

REVISIÓN CLÍNICA DE LA UTILIZACIÓN DE LOS BIFOSFONATOS

Adrover Rigo, M., Residente II del Servicio de Farmacia; **Juste Díez de Pinos, J. L.**, Doctor en Farmacia, Residente II del Servicio de Farmacia; **Tuset Creus, M.**, Farmacéutico del Servicio de Farmacia; **Codina Jané, C.**, Consultor Jefe de Sección del Servicio de Farmacia; **Ribas Sala, J.**, Doctor en Farmacia, Consultor Senior, Jefe del Servicio de Farmacia.

Hospital Clínic Universitario. Barcelona.

Palabras clave:

Alendronato. Clodronato. Etidronato. Ibandronato. Tiludronato. Pamidronato. Enfermedad de Paget. Osteólisis tumoral. Osteoporosis.

Resumen:

Los bifosfonatos son un conjunto de fármacos análogos a la molécula de pirofosfato que por tener gran afinidad por el fosfato cálcico en fase sólida se unen a la hidroxiapatita del hueso, inhibiendo la resorción ósea. Son fármacos que por vía oral se absorben con dificultad, siendo su biodisponibilidad tan sólo del 1-10%. Su afección por el hueso hace que el 20-80% de la dosis absorbida se fije a él, y una vez fijados en el hueso su semivida de eliminación es superior a los diez años. Resisten la hidrólisis, por lo que se eliminan sin metabolizar por vía renal. En general se toleran bien, siendo sus principales efectos adversos los problemas gastrointestinales y/o fiebre. Son el tratamiento de elección en la enfermedad de Paget. Se utilizan también en el tratamiento de metástasis óseas tanto en pacientes con niveles de calcio sérico normal como en presencia de hipercalcemia de causa tumoral, y constituyen uno de los tratamientos básicos de la osteoporosis. Aunque queden muchos aspectos referentes al mecanismo de acción por esclarecer, parece que aportan un considerable beneficio en la calidad de vida de los pacientes tratados.

CLINICAL REVIEW OF DIPHOSPHONATE USE

Key words:

Alendronate. Clodronate. Etidronate. Ibandronate. Tiludronate. Pamidronate. Paget's disease. Tumoral osteolysis. Osteoporosis.

Summary:

The diphosphonates are a group of drugs analogous to the pyrophosphate molecule. They have affinity for solid-phase calcium phosphate and bind to bone hydroxyapatite, thus inhibiting bone resorption. Oral absorption of these medications is poor, resulting in a bioavailability of only 1-10%. However, their affinity for bone leads to the binding of 20-80% of the absorbed dose. The bound drug has an elimination half-life of more than 10 years. Diphosphonates resist hydrolysis and are eliminated unmetabolized by the kidney. Generally speaking, tolerance is good and the main adverse effects are gastrointestinal and/or fever. Diphosphonates are the treatment of choice for Paget's disease. They also are used in the treatment of bone metastases in patients with normal serum calcium levels and in patients with tumoral hypercalcemia. They constitute one of the mainstays of osteoporosis treatment. Although many aspects related to the mechanism of action still have to be clarified, they greatly improve the quality of life of patients.

Farm Hosp 2000;24(2):74-82

Correspondencia: M. Adrover Rigo. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. E-mail: rigo@medicina.ub.es

Fecha de recepción: 16-11-99

Farm Hosp 2000;24(2):74-82

INTRODUCCIÓN

Desde mediados del siglo pasado los bifosfonatos se utilizaban ya en la industria como inhibidores de la corrosión y agentes quelantes. Los primeros conociemien-

tos de sus características biológicas y farmacodinámicas se remontan a los años sesenta. Se observó de forma totalmente casual que la presencia de estos compuestos en plasma y/o orina inhibía la precipitación de fosfato cálcico y que parte de esta actividad se debía a la molécula de pirofosfato inorgánico, por lo que se dedujo que esta sustancia podría actuar *in vivo* como regulador de la calcificación. Sin embargo, estos compuestos tenían el grave inconveniente de hidrolizarse muy rápidamente, por lo que se buscaron nuevos fármacos que conservaran estas propiedades farmacológicas y que a la vez fueran resistentes a la hidrólisis enzimática, desarrollándose los bifosfonatos con aplicación clínica (1).

ESTRUCTURA QUÍMICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Los bifosfonatos son análogos de la molécula de pirofosfato en que el átomo de oxígeno se ha sustituido por el átomo de carbono y las dos valencias libres del átomo de carbono por los radicales R y R' (2) (Figs. 1 y 2). El R es normalmente un grupo hidroxilo y el R' una cadena hidrocarbonada (3). Los bifosfonatos se caracterizan por su gran afinidad a los cristales de hidroxiapatita (fosfato cálcico) y por inhibir tanto la formación y la agregación como la disolución de estos cristales. Su unión a la hidroxiapatita puede realizarse de dos formas: *bidentada* (un átomo de oxígeno de cada grupo fosfonato se une al calcio de la hidroxiapatita, por ejemplo, el clodronato) o *tridentada* (además de las dos uniones anteriores se unen por el grupo hidroxilo —radical R— del carbono central). Esta unión en forma de tridente es más fuerte, lo que podría explicar en parte las diferencias de potencia entre los bifosfonatos (1).

Estos efectos fisicoquímicos explicarían el mecanismo por el cual los bifosfonatos inhiben la mineralización ósea. Los bifosfonatos inhiben también la resorción ósea. El radical R' es el que determina básicamente la potencia antiresortiva del fármaco, la cual aumenta con la longitud de la cadena hidrocarbonada. La existencia de una amina primaria (pamidronato y alendronato) aumenta la potencia y la metilación del grupo amino o la inclusión de un heterociclo (ibandronato y zoledronato) la aumenta todavía más (4) (tabla 1). Anteriormente el mecanismo de acción por el cual los bifosfonatos inhibían la resorción ósea se explicaba a través de su afinidad por los cristales de hidroxiapatita, pero hoy día se cree que actúan interfiriendo en algún proceso bioquímico a nivel celular (5). Por tanto, la relación estructura-actividad de estos compuestos no está todavía bien definida, ya que la diana molecular de los bifosfonatos no se conoce con certeza. Es probable que no actúen todos a través del mismo mecanismo y que un mismo bifosfonato actúe sobre más de una diana molecular (6).

La principal diana de los bifosfonatos son los **osteoclastos**, y parece ser que son cuatro los mecanismos implicados en su acción:

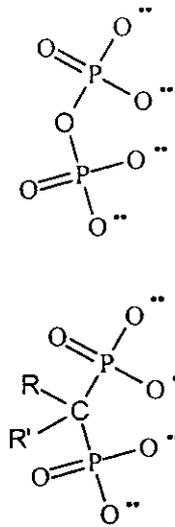


Figura 1.—Estructura de la molécula de pirofosfato y de los bifosfonatos (2).

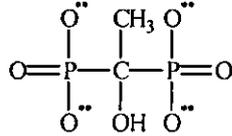
- Inhibir la formación/reclutamiento de los osteoclastos por un mecanismo que impide su diferenciación.
- Disminuir la adhesión de los osteoclastos a la matriz ósea.
- Reducir la vida de los osteoclastos por aumento de la apoptosis.
- Inhibir la actividad de los osteoclastos: no hay evidencia de que exista un receptor extracelular que medie la respuesta, sino que varios estudios demuestran que los bifosfonatos actúan intracelularmente penetrando en los osteoclastos, probablemente por un mecanismo de picnocirosis o fagocitosis, afectando a una multitud de procesos bioquímicos que conducen a una alteración del citoesqueleto, alteraciones morfológicas, disminución de la secreción de ácido y disminución de la actividad enzimática. Todavía no se conocen las dianas moleculares, pero varios estudios sugieren como posibles dianas tirosinfosfatasa y enzimas que intervienen en la síntesis del colesterol (1, 6). Parece probable que parte de este efecto inhibitorio esté mediado por la acción de los bifosfonatos con otro tipo de células (osteoblastos, macrófagos y células humorales):

Osteoblastos. Está aceptado que los osteoblastos regulan la actividad de los osteoclastos. Se cree que los bifosfonatos actúan sobre los osteoblastos modulando la liberación de factores solubles que regularían tanto la osteoclastogénesis como la actividad osteoclástica. Varios estudios apuntan a que los bifosfonatos inhiben la liberación de la IL-6 (interleuquina 6), proteína que presenta propiedades osteoclastogénicas y estimuladoras de la resorción ósea (7).

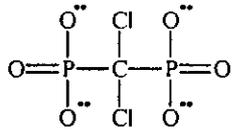
Macrófagos. Son células que liberan una gran variedad de citoquinas que podrían estar implicadas en el proceso de resorción ósea, tales como la IL-6. En estu-

ETIDRONATO

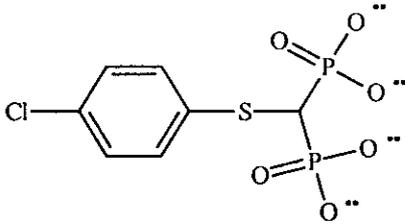
(1-hidroxi-etiliden)-bisfosfonato.

**CLODRONATO**

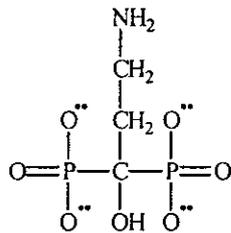
(diclorometileno)-bisfosfonato.

**TILUDRONATO**

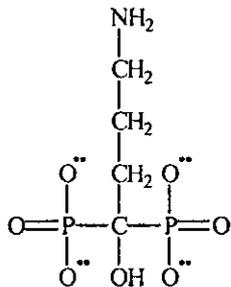
[[[4-clorofenil]tio]-metileno]-bisfosfonato.

**PAMIDRONATO**

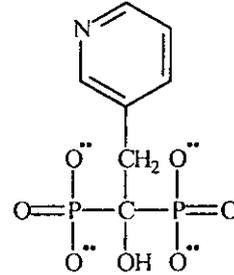
(3-amino-1-hidroxi-propiliden)-bisfosfonato.

**ALENDRONATO**

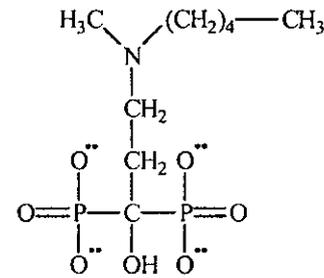
(4-amino-1-hidroxibutiliden)-bisfosfonato.

**RISEDRONATO**

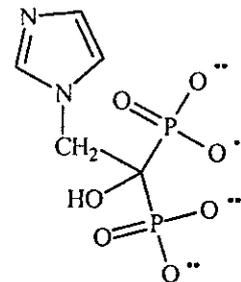
[1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etiliden]-bisfosfonato.

**IBANDRONATO**

[1-hidroxi-3-(metilpentilamino)-propiliden]-bisfosfonato.

**ZOLEDRONATO**

[1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)-etiliden]-bisfosfonato.

**Figura 2.**—Estructura química de los principales bifosfonatos (2).

dios *in vitro* se ha observado que los bifosfonatos inhiben la proliferación y función de los macrófagos (4).

Células tumorales. Recientemente se ha observado que los bifosfonatos, particularmente el clodronato, reducen la incidencia de metástasis óseas y viscerales. El mecanismo por el cual ejercen el efecto antitumoral no se conoce muy bien, ya que pueden existir diferentes dianas moleculares. Recientes estudios demuestran que los aminobifosfonatos promueven la apoptosis no solamente de los osteoclastos sino también de las células tumorales. El clodronato, al no ser un aminobifosfonato se postula que actúa por otro mecanismo diferente, que consiste en la

Tabla 1. Potencia de los principales bifosfonatos (2)

— Etidronato: 1.
— Clodronato: 10.
— Tildronato: 10.
— Pamidronato: 100.
— Alendronato: 1.000.
— Risedronato: 5.000.
— Ibandronato: 10.000.
— Zolendronato: 20.000.

inhibición de la liberación de factores de crecimiento (TGF- β y otros péptidos) por parte del osteoclasto. Estos factores de crecimiento son liberados durante la resorción ósea y actúan sobre las células tumorales estimulando su proliferación y la producción de factores osteolíticos tales como la PTH-rP (proteína relacionada con la hormona paratiroidea) que estimula a los osteoclastos provocando la destrucción ósea. Los bifosfonatos al inhibir la liberación de dichos factores de crecimiento impiden esta acción (8). Otro factor que podría explicar este efecto antitumoral es el sinergismo entre agentes citotóxicos y bifosfonatos. Se supone que los bifosfonatos interfieren la adhesión e invasión de las células tumorales por cambios en el microambiente, mientras que los fármacos citotóxicos inhiben la proliferación celular (9).

FARMACOCINÉTICA

En general, los bifosfonatos son absorbidos, almacenados y excretados sin alterar. Esto es debido a la estructura P-C-P, que hace a la molécula muy resistente a

la hidrólisis enzimática. Sin embargo, es posible que el radical R' pueda experimentar algún tipo de hidrólisis y sea metabolizado, dependiendo de su estructura (5).

Absorción. Por vía oral se absorben con dificultad, variando su biodisponibilidad entre el 1 y el 10%. Una pequeña parte se absorbe en el estómago y el resto por difusión pasiva en el intestino delgado.

La presencia de alimento, especialmente de hierro y calcio, disminuye considerablemente su biodisponibilidad debido a la formación de complejos insolubles.

Distribución. La semivida de eliminación en plasma es de 0,5-2 horas. Entre un 20-80% de la dosis absorbida se fija en el hueso (20% clodronato, 50% etidronato, >50% alendronato y pamidronato), mientras que el resto se elimina por vía renal.

Metabolismo y excreción. Resisten la hidrólisis y se eliminan sin modificar por vía renal. El aclaramiento renal del bifosfonato es alto, similar al de la insulina (130 ml/min), pero la forma de secretarse no se conoce muy bien. La semivida de eliminación de los bifosfonatos fijados en el hueso es superior a los diez años y posiblemente una parte quede retenida en el hueso durante toda la vida. Parece ser que en el hueso se convierten en una forma inactiva y se van liberando con la misma resorción del hueso (2).

USO CLÍNICO DE LOS BIFOSFONATOS

- Como agente antiosteolítico en pacientes con resorción ósea: enfermedad de Paget, osteólisis tumoral y osteoporosis.
- Como inhibidores de las calcificaciones y osificaciones ectópicas (10) (tabla 2).

Tabla 2. Bifosfonatos comercializados en España (10)

Fármaco	Especialidad	Laboratorio	Presentación	Indicación
Alendronato	Fosamax [®]	Merck Sharp & Dohme.	10 mg comp.	— Tratamiento osteoporosis postmenopáusica. — Tratamiento y profilaxis osteoporosis inducida por corticoides.
Clodronato	Mebonat [®]	Boehringer Mannheim.	400 mg cáps.*	— Hipercalcemia secundaria a tumores óseos primarios o metastásicos. — Metástasis óseas osteolíticas de tumores sólidos o de neoplasias hematológicas.
	Bonefos [®] . Hemocalcin [®] .	Funk. Viñas.	520 mg comp. recub.* 300 mg amp.**	
Etidronato	Difosfen [®] . Osteum [®] .	Rubio. Viñas.	200 mg comp.	— Enfermedad de Paget. — Osteoporosis postmenopáusica. — Osificaciones heterotópicas debidas a lesión de médula espinal y reemplazamiento de cadera.
	Ibandronato	Bondronat [®] .	Boehringer Mannheim.	
Tiludronato	Skelid [®] .	Sanofi Winthrop.	200 mg comp.	— Enfermedad de Paget.
Pamidronato	Aredia [®] .	Novartis.	15, 30, 60 y 90 mg amp.**	— Hipercalcemia inducida por tumor. — Metástasis óseas osteolíticas en cáncer de mama. — Mieloma múltiple. — Enfermedad de Paget (refractaria a otros tratamientos).

*DH: diagnóstico hospitalario. **H: uso hospitalario.

Tratamiento de la enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget genera una hiperactividad del metabolismo óseo. Existe una primera fase llamada fase osteolítica en la que se produce una resorción ósea extrema, inducida por los osteoclastos, y una segunda fase conocida como fase osteoblástica o esclerótica, en la que se inicia un proceso de reconstrucción ósea descoordinado y precipitado por los osteoblastos. La velocidad de reconstrucción puede llegar a ser veinte veces el valor normal. Esto conduce a huesos engrosados y funcionalmente menoscabados, apareciendo deformaciones, fracturas, dolores y complicaciones neurológicas que pueden ser graves debidas a la presión que ejercen los huesos engrosados sobre determinados nervios (11). Sobre la etiología no se ha llegado todavía a conclusiones definitivas. Hay evidencias de que existe una predisposición genética, y algunos datos abogan a favor de que el desencadenante de la enfermedad es el paramixovirus (virus de la parotiditis), aunque tampoco se descartan otros virus (12). Para el tratamiento de base de la enfermedad de Paget se utilizan la calcitonina y los bifosfonatos, siendo estos últimos los de primera elección. Están comercializados en España para el tratamiento de esta enfermedad:

Etidronato. Fue el primer fármaco de este grupo aprobado para esta indicación. Su principal inconveniente es que interfiere la remineralización del hueso, produciendo osteoporosis y osteomalacia, aunque la administración intermitente puede evitar en parte este problema. La posología es 5-10 mg/kg/24 h por vía oral durante un máximo de seis meses u 11-20 mg/kg/24 h hasta un máximo de tres meses. Una vez suspendido el tratamiento deben transcurrir al menos tres meses antes de instaurar un nuevo ciclo.

Tiludronato. La posología es de 400 mg/24 h por vía oral durante tres meses. El tratamiento puede repetirse a los seis meses de finalizado el primero si los marcadores químicos o el dolor sugieren reactivación de la enfermedad.

Pamidronato. La posología es de 30 mg por vía intravenosa una vez a la semana hasta seis dosis (total: 180 mg) o 60 mg cada dos semanas hasta tres dosis (se recomienda una dosis inicial de 30 mg; total: 210 mg). El inconveniente es que tiene que administrarse por vía i.v. y sólo está indicado en la enfermedad de Paget refractaria a otros tratamientos (10).

Alendronato. En España no está todavía autorizado para esta indicación, pero se ha visto que a dosis de 40 mg/24 h vía oral durante seis meses presenta buenos resultados. En cambio, en Estados Unidos sí que está registrado para esta indicación.

Risedronato. Fue aprobado en Estados Unidos para esta indicación en 1998 a la dosis de 30 mg/24 h por vía oral durante dos meses.

El etidronato parece ser el menos efectivo (menos potente y puede producir defectos en la mineralización) y la eficacia comparativa de risedronato con alendronato y tiludronato queda todavía por establecer (13).

Osteólisis de causa tumoral

La palabra osteólisis significa destrucción del hueso y está asociada a: 1) metástasis óseas; 2) secreción de productos osteolíticos (por ejemplo, interleuquinas, prostaglandinas, péptido relacionado con la PTH) por células tumorales localizadas en un lugar diferente del hueso, y 3) enfermedades hematológicas malignas como el mieloma múltiple.

El problema de la osteólisis es la destrucción ósea, que posteriormente conduce a fracturas, produciendo un dolor que puede volverse intolerable a medida que progresan las metástasis e hipercalcemia maligna que se observa con más frecuencia en el carcinoma de mama y mieloma múltiple (40-50%) (14). Los bifosfonatos se utilizan en el tratamiento de metástasis óseas tanto en pacientes con niveles de calcio sérico normal como en pacientes con hipercalcemia de causa tumoral (2).

Los bifosfonatos en el tratamiento de la hipercalcemia de causa tumoral

Se establece hipercalcemia cuando las cifras de calcio plasmático están por encima de 10,5 mg/dl (2,62 mmol/l). Normalmente las hipercalcemias graves y agudas > 13,5 mg/dl (3,37 mmol/l) se deben a procesos neoplásicos y los síntomas que presentan son vómitos, deshidratación, shock, coma, azotemia, fallo renal, paro cardíaco y arritmias. El tratamiento consiste en rehidratar al paciente con suero fisiológico. La cantidad y velocidad de infusión depende exclusivamente de la clínica, estado cardiovascular y concentración de urea y electrolitos. Como terapia adyuvante puede administrarse furosemida (facilita la excreción renal de calcio), terapia que requiere una monitorización intensiva por el riesgo de provocar desequilibrios electrolíticos importantes. Si no hay reducción significativa de la calcemia o una mejora del paciente, se administra calcitonina. La calcitonina tiene una acción bastante rápida que empieza a las dos horas y es máxima a las doce a veinticuatro horas, lo que sucede es que dura muy pocos días (aproximadamente unos cuatro) porque el organismo se hace resistente a la acción de la calcitonina y la calcemia puede volver a subir aunque se mantenga el tratamiento. Por esta razón muchas veces se utiliza inicialmente y se continúa posteriormente con bifosfonatos. Los bifosfonatos son considerados el soporte principal de la terapia para el tratamiento de la hipercalcemia grave. Presentan una acción más lenta (24-48 h), pero tienen un efecto más prolongado (14, 15).

Los bifosfonatos utilizados en el tratamiento de la hipercalcemia son:

Pamidronato. Se ha visto que restaura y mantiene la normocalcemia en el 80-100% de pacientes durante un promedio de un mes a partir de la primera infusión intravenosa. La dosis varía en función del calcio sérico inicial: si es menor de 3 mmol/l, la dosis es de 15-30 mg; si está entre 3-3,5 mmol/l, es de 30-60 mg; entre 3,5-4 mmol/l

es de 60-90 mg, y si el calcio es >4 mmol/l, se administran 90 mg. Se administra en infusión endovenosa lenta durante al menos dos horas cuando la dosis es de 15-60 mg y cuatro horas cuando la dosis es de 60-90 mg. La dosis total de pamidronato puede ser administrada tanto en perfusión única como en perfusión múltiple durante dos a cuatro días consecutivos sin superar nunca los 90 mg por perfusión (11).

Clodronato. La posología es de 5 mg/kg/día (aproximadamente una ampolla de 300 mg) en infusión intravenosa lenta durante al menos dos horas. La duración del tratamiento no debe superar los diez días. Tras la normalización de los niveles séricos de calcio puede continuarse el tratamiento por vía oral (10).

Etidronato. Es el menos eficaz de los bifosfonatos, ya que muchos pacientes no responden al tratamiento y la dosis efectiva puede conducir a una inhibición de la mineralización, siendo un inconveniente si la terapia se prolonga mucho tiempo. En España no está autorizado para esta indicación (15).

Ibandronato. En pacientes con una hipercalcemia ≥ 3 mmol/l, 4 mg en perfusión intravenosa constituyen una dosis única adecuada. En pacientes con niveles < 3 mmol/l, 2 mg es una dosis eficaz (10).

En un ensayo aleatorizado se comparó la administración de pamidronato y clodronato en pacientes con cáncer avanzado metastásico con hipercalcemia que no respondieron con hidratación, y el resultado fue que ambos bifosfonatos restablecían la normocalcemia, pero la duración de acción fue más larga para el pamidronato (16).

Los bifosfonatos en la osteólisis de causa tumoral en pacientes normocalcémicos

Los bifosfonatos en el *cáncer de mama*: el 75% de pacientes con cáncer de mama presentan metástasis óseas en la autopsia. En estos pacientes hay una elevada actividad osteolítica (17). Se ha demostrado que el clodronato reduce la incidencia de complicaciones óseas, el número de episodios de hipercalcemia y el dolor, reduciendo el consumo de analgésicos (18). Un estudio ha demostrado que el clodronato reduce la incidencia y número de nuevas metástasis óseas y viscerales en mujeres con cáncer de mama, así como la mortalidad. Con el pamidronato se han realizado ensayos combinando la quimioterapia y/o hormonoterapia frente a quimioterapia y/o hormonoterapia con pamidronato, observándose en el grupo de pamidronato una mejora en la calidad de vida del paciente y una reducción del número de ciclos de radioterapia (17). De momento es el único bifosfonato que produce imágenes radiológicas de esclerosis en lesiones previamente osteolíticas en pacientes con metástasis (11).

Los bifosfonatos en el *mieloma múltiple*: en los ensayos clínicos aleatorizados para esta indicación se ha observado que con el etidronato oral no se obtienen beneficios, mientras que el clodronato vía oral reduce el desarrollo de lesiones osteolíticas. Sin embargo, no se ha podido comprobar que haya una reducción significativa

de las complicaciones óseas ni del dolor ni una mejora de la calidad de vida de los pacientes. En los ensayos clínicos realizados con pamidronato se ha observado una reducción significativa del dolor óseo y de las complicaciones esqueléticas (19).

Los bifosfonatos en el *cáncer de próstata*: en los ensayos realizados hasta el momento se ha podido observar que los bifosfonatos mejoran el dolor producido por las metástasis, que en este tipo de cáncer son casi exclusivamente osteoblásticas (20).

En España el clodronato está indicado en el tratamiento de hipercalcemias malignas secundarias a tumores óseos primarios o metastásicos y a metástasis óseas osteolíticas de tumores sólidos (por ejemplo, carcinoma de mama, próstata y tiroides) o de neoplasias hematológicas (por ejemplo, mieloma múltiple) a una dosis de 800-3.200 mg/día en cápsulas o de 1.040-2.080 mg/día en forma de comprimidos, la duración del tratamiento suele ser de seis meses. El pamidronato está indicado tanto en el tratamiento de las hipercalcemias inducidas por tumor como en las metástasis óseas osteolíticas en cáncer de mama en combinación con la terapia estándar antineoplásica (quimioterapia y hormonoterapia) a una dosis de 90 mg cada tres o cuatro semanas y en el mieloma múltiple en combinación con la terapia estándar antineoplásica también a una dosis de 90 mg cada mes en infusión intravenosa (10).

Tratamiento de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad progresiva esquelética caracterizada por una pérdida de masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo (21), con el consecuente aumento de la fragilidad ósea y susceptibilidad a la fractura. Hay diferentes tipos de osteoporosis, como, por ejemplo, la osteoporosis postmenopáusica, la inducida por glucocorticoides, la osteoporosis en hombres, etc. (22).

La necesidad de tratar una osteoporosis no depende solamente de su diagnóstico, sino de muchos factores, como la edad del paciente, el estado nutricional, la esperanza de vida, la eficacia, coste y efectos adversos del tratamiento. Por tanto, el tratamiento se ha de elegir de forma muy individualizada. Existen muchos fármacos para tratar la osteoporosis, y entre ellos se encuentran los bifosfonatos (23) (tabla 3).

El uso de los bifosfonatos está dando muy buenos resultados en el tratamiento de la osteoporosis y se han convertido en uno de los tratamientos básicos. En España se han autorizado el etidronato y el alendronato para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, pero en otros países también están autorizados el clodronato y el pamidronato:

Etidronato. Fue el primero que demostró ser eficaz, ya que aumenta la densidad ósea y disminuye la incidencia de nuevas fracturas, pero tiene el inconveniente de que un uso continuado acaba interfiriendo con la remineralización ósea y produce osteomalacia. Por este motivo los tratamientos tienen que ser intermitentes: 400 mg/día duran-

Tabla 3. Principales fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis (23)

<p>Inhibidores del recambio óseo</p> <ul style="list-style-type: none"> — Tratamiento estrogénico. — Bifosfonatos. — Calcitonina. — Calcio. — Moduladores de los receptores estrogénicos. <p>Estimuladores de la formación ósea</p> <ul style="list-style-type: none"> — Fluoruro. — Hormona paratiroidea. <p>Efectos heterogéneos</p> <ul style="list-style-type: none"> — Esteroides anabólicos. — Vitamina D y derivados. — Diuréticos tiazídicos. — Ipriflavona.
--

te dos semanas, repitiendo los ciclos cada tres meses y manteniendo un aporte de calcio durante el intervalo.

Alendronato. Se administra a una dosis de 10 mg/24 h. Sus principales ventajas son que puede administrarse en régimen continuo y no afecta desfavorablemente a la mineralización.

Los dos fármacos aumentan la densidad ósea mineral de la columna lumbar y fémur y disminuyen el riesgo de fracturas en ambos sitios en una proporción mayor para el alendronato.

La duración óptima del uso de estos fármacos todavía queda por establecer. Se recomienda un mínimo de tres años, aunque de momento no se recomienda una terapia indefinida debido a su larga vida media (10, 21-23).

Otro tipo de osteoporosis de causa yatrogénica muy frecuente es la producida por la administración crónica de glucocorticoides. En estos pacientes se produce una pérdida rápida de masa ósea durante el primer año, aumentando el riesgo de fractura. Parece ser que el umbral de dosis de prednisona o su equivalente para desarrollar osteoporosis es de 7,5 mg/día. La terapia básica para el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en pacientes que presentan hipogonadismo es la terapia hormonal. En los pacientes que no toleran la terapia hormonal o no presentan hipogonadismo el tratamiento de elección son los bifosfonatos. En los pacientes que no toleran los bifosfonatos o en pacientes jóvenes el calcitriol representa una alternativa, aunque requiere monitorizar los niveles de calcio sérico. La calcitonina y el fluoruro pueden ocasionalmente usarse como terapia alternativa (24, 25).

Tratamiento de las calcificaciones y osificaciones ectópicas

Los bifosfonatos, además de inhibir la resorción ósea, también inhiben la mineralización, por lo que han sido estudiados en el tratamiento de las calcificaciones

y osificaciones ectópicas (deposición de fosfato cálcico en lugares normalmente no calcificados que se produce en determinadas situaciones, por ejemplo, en una operación de cadera con implantación de prótesis, hipercalcemia, lesión de médula ósea). Se han utilizado muchas terapias, pero ninguna con éxito. El único bifosfonato investigado es el etidronato. En España está comercializado para esta indicación y además para el tratamiento de la osteoporosis y enfermedad de Paget. La posología en el reemplazamiento de cadera es de 20 mg/kg/24 h durante un mes después de la intervención y en la lesión de médula ósea es de 20 mg/kg/24 h durante dos semanas, seguidos por 10 mg/kg/24 h durante diez semanas. Aunque actualmente esté comercializado para esta indicación, se necesitan más estudios para establecer su eficacia clínica (2, 10).

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS BIFOSFONATOS

En general estos fármacos no presentan excesivas complicaciones. Los efectos adversos más comunes son:

Problemas gastrointestinales. Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas y dispepsia. Se ha observado con el alendronato (1%-9%), clodronato (<1%), etidronato (<1%) y tiludronato (1%-10%). El alendronato se ha asociado con esofagitis (1,5%), que normalmente empieza el primer mes de iniciar la terapia (ver «Precauciones y normas de administración») (10, 15, 26).

Fiebre y síndrome pseudogripal. Se observa después de la administración de bifosfonatos que contienen un átomo de nitrógeno, como el pamidronato (>10%), ibandronato (1%-10%), risedronato (10%) y alendronato (1%-9%). Estos bifosfonatos producen una pirexia transitoria, con un aumento de la temperatura en 1°-2° C acompañada de un síndrome pseudogripal que desaparece progresivamente a partir de las cuarenta y ocho horas (10, 11, 13, 26).

Hipocalcemia. Todos la pueden producir en mayor o menor grado (alendronato y pamidronato >10%) (10, 11).

Inhibición de la mineralización ósea. La administración continua de etidronato puede interferir en la mineralización ósea, por esta razón la administración es intermitente (2, 5, 15).

SOBREDOSIS CON BIFOSFONATOS Y SU TRATAMIENTO

Los datos que existen hasta ahora son limitados, pero como consecuencia de una sobredosis cabe esperar signos y síntomas de hipocalcemia (hormigueo, parestesia, tetania, convulsiones), ulceración, inflamación y/o hemorragia gastrointestinal (15, 27, 28).

Parámetros a monitorizar

- Las constantes vitales y hacer ECG de forma continua.

- Niveles de calcio sérico.
- Hemograma, electrolitos, función renal y estado hídrico en pacientes con sospecha de sangrado intestinal o hipotensión (15).

Tratamiento

Existe una cierta controversia en cuanto a la utilidad de las técnicas empleadas para prevenir una mayor absorción del fármaco por vía digestiva, la emesis forzada y el lavado gástrico, siendo la tendencia actual administrar carbón activo, pero la máxima efectividad se presenta durante la primera hora de la ingestión. Por esta razón el tratamiento es básicamente sintomático y de soporte de la función respiratoria y cardiovascular (15, 29).

En la literatura se han descrito casos de sobredosis con:

Etidronato. Una mujer de dieciocho años que ingirió una sola dosis comprendida entre 4.000-6.000 mg (67-100 mg/kg) presentó una ligera hipocalcemia (7,25 mg/dl) y parestesia en los dedos. Los síntomas se resolvieron con administración de calcio. Otro caso fue el de una mujer de noventa y dos años que tomó 1.600 mg (oral) durante tres días desarrolló una marcada diarrea y un desequilibrio electrolítico.

Pamidronato. Varios casos de administración incorrecta de pamidronato i.v. (225 a 300 mg de dos a cuatro días) presentaron hipocalcemia que fue tratada con calcio intravenoso. Además, una paciente que recibió de forma accidental 285 mg diarios durante tres días experimentó fiebre alta y grave hipotensión que fue corregida con glucocorticoides.

Tiudronato. Un paciente con hipercalcemia maligna recibió altas dosis de tiludronato i.v. (800 mg/día durante dos días) y acabó con fallo renal agudo y muerte (15).

PRECAUCIONES Y NORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Los bifosfonatos pueden inducir cierto grado de hipocalcemia cuando se administran por vía intravenosa (aunque normalmente sin relevancia clínica) debido a la formación de complejos o agregados con el calcio. Además, cuando la administración es rápida pueden desencadenar un fallo renal, probablemente por la precipitación del bifosfonato en el torrente sanguíneo. Por esta razón es necesario administrarlos en 250-500 ml de suero fisiológico o glucosa al 5% durante un tiempo de infusión de al menos dos a cuatro horas.

Los bifosfonatos no se pueden asociar con aminoglucósidos porque se puede producir una grave hipocalcemia, posiblemente por la toxicidad de los aminoglucósidos sobre los riñones, con lo que serían incapaces de regular la disminución de calcio plasmático asociada a la inhibición de la resorción ósea (1, 2, 5).

Los bifosfonatos administrados por vía oral, como el clodronato, etidronato y tiludronato, hay que administrarlos al menos una hora antes de la ingesta de alimentos

con un vaso de agua corriente y evitando de forma especial la ingestión concomitante de alimentos ricos en calcio, suplementos de vitaminas o antiácidos ricos en cationes polivalentes. Con el alendronato, para minimizar el riesgo de esofagitis, hay que tomar el fármaco al levantarse, no antes de levantarse y por lo menos treinta minutos antes de ingerir cualquier alimento, bebida u otra medicación. Después de tomar este medicamento el paciente no se puede tumbar hasta que pasen por lo menos treinta minutos, y si quisiera acostarse después es conveniente que ingiera algún alimento (10, 21).

CONTRAINDICACIONES

Estos fármacos están totalmente contraindicados en:

- Insuficiencia renal grave (Clcr < 35 ml/min).
- Pacientes alérgicos a los bifosfonatos.
- Problemas gastrointestinales (acalasia, reflujo gastroesofágico).
- Embarazo y lactancia (2).

CONCLUSIONES

Los bifosfonatos constituyen el tratamiento de elección en la enfermedad de Paget. Mientras que la comparación entre risedronato, alendronato y tiludronato está todavía por establecer, parece que el etidronato es menos efectivo y, además, puede producir defectos en la mineralización.

Combinados con la quimioterapia y/o hormonoterapia mejoran la calidad de vida de los pacientes con osteólisis tumoral. En pacientes con cáncer metastásico e hipercalcemia tanto el pamidronato como el clodronato reestablecen la normocalcemia, aunque la duración del efecto terapéutico es mayor con el pamidronato. El clodronato reduce la incidencia y número de nuevas metástasis óseas y viscerales en mujeres con cáncer de mama, así como la mortalidad. El pamidronato es el único bifosfonato que hasta la fecha se ha observado que produce esclerosis en lesiones previamente osteolíticas en pacientes con metástasis.

Constituyen uno de los tratamientos básicos de la osteoporosis: tanto el etidronato como el alendronato aumentan la densidad ósea, pero el alendronato lo hace en una proporción mayor.

Son un grupo de fármacos con muchos puntos sin resolver, como el conocimiento exacto de su mecanismo de acción, la duración óptima del tratamiento, la relación exacta entre estructura química y actividad y los efectos que puede producir a largo plazo su acumulación en el hueso.

Lo que parece evidente es que mejoran la calidad de vida de los pacientes y que los efectos adversos observados hasta el momento son mínimos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanism of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.

2. Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease. From the laboratory to the patient, 3.^a ed. Berna: The Parthenon Publishing Group; 1997:1-163.
3. González J, Flórez J. Farmacología del calcio y del fósforo y de su regulación. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla, eds. Farmacología humana. Barcelona: Masson; 1997:977-9.
4. Rogers MJ, Watts DJ, Russell RG. Overview of bisphosphonates. *Cancer* 1997;80:1652-60.
5. Rosen CJ, Kessenich CR. Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs* 1996;51:537-51.
6. Rodan GA. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:375-88.
7. Giuliani N, Pedrazzoni M, Passeri G, Girasole. Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast-like cells. *Scand J Rheumatol* 1998;27:38-41.
8. Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N England J Med* 1998;339:398-400.
9. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998;339:357-63.
10. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 99. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1999.
11. Aredia (pamidronato disódico) viales. Monografía del producto. Barcelona: Novartis Farmacéutica, SA; 1998.
12. Fraser WD, Path MRC. Paget's disease of bone. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:347-54.
13. Anónimo. Risedronate for Paget's disease of bone. *Med Lett Drugs Ther* 1998;40:87-8.
14. Falk S, Fallon M. Emergencies. *Br Med J* 1997;315:1525-8.
15. Gelman CR, Rumack BH, Hess AJ, eds. *Drugdex*® Systems. Englewood, Colorado: Micromedex, Inc, vol 103, 2000.
16. Vinholes J, Guo CY, Purohit OP, Eastell R, Coleman RE. Evaluation of new bone resorption markers in a randomized comparison of pamidronate or clodronate for hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol* 1997;15:131-8.
17. Lipton A. Bisphosphonates and breast carcinoma. *Cancer* 1997;80:1668-73.
18. Kanis JA, McCloskey EV. Clodronate. *Cancer* 1997;80:1691-5.
19. Berenson JR. Bisphosphonates and multiple myeloma. *Cancer* 1997;80:1661-7.
20. Adami S. Bisphosphonates in prostate carcinoma. *Cancer* 1997;80:1674-9.
21. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;338:742-3.
22. Compston JE. Prevention and management of osteoporosis. *Drugs* 1997;53:727-35.
23. Kanis JA, Delmas P, Burekhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:390-406.
24. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244:271-92.
25. Cowan S, Morin S, Ernst P. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: implications for patients with respiratory diseases. *Thorax* 1998;53:331-2.
26. Lacy C, Armstrong LL, Ingram NB, Lance LL. *Drug Information Handbook*, 5.^a ed. Hudson: Lexi-Comp Inc; 1997-98:44, 493, 947.
27. Bisphosphonates. En: Parfitt K, Sweetman SC, Blake PS, Parsons AV, eds. *Martindale. The complete drug reference*, 32.^a ed. Massachusetts: Pharmaceutical Press; 1999:734-44.
28. Etidronate Disodium. En: McEvoy GK. *Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 1998:3072-6.
29. Dueñas A. Valoración, diagnóstico y tratamiento general de las intoxicaciones agudas. En: Rodés J, Guardia J, eds. *Medicina interna*. Barcelona: Masson; 1997:3399-406.