

LOS EXPERTOS RESPONDEN

Bisfosfonatos

Participantes

1. Dr. Gerardo Broutin Gutiérrez

Presidente Sociedad Costarricense de Menopausia
SAN JOSÉ DE COSTA RICA
E-mail: bruech@racsa.co.cr

2. Dr. Alfredo Dulón Pérez

Experto Latinoamericano en Climaterio y Menopausia FLASCYM
LA PAZ, BOLIVIA
E-mail: dulona@yahoo.com

3. Dr. José Rubén Zanchetta

Profesor titular de Osteología y Metabolismo Mineral. Director de la Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral de la Escuela de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad USAL, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: osteologiacat@dim.com.ar

Preguntas

1. ¿Cuáles son las características comunes y las diferencias principales entre los diferentes bisfosfonatos de actual o posible aplicación clínica?

2. Además de su efecto osteoprotector, ¿tienen los bisfosfonatos efectos benéficos adicionales sobre otros sistemas?

3. ¿Cómo podríamos comparar el efecto sobre masa ósea y prevención de fracturas de los bisfosfonatos con la TRH, raloxifeno y tibolona?

4. ¿La combinación de bisfosfonatos con TRH disminuiría la dosis de ambos o de uno de ellos o disminuiría el tiempo para alcanzar la DMO esperada?

5. ¿Qué combinaciones de los bisfosfonatos con otros antirresortivos tienen evidencia de ser útiles y en qué forma están medidos?

Mecanismo de acción de los aminobisfosfonatos

Dr. Gerardo Broutin Gutiérrez

El alendronato sódico es un bisfosfonato que inhibe los osteoclastos reduciendo el promedio de reabsorción del hueso, de forma tal que la reabsorción no excede a la formación de hueso^{1,3}.

Para apreciar mejor cómo trabaja el alendronato sódico es importante recordar que los huesos son tejido activo y que todo el tiempo está en formación “nuevo” hueso, mientras que el “viejo” se reabsorbe. En los adultos, los dos procesos: formación y reabsorción, se dan casi al mismo tiempo, por lo tanto la masa ósea permanece constante; en los niños la formación excede a la reabsorción por lo que la masa ósea aumenta con la edad, mientras que en la edad avanzada por lo contrario, la reabsorción excede a la formación para que la masa ósea disminuya. Es importante recordar, sin embargo, que los dos procesos se llevan a cabo todo el tiempo. Los osteoclastos siempre están activos reabsorbiendo hueso y después de algún tiempo el proceso de reabsorción del hueso es revertido por la acción formadora de hueso de los osteoblastos².

La remodelación del hueso se da en discretos sitios o unidades de remodelación. Los huesos trabeculares poseen un gran número de sitios de remodelación por unidad de volumen en el hueso, más que aquellos de los huesos corticales. La mayoría de las fracturas osteoporóticas ocurren en sitios esqueléticos que contienen una sustancial proporción de hueso trabecular⁵.

Se considera que hasta un 20% de la superficie del hueso trabecular es remodelada cada año. El primer paso en la remodelación es la activación de la reabsorción; normalmente las células cubren la superficie del hueso retirado, los osteoclastos son reabsorbidos y expuestos a tejido mineralizado por un período

de dos semanas. Es entonces cuando la fase de reabsorción es completada y los osteoblastos emigran a un foso de reabsorción y lo rellenan con nueva matriz osteoide que se mineraliza bien entre una y dos semanas de su deposición; un subsiguiente incremento en la densidad de la mineralización ocurre a través de los 4 a los 6 meses siguientes.

El inicio de nuevos sitios de remodelación ocurre continua y asincrónicamente a través del esqueleto. Aunque existen varios sitios de remodelación en diferentes etapas del proceso, la reabsorción y formación del hueso se dan en cualquier momento. El objetivo de la terapia antiabsortiva es reducir la cantidad de hueso reabsorbido durante cada ciclo, de manera que la formación potencial de hueso por osteoblastos no se exceda⁴.

La potencia de los bisfosfonatos es determinada por sus cadenas laterales. El alendronato es un bisfosfonato con aminocadenas laterales que le dan características peculiares, especialmente en cuanto a su potencia. El alendronato se dirige específicamente a los sitios activos donde la reabsorción se lleva a cabo, reduciendo la reabsorción pero sin afectar la formación ósea. Es importante recordar que el nuevo hueso que está siendo formado es esencialmente un hueso normal con estructura laminar también normal⁴.

Es importante resaltar que la mayoría de los bisfosfonatos comparten características en común y el alendronato no es la excepción. Estos fármacos poseen la habilidad de inhibir la actividad de los osteoclastos y de reducir la actividad de la frecuencia de éstos, por medio de la inhibición del reclutamiento de sus precursores. No obstante, el alendronato también inhibe la diferenciación del osteoclasto y podría inducir a una apoptosis del mismo⁴.

Los bisfosfonatos están presentes en las superficies de los huesos, específicamente en los sitios activos de reabsorción por períodos sostenidos, a partir de la circulación después de su ingesta inicial. Los bisfosfonatos remanentes en el hueso se incorporan en una nueva matriz de hueso formado en donde son retenidos hasta que el hueso sea remodelado. El hueso reabsorbido por los osteoclastos expuestos a bisfosfonatos en la superficie mineral reabsorbe menos hueso y los osteoblastos subsiguientes comienzan la formación de nuevo tejido óseo en el lugar anterior de reabsorción⁴.

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos naturales (reguladores endógenos del metabolismo del calcio). Estos pirofosfatos están compuestos en su estructura fósforo-oxígeno-fósforo que los hace susceptibles a la inactivación metabólica y enzimática por las pirofosfatasas del esqueleto, mientras que los bisfosfonatos contienen en su estructura fósforo-carbono-fósforo y sustitutos químicos en los átomos de carbono, lo que los hace resistentes a la degradación por parte de las pirofosfatasas. Los bisfosfonatos, al igual que los pirofosfatos se unen fuertemente a los cristales de hidroxiapatita en la matriz mineralizada del hueso^{5,6}.

Hasta la fecha, han sido sintetizados numerosos bisfosfonatos, mediante variaciones de los sustituyentes en los carbonos, los cuales incluyen de primera generación (etidronato), segunda generación (tiludronato, clodronato, pamidronato) y de tercera generación (alendronato, risedronato). El etidronato inhibe tanto la resorción ósea como la mineralización, no obstante, los bisfosfonatos de tercera generación son hasta 500 veces más potentes y selectivos que el etidronato. Estos compuestos poseen especificidad por el hueso gracias a su elevada afinidad de unión por los fosfatos de calcio⁶. La unión de los bisfosfonatos a los fosfatos de calcio en el hueso

inhibe la formación y agregación de cristales de hidroxiapatita y enlentece la disolución de estos cristales; sin embargo, esto no se correlaciona con los efectos inhibitorios de los bisfosfonatos en la resorción ósea, pero quizás sí se relacione con la inhibición en la mineralización observada tras dosis altas de etidronato⁴.

Los bisfosfonatos inhiben la actividad de los osteoclastos de forma directa e indirecta. Como resultado de su interacción con los cristales de hidroxiapatita pueden interferir con la unión, la función y la ultraestructura de los osteoclastos. Es importante mencionar, que al iniciarse la resorción, los osteoclastos acidifican la interfase ósea, y como resultado se libera el alendronato sódico de la superficie ósea hacia el espacio de resorción, donde interfiere la formación del borde plegado bajo los osteoclastos e inhibe la resorción. Asimismo, su acción puede estar mediada por efectos en los osteoblastos y macrófagos^{4, 6}.

La farmacocinética del alendronato sódico y la teoría de la remodelación ósea predicen una eficacia similar para la administración diaria o semanal si la dosis acumulativa es la misma. La reabsorción de hueso en unidades de remodelación individual normalmente procede por dos semanas. El alendronato inhibe el promedio y extiende la reabsorción (la enlentece), ya que la vida media de residencia en la superficie del hueso es de varias semanas y su vida media terminal excede los diez años. La salida del fármaco en el hueso ocurre después de la resorción, y su retención en tejidos es mínima debido a su rápido aclaramiento plasmático (>95% en 6h) y su elevada afinidad por el hueso. Por esta razón, la administración semanal del alendronato debería entonces inhibir la reabsorción ósea y extenderse en forma similar a las dosis diarias, produciendo por tanto efectos similares en la masa ósea^{1, 4}.

En general, 0,5-1,0% de una dosis oral de alendronato es absorbida. Como en otros bisfosfonatos, el alendronato es

altamente específico para el hueso⁴.

Después de entrar en la circulación, el 50% del alendronato es rápidamente dirigido y expuesto a las superficies minerales de los sitios de remodelación del hueso y el remanente es eliminado por excreción urinaria. Este fármaco no es metabolizado. Una vez que se ha dirigido a la superficie mineral del hueso cerca de una tercera parte del alendronato lentamente se disocia dentro del plasma a través de varias semanas y es limpiado posteriormente por los riñones. De esta forma, el resultado neto de la acción de un fármaco como el alendronato, es la disminución de la actividad osteoclástica y la reabsorción del hueso, lo cual no afecta el proceso de formación del hueso; de manera que ante su acción, el balance es reversado por la formación de hueso, que excede a la reabsorción aumentando la masa ósea².

Bibliografía

1. Lacy C et al. 2000-2001. Drug Information Handbook. 8th Edition. Lexi Comp. Canadá. Pág. 37-38.
2. Hamdy R. Alendronate. Southern Medical Journal. 1999; 92: 1116-1120.
3. Anonymous. Alendronate: a new treatment for osteoporosis. Mero Bull. 1996; 7 (1). Pág: 173-178. Idis N° 425227.
4. Bone H. et al. Weekly Administration of Alendronate: Rationale and Plan for Clinical Assessment. 2000; 22: 15-19. Idis N° 442929.
5. Lourwood D. The Pharmacology and Therapeutic Utility of Bisphosphonates. Pharmacotherapy. 1998; 18: 779-783.
6. Delmas P. 2000. Informe del experto sobre la documentación clínica de alendronato sódico. Candean. Francia. Pág. 6-7.

Respuestas

1. ¿Cuáles son las características comunes y las diferencias principales entre los diferentes bisfosfonatos de actual o posible aplicación clínica?

Dr. Dulón

Las características comunes de los bisfosfonatos geminales (también conocidos como difosfonatos) es que son análogos del pirofosfato, en los cuales el oxígeno de la unión P-O-P resultando en una unión P-C-P haciéndolos resistentes a la hidrólisis química y enzimática. Entre sus principales efectos positivos tenemos:

1. Inhiben la resorción ósea mediada por los osteoclastos.

2. Inhiben la calcificación aórtica.
3. Inhiben la calcificación renal.
4. Previenen la calcificación dermal inducida por la vitamina D.
5. Previenen la calcificación periarticular y los cambios articulares asociados con la artritis adyuvante.

Las diferencias entre los diferentes bisfosfonatos está en el margen de seguridad entre su efecto inhibitorio de la resorción ósea y el efecto inhibitorio de la mineralización que es muy diferente para los variados bisfosfonatos siendo de I _ I

para el etidronato y puede llegar 6000_I para el alendronato, por lo que se considera que el alendronato carece de efecto inhibidor de la mineralización ósea.

Etidronato

El etidronato es un bisfosfonato no aminado que se administra por vía oral en ciclos quincenales cada tres meses.

Tiene efecto positivo sobre la DMO lumbar y de fémur. Disminuye el riesgo de fractura vertebral sin mostrar eficacia sobre fractura no vertebral.

Alendronato

El alendronato es un aminobisfosfonato que se administra por vía oral.

Tiene efecto positivo sobre la DMO lumbar y femoral. Disminuye el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de fémur. La administración de una dosis única semanal tiene eficacia análoga a la dosis diaria sobre la DMO y puede mejorar la aceptación del tratamiento.

Los efectos secundarios más habituales, aunque poco frecuentes, son gastrointestinales y se deben seguir estrictamente las normas de administración para evitar lesiones esofágicas potencialmente importantes. Su baja absorción intestinal hace relevante su administración en ayunas.

Risendronato

El risendronato es un aminobisfosfonato que se administra por vía oral.

Tiene efecto positivo sobre la DMO lumbar y femoral. Disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebral en mujeres con osteoporosis establecida. Ha demostrado reducción de riesgo de fractura de fémur.

Estudios endoscópicos demuestran una baja toxicidad sobre la mucosa digestiva. Su baja absorción intestinal hace relevante su administración separada de la ingesta, a varias horas del día. Ha demostrado eficacia antifractura precoz.

Otros bisfosfonatos

Otros bisfosfonatos están en fase de desarrollo preclínico.

Existen estudios que demuestran efecto positivo sobre DMO de ibandronato, clodronato, pamidronato y zoledronato. No hay datos publicados sobre reducción de fracturas.

El tiludronato no demostró eficacia sobre DMO ni sobre fracturas.

Bibliografía

Osteoporosis John A. Kanis Bisfosfonatos capítulo 7 _ 210-211.

Editorial Blackwell, 1996.

Guía de práctica clínica Osteoporosis posmenopáusica. Pág. 6.

Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo

Mineral, SEIOMN.

Menopausia y Longevidad. Sociedad Chilena de Climaterio, 1998.

236.

Dr. Zanchetta

Los bisfosfonatos son análogos del pirofosfato inorgánico, donde el oxígeno es reemplazado por un átomo de carbono, y que tienen la capacidad de unirse con alta afinidad a los cristales neoformados de hidroxiapatita, inhibiendo su calcificación.

Según su mecanismo de acción se clasifican en dos grandes grupos:

a. No nitrogenados: Con residuos más cortos en posición R1 y R2, estructuralmente más semejantes al pirofosfato (ej: clodronato, etidronato); pueden formar análogos inactivos de ATP. Esta vía es catalizada por una aminoacyl-tRNA sintetasa de ubicación citoplasmática; por lo tanto, para su acción los bisfosfonatos deben ser internalizados a la célula, donde al acumularse inhiben ciertas enzimas intracelulares, con efectos deletéreos en la función y sobrevida del osteoclasto.

b. Nitrogenados: Con residuo amino (ej: pamidronato, alendronato, ibandronato, zoledronato, etc.) no son metabolizados, sino que ejercen su acción inhibiendo enzimas de la vía del mevalonato, impidiendo de esta manera la biosíntesis de compuestos isoprenoides, esenciales en la regulación de procesos celulares influyentes en la función y sobrevida del osteoclasto.

Ambos grupos conllevan a la muerte celular programada del osteoclasto (apoptosis).

Las utilidades clínicas de los bisfosfonatos continúan ampliándose desde su comienzo en que fueron usados como agentes de "scanning óseo", para la detección de metástasis y otras lesiones óseas. Posteriormente, su capacidad de inhibir la calcificación llevó a la aplicación del etidronato en la miositis osificante y para la prevención de osificaciones heterotópicas. Su aplicación más difundida ha sido como inhibidores de la resorción ósea, en enfermedades donde la actividad osteoclástica está exacerbada como: Paget óseo, metástasis de cáncer de mama, mieloma múltiple e hipercalcemia de la malignidad. Actualmente, diversos bisfosfonatos han quedado establecidos y aprobados como tratamiento efectivo para la osteoporosis posmenopáusica y secundaria a otras causas.

Aunque existen más similitudes que diferencias entre los diferentes bisfosfonatos, algunos son más utilizados para ciertas patologías, por ejemplo en oncología es más utilizado

el pamidronato parenteral y próximamente el zolendronato, mientras que en osteoporosis los más ampliamente utilizados son el alendronato y el risedronato.

Bisfosfonato	R1	R2	Principales usos actuales
Etidronato	OH	CH3	Osteoporosis- Paget
Clodronato	Cl	Cl	Metástasis-Mieloma
Pamidronato	OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂	Hipercalcemia-Mieloma-Paget
Alendronato	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂	Osteoporosis y otras aplicaciones
Risedronato	OH	CH ₂ -3-pyridine	Osteoporosis (registro pendiente)
Tiludronato	H	CH ₂ -S-phenyl-Cl	Enfermedad de Paget
Ibandronato	OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(pentyl)	En desarrollo, para osteoporosis y otras
Zolendronato	OH	CH ₂ -imidazol	En desarrollo
YH529	OH	CH ₂ -2-imidazo- pyridinyl	
Incadronato(YM175)	H	N-(cyclo-heptyl)	
Olpadronato	OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	
Neridronato	OH	(CH ₂) ₅ NH ₂	
EB-1053	OH	CH ₂ -1-pyrrolidinyl	

2. Además de su efecto osteoprotector, ¿tienen los bisfosfonatos efectos benéficos adicionales sobre otros sistemas?

Dr. Dulón

Ya lo dijimos líneas arriba, los bisfosfonatos tienen efectos adicionales así:

1. Inhiben la calcificación aórtica
2. Inhiben la calcificación renal
3. Inhiben la calcificación dermal inducida por la vitamina D
4. Previenen la calcificación periarticular y los cambios articulares asociados con la artritis adyuvante.
5. El pamidronato ha sido utilizado en el carcinoma de paratiroides.

Bibliografía

Osteoporosis John A. Kanis md capítulo 7-210-211. Editorial Blackwell, 1996.
Menopause Digest, 1999. 20-21-22.

Dr. Zanchetta

Hasta hoy no hay trabajos adecuadamente diseñados que demuestren algún beneficio significativo en otro tejido diferente al óseo por parte de este grupo de drogas.