

NEFROLOGIA - ENDOCRINOLOGIA

EL USO DE BISFOSFONATOS Y OTRAS NUEVAS OPCIONES TERAPEUTICAS EN OSTEOPOROSIS

II PARTE

Sergio A. Herro Sánchez, M.B.A.*

SUMMARY

In this review, we present action and indication of bisphosphonates, specially for treatment of osteoporosis, and the utility of this kind of compounds and summary about new options for treatment in this entity.

INTRODUCCION

Los bisfosfanatos son una clase de compuestos sintéticos de los pirofosfatos, utilizados originalmente como agentes que podrían prevenir la formación de placa sobre el diente y la calificación (11, 14, 16), luego han sido usados en el tratamiento de varias enfermedades metabólicas de hueso, incluyendo la hipercalcemia de la malignidad. La enfermedad de Paget, la osteoporosis postmenopáusica y la pérdida de hueso inducida por los corticosteroides. (3,16). En general

los bisfosfonatos son bien tolerados y agentes terapéuticos efectivos para varias de estas entidades (16).

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Los bisfosfonatos (previamente llamados erróneamente difosfonatos), son una clase de compuestos sintéticos con gran afinidad por los cristales de hidroxapatita del hueso, (16) reviviendo la resorción ósea pero también favoreciendo el depósito mineral (8), y la medición de la densidad del calcio (12). Son asimismo efectivos inhibidores, de la resorción ósea, osteoclástica (16) no está claro porque inhiben la actividad osteoclástica, un postulado es que se adhiere a la superficie ósea, previniendo a los osteoclastos de reabsorber hueso (17, 18). Existen más de 300 compuestos de

esta clase y 9 en estudios clínicos para el tratamiento de la enfermedad ósea metabólica. Etidronato, bisfonato de primera generación ha sido usado en el tratamiento de la enfermedad de Paget por más de 20 años y recientemente aprobado en Canadá para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Recientemente un bisfosfonato de tercera generación, alendronato ha sido aprobado por la FDA en el tratamiento de la osteoporosis. Se ha utilizado inyección de hormona de crecimiento o de factor I de crecimiento similar a la insulina como forma de terapia anabólica para la osteoporosis, demostrándose el aumento de osteocalcina, indicadora de formación ósea, así como de colágeno tipo I (6).

* Asistente Especialista, Servicio de Nefrología. Hospital San Juan de Dios.

COMPLICACIONES DE LOS BISFOSFONATOS

Los síntomas gastrointestinales y la mineralización ósea son las dos categorías que más se reportan como efectos adversos de estos medicamentos, tratamientos por largos períodos pueden causar retención de bisfosfonatos en el hueso, pudiendo causar inhibición prolongada del remodelado óseo normal ("congelando el esqueleto") (12). Los síntomas gastrointestinales incluyen náuseas, diarrea y úlceras con la administración oral de pamidronato, clodronato y altas dosis de alendronato (17). Los efectos adversos más importantes con el uso de terapia continua con etidronato es la osteomalacia, especialmente con administración continua de 400 mg al día (12,17). Con los bisfosfonatos de segunda y tercera generación, se requiere más investigación (12).

CONCLUSIONES

La experiencia con los bisfosfonatos de II y III generación ayudará en el bloqueo de la resorción ósea, sin afectar la mineralización (17), en la experiencia francesa para el tratamiento de hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario, se han obtenido excelentes resultados, con pocos efectos secundarios, con el uso de pamidronato intravenoso (10), y su uso se ha aplicado ya en hipercalcemia tumoral, metástasis líticas óseas y enfermedad de Paget del hueso (9), así como reportes de uso oral por períodos de tiempo importantes en Holanda (8), igualmente se reporta en Checoslovaquia el uso de Ipriflavone y la Beta TGF, con resultados prome-

tedores (9), también en Italia se porta en uso de clodronato disódico, como estudio inicial (7). La reciente aprobación por la FDA del alendronato para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica brinda nuevas opciones para otros bisfosfonatos en el tratamiento de esta entidad (18). Tanto etidronato como alendronato son bien tolerados, con pocos efectos secundarios, lo que ofrece potenciales beneficios para millones de pacientes con enfermedades óseas incluyendo la osteoporosis, abriendo una nueva era en la terapia de estas entidades. Se reporta la utilización de etidronato 400 mg/día por 14 días cada 90 días, con ingesta permanente de 50 mg de calcio y 400 IU de vitamina D, en este estudio los bisfosfonatos parecen tener un efecto benéfico sobre la calidad del hueso más que en la cantidad (12). La amplia afinidad de estos agentes por los fosfatos de calcio, tanto en vivo como in vitro sólo, explica la relativa amplia unión de los bisfosfonatos al hueso. Asimismo se ha reportado que la suspensión después de largos períodos (media 6.5 años, con rango entre 5 y 9 años pamidronato oral a 150 mg/día disminuye la excreción de fosfatasa sérica alcalina e hidroxiprolina urinaria, sin cambios en la densidad mineral ósea, lo cual se propone como efectos benéficos de los bisfosfonatos sobre el esqueleto al menos por dos años de suspendido el tratamiento (8). Los bisfosfonatos representan una clase de drogas "antiresortivas", otras incluyen estrógenos antiestrógenos (estrógenos conjugados/tamoxifen o raloxifen, calcitonina y calcio/vitamina D), pequeñas dosis de PTH, prometazina, vitamina K, anabólicos (16).

Irrestrictamente del tratamiento específico, el principal objetivo de la terapia para la osteoporosis es reducir la resorción ósea para reestablecer el balance en el ciclo de remodelado. Los bisfosfonatos una vez incorporados dentro de la matriz esquelética pueden ser ingeridos por los osteoclastos durante la fase activa de resorción ósea. Se ha propuesto que los bisfosfonatos actúan a través del osteoclasto para ejercer sus efectos en la resorción ósea (4). En diversos estudios se ha determinado que los bisfosfonatos de segunda generación inhiben la interleukina 6 y el factor de necrosis tumoral producidos por macrófagos estimulados por lipopolisacáridos, también se ha mostrado que la interleukina 1 y el factor de necrosis tumoral de un sarcoma de la línea celular osteoblástica fue suprimido en un 60% por etidronato, clodronato o alendronato. Esto mediante estudios de Monkkonen y colaboradores y Passeri y colaboradores (17,19). En la tabla No.1 se anota la potencia antiresortiva de varios bisfosfonatos.

TABLA #1
CRITERIOS DE RESECCION
DE METASTASIS PULMONARES

Etidronato	1
Clodronato	10
Tiludronato	10
Pamidronato	100
Alendronato	1000
Risedronato	5000

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

Los bisfosfonatos son pobremente absorbidos por el tracto gastrointestinal. Menos del 10% de la dosis ingerida es absorbida. De esta cantidad aproximadamente el 50% va rápidamente a los sitios de mineralización ósea después de un breve período en la circulación, son rápidamente aclarados, se estima que entre el 20 y 50% de los bisfosfonatos mientras el resto es excretado por la orina (12,17). Los bisfosfonatos orales aumentan la reabsorción tubular de fosfatos, lo cual puede llevar a hiperparatiroidismo secundario. Los bisfosfonatos son extremadamente bien tolerados, a pesar de que pueden permanecer en el esqueleto en forma prácticamente indefinida, ha sido difícil establecer a largo tiempo (mayor de 10 años) el riesgo de osteomalacia por terapia prolongada. Existe reportes de uso de pamidronato (bisfosfonato de III generación) en el uso de hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo primaria con excelentes resultados, ya sea como preparación para la cirugía de paratiroides o en pacientes con contraindicaciones quirúrgicas (10).

MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS CON BISFOSFONATOS

A pesar que los estrógenos y la calcitonina han sido utilizados ampliamente en el manejo de la osteoporosis postmenopáusica, la necesidad de terapia no hormonal se ha incrementado en los últimos 5 años en forma dramática. La osteoporosis es un síndrome clínico de reducción de la masa ósea y aumento de la susceptibilidad a fracturas. La disminución de la

masa ósea es la consecuencia de una falta en el remodelado óseo, resultando en un desbalance en donde la resorción ósea excede a la formación de hueso. Evidencia reciente sugiere que los bisfosfonatos pueden inhibir la resorción ósea por bloqueo de la síntesis de citokina por los osteoblastos (16,19,21). Irrestrictivamente del mecanismo preciso, los bisfosfonatos son considerados ser agentes antiresortivos porque su principal efecto en vivo es reducir la resorción ósea. En este sentido son similares a otros agentes antiresortivos (estrógenos, calcitonina, calcio vitamina D) (16,19). Etidronato fue el primer bisfosfonato utilizado en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, originalmente investigado en la década de los 60 y fue aprobado para el tratamiento de la hipercalcemia de la malignidad (16). Muchos estudios posteriores han sugerido que los bisfosfonatos previenen la pérdida ósea y producen aumento en la densidad del hueso (19,20,21). Estos agentes tienden a activar el remodelado óseo, disminuir la resorción ósea, seguidos por un período de formación ósea y finalmente completar la fase de remodelado óseo (16), estudios secuenciales con etidronato han demostrado que disminuye la incidencia de nuevas fracturas en un período de dos años (1). Estudios de seguimiento han mostrado ausencia de defectos de mineralización con el uso intermitente de etidronato hasta por 7 años (19,20,21). Actualmente hay estudios en fase con bisfosfonatos de segunda y tercera generación, que son entre 100 y 1000 veces más potentes que el etidronato, con mínimos efectos secundarios. Además tienen menor

riesgo de osteomalacia y pueden ser usados continuamente en ves de intermitente (18). Estudios como el de Lieberman han mostrado que 10 mg/día de alendronato, parece ser más eficaz, con menos efectos secundarios (11). Los bisfosfonatos han demostrado su utilidad en la prevención de la pérdida ósea inducida por los glucocorticoides (17). También se menciona para pacientes con mastocitosis sistémica y osteopenia el tratamiento con interferon alfa-2b, dado que la disminución de los mastocitos en la médula ósea aumentan en forma significativa la mineralización y la densidad ósea en este tipo de patología (22). Se ha determinado alteraciones de elementos trazas en pacientes con osteoporosis, tales como zinc, magnesio (que aumenta la tasa de intercambio óseo por estímulo en función osteoclástica), aluminio (que induce alteración en la formación ósea por inhibición de función osteoclástica), galio (que suprime la tasa de intercambio ósea), cobre (que induce disminución de la tasa de intercambio ósea por supresión de funciones osteoblásticas y osteoclásticas), yodo que también aumenta la tasa de intercambio óseo. Sin embargo el papel exacto de estos elementos trazas en la osteoporosis no es claro, pero podrían significar futuros campos de investigación y tratamiento (13). Igualmente se ha enfocado al rol de la integridad del osteoclasto en la resorción ósea, desarrollando antagonistas de adhesión a la superficie de la célula, particularmente los alfa y beta 3 similar a vitronectina, que utilizan péptidos contenidos en el interior del ácido aspártico, glicina-arginina, capaces de inhibir la actividad osteoclástica.

ca en vivo (2). El diagnóstico definitivo de la osteoporosis se establece por biopsia de hueso. Sin embargo su experiencia es limitada y no aplicable a todos los casos.

RESUMEN

Se revisan aspecto sobre mecanismo de acción e indicaciones de los bisfosfonatos, especialmente para el tratamiento de la osteoporosis y su utilidad. También se realiza una breve revisión sobre las nuevas opciones para el tratamiento de esta entidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Avouac B: Indications and limitations of non-hormonal treatments of osteoporosis. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993, Ju-Sep 88 (7-9): 419.
- 2) Chorev M, Dresner-Pollak R, Eshel Y, Rosenblatt M: Approach to discovering novel therapeutic agents for osteoporosis based on integrin receptor blockade. *Biopolymers* 1995, 37 (6): 367.
- 3) Fleisch H, Russell RGG, Francis MD: Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science*, 1969, 165:1262.
- 4) Fleisch H: Bisphosphonates: pharmacology. *Semin Arthritis Rheum*, 1994, 23:261.
- 5) Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al: Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993, 95:557.
- 6) Johanson AG, Lindh E, Blum WF, Kollerup G, Sorensen OH, Ljunghall S: Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Jan 81(1):44.
- 7) Kocian J: Advances in the pharmacotherapy of osteoporosis. *J intern klinika* 1996 Mar 41(3), 207.
- 8) Landman JO, Hamdy NA, Pauwels EK, Papapoulos SE: Skeletal metabolism in patients with osteoporosis after discontinuation of long-term treatment with oral pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, Dec 80 (12): 3465.
- 9) Lepore L, Pennesi M, Barbi E, Pozi R: Treatment and prevention of osteoporosis in juvenile chronic arthritis and disodium clodronate. *Clin-Exp Rheumatol* 1991, Jan-Feb 9 Suppl 6, 33.
- 10) Levesque G, Tabarin A, Gorcuff JB, Duclos M, Olivier-Puel F, Roger P: Use of pamidronate for treatment of primary hyperparathyroidism. *Rev. Franc. Endocr Clin Nutr Metab* 1995, 36(3): May/June, 239.
- 11) Lieberman UA, Weiss SR, Broll JJ, et al: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995, 33: 1437.
- 12) Mundy GR: Bone remodeling and its disorders. 1995, *Martin Dunitz, Chapter 5, Great Britain*.
- 13) Okano T: Effects of essential trace elements on bone turnover -in relation to the osteoporosis. *Nippon Rinsho* 1996 Jan 54 (1):148.
- 14) Pallot-Prades B, Chappard D, Tavan P, Praliet B, Riffat G, Alexandre C: Bone histomorphometric study in involution fractures osteoporosis treated with 1-ethane 1- hidrox- ybiphosphonate (etidronate) during one year. *Rev-Rhum-MI-Osteartie* 1991, Nov 58(11), 771.
- 15) Rosen CJ, Kessenich CR: Comparison of Bisphosphonates in Metabolic Bone Diseases. *Drugs* 1996, April 5 (4), 537.
- 16) Russell RGG, Muhlbauer RC, Bisaz SJ, et al: The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates, and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomized rats. *Calcif Tissue Res* 1970, 6: 183.
- 17) Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, et al: Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest* 1993, 93: 2004.
- 18) Sato M, Grasscr W, Endo N, et al: Bisphosphonate action - alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991, 88: 209.
- 19) Seeman F, Tsalamandris C, Bass J, Pearce G: Present and future of osteoporosis therapy. *Bone* 1995, August 17 (2 Suppl 23S).
- 20) Storn T, Thamsborg G, Steiniche T, et al: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990, 322: 1265.
- 21) Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al: Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990, 323: 73.
- 22) Weide R, Ehlenz K, Lorenz W, Walder E, Klausmann M, Pfluger KH: Successful treatment of osteoporosis in systemic mastocytosis with interferon alpha 2 b. *Ar Hematol* 1996 Jan 72 (1): 41.