

TRATAMIENTO CON BIOSFONATO EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON OSTEOPOROSIS: UNA REVISION DE LA LITERATURA 1980 A 1996

Germán Salazar Santos* ; Jorge Niño González** ; Víctor Hugo Salamanca Ramírez*** ; Roberto Feldman Guiloff****

Resumen:

Objetivo: Revisar y analizar la efectividad obtenida con los biofosfonatos en osteoporosis en mujeres post-menopáusicas.

Identificación de datos: Se identificaron en la literatura mundial reportes relacionados con el tópico, por medio de búsqueda computarizada de la bibliografía, desde 1980 a 1996.

Conclusión: El tratamiento con biofosfonatos incrementa progresivamente la masa ósea en la columna, cuello femoral y en general en todo el sistema óseo, reduciendo la incidencia de fracturas vertebrales, la progresión de deformidades vertebrales y la pérdida de estatura en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis.

Palabras claves:

Biofosfonatos, osteoporosis, menopausia.

Summary:

Objective: To review and analyze the specificity of Bisphosphonates treatment in postmenopausal osteoporotic women.

Data identification: Reports in topic were identified through a computerized bibliography search from 1980 to 1996.

Conclusions: Daily treatment with Bisphosphonates progressively increases the bone mass in the spine, hip and total body and reduces the incidence of vertebral fractures, the progression of vertebral deformities, and height loss in postmenopausal osteoporotic women.

Key Words

Bisphosphonates, osteoporosis, menopause.

Con el aumento de la población que llega a edad avanzada por mejoría de la calidad de vida, la osteoporosis comienza a convertirse en un problema de salud pública que afecta alrededor de un tercio de las mujeres postmenopáusicas¹. Este suceso indica que es necesario conocer, identificar y tratar esta enfermedad para prevenir sus complicaciones, considerando como la principal y más grave la fractura ósea, causa de morbilidad y mortalidad, que compromete la calidad de vida de las mujeres.

Se define osteoporosis como la disminución de la densidad mineral ósea en por lo menos una desviación estándar, por debajo del valor máximo normal².

El estudio se enfoca a identificar aquellas pacientes con riesgo de presentar osteoporosis, menopausia precoz o temprana, antecedente familiar de osteoporosis, nuliparidad, bajo peso corporal, alcoholismo, tabaquismo, sedentario, uso de esteroides, hipertiroidismo e hipogonadismo. El enfoque se complementa con la medición de la densidad mineral ósea, con técnicas tales como la Absorciometría de fotón único o de doble fotón, Absorciometría de Rayos X, la Tomografía cuantitativa computarizada y la Ultrasonografía a nivel experimental^{3,4}.

Se han utilizado diferentes terapias en el tratamiento de la osteoporosis, cada una con sus precisas indicaciones. Cabe destacar la suplencia hormonal estrogénica que reduce la pérdida de masa ósea a nivel de todo el esqueleto. La calcitonina que inhibe la actividad osteoclástica a nivel trabecular. El flurouro aumenta la masa trabecular ósea, aunque su indicación se encuentra en discusión. La vitamina D ha presentado resultados

exitosos en pacientes que tienen concomitante osteomalacia y osteoporosis. Los bifosfonatos, utilizados desde los años sesenta en el tratamiento de la miositis osificante, enfermedad de Paget del hueso y la hipercalemia maligna, desde los ochenta adquirieron especial importancia en el manejo de la osteoporosis, convirtiéndose en la gran alternativa; su estudio es objeto de esta revisión⁴.

Reseña histórica:

Para el tratamiento ideal de la osteoporosis sintomática se deberá inducir un balance positivo por ciclo de remodelación, es decir que la formación ósea exceda a la resorción del hueso.

Meunier y Frost (1980-1984) propusieron que un balance óseo positivo por ciclo de remodelación se podría lograr con una estrategia de tratamiento a la cual llamaron A.D.F.R., que consistía en³:

A. Activar:

Activar la mayor cantidad de unidades de resorción posibles, para sincronizar el proceso de remodelación.

D. Depresión:

Depresión de la resorción por los osteoclastos.

F. Free (Libre):

Período libre de medicación en donde los osteoblastos pueden formar nuevo hueso en la laguna superficial, que lleva a un balance positivo en el ciclo de remodelación.

R. Repetir:

Al final del período de formación ósea el tratamiento instaurado se repite.

Rasmunssen y cols en 1980. Fueron los primeros en investigar un método (ADFR) en mujeres menopáusicas con osteoporosis, que incluía fosfato diario vía oral para estimular la paratohormona, aumentada la reconstrucción ósea y posteriormente calcitonina parenteral para disminuir la resorción⁶.

Investigaciones posteriores de Anderson y cols (1984)⁷, Harris y cols (1989), Hoosman (1989), Watts y cols (1990)⁵, evaluaron el efecto de los bifosfonatos en lugar del fosfato; especialmente estudiaron el etidronato (bifosfonato de primera generación), disponible en la época.

Los biofosfonatos de otras generaciones son de más reciente aparición; uno de ellos, el alendronato, es uno de los compuestos más potentes de segunda generación y el más ampliamente evaluado.

Fisiología de la remodelación ósea:

En la especie humana existen dos clases de hueso, el cortical que es la capa externa compacta y el trabecular, que es la capa interna esponjosa.

El proceso de remodelación ósea que es dinámico, ocurre como una consecuencia de eventos a nivel celular; a lo largo de la superficie ósea de remodelación. Una vez se activan los osteoclastos diferencian y forman nuevo hueso en la cavidad formada por los osteoclastos, reparando la forma resorbida.

En condiciones normales los ciclos de remodelación son asincrónicos; mientras en una superficie de forma hueso, en otra se resorbe en el mismo período de tiempo.

En los adultos jóvenes la cantidad de hueso resorbido se equipara con la cantidad de hueso formado; con la edad, esta relación se pierde, produciendo una mayor pérdida ósea, que conduce a la osteopenia.

La menopausia es un estado que agrava esta situación. Una vez perdido este balance los osteoclastos inician la resorción ósea profunda, penetrando a la zona trabecular del hueso, con la consecuente pérdida de los elementos estructurales del mismo. La razón de este evento se desconoce.

Biofosfonatos:

Los biofosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfonatos inorgánicos con estructura P-O-P, un regulador endógeno del recambio óseo que inhibe la resorción ósea y la mineralización in vitro; fueron sintetizados por Hoffman y Von Baeyer con estructura química C-P-C. Todos los biofosfonatos tienen una alta afinidad por la hidroxiapatita, pero a diferencia de los pirofosfonatos son resistentes al metabolismo de las fosfatasa endógenas. La potencia para inhibir la resorción ósea depende de la estructura química de sus cadenas laterales (R1, R2) dependientes del puente de carbono⁵.

Los radicales R1 y R2 son los que dan propiedades específicas a cada bifosfonato y los dividen en generaciones:

=Primera generación

Etidronato-Clodronato - (Cadenas laterales ALKIL)

=Segunda generación

Paridronato - Alendronato

(Tienen grupos aminos terminales)

=Tercera generación

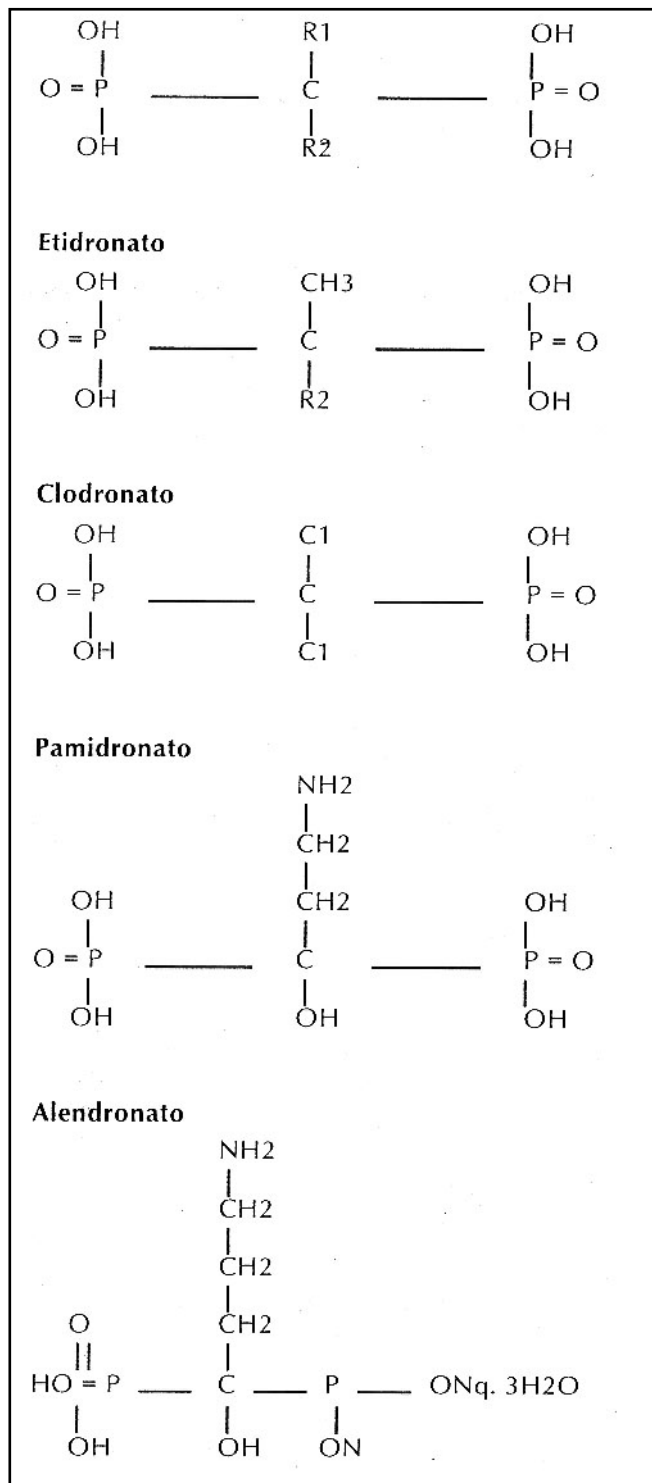
Risedronato (Cadena lateral cíclica)

Las propiedades antiresortivas se incrementan apropiadamente 10 veces con cada generación.

Estructura general de los bifosfonatos:

P-O-P

Estructura general de los bifosfanatos



Mecanismos de acción:

Su mecanismo no está totalmente esclarecido, existiendo tres teorías a este respecto:⁶

1. Pueden interferir con la función de los osteoclastos maduros, los cuales infirieron los biofosfonatos de la matriz calcificada.

2. Pueden mantener un gradiente de concentración en la superficie ósea, de una magnitud suficiente para afectar el proceso celular envuelto en la iniciación de la activación de los osteoclastos.

3. Pueden alterar propiedades de la matriz ósea, siendo responsables por la activación final de los osteoclastos.

Los bifosfonatos inhiben directamente la acción de los Osteoclastos maduros. Luego de la unión al hueso los bifosfonatos son liberados localmente en el medio ácido creado por los osteoclastos en el proceso de la remodelación ósea. Posteriormente interfieren en la remodelación con las funciones resorptivas de los osteoclastos, por acción local o por ingestión de la célula, o ambos mecanismos, pero sin destrucción del osteoclasto.

Chappard y cols encontraron que los osteoclastos del hueso trabecular son más sensibles a la acción de los Bifosfonatos que los osteoclastos del hueso cortical.

Farmacodinamia:

Los biofosfonatos absorbidos luego de su administración oral; solo el 5% de una dosis oral se absorbe y esta absorción se disminuye o no se realiza con la ingesta de calcio; incluso como como en el caso de alendronato, su absorción se ve disminuida por la ingesta de cualquier tipo de alimento^{5,6}.

En cuanto a su distribución se ha observado que entre el 20% y el 50% de la droga absorbida se une al hueso entre las 12 y 24 horas siguientes. Después de esta unión la remodelación incorpora al bifosfonato a la superficie ósea donde se retiene por meses o años permaneciendo allí inactivo.

La droga no se metaboliza en el organismo, se excreta por vía urinaria tal como se absorbe; de una dosis intravenosa de bifosfonato el 50% se elimina en la orina; del 50% de la dosis muy poco se elimina por las heces fecales. Dado que la excreción del bifosfonato es renal, debe formularse con precaución en pacientes con deterioro de la función renal (Depuración de creatinina menor de 35 ml/min).

Efectos adversos y toxicidad:

Alteración de la mineralización ósea, se presenta con los bifosfonatos de primera generación en dosis altas y continuas (tratamientos interrumpidos de 3-6 meses) que se manifiestan como dolor óseo y fracturas⁶.

El alendronato a las dosis usuales no interfieren con la mineralización ósea inclusive con tratamiento continuo, a diferencia de los Bifosfonatos de primera generación⁷.

- Se presentan: náuseas y diarrea en el 20%-30% de las pacientes tratadas con Bifosfonatos de primera generación.

- Náuseas-Dispepsia, úlceras del esófago, estómago y duodeno con los Bifosfonatos de segunda generación.

- Leucemia asociada con el uso de Clodronato y pamidronato sin ser un efecto comprobado.

- Disminución de la agudeza auditiva o pérdida total de

la audición con la ingesta de Pamidronato en pacientes con Otoesclerosis de base.

Bifosfonatos en el tratamiento de osteoporosis

Etidronato:

Un régimen típico de tratamiento oral es dar de 5-10 Mgs/Kg/día por 14 días y repetir este esquema cada 3 meses, acompañado de calcio 500 mgs/día los 76 días restantes del trimestre, con lo que se reduce la resorción ósea sin alterar la formación ósea.

Clodronatos:

Han sido utilizados más pacientes con pérdida de la masa ósea que en osteoporosis. Los diferentes estudios muestran que cuando se utiliza cíclico a bajas dosis en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas, ellas muestran un notorio aumento de la densidad mineral ósea espinal entre los 6 y 12 meses de tratamiento^{10,11}.

Pamidronato:

El Bifosfonato que se encuentra en experimentación en el tratamiento de la osteoporosis, se ha trabajado en combinación con la hormona de crecimiento. Se ha establecido que la terapia conjunta induce la acumulación ósea y disminuye el valor de los marcadores bioquímicos del hueso¹³. Cuando es utilizado a dosis de 150mgs/día se aumenta la densidad mineral ósea de la columna lumbar; de manera cíclica, a dosis de 250-300 mgs/día, por dos meses, se encuentra un aumento en los siguientes años de tratamiento; esto sugiere que no hay una mayor ganancia en tratamiento a largo plazo.

Alendronato:

Es un medicamento muy prometedor en el tratamiento de la osteoporosis, a dosis de 5mgs/día I.V. por dos días a la semana, cada 3 meses durante el año encontrando un incremento de la densidad mineral ósea del 9%²⁴. A dosis de 5-20-40 mgs/día, (25) por 6 semanas, se encuentra un incremento significativo de densidad mineral ósea de la columna torácica y lumbar^{14,15}.

Tiludronato:

Es un bifosfonato de reciente ingreso a la terapia de la osteoporosis, está también en etapa experimental en un estudio encaminado a la prevención de las fracturas vertebrales. Los resultados se completarán en 1997 y entonces se presentarán la evaluación del mismo^{16,17}.

Discusión:

Desde los primeros estudios realizados con biofosfonatos por diferentes investigadores como Anderson y Cols, 1984; Harris y Cols 1989, Hodsman 1989 y Watts y Cols en 1990, como tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas se incluyó que la ganancia ósea era notoria y que existía una marcada disminución en la tasa de fracturas patológicas.

Estas primeras investigaciones se realizaron principalmente con Etidronato, bifosfonato disponible en la época, que debería ser administrado en forma cíclica e intermitente debido a su efecto nocivo sobre la mineralización ósea si se administraba en forma continua, como demostró el estudio de Heany y Saville⁵.

Por la misma época Chappard y cols encontraron que los osteoclastos del hueso trabecular eran más sensibles a la acción del Etidronato que los osteoclastos del hueso cortical.

El Etidronato (etano-disódico-1-hidroxi-1,1-bifosfonato), fue el primer bifosfonato de uso clínico y el único hasta 1993 en los Estados Unidos⁷. Un régimen típico del tratamiento con la medicación consiste en 5 a 10mg/d por catorce días repitiendo el esquema cada 3 meses, acompañado de calcio 500mg/d durante los 76 días restantes del trimestre.

A partir de 1990 se inician estudios multicéntricos con Alendronato, un aminofosfonato (a amino-1-hidroxibutylene-1,1-bifosfonato monosódico)¹⁵.

En uno de estos estudios publicados en "The New England Journal of Medicine" en noviembre de 1995 que incluyen 994 pacientes, el Alendronato se administró continuamente por tres años a diferentes dosis, (5-10-20 mg/d), con las siguientes conclusiones:

- Las mujeres tratadas con alendronato presentaron un incremento progresivo en la densidad mineral ósea en comparación con el grupo que recibió placebo. Al finalizar los tres años la diferencia en la densidad mineral ósea entre mujeres que recibieron placebo fue de 8,8% en la columna, 5,9% en el cuello femoral, 7,8% en el trocánter y 2,5% en la totalidad del sistema óseo: $P < 0.001$ para todas las comparaciones¹⁵.

- La dosis más efectiva fue la de 10mg/d.

- La densidad mineral ósea en cada lugar se incrementó con mayor rapidez durante los primeros seis meses de tratamiento.

- El tratamiento con alendronato se asoció con una disminución del 48% en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales entre las mujeres tratadas comparado con las del grupo control fue de 0,52. También en el grupo de pacientes tratadas con alendronato se evidenció una disminución con la progresión de deformidades vertebrales comparado con el grupo que recibió placebo (33% vs 41% $p = 0.028$)¹⁵.

Adami y cols (1995)¹⁵ compararon el Alendronato con la calcitonina y su acción sobre los marcadores bioquímicos que se utilizan en la osteoporosis. Encontraron una disminución significativa de la fosfatasa alcalina y de las prídolinas urinarias con la administración del alendronato, mientras que con la administración del alendronato, mientras que con la calcitonina y el placebo, los marcadores bioquímicos permanecieron sin alteraciones. Además encontraron que con el alendronato los efectos adversos descritos, no se presentaron en ninguna paciente.

Conclusión:

El tratamiento con bifosfonatos incrementa progresivamente la masa ósea en la columna, cuello reduciendo la incidencia de fracturas vertebrales y la pérdida de estatura en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Latorre Guillermo. Osteoporosis y postmenopausia: etiología y tratamiento. Rev. Col de Menop 1996; 1: 31-31.
2. Ardila Enrique. Qué hacer con los informes de la osteodensitometría ósea: opinión de un clínico. Primer Simposio internacional y quinto colombiano de Menopausia. Resúmenes 1995: 91-93.
3. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94: 646-660.
4. Fogelman I; Ryan P. Measurement of bone mass. Bone 1992; 13: S23-S28.
5. Watts, N et al. Intermittent Cyclical Etidronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. The Engl J Med. 1990; 323: 717-729.
6. Papapoulos, S.E. et al. The use of Biphosphonates in the Treatment of osteoporosis. Bone, 1992; 13: S 41- s 49.
7. Harris S et al. The Effect of short Term Treatment with Alendronate on Vertebral Density and Biochemical Markers of Bone Remodeling in Early postmenopausal Women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolismo. 1993; (76): 6.
8. Surrey, E et al. Effects of Sodium Etidronate combination With Low-Dose norethindrone in patients Administered a Long-Acting GnRh Agonist A Preliminary Report. Obstetrics and Gynecology 1993; 81: 4.
9. Colman F; Nieves J; Walliser J; Lindsay R. Postmenopausal osteoporosis. Patient choice and outcome. Maturitas 1995; 22: 137-143.
10. Powles T. Clodronate: The potential for the future. Bone, 1991; 543-544.
11. Giannini S; D'angelo A; Molvas R, et al. Effects of one-year cyclical treatment with clodronate on postmenopausal bone loss. Bone 1993; 14: 137-141.
12. Erdtsieck RJ; Pols HA; Valk NR et al. Treatment of menopausal osteoporosis with a combination of growth hormone and pamidronate: a placebo controlled trial. Endocrinol oxf. 1995; 43: 137-141.
13. Ladman JO; Handy NA; Pawels EK; Papapoulos SE. Skeletal metabolism in patients with osteoporosis after discontinuation of long-term treatment with oral pamidronate. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80: 3465-3468.
14. Hirsch LJ; Pryor-Tillotson S. An overview of the results of clinical trials with alendronate, a promising treatment of osteoporosis in postmenopausal women. Ann Ital Med Int. 1995; 10: 225-285.
15. Liberman S. Effect of oral alendronate in bone mineral density and the incident of fractures in postmenopausal osteoporosis in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995; 333: 515-518.
16. Chesnut CH. Tiludronate development as an osteoporosis therapy. Bone. 1995; 17: 5175-5195.
17. Neer RM. Skeletal safety of tiludronate. Bone 1995; 17: 5015-5035.
18. Adami S, et al. Effect of oral alendronate and intranasal Salmon Calcitonin on Bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with Osteoporosis. Bone 1995; 17: 383-390.