

Necrosis avascular de cadera asociada a everolimus

Rocío Pellejero Jiménez, María Serrano Alonso, Iratí Irigoyen Rodríguez, Marta Luri Fernández de Manzanos, Amaya Echeverría Gorriti, Ane Gutiérrez Lizarazu

Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Introducción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de rapamicina en los mamíferos). mTOR es una serina-treonina-quinasa que regula la traducción y síntesis de proteínas implicadas en el ciclo celular, en la angiogénesis y en la glucólisis, por lo que everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y proliferación de las células tumorales, endoteliales, fibroblastos y células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos¹. Su uso está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con angiomiolipoma renal y astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) ambos asociados con el complejo esclerosis tuberosa (TSC), siendo el único fármaco aprobado para dichas manifestaciones. Esta indicación está basada en la disminución del volumen del angiomiolipoma y SEGA producida por everolimus comparado frente a placebo².

La concentración valle de everolimus debe ser evaluada en sangre total aproximadamente 2 semanas tras el inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo, situándose el rango terapéutico para TSC entre 5 y 15 ng/mL.

Entre las reacciones adversas más frecuentes de everolimus (presentes en al menos 1 de cada 10 pacientes) se encuentran: estomatitis, infecciones del tracto respiratorio superior, amenorrea, hipercolesterolemia, nasofaringitis, acné, menstruación irregular, sinusitis, otitis media y neumonía.

El TSC es una enfermedad genética degenerativa causada por mutaciones en los genes TSC1 y TSC2. La mutación en estos genes conduce a una sobreactivación de mTOR que da lugar a una pérdida del control del crecimiento y división celular y que, con una expresividad variable, causa la formación de tumores benignos (hamartomas) y malformaciones en diferentes órganos vitales como el cerebro, el corazón, los riñones, la piel, los ojos, el hígado y los pulmones. La TSC es además la principal causa genética de epilepsia y autismo.

A continuación exponemos el caso de un paciente que presentó necrosis avascular de cadera tras cuatro meses de terapia con everolimus, lo que condujo a la suspensión del tratamiento.

Descripción del caso clínico

Varón de 36 años, 76 kg y 178 cm (IMC 24 kg/m²), diagnosticado de esclerosis tuberosa a los 9 meses de edad que cursa con discapacidad li-

gera, epilepsia multifocal con crisis prácticamente diarias, angiomiolipoma renal y astrocitoma gigante subependimario próximo a agujero de Monro intervenido quirúrgicamente en 1997. Sin otros antecedentes médicos de interés. Desde entonces mantiene revisiones periódicas en el Servicio de Neurología de nuestro centro, además de seguimiento por Urología y Medicina Interna (en otro centro hospitalario).

A lo largo de su enfermedad, el paciente ha recibido tratamiento antiepiléptico con ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, vigabatrina, gabapentina, topiramato, tiagabina, levetiracetam, pregabalina, zonisamida, rufinamida, lacosamida, perampanel y es portador de neuroestimulador vagal (inactivo desde 2006 por falta de eficacia), sin un adecuado control de las crisis. Para el ajuste del tratamiento antiepiléptico se ha requerido la determinación de concentraciones séricas en la Unidad de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia.

En abril de 2015 fue diagnosticado de angiomiolipoma renal tras la realización de una resonancia magnética (RM), motivo por el que se le indicó tratamiento con everolimus. El tratamiento se inició en septiembre de 2015 con una dosis diaria de 5 mg. Al ser un medicamento de dispensación hospitalaria, se solicitó una consulta de inicio de tratamiento a la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia (UFPE) para la dispensación y seguimiento farmacoterapéutico. Durante la entrevista mantenida con el paciente se le proporcionó información oral y escrita sobre el tratamiento y se le dieron recomendaciones para su correcta toma y sobre los controles analíticos a realizar durante el tratamiento, conforme a lo acordado con su neurólogo. Se realizó la conciliación de la medicación y se señaló la importancia del cumplimiento terapéutico. En ese momento se acordó con el paciente el plan de dispensaciones de medicación desde el Servicio de Farmacia.

El tratamiento del paciente al inicio de la terapia con everolimus consistía en los siguientes medicamentos antiepilépticos: ácido valproico, clonazepam, levetiracetam y eslicarbazepina (Tabla 1).

En las consultas de continuación de tratamiento realizadas mensualmente en la UFPE entre octubre y diciembre de 2015 el paciente refirió buena tolerancia al tratamiento y se comprobó la correcta adherencia al mismo.

Las determinaciones de everolimus en sangre total en diciembre de 2015 y enero de 2016 mostraron unas concentraciones de 4,8 y 4,4 ng/mL respectivamente, ambas ligeramente inferiores al límite bajo del rango terapéutico. Las muestras fueron analizadas en la Unidad de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia mediante cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a espectrometría de masas (UPLC-MS/SM).

En la revisión en Neurología realizada en enero de 2016, tras 4 meses de tratamiento con everolimus, el paciente refiere dolor localizado en la cadera izquierda irradiado hacia la ingle de varias semanas de evolución con limitación para la deambulación, que había motivado una consulta en Urgencias (en otro centro hospitalario) una semana antes, con clínica com-

Tabla 1. Tratamiento crónico del paciente

Medicamento	Posología			Fecha inicio	Indicación
	Desayuno	Comida	Cena		
Rivotril® 0,5 mg comp (clonazepam)	0,5 mg	0,5 mg	1 mg	Desde 1998	Epilepsia
Depakine crono® CLP (ácido valproico)	500 mg	500 mg	500 mg	15/04/2003	Epilepsia
Zebinix® comp (eslicarbazepina)	400 mg	0	800 mg	15/02/2011	Epilepsia
Keppra® comp (levetiracetam)	500 mg	0	1000 mg	05/01/2015	Epilepsia
Votubia® comp (everolimus)	5 mg	0	0	01/09/2015	TSC

Abreviaturas: Comp: comprimidos; CLP: comprimidos de liberación prolongada. TSC: complejo de esclerosis tuberosa

Tabla 2. Analítica de enero de 2016 tras 4 meses de tratamiento con everolimus

Hematies	4,86 x 10 ¹² /L (4,7-5,1)	Eosinófilos	0,24 x 10 ⁹ /L (0-0,4)
Hemoglobina	13,9 g/dL (14-18)	Plaquetas	278 x 10 ⁹ /L (150-450)
Hematocrito	42,7 % (42-52)	Bilirrubina total	0,25 mg/dL (0-1,2)
Leucocitos	7,89 x 10 ⁹ /L (4,8-10,8)	Bilirrubina directa	0,12 mg/dL (0-0,4)
Neutrófilos	2,73 x 10 ⁹ /L (1,5-6,5)	AST	12 UI/L (1-37)
Linfocitos	4,09 x 10 ⁹ /L (1,2-4)	ALT	9 UI/L (0-41)
Monocitos	0,77 x 10 ⁹ /L (0,4-0,8)	FA	67 UI/L (40-130)
Basófilos	0,06 x 10 ⁹ /L (0-0,2)	GGT	35 UI/L (0-60)

Abreviaturas: AST: amino aspartato transferasa; ALT: alanina amino transferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa.

patible con trocanteritis, tratada con paracetamol. Los resultados analíticos vistos en consulta no mostraron hallazgos significativos (Tabla 2).

No hubo modificaciones en su tratamiento de base a la espera de la evolución del cuadro articular. En la revisión en Neurología realizada una semana después persistían el dolor articular y la impotencia funcional, por lo que se solicitó consulta en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT). Se realizó una resonancia magnética de cadera en la que se apreciaba un foco de alteración de la señal característico de edema difuso que afectaba a la mitad superior de la cabeza femoral, y se extendía ligeramente por el cuello femoral acompañado de derrame articular compatible con necrosis avascular estadio I (Fig. 1).

Desde la UFPE se estudió la posible relación del tratamiento farmacológico del paciente con el desarrollo de necrosis avascular. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (PubMed) y, tras el análisis de la evidencia disponible, se consideró que el cuadro clínico podría estar relacionado con el tratamiento con everolimus debido a las propiedades antiangiogénicas del fármaco. El neurólogo decidió en ese momento interrumpir el tratamiento con everolimus y se citó al paciente en consulta un mes después, momento en el que refiere una ligera mejoría en la intensidad del dolor. El departamento de COT aconseja tratamiento quirúrgico de revascularización de cadera mediante forage percutáneo (descompresión de la cabeza femoral) que se llevó a cabo en marzo de 2016. La biopsia ósea realizada fue informada como necrosis ósea compatible con necrosis avascular de cadera.

El caso fue notificado desde el Servicio de Farmacia como reacción adversa a everolimus y fue analizado por el Centro de Información del Medicamento (CIM) generándose una tarjeta amarilla.

Discusión

El caso presentado describe una necrosis avascular de cadera tras cuatro meses de tratamiento con everolimus que condujo a la suspensión del tratamiento y requirió revascularización quirúrgica.

La osteonecrosis o necrosis avascular de cadera es una patología grave causada por la disminución del flujo sanguíneo hacia la cabeza femoral, lo que produce inicialmente isquemia y, posteriormente, necrosis de los osteocitos. La necrosis ósea induce un proceso de reparación en el que la reabsorción del hueso excede a la producción. La disminución del flujo sanguíneo hacia el hueso puede ser causada por una interrupción mecá-

nica, una oclusión intravascular, trombos o émbolos de grasa, o por una compresión extravascular³.

La necrosis avascular de cadera se ha relacionado con factores como el uso de glucocorticoides, agentes citotóxicos, consumo de alcohol, lupus sistémico eritematoso, hemoglobinopatías, disbarismo, hiperlipidemia, pancreatitis, gota, enfermedad de Gaucher y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)³.

La posible asociación de everolimus con el desarrollo de necrosis avascular se basa en su efecto antiangiogénico. Everolimus disminuye la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e inhibe la respuesta de las células endoteliales vasculares a la estimulación por

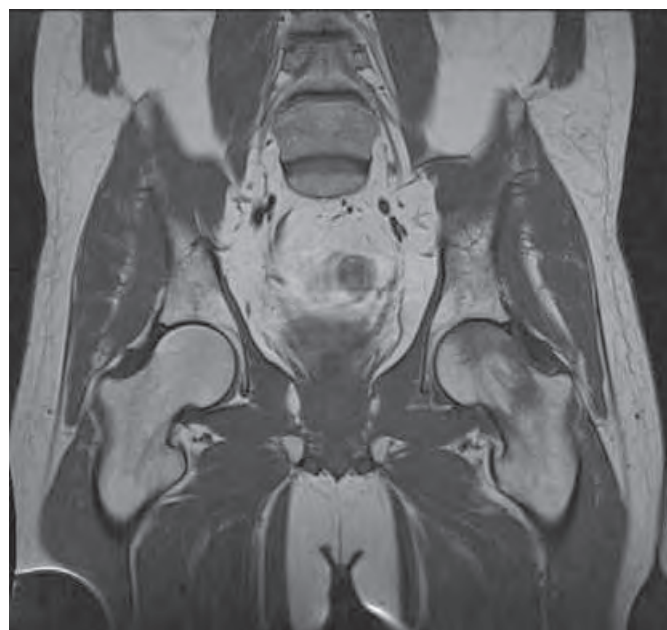


Figura 1. Imagen de RM en la que se aprecia foco de alteración de la señal característico de edema difuso que afectaba a la mitad superior de la cabeza femoral acompañado de derrame articular.

Tabla 3. Algoritmo Karch-Lasagna modificado por Naranjo

Algoritmo	Si	No	NS	Puntuación
1. ¿Existen evidencias previas o concluyentes sobre la reacción?	+1	0	0	+1
2. ¿La RAM apareció tras administrar el medicamento sospechoso?	+2	-1	0	+2
3. ¿La RAM mejoró al suspender el medicamento o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0	0
4. ¿La RAM reapareció al readministrar el medicamento?	+2	-1	0	0
5. ¿Existen causas alternativas, diferentes del medicamento, que puedan explicar la RAM?	-1	+2	0	+2
6. ¿Se presentó la RAM después de administrar un placebo?	-1	+1	0	0
7. ¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	0
8. ¿La RAM fue más intensa al aumentar la dosis o menos intensa al disminuir la dosis?	+1	0	0	0
9. ¿El paciente ha tenido reacciones similares al medicamento sospechoso o a medicamentos similares?	+1	0	0	0
10. ¿Se confirmó la RAM mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	+1
			Puntuación total	+7

Abreviatura: NS: no se sabe

VEGF^{1,5} a través de la inhibición de mTOR. En un caso descrito en 2013, un varón de 52 años desarrolló osteonecrosis de mandíbula tras 3 años de tratamiento con everolimus a una dosis diaria de 10 mg. El paciente había recibido bifosfonatos intravenosos (ácido zolédronico) mensualmente durante 5 años hasta 6 años antes de la aparición del cuadro. La osteonecrosis de mandíbula por bifosfonatos está ampliamente documentada en la literatura por lo que estos autores concluyeron que, no pudiéndose excluir a los bifosfonatos como causa de la osteonecrosis, el everolimus podría haberla exacerbado⁴.

Se ha descrito la relación de otros fármacos con efecto antiangiogénico como sunitinib y bevacizumab con osteonecrosis de mandíbula, sin encontrar casos descritos de osteonecrosis de cadera.

No fue posible encontrar una asociación entre el resto de los medicamentos que recibía el paciente (Tabla 1) y el desarrollo de necrosis avascular.

Para evaluar la relación causal del efecto adverso con everolimus, se aplicó el algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo y se estableció una relación de causalidad de "posible" (puntuación de 7) entre everolimus y el desarrollo de necrosis avascular (Tabla 3).

Como conclusión, el mecanismo antiangiogénico de everolimus junto con la coincidencia temporal y la ausencia de otros factores que pudieran asociarse con el cuadro de necrosis avascular de cadera presentado, nos permiten describir este efecto adverso grave como potencialmente asociado al tratamiento con everolimus, algo no descrito previamente en la literatura.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Votubia® (everolimus 5 mg). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [acceso abril 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002311/WC500112238.pdf
2. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Everolimus for supratentorial giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex: 2-year open-label extension of the randomised EXIST-1 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1513-20.
3. Seamon J, Keller T, Saleh J, Cui Q: The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis. *Arthritis* 2012, 2012:601763.
4. Kim DW, Jung YS, Park HS, Jung HD. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51:e302-4.
5. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nature Med.* 2002;8:128-35.