Natusch A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:96-101.

Maria Noelia Antoniol y Carlos Edgardo Perandones\*

Sección Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), Buenos Aires, Argentina

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [perandones0@gmail.com](mailto:perandones0@gmail.com) (C.E. Perandones).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.05.004>

1699-258X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.