



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Observaciones Clínicas

Flúter auricular paroxístico asociado a zoledronato: ¿un nuevo efecto adverso?

Juan Acosta Martínez^{a,*}, María R. Atienza Amores^b, Rafael Terán Redondo^c y José M. Varela Aguilar^{c,d}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^bServicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^cServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^dCIBER de Epidemiología y Salud Pública, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de abril de 2010

Aceptado el 6 de mayo de 2010

On-line el 12 de junio de 2010

Palabras clave:

Flúter auricular

Fibrilación auricular

Bifosfonato

Zoledronato

Reacción adversa medicamentosa

R E S U M E N

Se trata de un caso de un paciente en tratamiento con bifosfonatos que presentó un episodio aislado de flúter auricular paroxístico con repuesta ventricular rápida. En la bibliografía está descrita la asociación de los bifosfonatos con la fibrilación auricular, si bien no con el flúter. Consideramos el conocimiento de esta asociación de gran relevancia dada la comorbilidad asociada a este tipo de arritmias lo que puede constituir un factor limitante en el tratamiento con bifosfonatos, si bien no una contraindicación.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Zoledronic-associated paroxysmal atrial flutter: a new adverse effect?

A B S T R A C T

We report a case of a 79-year-old man, treated with zoledronic acid, who presented a unique episode of atrial flutter with a high ventricular rate. Although the relationship between biphosphonates and atrial fibrillation has been described, its association to atrial flutter has not. From our point of view, it is important that this relationship should be taken into account, as it could be a limiting factor to treatment with biphosphonates.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Atrial flutter

Atrial fibrillation

Biphosphonate

Zoledronic acid

Adverse effect

La fibrilación auricular (FA) y el flúter auricular no han sido considerados como posibles efectos adversos de los bifosfo-

atos hasta la publicación del estudio HORIZON¹ en el que el grupo tratado con zoledronato intravenoso anualmente presentó menor riesgo de fracturas vertebrales y cadera junto a mayor riesgo de FA.

Presentamos el caso clínico de un varón de 79 años con antecedentes de hipertensión arterial e hipercolesterolemia

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.acostamartinez@yahoo.es (J. Acosta Martínez).

tratadas con enalapril (20 mg/d) y simvastatina (20 mg/d). Se diagnosticó de un plasmocitoma vertebral solitario en D-11, recibiendo tratamiento con dexametasona, ciclofosfamida y zoledronato (4 mg i.v./mes) durante 5 meses. Dos semanas tras finalizar el tratamiento con zoledronato consultó por episodio súbito de palpitaciones. En la exploración física la tensión arterial era 130/80 mmHg con tonos cardiacos rítmicos a 150 lpm. Se realizó un electrocardiograma que objetivó flúter auricular con conducción 2:1 a 150 lpm. El ecocardiograma transtorácico mostró cardiopatía hipertensiva ligera con hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo (11,5 mm) sin otras alteraciones añadidas. Se realizó una gammagrafía de perfusión miocárdica que no mostró signos de isquemia miocárdica. La posible reacción adversa de este caso fue notificada al Centro de Farmacovigilancia de Andalucía.

Pese a los resultados del ensayo HORIZON, la relación entre bifosfonatos y FA/flúter auricular sigue siendo contradictoria según revelan trabajos posteriores. Así, en un estudio con pacientes que habían sufrido fractura de cadera², no se observó un aumento del riesgo de FA en el grupo que recibió zoledronato intravenoso respecto al grupo placebo. Por otra parte, Cummings et al³ observaron en una revisión del Fracture Intervention Trial^{4,5} una mayor tasa de FA en mujeres posmenopáusicas que recibieron alendronato respecto al grupo que recibió placebo sin llegar a alcanzar significación estadística. Esta sí se alcanzó en un estudio casocontrol⁶ en mujeres posmenopáusicas; documentándose un mayor riesgo de FA en aquellas que habían recibido alendronato. Sin embargo, este hallazgo no fue corroborado en otro estudio de casoscontroles sobre población danesa⁷, en el que no hubo diferencias significativas en el uso de etidronato y alendronato entre los casos con FA y los controles.

No hemos encontrado descrita en la bibliografía la asociación entre flúter auricular paroxístico y la administración de zoledronato intravenoso, sin poder establecer una relación causal en este paciente en concreto. Consistentemente con los resultados previos^{1,4,6} el flúter auricular que presentó el paciente no apareció de forma inmediata tras la administración del fármaco.

Por lo tanto, permanece aún incierta la relación entre flúter/FA y el uso de bifosfonatos. Tampoco se han identificado mecanismos que expliquen la plausibilidad biológica de esta relación. Se han propuesto mecanismos relacionados con sustancias proinflamatorias así como con cambios en los niveles plasmáticos de calcio. Está descrito un aumento de los niveles de

interleukina-6 y factor de necrosis tumoral tras la administración intravenosa de bifosfonatos⁸. Igualmente, se postula que mecanismos inflamatorios podrían jugar un papel en la remodelación y fibrosis auricular que a su vez se han implicado en la patogenia de la FA. En cuanto a la calcemia, los bifosfonatos inducen un descenso de la misma. El tejido auricular podría ser sensible a estos cambios, sin embargo, se desconoce que los bifosfonatos tengan algún efecto sobre la conducción auricular.

En conclusión, y con la información disponible en la actualidad, en la práctica clínica habitual deberían primar los beneficios demostrados por los bifosfonatos en sus distintas indicaciones frente a la posible aparición de FA/flúter auricular a la hora de indicar su administración. Sin embargo, son necesarios más estudios para aclarar la participación de los bifosfonatos en la patogenia de la FA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-22.
2. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic Acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-809.
3. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2007;356:1895-6.
4. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet.* 1996;348:1535-41.
5. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280:2077-82.
6. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med.* 2008;168:826-31.
7. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ.* 2008;336:813-6.
8. Dicuonzo G, Vincenzi B, Santini D, Avvisati G, Rocci L, Battistoni F. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF alpha and IL-6. *J Interferon Cytokine Res.* 2003;23:649-54.