
Resúmenes SIIC

● **LOS BIFOSFONATOS INCREMENTAN LA DENSIDAD OSEA Y DISMINUYEN EL RIESGO DE FRACTURAS**

Lakewood, EE.UU.

Los bifosfonatos son útiles para el abordaje terapéutico de trastornos óseos como la osteoporosis, la enfermedad de Paget, las metástasis óseas, la osteogénesis imperfecta y la osificación heterotópica.

Annals of Pharmacotherapy 39(4):668-677, Abr 2005

Autores:

Licata AA

Institución/es participante/s en la investigación:

Metabolic Bone Center; Department of Endocrinology, the Cleveland Clinic Fundation, Lakewood, EE.UU.

Título original:

[Discovery, Clinical Development, and Therapeutic Uses of Bisphosphonates]

Título en castellano:

Descubrimiento, Desarrollo Clínico y Utilidad Terapéutica de los Bifosfonatos

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad que afecta aproximadamente a un tercio de las mujeres entre 60 y 70 años y a dos tercios de las que superan los 80 años.

Asimismo, las mujeres mayores de 50 años presentan un riesgo doble de sufrir fracturas relacionadas con osteoporosis.

Los bifosfonatos constituyen una importante opción terapéutica para la osteoporosis y para otras afecciones caracterizadas por una densidad ósea disminuida o por un recambio óseo elevado, como la osteoporosis inducida por glucocorticoides, la enfermedad de Paget, la osteólisis tumoral y la hipercalcemia.

El autor analizó los orígenes de los bifosfonatos, su mecanismo de acción y su utilidad clínica para los trastornos metabólicos del hueso. Para ello, realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE de todas las publicaciones en inglés hasta diciembre de 2004. Más que llevar a cabo una revisión crítica de la bibliografía, su objetivo consistió en brindar una perspectiva general sobre el desarrollo y las indicaciones terapéuticas vigentes de los bifosfonatos.

Orígenes de los bifosfonatos

En sus orígenes, en la década de 1960, los bifosfonatos se emplearon en algunos tratamientos odontológicos y, en asociación con tecnecio-99, para la realización de la scintigrafía esquelética. Después comenzaron las investigaciones que llevaron a sus indicaciones actuales.

Los bifosfonatos presentan gran afinidad por la hidroxiapatita y sus efectos físico- químicos son similares a los de los pirofosfatos. En forma similar a éstos, inhiben la calcificación de los tejidos blandos en modelos experimentales, evitan la calcificación experimental inducida por la vitamina D en la aorta y las arterias renales y otras formas de calcificación ectópica. A diferencia de los pirofosfatos, los bifosfonatos son potentes inhibidores de la reabsorción ósea, *in vitro* e *in vivo*.

Estructura química y potencia

Se descubrió que la estructura química de bifosfonatos como el pamidronato o el alendronato les confiere una potencia de 10 a 100 veces mayor que la del etidronato. La conformación molecular del ibandronato le otorga una potencia aún mayor para la inhibición de la reabsorción ósea. Los efectos antirresortivos de los bifosfonatos están mediados por los osteoclastos. Mediante diversos efectos intracelulares, los bifosfonatos inhiben su acumulación y actividad en la superficie ósea, reducen su expectativa de vida y, en general, disminuyen los índices de disolución mineral ósea. Asimismo, los efectos de los bifosfonatos sobre algunas vías metabólicas intracelulares de los osteoclastos resultan en una inducción de la actividad de los osteoclastos.

La potencia de los bifosfonatos puede gradarse de acuerdo con los efectos inhibitorios sobre la enzima clave en el metabolismo intracelular de los osteoclastos –la farnesil-pirofosfato sintetasa–: ácido zoledrónico > risedronato > ibandronato > alendronato > pamidronato. Esto sugiere que la farnesil-pirofosfato sintetasa es un objetivo farmacológico de gran importancia.

Farmacocinética

Los bifosfonatos son compuestos de gran polaridad; por lo tanto, su biodisponibilidad luego de la ingestión oral es menor al 2%. La absorción se dificulta por la presencia intraluminal de alimentos y, por ello, se recomienda su ingestión por la mañana, en ayunas y que en los 30 minutos siguientes no se consuman alimentos ni bebidas. Aproximadamente el 50% a 60% de la dosis absorbida se incorpora al hueso y el resto se elimina casi totalmente por la orina.

Los bifosfonatos permanecen en la circulación por un período muy limitado de tiempo. Dada su afinidad por las superficies de hidroxapatita preparadas para la reabsorción ósea, los bifosfonatos se fijan en forma selectiva a la superficie mineral ósea. En los seres humanos, los bifosfonatos no se metabolizan debido a la elevada liposolubilidad que les confiere una elevada resistencia a las vías metabólicas.

El hueso secuestra y retiene a los bifosfonatos por períodos de tiempo muy prolongados. La liberación subsiguiente a la circulación depende del índice de recambio celular y esta disociación gradual es la razón de su prolongada vida media. En tal sentido, los distintos bifosfonatos presentan grandes diferencias entre sí.

El deterioro de la función renal dificulta su eliminación, dado que ésta es exclusivamente urinaria. No obstante, el autor señala que la insuficiencia renal leve o moderada no requiere la modificación de la dosis de bifosfonatos como el risedronato o el alendronato.

Aplicación clínica de los bifosfonatos

En los EE.UU. existen diversos bifosfonatos disponibles para distintos trastornos óseos. El autor los analiza brevemente.

Alendronato

El alendronato se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, la inducida por glucocorticoides, la osteoporosis masculina y la enfermedad de Paget. En el estudio *Fracture Intervention Trial* (FIT) la administración diaria de alendronato redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en las radiografías en un 47% ($p < 0.001$) luego de 3 años de tratamiento y en un 44% después de 4 años ($p = 0.002$).

Se demostró que en las mujeres posmenopáusicas redujo el riesgo de fracturas vertebrales en aproximadamente 50%. En un estudio sobre pacientes con fracturas vertebrales en el examen basal, alendronato produjo una disminución del 51% ($p = 0.047$) en el riesgo de fracturas de cadera. El alendronato también demostró utilidad para el tratamiento de la osteoporosis masculina. A la dosis de 10 mg/día mejoró significativamente la densidad mineral ósea y redujo significativamente la incidencia de fracturas vertebrales (0.8% vs. 7.1%; $p = 0.02$). En hombres y mujeres con osteoporosis asociada a la terapia con glucocorticoides, alendronato en dosis de 5 a 10 mg/día por 48 semanas mejoró la densidad mineral ósea de la columna lumbar, mientras que el mismo parámetro se redujo en el grupo placebo. Por último, los pacientes con enfermedad de Paget tratados con alendronato en dosis de 40 mg/día durante 6 meses presentaron mejoría significativa en los niveles de fosfatasa alcalina, en comparación con los que recibieron etidronato.

Etidronato

Se administra por vía oral a los pacientes con enfermedad de Paget leve o moderada, pero su efecto es menor que el de otros bifosfonatos de nueva generación como el alendronato o el risedronato. En los pacientes con hipercalcemia asociada al cáncer, se lo aplica por vía intravenosa.

Ibandronato

En la actualidad no se comercializa en los EE.UU. Diversas comunicaciones describen sus beneficios sobre el riesgo de fracturas vertebrales en las mujeres posmenopáusicas, pero no se describen efectos sobre el riesgo de otro tipo de fracturas. La aplicación por vía intravenosa también demostró beneficios en la osteoporosis glucocorticoidea; esta vía de aplicación también sería efectiva en el tratamiento de la hipercalcemia asociada con el cáncer.

Pamidronato

Se lo utiliza para el tratamiento de la hipercalcemia, de las lesiones osteolíticas asociadas con el cáncer y para la enfermedad de Paget sintomática, de grado moderado a severo, donde reduce el dolor de origen óseo y mejora los parámetros bioquímicos.

Risedronato

Se lo emplea para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, la asociada con el uso de glucocorticoides y de la enfermedad de Paget. En las mujeres posmenopáusicas demostró reducción en el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. El autor destaca los resultados del estudio del *Hip Intervention Program*, en el cual el tratamiento con risedronato se asoció con una reducción significativa en el riesgo de fracturas de cadera. Este estudio incluyó a mujeres con osteoporosis y la reducción del riesgo de fracturas de cadera fue del 40% ($p = 0.009$). En un subgrupo de mujeres de este estudio, con al menos una fractura vertebral, la reducción del riesgo de fracturas de cadera fue del 60% ($p = 0.003$).

En los pacientes con tratamiento glucocorticoideo, el risedronato produjo aumento en la densidad mineral ósea, con reducción del riesgo de fracturas vertebrales. A la dosis de 5 mg/día redujo el riesgo anual de nuevas fracturas vertebrales en un 70% ($p = 0.01$). También se demostró su utilidad para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Paget, con normalización de los niveles de fosfatasa alcalina.

Tiludronato

Sus efectos se evaluaron especialmente en la enfermedad de Paget pero los resultados no son concluyentes.

Acido zoledrónico

Se lo utiliza para el tratamiento de los casos moderados a severos de hipercalcemia asociada al cáncer. Los índices de remisión completa (normocalcemia) fueron significativos en el aspecto estadístico, en comparación con el pamidronato. Un estudio sobre mujeres posmenopáusicas demostró sus beneficios sobre la densidad ósea; no obstante, el ácido zoledrónico no está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis.

Consideraciones prácticas

En el tratamiento preventivo de la osteoporosis con bifosfonatos se requiere la administración conjunta de calcio y vitamina D. Esta combinación incrementa la eficacia en la prevención de las fracturas. La *National Osteoporosis Foundation* recomienda la ingesta de al menos 1 200 mg/día de calcio con la dieta, que incluyan suplementos si fuera necesario y 400 a 800 UI/día de vitamina D. El autor destaca que para disminuir este riesgo se requiere la implementación de medidas terapéuticas a largo plazo. En tal sentido, el médico debe discutir el curso del tratamiento con el paciente y alentar el cumplimiento con la medicación.

Un estudio reciente demostró que una buena adhesión (mayor o igual al 66% de las dosis) en el tratamiento se asocia con un incremento significativo en la densidad mineral ósea de la columna.

Control de la eficacia terapéutica

El incremento en la densidad mineral ósea no se correlaciona en forma directa con la disminución del riesgo de fracturas. Mucho antes de constatar un incremento en la densidad mineral ósea se comprobó una disminución significativa en el riesgo de fracturas vertebrales. El incremento en el IMO es sólo uno de los aspectos del fortalecimiento óseo. Otras variables influenciadas por los bifosfonatos son la configuración trabecular del hueso, el tamaño, la forma, la arquitectura ósea y el índice de recambio óseo. Por lo tanto, para evaluar los resultados del tratamiento con bifosfonatos es útil realizar estudios complementarios como la tomografía tridimensional y los marcadores de recambio.

Resumen

Los bifosfonatos son agentes terapéuticos de gran utilidad para el tratamiento de trastornos como la osteoporosis, la enfermedad de Paget, las metástasis óseas, la osteogénesis imperfecta y las osificaciones heterotópicas. En forma concluyente, el alendronato y el risedronato demostraron disminución en el riesgo de fracturas en las mujeres menopáusicas con osteoporosis. El autor destaca el interés de eventuales investigaciones sobre la dosificación de los bifosfonatos, que resultarían en una perspectiva más amplia para el tratamiento de las enfermedades metabólicas del hueso.

Autoevaluación de Lectura

En las mujeres mayores de 50 años, ¿cuál es el riesgo de sufrir fracturas asociadas con osteoporosis?

- A. El riesgo no se modifica.*
- B. El riesgo se reduce a la mitad.*
- C. El riesgo se duplica.*
- D. El riesgo se triplica.*

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas, integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada