

Bisfosfonatos: Aplicaciones Actuales en Osteoporosis y Cáncer

AUGUSTO POMA¹, GUISELLE GUTIÉRREZ², JORGE CASAS³

¹Servicio de Endocrinología, Clínica Universitaria UNMSM. ²Servicio de Patología y Laboratorio Clínico, Hospital Nacional Cayetano Heredia. ³Departamento de Medicina Interna, Hospital Arzobispo Loayza.

RESUMEN

Los bisfosfonatos son compuestos antirresortivos con alta afinidad por los cristales de hidroxapatita y no son degradados por las pirofosfatasa. Sus principales indicaciones son el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, la inducida por corticoides, enfermedad de Paget, hipercalcemia asociada a neoplasias y la enfermedad osteolítica del hueso por cáncer.

Palabras claves: Difosfonatos; Osteoporosis Postmenopáusica, Terapia; Neoplasmas Óseos; Osteítis Deformante, Terapia.

BISPHOSPHONATES: CURRENT APPLICATIONS IN OSTEOPOROSIS AND CANCER THERAPY

SUMMARY

Bisphosphonates are antiresorptive agents with high affinity for hydroxyapatite crystals. They are not degraded by pyrophosphatases. Their main indications are treatment of postmenopausal osteoporosis, corticosteroid-induced osteoporosis, Paget's disease, neoplasm-induced hypercalcemia and osteolytic bone disease by cancer.

Key words: Diphosphonates; Osteoporosis, Postmenopausal, Therapy; Bone Neoplasms; Osteitis Deformans, Therapy.

INTRODUCCIÓN

Los bisfosfonatos son compuestos sintéticos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia producida por neoplasias y enfermedad osteolítica del hueso por cáncer.

Se clasifican en bisfosfonatos de primera generación (etidronato), segunda generación (tiludronato, clodronato, pamidronato) y tercera generación (neridronato, olpadronato, bandronato, risedronato, alendronato) (1) (ver Figura N° 1). Son bien tolerados y efectivos, y se utilizan en Canadá desde hace unos 20 años en el manejo de la osteoporosis posmenopáusica (OPPM).

Correspondencia:

Dr. Augusto I. Poma Carmona
Clínica Universitaria - UNMSM.
Av. Venezuela s/n. Lima - Perú.
E-mail: augustopoma@hotmail.com

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Son compuestos antirresortivos, con alta afinidad por los cristales de hidroxapatita y no son degradados por las pirofosfatasa. Inhiben la resorción ósea a nivel celular, permitiendo mayor formación de hueso y el restablecimiento del balance en el ciclo de la remodelación. Se incorporan rápidamente a la matriz esquelética.

El alendronato se incorpora al sitio activo del osteoclasto en la superficie endostal (2). Además, previene el reclutamiento de los osteoclastos al suprimir a las citoquinas derivadas de osteoblastos (3,4).

Farmacocinética

- **Absorción:** por vía oral es pobre, y disminuye mucho cuando se toma junto con alimentos que contienen hierro o calcio. Se almacenan y excretan sin alteración.

- **Biodisponibilidad:** 1 - 10% ⁽⁵⁾.
- **Vida media plasmática:** 15-60 minutos.
- **Eliminación por vía renal:** 50-80%.
- **Unión al hueso:** 20-50%. Luego de 3 años con etidronato, la biopsia ósea demuestra que el tejido contiene 0,01% de ácido etidróico.
- **Volumen de distribución:** 0,3-1,3 L/kg ⁽⁶⁾.
- **Vida media dentro del hueso:** Prolongada.
- **Depuración renal:** 60% de la dosis absorbida ⁽⁷⁾. Pueden disminuir el calcio o fósforo, pero no es lo usual, excepto en el tratamiento de la hipercalcemia por neoplasia.
- **Tolerancia:** Buena.

Estas pruebas se realizaron principalmente con etidronato. Por su mecanismo de acción antirresortivo podría producir osteomalacia. Sin embargo, en terapia cíclica, luego de 5 años no ha habido ninguna evidencia histomorfológica ⁽⁸⁾. A pesar de su prolongada permanencia en el hueso, aún no se ha establecido el riesgo de osteomalacia a largo plazo (por más de 10 años). Este riesgo no parece existir con los bisfosfonatos de segunda o tercera generación.

USOS TERAPEÚTICOS

Osteoporosis

El mecanismo antirresortivo se basa en el bloqueo de la síntesis de citoquinas en el osteoblasto, impidiendo una mayor pérdida de hueso. Producen un período transitorio bien definido que puede durar 2 años, en el cual la formación es mayor que la resorción, y causa un aumento secundario de la masa ósea. Se consigue un incremento significativo de la densidad mineral ósea (DMO) luego de 6 meses de tratamiento, y continúa por 2 años. Por tanto, se esperan resultados a mayor tiempo de tratamiento.

En los '60, el etidronato era utilizado en OPPM en Europa y el Reino Unido, pero no estaba aprobado en los EE.UU. ^(9,10) Se sabía que prevenía la pérdida ósea y producía un leve aumento de la densidad ósea ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Hacia 1970 se observó que etidronato, a dosis de 20 mg/kg/d y en forma continua, producía hiperfosfatemia y osteomalacia en muchos pacientes ^(14,15).

Estudios aleatorizados a doble ciego realizados a fines de los '80, proporcionaron una base para el uso de etidronato en EE.UU. y Europa ^(12,13).

Un pequeño estudio comparó etidronato más estrógenos con etidronato solo durante 4 años en 58 mujeres con OPPM; el primer grupo mostró un aumento significativo de la densidad mineral en columna vertebral y cadera, y no se presentó osteomalacia en ningún grupo ⁽¹⁶⁾.

Los bisfosfonatos de segunda o tercera generación, como alendronato, son cien a mil veces más potentes que el etidronato, y han demostrado efectos adversos mínimos en administración continua y un menor riesgo de producir osteomalacia.

En un estudio aleatorizado a doble ciego contra placebo, en 994 mujeres con OPPM, se administró alendronato 5-10 mg/d por 3 años o 20 mg/d durante 2 años, y posteriormente 5 mg/d por un año. Todas recibieron calcio 500 mg/d ⁽¹⁷⁾. Se demostró un aumento del 8,8% en la densidad ósea vertebral y de 6% en cuello femoral, una disminución en 0,48% de fracturas vertebrales nuevas y un marcado descenso en la progresión de defectos vertebrales (menor disminución en la talla).

El estudio FIT (Fracture Intervention Trial) determinó la seguridad y eficacia de alendronato a largo plazo en mujeres de 55 a 80 años con fractura vertebral, así como la menor incidencia de una nueva fractura, ya sea vertebral, de cadera o muñeca ⁽¹⁸⁾.

Pérdida de masa ósea inducida por corticoides

Se utilizan bisfosfonatos en la prevención y tratamiento de la OP inducida por corticoides ⁽¹⁹⁾. En terapia con prednisona (más de 10 mg/d durante 12 meses) un grupo de pacientes recibió calcio y otro grupo etidronato intermitente (400 mg/d) por 14 días, seguido de calcio 500 mg/d durante 76 días. Se demostró un aumento significativo en la DMO de vértebras y fémur atribuibles al etidronato ⁽²⁰⁾.

El pamidronato oral aumenta la DMO de vértebras, y mejora los niveles de la mayoría de los marcadores bioquímicos de recambio óseo ⁽²¹⁻²³⁾. Alendronato también ha demostrado que aumenta la densidad mineral ósea en pacientes en tratamiento con corticoides ⁽²⁴⁾.

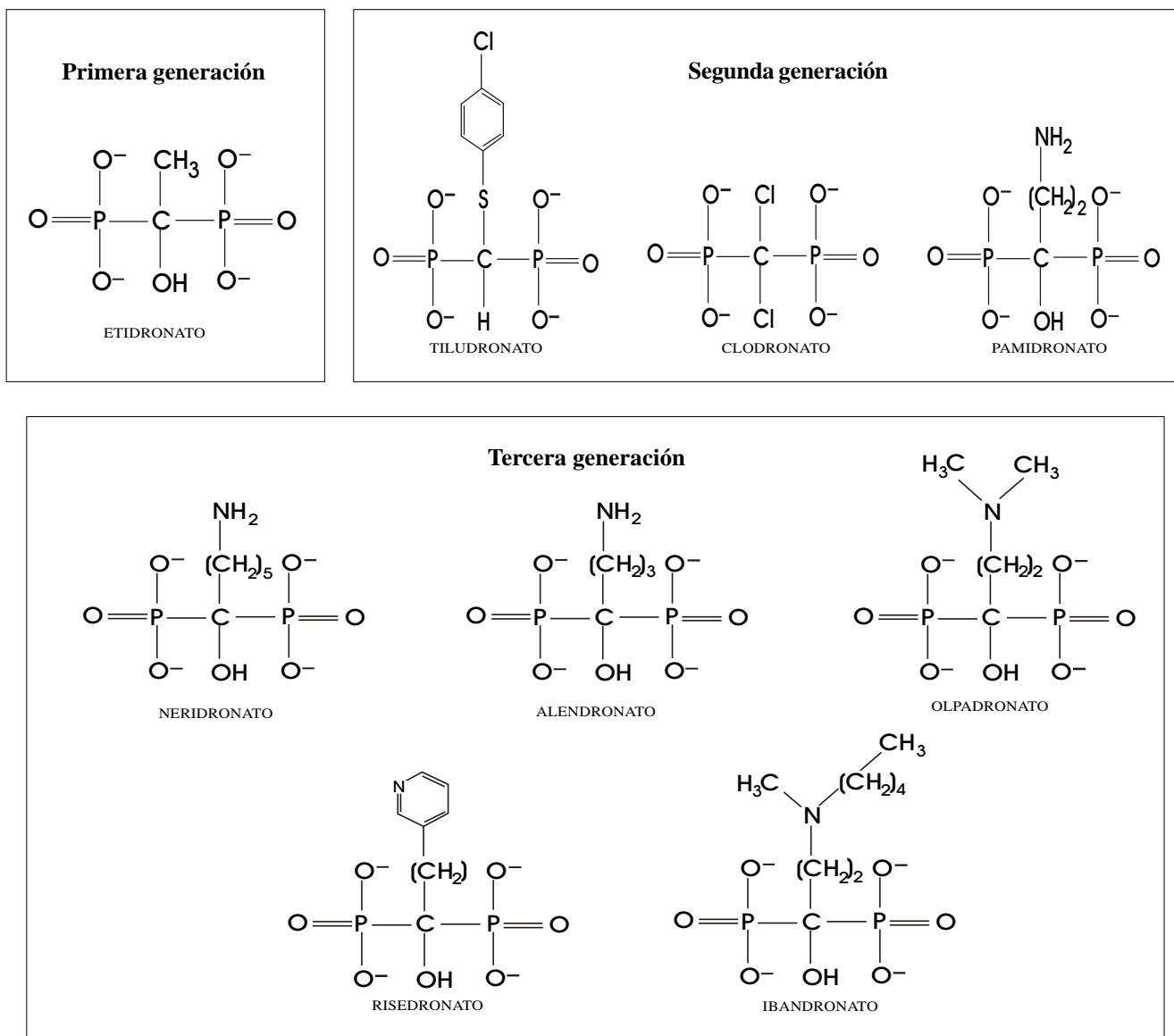


Fig. Nº 1.- Estructura química de los principales bisfosfonatos con utilidad clínica.

Enfermedad de Paget

Etidronato se ha empleado para esta enfermedad desde hace unos 15 años, a dosis de 5-20 mg/kg/d durante 6 meses, seguido de 6 meses sin tratamiento. El 60% de los pacientes responde y reporta disminución del dolor, así como disminución de la fosfatasa alcalina. Al continuar la terapia con dosis más altas causa defectos de mineralización y fracturas en huesos normales (25-26). En forma ocasional se usa para tratar las complicaciones neurológicas (27).

Hipercalcemia asociada a neoplasias

En 1941, Albright describió el síndrome de hipercalcemia e hipofosfatemia asociado a una neoplasia sin metástasis óseas (28). Este tipo de hipercalcemia puede preceder a las manifestaciones clínicas o presentarse en el curso del cáncer (29). Esto es producto de mediadores humorales producidos por el tumor, siendo el más importante la proteína relacionada a la paratohormona (PTHrp), que imita el efecto de la PTH (30). Se han utilizado infusiones endovenosas de

pamidronato, reduciendo el calcio sérico y aliviando significativamente los síntomas⁽³¹⁾. También se ha reportado el uso de otros bisfosfonatos como alendronato, ibandronato y neridronato, incluso en presencia de metástasis óseas y como terapia de primera línea⁽³²⁻³⁴⁾.

Enfermedad osteolítica del hueso por cáncer

La FDA ha aprobado el uso de pamidronato en pacientes normocalcémicos con mieloma múltiple y en lesiones osteolíticas por metástasis de cáncer de mama. Parece que los bisfosfonatos del grupo de los aminobisfosfonatos inhibirían la metástasis a hueso al cambiar el microambiente óseo, inhibir la liberación de factores de crecimiento tumoral y estimular la apoptosis de las células tumorales, abriendo una nueva alternativa en la terapia oncológica⁽³⁵⁾.

Indicaciones potenciales

Se puede utilizar pamidronato en infusión endovenosa para aliviar el dolor de la displasia fibrosa ósea y mejorar el cuadro radiológico. Además, se ha postulado el uso de bisfosfonatos en miositis osificante progresiva, calcinosis, calcificación posquirúrgica en fractura de cadera, otosclerosis y en otitis media crónica con o sin colesteatoma⁽³⁶⁻³⁸⁾.

COMPLICACIONES

- *Gastrointestinales*: diarrea, úlceras (esofágicas, duodenales, gástricas), especialmente con pamidronato a altas dosis^(39,40) y alendronato⁽⁴¹⁾; en el grupo estudiado por Lieberman⁽¹⁷⁾, los efectos adversos en pacientes con alendronato frente a pacientes con placebo fueron los mismos. Se reporta dolor abdominal, dispepsia, constipación y diarrea en menos del 7%.

- *Esqueléticos*: utilizado en forma continua, etidronato se asocia a osteomalacia (más de 800 mg/d durante meses) demostrada histológicamente; esta desmineralización es similar a la observada en el déficit de vitamina D y en OPPM^(19,42,43).

Hasta 1995 no existía evidencia de que alendronato produzca osteomalacia; sin embargo, esta experiencia clínica con bisfosfonatos de segunda o tercera generación es menor de 10 años.

- *Misceláneos*: se puede desarrollar insuficiencia renal aguda con la infusión EV de etidronato y clodronato^(39,45). Se ha reportado leucemia asociada al uso de clodronato.

- *Ocasionales*: pérdida de la audición con pamidronato⁽⁴⁵⁾, toxicidad a la piel con tiludronato⁽⁴⁶⁾, pirexia transitoria en administración endovenosa.

CONCLUSIONES

Los bisfosfonatos son una clase de drogas ávidas por el hueso, resistentes a la degradación por las pirofosfatasa.

Los bisfosfonatos de segunda y tercera generación bloquean la resorción del hueso y no afectan la mineralización. Son útiles en el manejo de enfermedades esqueléticas crónicas por su vida media prolongada y pocos efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) **Rosen CJ, Kesenich CR.** Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs* 1996; 51(4): 537-51.
- 2) **Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD y col.** Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991; 88: 2095-105.
- 3) **Fleisch H.** Bisphosphonates: Pharmacology. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 261-2.
- 4) **Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, Collin P, Martin TJ.** Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest* 1993; 93: 2004-11.
- 5) **Fleisch H.** Bisphosphonates in osteoporosis: An introduction. *Osteoporos Int* 1993; 3(Suppl): S3-5.
- 6) **Dunn CJ, Fitton A, Sorkin EM.** Etidronic acid: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs Aging* 1994; 6: 446-74.
- 7) **Lin JH, Chen IW, Deluna FA, Hichens M.** Renal handling of alendronate in rats. An uncharacterized renal transport system. *Drug Metab Disp* 1992; 20: 608-13.
- 8) **Storm T, Steiniche T, Thamsborg G, Melsen F.** Changes in bone histomorphometry after long-term treatment with intermittent, cyclic etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Bone Mineral Res* 1993; 8: 199-208.
- 9) **Stone M.** Didronel PMO. *Br J Hosp Med* 1993; 49: 275-7.
- 10) **Watts NB.** Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 717-34.
- 11) **Fleisch H.** The use of bisphosphonates in osteoporosis. *Br J Clin Pharm* 1994; 322: 1265-71.

- 12) **Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sørensen OH.** Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-71.
- 13) **Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD y col.** Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-9.
- 14) **Jowsey J, Riggs BL, Kelly PJ, Hoffman DL, Bordier P.** The treatment of osteoporosis with disodium ethane-1, 1-diphosphonate. *J Lab Clin Med* 1971; 78: 574-84.
- 15) **Heaney RP, Saville PD.** Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20: 593-604.
- 16) **Wimalawansa SJ.** Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on BMD in the hip and vertebrae: Four year randomized trial. *Am J Med* 1995; 99: 36-42.
- 17) **Lieberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH y col.** Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 33: 1437-43.
- 18) **Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC y col.** Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996 Dec 7; 348: 1535-41.
- 19) **Boyce BF, Smith L, Fogelman I, Johnston E, Ralston S, Boyle IT.** Focal osteomalacia due to low-dose diphosphonate therapy in Paget's disease. *Lancet* 1984; 2: 607.
- 20) **Struys A, Sneler AA, Mulder H.** Cyclic etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med* 1995; 99: 235-40.
- 21) **Reid IR, King AR, Alexander CJ, Ibbertson HK.** Prevention of steroid induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD). *Lancet* 1988; (8578): 143-7.
- 22) **Reid IR, Scholler BA, Stewart AW.** Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 619.
- 23) **Gallacher SJ, Fenner JA, Anderson K, Bryden FM, Banham SW, Logue FC y col.** Intravenous pamidronate in the treatment of osteoporosis associated with corticosteroid dependent lung disease: an open pilot study. *Thorax* 1992; 47: 932-6.
- 24) **Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S y col.** Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-9.
- 25) **Heaney RP, Saville PD.** Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20: 593-604.
- 26) **Licata AA.** From bathtub ring to osteoporosis. *Cleve Clin J Med* 1994; 60: 284-9.
- 27) **Charhon S, Chapuy MC, Valentin-Opran A, Meunier PJ.** Intravenous etidronate for spinal cord dysfunction due to Paget's disease [carta]. *Lancet* 1982; (8268): 391-2.
- 28) Case Records of the Massachusetts General Hospital - Case 27461. *N Engl J Med* 1941; 225: 789-91.
- 29) **Eto S.** Hypercalcemia in malignancy. *Rinsho-Byori* 1994 Sep; 42(9): 943-51.
- 30) **Ralston SH.** Pathogenesis and management of cancer associated hypercalcemia. *Cancer Surv* 1994; 21: 179-96.
- 31) **Tal A, Graves L.** Intravenous pamidronate for hypercalcemia of primary hyper parathyroidism. *South Med J* 1996 ; 1989(6): 637-40.
- 32) **Budayr AA, Zysset E, Jenzer A, Thiébaud D, Ammann P, Rizzoli R y col.** Effects of treatment of malignancy-associated hypercalcemia on serum parathyroid hormone-related protein. *J Bone Miner Res* 1994; 9 (4): 521-6.
- 33) **ORourke NP, McCloskey EV, Rosini S, Coleman RE, Kanis JA.** Treatment of malignant hypercalcemia with aminohexane bisphosphonate (neridronate). *Br J Cancer* 1994 May; 69(5): 914-7.
- 34) **Singer FR, Minoofar PN.** Bisphosphonates in the treatment of disorders of mineral metabolism. *Adv Endocrinol Metab* 1995; 6: 259-88.
- 35) **Mundy GR, Yoneda T.** Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 398-400
- 36) **Goodman GA, Goodman LS.** Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Panamericana, 1986, 7ma. edición, Buenos Aires.
- 37) **Liens D, Delmas PD, Meunier PJ.** Long term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *Lancet* 1994; 343: 953-4.
- 38) **Richardson AC, Tinling SP, Chole RA.** Risedronate activity in the fetal and neonatal mouse. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993 Oct; 109(4): 623-33.
- 39) **Lufkin EG, Argueta R, Whitaker MD, Cameron AL, Wong VH, Egan KS y col.** Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporos Int* 1994; 4: 320-2.
- 40) **Lombardi A, Santora AC.** Clinical trials with bisphosphonates. *Bone Miner* 1993; 22(Suppl 1): S59.
- 41) **Passeri M, Baroni MC, Pedrazzoni M, Pioli G, Barbagallo M, Costi D y col.** Intermittent treatment with intravenous 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonate (AHBuBP) in the therapy of postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner* 1991; 15: 237-47.
- 42) **Bounameaux HM, Schifferli J, Montani JP, Jung A, Chatelanat F.** Renal failure associated with intravenous diphosphonates [carta]. *Lancet* 1983; 1(8322): 471.
- 43) **Nagant de Deuxchaisnes C, Rombouts-Lindemans C, Huaux JP, Devogelaer JP.** Diphosphonates and inhibition of bone mineralization [carta]. *Lancet* 1982; 22(8298): 607-8.
- 44) **Fleisch H.** The Use of Bisphosphonates in Osteoporosis. *Br J Clin Pharm* 1994; 48: 323-6.
- 45) **Kellihan MJ, Mangino PD.** Pamidronate. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1262-9.
- 46) **Roux C, Listrat V, Villette B, Lessana-Leibowitch M, Ethgen D, Pelissier C y col.** Long-lasting dermatological lesions after tiludronate therapy. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 378-80.