

# BISFOSFONATOS: INFORME TÉCNICO

## Introducción.-

Osteoporosis es una alteración sistémica del esqueleto caracterizado por pérdida de tejido óseo y deterioro del hueso cortical y trabecular, con la consecuencia de una mayor fragilidad ósea; y, en última instancia, un incremento del riesgo de fracturas con sobrecargas mecánicas que no las justificarían. La progresiva pérdida de masa ósea es asintomática hasta que ocurre la fractura tras sobrecargas moderadas.

La deficiencia de estrógenos tras la menopausia es la causa más común de osteoporosis. Pero existen otras condiciones clínicas y patológicas que también originan osteoporosis: deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo primario (vg, en pacientes sometidos a hemodiálisis), enfermedad celíaca, hipercalciuria idiopática, hipertiroidismo, mieloma y metástasis óseas neoplásicas.

Las fracturas más comunes en personas con osteoporosis son las fracturas vertebrales, de cabeza de fémur (fractura de cadera) y las fracturas de cabeza de radio ([fractura de Colles](#)). Las fracturas de cadera (cabeza de fémur) son las que se asocian con un mayor incremento de la morbilidad y mortalidad.

Prácticamente la mitad de los pacientes que han sufrido una fractura de cadera ven limitada su movilidad el resto de sus vidas; y una cuarta parte pierden las habilidades precisas para llevar una vida independiente. Meta-análisis recientes han mostrado que las personas que han padecido una fractura de cadera (con independencia del sexo) tienen más probabilidad de fallecer (entre 5 y 8 veces) durante el trimestre posterior a la fractura.

La deficiencia de estrógenos, por razones fisiológicas (menopausia) o quirúrgica (histerectomía) da lugar a un aumento de la síntesis de RANKL (acrónimo en inglés de *Receptor Activator Nuclear  $\kappa\beta$  Ligand*). Este ligando se une a su receptor (RANK) en la superficie de los pre-osteoclastos. La interacción RANKL $\leftrightarrow$ RANK, desencadena la maduración de los pre-osteoclastos (pre-osteoclastos  $\rightarrow$  osteoclastos), y la división de éstos últimos. Se produce un incremento de la actividad osteoclástica y una pérdida neta de tejido óseo: osteoporosis. La osteoclastogénesis da lugar a un aumento compensatorio, aunque insuficiente, de la actividad osteoblástica. La remodelación ósea está descompensada a favor de una mayor actividad osteoclástica.

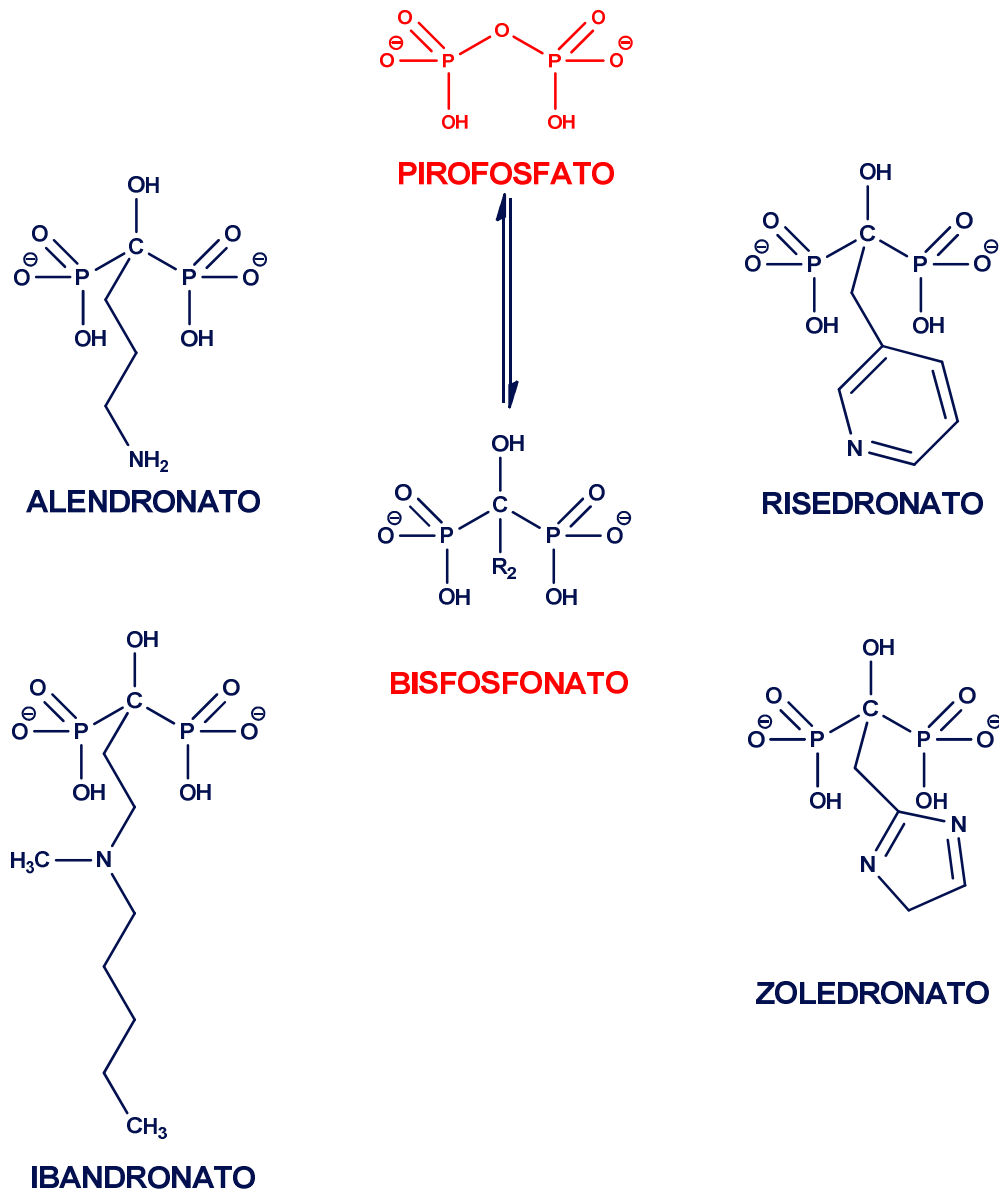
## **Actividad osteoblástica**



## **Actividad osteoclástica**

La descompensación mantenida entre las actividades osteoblástica y osteoclástica conduce a una pérdida progresiva de hueso durante la menopausia; y al incremento asociado del riesgo de fracturas.

A nivel microscópico, el incremento del número de osteoclastos y su actividad, deteriora progresivamente la conectividad trabecular y la porosidad cortical del hueso. Como resultado se compromete la calidad del hueso y su capacidad de soportar sobrecargas mecánicas sin un elevado riesgo de fracturas.



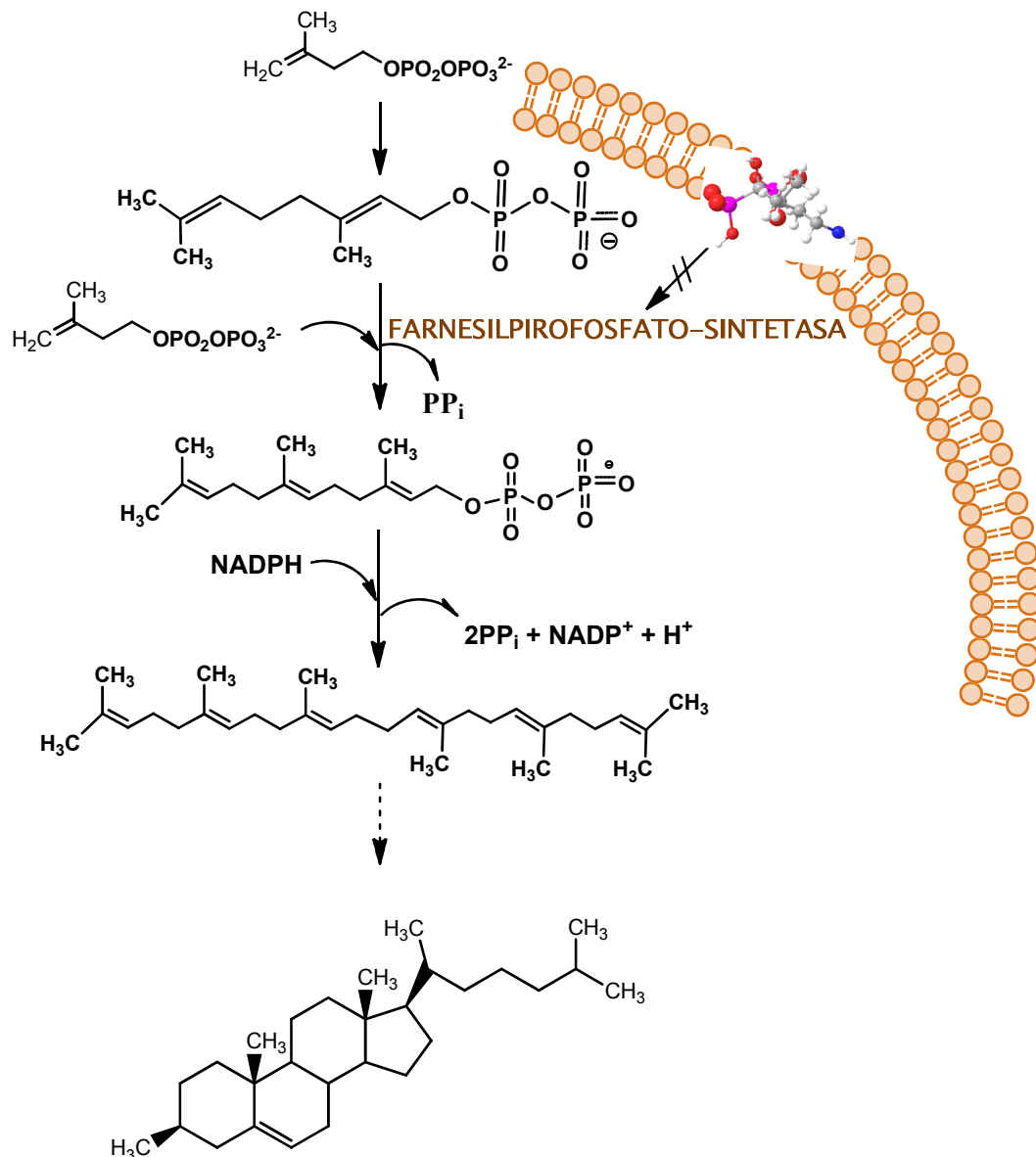
Los bisfosfonatos disminuyen la incidencia de fracturas suprimiendo la resorción ósea. La estructura molecular de los bisfosfonatos (P-C-P) es isostérica a la estructura del pirofosfato (P-O-P), que es parte de la hidroxiapatita constitutiva del hueso. Las cadenas laterales unidas al carbono de la estructura del bisfosfonato son determinantes:

R<sub>1</sub>: condiciona la afinidad del fármaco por el tejido óseo. En todos los bisfosfonatos comercializados se trata de un grupo hidroxilo.

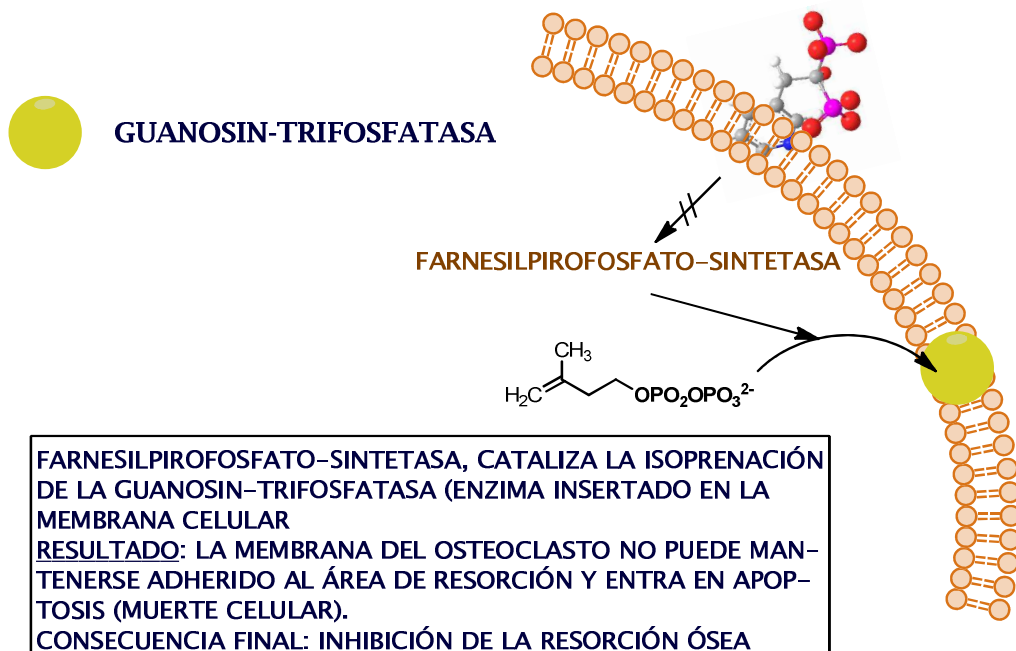
R<sub>2</sub>: determina la potencia anti-resortiva del bisfosfonato.

Los distintos bisfosfonatos varían en:

- La afinidad de unión al hueso.
- La distribución en el tejido óseo.
- El tiempo de permanencia (aclaramiento) tras la interrupción del tratamiento. Este tiempo de permanencia es consecuencia, al menos parcialmente, de las dos características previas.



Los bisfosfonatos se acumulan en la fase mineral de hidroxapatita. Los bisfosfonatos que contienen nitrógeno en su molécula difunden en el interior de los osteoclastos, disminuyendo la actividad de estas células por inhibición de la enzima “farnesil-pirofosfato-sintetasa”. Esta enzima es clave en la conversión del mevalonato → colesterol. La inhibición de la “farnesil-pirofosfato-sintetasa” bloquea la isoprenilación de “guanosis-trifosfatasa”. Como resultado, la membrana de los osteoclastos no adquiere el aspecto fruncido y rugoso que parece ser necesario para su unión a la superficie ósea, requisito imprescindible para que tenga lugar la resorción. Ésta queda pues bloqueada; y los osteoclastos, impedidos de llevar a cabo su función, entran en apoptosis (muerte celular).



Farmacocinética de los bisfosfonatos.-

PARÁMETRO	VALOR	
Biodisponibilidad	< 1%	
Acumulación	Tejido óseo	
Unión a proteínas plasmáticas	Alendronato	78%
	Risedronato	24%
	Ibandronato	87%
	Pamidronato	54%
	Zoledronato	< 20%
Metabolismo	No	
Excreción	Heces: fármaco no-absorbido	
	Orina: fármaco sin modificación	
	$Cl_{CR} < 35\text{ml/minuto} \rightarrow$ contraindicado $35\text{ml/minuto} \leq Cl_{CR} \leq 50\text{ml/minuto} \rightarrow \downarrow$ dosis 50%	

Evidencias clínicas.-

Los tres ensayos clínicos más importantes con bisfosfonatos son:

1. [Fracture Intervention Trial](#) (FIT).
2. [Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy](#) (VERT).
3. [Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly trial](#) (HORIZON).

*Fracture Intervention Trial* (FIT).-

En este estudio 2.027 mujeres post-menopáusicas con elevado riesgo de fracturas y baja densidad mineral ósea en el cuello femoral y, al menos una fractura vertebral, se distribuyeron de manera aleatoria en dos grupos:

- Grupo 1: tratadas con placebo durante 36 meses.
- Grupo 2: tratadas con Alendronato (5mg diarios durante 24 meses; seguido de 10mg diarios durante los restantes 12 meses del estudio)

Resultados:

- Al cabo de 36 meses (duración del ensayo clínico), 15% de las mujeres del grupo placebo, y 8% del grupo tratado con Alendronato tuvieron una, o más, fracturas vertebrales.
- Al final del estudio (36 meses), 2,1% de las mujeres del grupo placebo, y 1,1% del grupo tratado con Alendronato, sufrieron fractura de cadera.

#### *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT).*-

En este estudio, 2.458 mujeres post-menopáusicas con, al menos una fractura de vertebral, y una desviación de la desviación mineral ósea en la región lumbar  $\leq -2,0$ , se asignaron, de manera aleatoria, en dos grupos:

- Grupo 1: tratado con placebo.
- Grupo 2: tratado con Risedronato (5mg diarios [un subgrupo que comenzó siendo tratado con 2,5mg diarios fue pronto reconducido a ser tratado con 5mg diarios]).

Resultados:

- Aparición de nuevas fracturas vertebrales a los 3 años de iniciado el estudio: 11,3% (grupo tratado con Risedronato) vs 16,3% (grupo placebo) ( $p=0,003$ ).
- Fracturas de cadera: menor incidencia en el grupo tratado con Risedronato vs grupo placebo.

#### *Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly trial (HORIZON).*-

En este ensayo clínico 7.714 mujeres post-menopáusicas que cumplieran los criterios de inclusión en el estudio (densidad mineral ósea  $\leq -2,5$ ; o bien: densidad mineral ósea  $\leq -1,5$ , junto a evidencia de fractura(s) vertebral(es)), fueron distribuidas en dos grupos:

- Grupo 1: tratado con placebo.
- Grupo 2: dos dosis de 5mg de ácido Zoledrónico (infusión intravenosa) administrado a los 12 meses y 24 meses.

La valoración de los resultados se realizó a los tres años:

- Nuevas fracturas vertebrales (confirmadas radiológicamente): 3,3% (grupo tratado con ácido Zoledrónico) vs 10,9% (grupo placebo) ( $p<0,001$ ).
- Nuevas fracturas de cadera: 52 (1,4%) en el grupo tratado con ácido Zoledrónico vs 88 (2,5%) en el grupo placebo.

Otros estudios clínicos han demostrado que otros bisfosfonatos (Ibandronato, Clodronato y Etidronato) son eficaces a la hora de reducir la incidencia de fracturas vertebrales; pero no han demostrado esta misma eficacia en la disminución de la incidencia de fracturas de cadera.

Pamidronato se ha empleado para el tratamiento de una variedad de enfermedades óseas en niños y adultos. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios que muestren su utilidad en la disminución de fracturas de cadera en mujeres post-menopáusicas.

#### Clínica de los bisfosfonatos.-

Según la OMS, todas las mujeres que cumplen con criterio diagnóstico de osteoporosis (desviación de la densidad mineral ósea en la columna o cadera  $\geq -2,5$ ) deberían recibir tratamiento con algún medicamento que hay demostrado eficacia en la prevención de fracturas.

No existe consenso acerca de si las mujeres con osteopenia (desviación de la densidad mineral ósea comprendida entre  $-1,0$  y  $-2,5$ ) han de ser sometidas a tratamiento.

Existe una herramienta para ayudar en la toma de decisiones, que estima la probabilidad a 10 años de sufrir una fractura osteoporótica (vertebral, cadera, húmero o radio). Este es el algoritmo FRAX (acrónimo de [Fracture Risk Assessment Tool](#)). Muchos expertos consideran adecuado iniciar tratamiento cuando la probabilidad estimada a 10 años de sufrir una fractura de cadera  $> 3\%$ ; o cuando la probabilidad de una fractura osteoporótica mayor a 10 años  $> 20\%$ .

Pero existen otros factores que han de tenerse en cuenta, tales como el estilo de vida del paciente, no siendo igual en personas que desean mantener una actividad deportiva, que conlleva un mayor riesgo de caídas, que en personas sedentarias.

A la hora de seleccionar un tratamiento, un criterio muy importante es el riesgo de fractura de cadera. Se debe recordar que todos los tratamientos para la osteoporosis han mostrado ser eficaces a la hora de reducir la incidencia de fracturas vertebrales; pero no todos han demostrado reducir la incidencia de fracturas de cadera.

Cuando la densidad mineral ósea en la cadera es baja, lo adecuado es seleccionar un fármaco que haya demostrado reducir el riesgo de fractura de cadera. Se suele seleccionar Alendronato o Risedronato, siempre que el paciente pueda tomar el medicamento *per os*, cumpliendo el protocolo de administración (tomarlo tras una noche sin ingerir alimentos, con un vaso grande de agua y permanecer erguido durante no menos de 30 minutos tras la toma del fármaco). Si ello no es factible, hay que plantearse la administración anual por infusión intravenosa de ácido Zoledrónico.

Cuando la densidad mineral ósea en la cadera es normal, o solo está moderadamente disminuida, se debe considerar la administración de Ibandronato, en formulación para uso oral o intravenoso, según las

circunstancias del paciente. Ibandronato no ha demostrado reducir de modo efectivo la incidencia de fracturas de cadera.

Las alternativas a los bisfosfonatos incluyen fármacos anabolizantes (parathormona y su versión acortada, Teriparatida). Estos productos han demostrado disminuir el riesgo de fracturas (vertebrales y no-vertebrales), pero no se ha demostrado la disminución del riesgo de fracturas de cadera. El inconveniente es la administración diaria por vía subcutánea.

Los “moduladores selectivos del receptor estrogénico” (Bazedoxifeno, Raloxifeno) disminuyen el riesgo de fracturas vertebrales (entre un 40% ↔ 49%), pero no modifican la incidencia de fracturas no-vertebrales.

Calcitonina (administración en formulación de nebulización nasal) es un medicamento que reduce la resorción ósea, es eficaz en la prevención de fracturas vertebrales, pero apenas eficaz para prevenir fracturas de cadera.

Los bisfosfonatos orales o intravenosos están contraindicados en las siguientes situaciones:

- a) Reacciones alérgicas a los bisfosfonatos.
- b) Aclaramiento de creatinina  $\leq$  35ml/minuto (el aclaramiento normal es 125ml/minuto, que es la velocidad de filtración glomerular).
- c) Depleción de vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol). Antes de iniciar tratamiento con bisfosfonatos, la concentración de vitamina D debería ser  $>$  30ng/ml.
- d) Osteomalacia (deficiente mineralización ósea).
- e) Hipocalcemia.

El tratamiento con bisfosfonatos *per os* está contraindicado en caso de:

- a. Acalasia.
- b. Varices esofágicas.
- c. Reflujo gastroesofágico importante.
- d. Imposibilidad de permanecer erguido durante no menos de 30 minutos tras la toma de la dosis del fármaco.

Tras instaurar tratamiento con bisfosfonatos, se recomiendan realizar las siguientes revisiones:

- 1) Al 1<sup>er</sup> mes: valorar la tolerancia.
- 2) Al 3<sup>er</sup> mes: determinación de los marcadores del “turnover” óseo (osteocalcina-C y tetolpéptido sérico C-terminal del colágeno tipo I (CTX)).
- 3) Al 6<sup>o</sup> mes: repetir los marcadores del “turnover” óseo.
- 4) Al 1<sup>er</sup> año (repetiendo cada bienio): densitometría ósea.

No es necesario que se produzca un aumento de la densidad ósea mineral para que el tratamiento se considere efectivo. Sin embargo, una disminución de la



densidad ósea mineral, una vez descartado un problema de adherencia al tratamiento, requiere reevaluación del abordaje terapéutico. En este caso se puede optar por cambiar a un tratamiento anual con una perfusión intravenosa de ácido Zoledrónico; o, alternativamente, elegir un fármaco anabolizante (parathormona o Teriparatida).

#### Efectos adversos.-

Tras la primera infusión de un bisfosfonato intravenoso se suele observar en 1 de cada 5 casos (también tras la administración oral, pero con mucha menos frecuencia) el siguiente cuadro sintomático: fiebre, mialgia, dolor óseo y debilidad. Es una reacción fase aguda.

Cuando los bisfosfonatos se administraban diariamente por vía oral, se solían notificar esofagitis, ulceración y hemorragia esofágica. Estos efectos han disminuido drásticamente durante la administración semanal o mensual, siempre que se siga de modo estricto los consejos en cuanto a la toma del fármaco.

No obstante, durante los tratamientos semanales (con Alendronato o Risedronato) o mensuales (Ibandronato o Risedronato) se han observado: dolor torácico, ronquera e irritación de las cuerdas vocales.

Como se ha escrito antes, un aclaramiento de creatinina  $\leq 35\text{ml/minuto}$ , es una contraindicación para la prescripción de bisfosfonatos.

Si el aclaramiento de creatinina se halla entre ( $59\text{ml/minuto}$ ,  $1,73\text{m}^2$ )  $\leftrightarrow$  ( $39\text{ml/minuto}$ ,  $1,73\text{m}^2$ ), es necesario reajustar la dosis a la baja.

La osteonecrosis de mandíbula es un efecto adverso grave y muy infrecuente que se manifiesta tras tratamientos prolongados con bisfosfonatos, sobre todo cuando se administran por vía intravenosa. Aun cuando se pueden presentar espontáneamente, suelen manifestarse tras una intervención maxilofacial. La necrosis mandibular, asociada a infección crónica, puede persistir semanas, meses o incluso años. La mayoría de los casos comunicados ocurren tras la infusión intravenosa de ácido Zoledrónico o Pamidronato para tratamiento del mieloma, cáncer de mama u otros cánceres óseos, a dosis de entre 10 veces y 12 veces más elevadas que las prescritas para el tratamiento de la osteoporosis.

Más recientemente se han comunicado algunos casos de un tipo de fractura atípica de fémur (subtrocánter) con una posible relación causal con el tratamiento con bisfosfonatos. No ha sido posible hallar una relación de causalidad inequívoca, pero se continúa investigando.

#### Incertidumbres.-

No existe consenso acerca de la duración óptima de los tratamientos con bisfosfonatos; si bien parece confirmado que los tratamientos muy prolongados suprimen la remodelación ósea, incrementando el riesgo de fracturas, entre ellas la fractura atípica de fémur antes comentada. Estos datos se han obtenido a partir de las biopsias *post-mortem*, donde se observaban microfracturas. No obstante, existe un acuerdo creciente acerca de la conveniencia de intercalar el tratamiento con bisfosfonatos con periodos de descanso; o alternando con un fármaco anabolizante (parathormona o Teriparatida).

*Zaragoza, a 5 de marzo de 2011*

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Zaragoza