

BIFOSFONATOS: ¿POR CUÁNTO TIEMPO?

Ariel Sánchez*

Centro de Endocrinología, Rosario.

Resumen

Los bifosfonatos se consideran medicamentos seguros y efectivos para el tratamiento de la osteoporosis. Estas drogas se incorporan al hueso y allí permanecen por años. El tiempo de permanencia es mayor para zoledronato, intermedio para alendronato, y más corto para risedronato. En animales de experimentación sometidos a dosis muy altas de estas drogas durante largos períodos, se han detectado alteraciones del tejido óseo llamadas microfisuras, cuyo significado está en discusión; no se han detectado en hueso humano. Han aparecido recientemente informes de "hueso adinámico", con retardo en la consolidación de fracturas, y de osteonecrosis de mandíbula en algunos pacientes tratados crónicamente con bifosfonatos; en casi todos los casos se trataba de pacientes co-tratados con corticoides o citotóxicos por enfermedad maligna. De todas formas estos reportes han obligado a replantear la seguridad y conveniencia de mantener estas drogas por tiempo prolongado en pacientes con osteoporosis, si bien se tienen datos tranquilizadores de algunos estudios de seguimiento a largo plazo (hasta 10 años). Como, por otra parte, se sabe que después de suspender un bifosfonato luego de 5 años de tratamiento continuo los marcadores bioquímicos indican que el recambio óseo se reactiva, pero que la densidad mineral ósea permanece más elevada que al inicio del tratamiento, se está aceptando la idea de que es seguro y prudente interrumpir la administración de los bifosfonatos actualmente en uso para la osteoporosis luego de un lapso prolongado. Las posibilidades terapéuticas a seguir después podrían ser la administración intermitente del bifosfonato, o la indicación de un agente anabólico (teriparatida o estroncio). Estas modalidades deberán ser sometidas a ensayos clínicos para evaluar sus perfiles de seguridad/eficacia y de costo/beneficio.

Palabras clave: osteoporosis; tratamiento; bifosfonatos; efectos colaterales; duración.

Introducción

Los bifosfonatos son drogas seguras y efectivas para el tratamiento de la osteoporosis.¹ Se incorporan al hueso y allí permanecen por largo tiempo: se calcula que la vida media del alendronato es de unos 10 años.² El tiempo de residencia ósea es mayor para zoledronato, intermedio para alendronato, y más corto para risedronato. Esa larga vida media hizo surgir el temor de que la acumulación ósea de bifosfonatos luego de tratamientos prolongados produjera una extrema inhibición de la tasa de remodelación -lo que aumentaría el riesgo de fractura- o cambios en las propiedades materiales del hueso, con la misma consecuencia. Además, algunos informes sobre aparición de microfisuras en huesos de animales de experimentación tratados con dosis altas de bifosfonatos, y casuística reciente referida a pacientes con retardo en consolidación de fracturas o con osteonecrosis de la mandíbula han obligado a replantear cuál es la duración prudente del tratamiento de la osteoporosis con estos fármacos.

Eficacia y seguridad de los bifosfonatos a largo plazo

Recientemente han aparecido trabajos que evaluaron la eficacia y la seguridad de tratamientos crónicos (varios años) con bifosfonatos. La droga mejor estudiada en este sentido es el alendronato. Un número considerable de sujetos participantes en los estudios FIT (*Fracture Intervention Trial*) fueron divididos al azar en subgrupos que o bien continuaban tomando droga activa o seguían con placebo; todos continuaban con suplementación con calcio y vitamina D. El efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) fue el previsible: luego del aumento inicial en los 2-3 primeros años del tratamiento, observable tanto en columna como en

* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, SF. Correo electrónico: asanchez@cimero.org.ar

cadera, se observó una estabilización o escaso aumento del parámetro. Los marcadores del recambio óseo se mantuvieron inhibidos al mismo nivel que se había obtenido luego de los 2-3 primeros años. Un reporte interino luego de 7 años de seguimiento fue publicado en el 2000.³ Al año siguiente el mismo grupo publicó un informe sobre la seguridad del alendronato.⁴

Otro estudio de seguimiento de 203 pacientes danesas que habían participado en el FIT, seguidas hasta 7 años luego de la interrupción del alendronato, comprobó que la tasa de pérdida ósea fue comparable a la observada en el grupo testigo -es decir que resultó similar a la pérdida postmenopáusica fisiológica-. Además se vio que si bien los marcadores del recambio tendían a volver a los niveles basales, seguían más bajos aun varios años después de cesar el tratamiento.⁵ Un estudio similar fue hecho en los Estados Unidos sobre 1.099 mujeres que habían recibido alendronato durante 5 años en promedio; fueron randomizadas para continuar con placebo (40% del total), o con alendronato 5 mg/día (30%) o 10 mg/día (30%). A los 3 años de seguimiento, la DMO lumbar y femoral de las que continuaron con droga activa se mantuvo 2-3% por encima de la observada en el grupo placebo. Los marcadores aumentaron en las mujeres que abandonaron el alendronato, mientras que permanecieron estables en las que continuaron recibiendo. Una observación interesante es que la DMO de las mujeres que continuaron con placebo se mantuvo más elevada, y la reducción en el recambio óseo fue mayor en ellas que al comienzo del tratamiento (o sea con respecto a los valores basales registrados al comienzo del estudio FIT).⁶

Más recientemente, Bone y col. publicaron sus observaciones a 10 años.⁷ Este trabajo se refiere a mujeres postmenopáusicas que, luego de 3 años de alendronato (5 ó 10 mg/día) o placebo, continuaron en una extensión que las randomizaba a:

- a) ningún tratamiento;
- b) igual tratamiento que el de la primera fase;
- c) 20 mg/día de alendronato por 2 años y luego 5 mg/día por otros 3 años, y después 5 años de placebo.

El número de mujeres que participaron en las 4 fases del estudio fue de 247. El efecto acumulativo sobre la DMO en las pacientes tratadas con 10 mg/día fue de 14% en la columna lumbar, 10% en trocánter, 5% en cuello femoral y 7% en fémur proximal total (valores promedio). Los incrementos observados con la dosis de 5 mg/día fueron algo menores. Al interrumpir el alendronato, hubo una pérdida gradual del efecto, a juzgar por los valores

de DMO y de los marcadores de la remodelación; es decir, se vieron efectos residuales claros hasta el 10º año, de modo consistente con la dosis acumulada. Por datos de talla y tasa de fracturas no vertebrales, el tratamiento prolongado no resultó en pérdida de beneficios; así, la proporción de pacientes tratados con 10 mg/día que tuvo fracturas no vertebrales en los años 6º-10º fue similar a la observada en pacientes tratados con cualquiera de las dosis en los 3 primeros años del estudio.

Efectos adversos de los bifosfonatos

Algunos estudios en animales de experimentación han comprobado microfisuras (*microcracks*) en hueso cortical. Se han visto en perros y roedores tratados con dosis muy altas de distintos bifosfonatos (alendronato, risedronato o incadronato, en cantidades 3-6 veces mayores que las usuadas habitualmente en seres humanos). No hay acuerdo sobre el significado de estas lesiones microscópicas; los efectos de las mismas sobre la resistencia ósea en ensayos de fractura han sido variables.⁸⁻¹⁰

Mayor preocupación han causado algunos informes casuísticos de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes tratados crónicamente con bifosfonatos. La mayoría de estos casos han sido pacientes oncológicos, que también han recibido otras drogas (incluso corticoides crónicos), y las lesiones se asocian a paraodontosis y procesos infecciosos en boca. Una serie reciente revisó a pacientes tratados durante 2 años o más con pamidronato o zoledronato endovenosos: la frecuencia de osteonecrosis maxilar fue de 5%.¹¹ Otro informe encontró una incidencia de 6,7%; el riesgo resultó mayor en pacientes que recibieron zoledronato que en los tratados con pamidronato. Los procedimientos odontológicos pueden ser un factor desencadenante.¹² Una reciente revisión aporta los siguientes datos: los pacientes en mayor riesgo son los afectados por mieloma múltiple o por carcinoma metastásico en el esqueleto y que reciben bifosfonatos nitrogenados endovenosos (94% de los casos publicados). La mandíbula resulta comprometida dos veces más frecuentemente que el maxilar superior. Más de la mitad de los casos están precedidos por un procedimiento quirúrgico dental.¹³

Otro informe que resulta un toque de atención sobre la excesiva inhibición del recambio óseo es el de Odvina y col.¹⁴ En 9 pacientes tratados crónicamente -entre 3 y 8 años- con bifosfonatos a dosis usuales, se dieron retardos en la consolidación de fracturas, las que ocurrieron en sitios no habituales. Las biopsias mostraron un hueso hipocelular, adinámico. Esto ilustra prácticamente lo que se

discutía hace ya tiempo como posibilidad teórica: el riesgo de inducir de modo crónico un freno intenso de la remodelación.¹⁵

Recomendaciones

Afortunadamente, y como se ha expuesto más arriba, el hueso que ha acumulado bifosfonatos luego de tratamientos crónicos es capaz de remodelarse - si bien a tasas más lentas que las previas al tratamiento- cuando estas drogas se interrumpen.^{3-7, 16} Además, hay evidencia de que el hueso tratado con bifosfonatos responde a agentes anabólicos como la hormona paratiroidea, aunque la respuesta está amortiguada.^{17, 18}

Un límite prudente al tratamiento crónico con bifosfonatos en mujeres postmenopáusicas, y quizá también en hombres con osteoporosis, sería el de 5 años. Luego estas drogas se pueden interrumpir, asegurando que los pacientes continúen con las

medidas generales indicadas (mantener una dieta equilibrada y ejercicio moderado, tomar suplementos de calcio y de vitamina D, abstenerse del tabaco). Un monitoreo periódico de los marcadores bioquímicos del recambio óseo y de la DMO reaseguraría al paciente y al médico de que los beneficios del tratamiento se mantienen. También existe la posibilidad de mantener el bifosfonato previamente usado, pero con un esquema de administración intermitente (1 mes intercalado con 2-3 meses de descanso, o 1 trimestre al año...)

Si la DMO es todavía muy baja y se considera que hay un alto riesgo de fractura, se pueden indicar otros tratamientos (metabolitos activos de la vitamina D -calcitriol o alfacalcidol-, teriparatida, estroncio, etc.).¹⁹ Estas modalidades deberán ser sometidas a futuros ensayos clínicos para evaluar sus perfiles de seguridad/eficacia y de costo/beneficio.

(Recibido: diciembre de 2005. Aceptado: enero de 2006)

Referencias

- 1) Rosen HN, Drezner MK. Overview of the management of osteoporosis in women. En: *UpToDate* (Rose BD, editor). Wellesley MA:UpToDate, 2002.
- 2) Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1700-7.
- 3) Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3109-15.
- 4) Tonino RP, Santora A, Ross PD. Safety of long-term alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1835-6.
- 5) Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Ravn P, Christiansen C. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone* 2003; 33:301-7.
- 6) Ensrud KE, Barrett-Connor AL, Schwartz AC, et al. Randomized trial of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1259-69.
- 7) Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350:1189-99.
- 8) Mashiba T, Hirasawa T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increase microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000; 15:613-20.
- 9) Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001; 28:524-31.
- 10) Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, et al. Long-term treatment of incadronate disodium accumulates microdamage but improves the trabecular bone microarchitecture in dog vertebra. *J Bone Miner Res* 2003; 18:512-20.
- 11) Guarneri V, Donati S, Nicolini M, Giovannelli S, D'Amico R, Conte PF. Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years. *Oncologist* 2005; 10:842-8.
- 12) Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23:8580-7.
- 13) Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144:753-61.
- 14) Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely depressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1294-1301.
- 15) Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates (Editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1897-9.
- 16) Ravn P, Christensen JO, Baumann M, Clemmesen B. Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment. *Bone* 1998; 22:559-64.
- 17) Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1207-15.
- 18) Cosman F, Nieves J, Zion M, et al. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med* 2005; 353:566-75.
- 19) Sánchez A. Osteoporosis. En: *Terapéutica Clínica* (Battagliotti C y Greca A, editores). Rosario: Corpus, 2005. Págs. 359-64.