
USO CLINICO DE BIFOSFONATOS EN OSTEOPOROSIS

Javier Esteban Sánchez, Rubén Horacio Herrera, Dra. González María Albina

Resumen

La osteoporosis es causada por el efecto acumulativo de la resorción del hueso. Múltiples tratamientos están disponibles y otros están desarrollándose.

Los bifosfonatos inhiben la resorción del hueso con un mínimo de efectos colaterales. Como resultado, ellos están usándose ampliamente para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

Etidronato fue el primer bifosfonato usado en el tratamiento de la osteoporosis. Aumenta la densidad mineral del hueso y disminuye la fractura vertebral; puede causar osteomalacia, por consiguiente se ha reemplazado por otro bifosfonato.

Varios estudios han demostrado la eficacia a largo plazo del **alendronato** en mujeres con osteoporosis; aumenta la densidad del hueso y disminuye el número de fracturas clínicas.

Además de su eficacia para el tratamiento, el alendronato es útil para prevenir la osteoporosis; pero el efecto protector desaparece relativamente rápido ante la cesación de la terapia.

Terapia combinada: tanto la terapia con estrógenos y el tratamiento con bifosfonatos inhiben la resorción del hueso, pero lo hacen a través de mecanismos diferentes.

Así sus efectos pueden ser aditivos. Varios estudios han confirmado este beneficio.

Risedronato: es eficaz y bien tolerado en mujeres con osteoporosis. También es eficaz previniendo la pérdida del hueso en pacientes tratados con glucocorticoides, mujeres posmenopáusicas con densidad baja pero ninguna fractura y pacientes con enfermedad de Paget.

En síntesis; alendronato (10 mg/día o 70 mg una vez por semana) o risedronato (5 mg/día) es un tratamiento apropiado para mujeres con osteoporosis.

Summary

Osteoporosis is caused by the accumulative effect of bone resorption.

Multiple treatments are available and more are being developed.

Bisphosphonates inhibit bone resorption with a minimum of side effects.

As a result they are being widely used for the prevention and treatment of osteoporosis.

Etidronate was the bisphosphonate used in the treatment of osteoporosis. It increases bone mineral density and decreases vertebral fracture; that it may cause osteomalacia; therefore, it has been superseded by other bisphosphonates.

Several studies have demonstrated the long term efficacy of **alendronate** in woman with osteoporosis.

Alendronate increased bone mineral density and reduced the number of clinical fractures.

In addition to its efficacy in treating osteoporosis in postmenopausal women, alendronate is useful in preventing osteoporosis the protective effect of alendronate disappeared relatively rapidly after cessation of therapy.

Combination therapy: Although estrogen or bisphosphonate therapy inhibits bone resorption they do so through different mechanisms. Thus, their effects may be additive.

Several studies have confirmed this benefit.

Risedronate: is effective and well tolerated in women with osteoporosis. Is also effective in preventing bone loss in patients treated with glucocorticoids, postmenopausal women with normal bone density, postmenopausal women with low bone density but no fractures; and patients with Paget's disease.

Summary; alendronate (10 mg/day or 70 mg once weekly), or risedronate (5 mg/day) is the appropriate treatment for women with osteoporosis.

Introducción

La Osteoporosis se define como la reducción de la masa ósea (densidad) o la presencia de una fractura por fragilidad [1].

Es causada por el efecto acumulativo de la resorción del hueso. Múltiples tratamientos están disponibles y otros se están desarrollando [2].

Hasta muy recientemente el tratamiento con estrógenos, bien solo, o bien combinado con progestágenos era la modalidad principal para la prevención y el tratamiento de la os-

teoporosis. Sin embargo en los últimos cinco años han aparecido una serie de nuevos fármacos y en el futuro inmediato se esperan otros más. Algunos de estos fármacos tratan específicamente la osteoporosis como los bifosfonatos.

La disponibilidad de estos fármacos permite ajustar el tratamiento a las necesidades de cada paciente, las pruebas que apoyan la eficacia con cada uno de estos tratamientos son muy variables, en parte porque muchos de ellos son nuevos [1].

Los bifosfonatos inhiben la resorción del hueso con un mínimo de efectos colaterales. Como resultado ellos están usándose ampliamente para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis [2].

Objetivo

Determinar el uso clínico de los bifosfonatos en la osteoporosis.

Materiales y Métodos

Para el presente trabajo se han utilizado artículos originales y revisiones bibliográficas que se obtuvieron en la hemeroteca de la facultad de Medicina de la UNNE.

Consulta en base de datos Medline; consulta en buscadores como google y textos especializados en el tema.

Desarrollo

Alendronato

Varios estudios han demostrado la eficacia a largo plazo del alendronato en mujeres con osteoporosis [3-4].

Un estudio asignó a 994 mujeres al azar con osteoporosis postmenopáusica a recibir placebo, o diferentes dosis de alendronato; todas las mujeres se trataron también con 500 mg de calcio por día. Los resultados a tres años fueron:

- La densidad del hueso disminuyó ligeramente en el grupo que utilizó el placebo, pero se incrementó en los grupos tratados con alendronato.
- Las diferencias en la densidad del hueso entre el alendronato (10 mg/día) y el placebo fue: 8,8% en la espina, 5,9% en el cuello femoral y 7,8% en el trocánter mayor. Así el alendronato aumenta la densidad del hueso en los sitios ricos en hueso cortical (cuello femoral) y en los sitios ricos en hueso trabecular (la espina).
- También fue asociado con menos fracturas vertebrales (3,2% contra 6,2%), y menos pérdida de estatura [3].

Otro estudio de mayor magnitud intentó determinar si el alendronato tiene beneficio similar en 2027 mujeres postmenopáusicas que tenían una densidad del cuello femoral baja y por lo menos una fractura vertebral [5]. Los beneficios de la terapia con alendronato comparada con el placebo a tres años fue:

- Una baja incidencia de nuevas fracturas vertebrales descubiertas por radiografía (8% contra el 15% del grupo placebo).
- Menos fracturas vertebrales clínicamente evidentes (2,3% contra 5%).
- Disminución de cualquier fractura clínica, incluso de cadera y muñeca (14% contra 18%).

La reducción en la incidencia de fracturas fue similar en mujeres con edad superior a 75 años, sugiriendo incluso que las mujeres mayores se benefician aún más con el tratamiento [6].

En un estudio a largo plazo de 327 mujeres mayores con osteoporosis el alendronato aumentó la densidad del hueso y fue bien tolerado [7].

La supresión óptima de la resorción del hueso y aumento en la densidad, con mínimos efectos colaterales se logra con una dosis de alendronato de aproximadamente 10 mg/día [3-8].

También se probó la eficacia de alendronato en mujeres postmenopáusicas que tenían la densidad del hueso baja, pero ninguna historia de fractura osteoporótica [9].

El alendronato también es eficaz para el tratamiento de la osteoporosis en hombres. Se realizó un estudio longitudinal a tres años para evaluar la densidad mineral del hueso en hombres con osteoporosis primaria. Se evaluaron 77 hombres que terminaron el tratamiento en tres años; 39 con alendronato (10 mg/día), más calcio (1000 mg/día); y 38 con calcio solamente. Se evaluó la densidad de la espina dorsal lumbar y el cuello del fémur, la cual aumentó significativamente en el primer grupo. Esto confirma que el alendronato representa un avance terapéutico importante en osteoporosis masculina; y la densidad en la espina dorsal lumbar parece ser el mejor método para supervisar su efecto [10].

Prevención:

Además de su eficacia para el tratamiento en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, el alendronato es útil para prevenir la osteoporosis, como se pudo demostrar:

- Un estudio doble ciego, aleatorio de 447 mujeres menopáusicas durante 6 a 36 meses, las cuales recibieron dosis de 5, 10 y 20 mg/día de alendronato durante tres años, aumentaron la densidad mineral del hueso en la espina lumbar, el cuello femoral y el trocánter mayor en 1 a 4% [11]. En comparación con el placebo que perdió 2 a 4% en estos sitios.
- Otro estudio encontró eficacia similar (3,5% en la densidad mineral del hueso en la espina lumbar y 1,9% en la cadera) con la dosis de 5 mg de alendronato administrada a mujeres postmenopáusicas, pero con una edad inferior a 60 años. El mismo se administró durante dos años [4].

Terapia Combinada:

Tanto la terapia con estrógeno y el tratamiento con bifosfonatos inhiben la resorción

del hueso, pero lo hacen a través de mecanismos diferentes. Así sus efectos pueden ser aditivos.

Varios estudios han confirmado este beneficio.

Se investigó la eficacia de la terapia combinada con alendronato en 425 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis; fue administrado al azar: estrógenos conjugados; alendronato; y la combinación de estrógenos y alendronato.

El aumento en la densidad del hueso espinal a dos años fue más alto en la terapia de combinación (8,3% contra 6%) [12-13].

Por el contrario, la combinación de alendronato con hormona paratiroidea no demostró ningún cambio significativo en la densidad del hueso.

Combinando la hormona paratiroidea con alendronato no se produce ninguna mejora significativa en la densidad del hueso, más allá del beneficio producido por las drogas individuales. Se realizaron 2 estudios que implican a hombres y mujeres con densidad media baja, en ambos la densidad fue probada en la espina dorsal y en la cadera.

Un estudio seleccionado al azar implicó a 238 mujeres postmenopáusicas con densidad media baja en la cadera y en la espina dorsal. Las mujeres recibieron un régimen diario de hormona paratiroidea; alendronato; o una combinación de las dos. Después de 12 meses los resultados no demostraron ninguna ventaja significativa al combinar estos tratamientos.

Un segundo estudio de 30 meses implicó a 83 hombres de 46 a 85 años con densidad media baja, los cuales fueron tratados con hormona paratiroidea, alendronato o la combinación de ambos. Los resultados coincidieron con el anterior, ya que la combinación no produjo ningún efecto aditivo en la densidad del hueso.

La densidad media de la espina dorsal y la cadera en el estudio de los hombres aumentó realmente menos con la terapia de combinación que con la hormona paratiroidea sola, al igual que la densidad de la espina dorsal en el estudio de las mujeres. Los estudios tanto de hombres como de mujeres sugirieron que el alendronato reduce los efectos de la hormona paratiroidea sobre el hueso [14].

Efectos Colaterales:

En los estudios clínicos, la incidencia de problemas gastrointestinales superiores en mujeres que reciben alendronato diariamente o semanalmente no fue diferente de las que recibieron placebo [5].

Sin embargo la esofagitis inducida por la píldora y las úlceras esofágicas pueden ocu-

rrir, y pueden requerir la hospitalización del paciente o raramente llevar a la ruptura esofágica [15-16]. Además endoscópicamente se han descrito úlceras gástricas en pacientes que reciben bifosfonatos [17]. El riesgo puede ser potenciado por el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides. [18].

Las complicaciones esofágicas son poco frecuentes si los pacientes siguen ciertas recomendaciones, pero pueden ser más frecuentes en la práctica diaria, ya que en los estudios clínicos se excluyeron pacientes con dispepsia [19].

El régimen siguiente se recomienda para minimizar el riesgo de enfermedades esofágicas en pacientes tratados con alendronato:

- No debe administrarse a paciente con enfermedad gastrointestinal superior activa.
- Debe discontinuarse en pacientes que desarrollan cualquier síntoma esofágico.
- Debe tomarse con el estómago vacío con por lo menos 240 ml de agua mientras se está sentado o de pie para minimizar el riesgo de contacto con el esófago.
- Los pacientes deben permanecer erectos durante por los menos 30 minutos, esto minimiza el riesgo de reflujo y mejora la absorción de la droga.

El riesgo de efectos colaterales gastrointestinales en mujeres tratadas con alendronato que siguen estas precauciones no tiene diferencia alguna con el grupo placebo [3-5-8].

Un estudio de farmacovigilancia realizado en Inglaterra abarcó 11916 pacientes; en el mismo los acontecimientos divulgados con más frecuencia como posibles reacciones adversas sospechadas de la droga fueron síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia y esofagitis por reflujo, dentro de estos los más importantes fueron dispepsia 32,2%, náuseas y vómitos 20,8% y dolor abdominal 13,8%. Esto sugiere que el alendronato sea bien tolerado pero puede haber riesgo de desarrollar efectos secundarios gastrointestinales [20].

Risedronato

Este bifosfonato es eficaz y bien tolerado en mujeres con osteoporosis. En un estudio de 939 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y por lo menos una fractura vertebral tratadas con 5 mg de risedronato o placebo durante tres años, la densidad del hueso en la espina lumbar, cuello femoral y trocánter aumentó en 5,4%; 1,6% y 3,3% respectivamente en el grupo risedronato, comparando con el 1,1%; -1,2% y -0,7% respectivamente en el grupo placebo [21].

Otro estudio con 5445 mujeres entre 70 y 79 años con osteoporosis (Grupo I) y 3886

mujeres de 80 años o más (Grupo II), ambos grupos con factor de riesgo para fractura de cadera, fueron asignadas para recibir risedronato al azar (2,5 o 5 mg/día) o placebo durante 3 años. Comparado con el grupo placebo respectivo, la incidencia de fractura de cadera era más baja en las mujeres del Grupo I que recibieron risedronato (1,9% contra 3,2%) pero en el Grupo II la incidencia de fractura de cadera no era diferente (4,2% y 5,1%) respectivamente [22].

Etidronato

Fue el primer bifosfonato usado en el tratamiento de la osteoporosis [23-24]. Aumenta la densidad mineral del hueso y disminuye la fractura vertebral. El mismo puede causar osteomalacia por lo que fue reemplazado por otros bifosfonatos.

Otros bifosfonatos

Pamidronato intravenoso: es aceptado para el tratamiento de la hipercalcemia maligna y a veces se usa para tratar la osteoporosis en mujeres que no toleran la terapia con bifosfonato vía oral [25].

Zolendronato intravenoso: puede ser eficaz y más conveniente que el pamidronato para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. En un estudio con zolendronato intravenoso se administró 1 a 4 mg en 5 minutos una vez al año; la densidad del hueso en la espina lumbar aumentó considerablemente. Así una sola infusión anual de esta droga podría ser un tratamiento eficaz para la osteoporosis postmenopáusica [26].

Actualmente se está probando el Tiludronato e Ibandronato en mujeres con osteoporosis con resultados preliminares prometedores [27].

Los efectos colaterales oculares incluyen dolor, visión borrosa, conjuntivitis, uveítis, como la mayoría de los bifosfonatos. Sin embargo estas complicaciones parecen ser raras [28].

Conclusión

Se ha demostrado que el uso clínico de los bifosfonatos es de aceptación para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, y dentro de ellos los dos medicamentos más utilizados son:

- Alendronato, con una dosis de 10 mg/día o 70 mg una vez por semana.
- Risedronato, con una dosis de 5 mg/día.

Y en lo que respecta a la prevención de esta enfermedad fueron aceptadas las dosis de alendronato 5mg/día o 35 mg una vez por semana y risedronato 5 mg/día.

Nosotros concluimos, en base a esta revisión bibliográfica, que se puede hacer uso de

los bifosfonatos, en particular alendronato y risedronato, como tratamiento en la osteoporosis posmenopáusica, y también en hombres con osteoporosis primaria, pero siempre teniendo en cuenta sus efectos colaterales.

BIBLIOGRAFIA

1. Robert Lindsay, Felicia Cosman. Osteoporosis. Principios de Medicina Interna-Harrison, 2001 vol 2:2063-2615.
2. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1998; 338:736.
3. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995; 333:1437.
4. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. N Engl J Med 1998; 338:485.
5. Black DM, Cummings SR, Karpf, DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 1996; 348:1535.
6. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the fracture intervention trial. Arch Intern Med 1997; 157:2617.
7. Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, et al. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002; 136:742.
8. Chesnut CH, McClung MR, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. Am J Med 1995; 99:144.
9. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280:2077.
10. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Bruni D, Caffarelli C, Breschi M, Gennari L, Gennari C, Nuti R. Department of Internal Medicine, Endocrine-Metabolic Science and Biochemistry, University of Siena, Italy. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. Calcif Tissue Int. 2003 Aug; 73(2):133-9.
11. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1998; 128:253.
12. Wimalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four year randomized study. Am J Med 1995; 99:36.
13. Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. Am J Med 1998; 104:219.
14. Black D, Finkelstein J. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. NEJM 2003; 349(13):1207-1226.
15. Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. N Engl J Med 1996; 335:1016.
16. Levine J, Nelson D. Esophageal stricture associated with alendronate therapy. Am J Med 1997; 102:489.
17. Graham DY, Malaty HM, Goodgame R. Primary amino-bisphosphonates: a new class of gastrotoxic drugs comparison of alendronate and aspirin. Am J Gastroenterol 1997; 92:1322.
18. Graham DY, Malaty HM. Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers. Arch Intern Med 2001; 161:107.

19. Kelly R, Taggart H. Incidence of gastrointestinal side effects due to alendronate is high in clinical practice. *BMJ* 1997; 315:1235.
20. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA. Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporosis Int.* 2003 Jul; 14(6):507-14..
21. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282:1344.
22. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344:333.
23. 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.
24. Storm 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.
25. Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2003; 348:1503.
26. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346:653.
27. Heaney RP. Bone mass, bone loss, and osteoporosis prophylaxis. *Ann Intern Med* 1998; 128:313.
28. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Engl J Med* 2003; 348:1187.