

Actualizaciones en Osteología 2(3):125-130,2006.

BIFOSFONATOS: POTENCIALES COMPLICACIONES DEL USO PROLONGADO

BISPHOSPHONATES: POTENTIAL COMPLICATIONS OF PROLONGED USE

ANA MARÍA GALICH

Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano, Buenos Aires

Resumen

Los bifosfonatos son drogas muy útiles para el manejo de la patología ósea benigna y maligna. Son seguras y con pocas complicaciones, pero algunas de ellas pueden ser graves y poner en riesgo la vida del paciente. El conocimiento del estado clínico y de las constancias humorales pre y post-tratamiento ayudarán a tomar decisiones correctas sobre dosis y tipos de drogas a emplear.

Los bifosfonatos son análogos del pirofosfato y tienen potentes acciones inhibitorias de la resorción ósea mediada por osteoclastos. La acción de estos compuestos se evidencia por el descenso de los marcadores bioquímicos de resorción, el aumento de la densidad mineral ósea y la disminución del riesgo de fracturas fundamentalmente en raquis.

Los bifosfonatos son drogas presentes en nuestro medio desde hace más de 20 años.

Como todas las drogas, presentan efectos adversos. Algunos de ellos están relacionados con sus acciones a nivel del hueso y otros con los órganos de eliminación o con compromiso de otros sistemas.

Summary

Bisphosphonates are very useful in the management of benign and malignant bone pathology. They are safe, and can produce only few complications; however, some of them are serious and can potentially endanger life. The knowledge of the patient's clinical status and of the laboratory evidence both before and after treatment can help decision making as to which type of drug should be used and what is the correct dosage to indicate.

Inhibición de la Mineralización

Es uno de los efectos adversos más característicos del etidronato. Este bifosfonato, en dosis altas, inhibe la mineralización normal del esqueleto y lleva al cuadro histológico de osteomalacia. Esta complicación fue descripta por primera vez en nuestro país por el Dr. G. Fromm en 1979 en un paciente que recibía etidronato por osteítis de Paget y presentaba intensos dolores óseos luego del tratamiento. La biopsia demostró la presencia de osteomalacia. Fue atribuida a la inhibición de la mineralización y se relacionó con las altas dosis y el tiempo prolongado de uso del medicamento.¹ Se presenta con dosis superiores a 800 mg/día ó 10 mg/kg.día.² Los efectos sobre la mineralización se recuperan con la suspensión de la droga.

En los trabajos de Storm y Watts, usando dosis más bajas y en forma intermitente (400 mg durante 2 semanas, cada 3 meses) para el tratamiento de osteoporosis, no se describieron estas complicaciones.³ Con el mismo esquema, una mujer japonesa presentó fractura incompleta de cuello femoral con parámetros de resorción elevados. Los autores alertan sobre el riesgo de usar estas dosis de etidronato en pacientes ancianas con pequeña superficie corporal.⁴

También se describieron defectos en la mineralización en pacientes que recibieron más de 180 mg de pamidronato en cortos períodos de tiempo. Además, aquellos individuos que recibieron 45 mg intravenosos (IV) cada 3 meses durante 1 año tenían osteoide más extenso que lo normal.²

No se describen estas complicaciones con los nuevos bifosfonatos.

Alteración de la reabsorción renal de incremento de la reabsorción tubular de fósforo. Por lo tanto, no desciende la calcemia y se incrementa la fosfatemia.⁵

Vasikaran ha descripto pacientes con incremento de fosfatemia luego de la infusión de alendronato. Se considera que éste, de manera similar al etidronato, actúa directamente sobre las células de los túbulos renales incrementando la reabsorción de fosfatos. Esta acción usualmente es enmascarada por el hiperparatiroidismo secundario.⁵ Se desconoce el mecanismo exacto de esta acción.

Hipocalcemia e hiperparatiroidismo

Con la administración aguda de pamidronato y alendronato se describe el desarrollo de hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario.⁶ En general se verifica un incremento de PTH sérica dentro de los 5 días de la infusión en un rango de 66-280% a partir del basal.⁵

Devlin describe descenso de la calcemia hasta el límite inferior normal luego de la administración de pamidronato IV en pacientes con osteítis de Paget. Dicho descenso se corrige en un período de 8 días post-tratamiento por el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario e incremento de 1,25-dihidroxitamina D. La PTH incrementa al doble de los niveles pretratamiento y retorna a los valores normales en 4-8 semanas post-tratamiento. La concentración de 1,25-dihidroxitamina D se eleva 3 veces por encima del nivel inicial, permanece elevada durante 4-8 semanas y alcanza valores normales luego de 12 semanas.⁷

La hipocalcemia es más frecuente con la administración de altas dosis de bifosfonatos IV. En general son asintomáticas pero están descriptas convulsiones poco significativas.

Existen datos de hipocalcemias graves en pacientes que reciben bifosfonatos conjuntamente con aminoglucósidos. Por lo tanto estas drogas no deben administrarse juntas.²

Se pueden desarrollar hipocalcemias acentuadas con la administración de 4-5 mg de zoledronato, fundamentalmente en

pacientes con déficit de vitamina D y enfermedades neoplásicas con gran compromiso óseo.^{8,9}

Normalmente las células ubicadas en la superficie ósea (*lining cells*) se retraen para exponer el hueso a los osteoclastos. PTH y distintas citokinas pueden estimular esta retracción. Los bifosfonatos podrían inhibir esa función de las células de revestimiento y de esa manera afectar la respuesta calcémica.⁹

El amplio uso de los bifosfonatos y algunas complicaciones potencialmente graves como es la hipocalcemia, deben alertar sobre la necesidad de conocer el estado del metabolismo del calcio y la PTH antes de iniciar el tratamiento o repetir la prescripción.

En la experiencia de nuestro servicio, de un total de 62 pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico diagnosticado bajo tratamiento con alendronato por osteoporosis u osteopenia, 8 tenían calcemia inicial inferior a 10,2 mg/dl. Consideramos que pudo haber hiperparatiroidismo secundario reactivo que progresó a terciarismo, o bien hiperparatiroidismo primario normocalcémico inicialmente no diagnosticado. Por dicha razón creemos que es de utilidad conocer el estado de PTH al iniciar el tratamiento con estas drogas.

Manifestaciones Digestivas

La administración oral puede acompañarse de efectos adversos esofágicos o gastrointestinales como náuseas, vómitos, dispepsia, dolor gástrico, diarreas y a veces erosiones esofágicas o gástricas y ulceraciones. Esto puede deberse al efecto bloqueante de los bifosfonatos nitrogenados sobre la vía del mevalonato, que inhibe el crecimiento de las células mucosas, o a un efecto químico directo.² Este efecto es sustancialmente reducido cuando el comprimido se toma con un vaso lleno de agua y en posición erecta.

En caso de intolerancia oral a algún bifosfonato puede usarse la vía IV. Ésta puede desencadenar, en el 10% de los pacientes, un síndrome tipo influenza. Puede incrementar la temperatura en 1-2°C y acompañarse de dolores óseos. Los máximos síntomas se

presentan dentro de las 24-48 horas y desaparecen a los 3 días aproximadamente.

La pirexia es acompañada por disminución de los linfocitos periféricos e incremento de la proteína C reactiva. El mecanismo de estos cambios implicaría la estimulación de macrófagos, los que liberan IL-6 y TNF-alfa. No se describen consecuencias serias de estos efectos, excepto la incomodidad de los pacientes.² El pretratamiento y la administración posterior de acetaminofeno mitiga dichos síntomas.

Compromiso Renal

Este compromiso puede aparecer con infusiones IV rápidas de altas dosis de cualquier bifosfonato. La inyección rápida puede determinar insuficiencia renal probablemente por la formación de una fase sólida del bifosfonato en la sangre, que posteriormente se deposita en el riñón. Estas complicaciones disminuyeron debido a la realización cuidadosa de las infusiones con abundante cantidad de líquido, aunque el volumen necesario de fluido es desconocido. En general se considera que la cantidad mínima para etidronato y clodronato debe ser 250 y 500 cc respectivamente, si se infundirán cantidades grandes. El plazo mínimo de infusión debe ser de 2 horas. Los nuevos bisfosfonatos, muy potentes y de muy bajas dosis, pueden administrarse en pequeñas cantidades de líquido y en pocos minutos, en general 30.²

El cuadro de glomerulosclerosis colapsante focal y segmentaria se ha descrito como complicación de la infusión de pamidronato en dosis de 90 mg mensuales en 7 pacientes con distintos tipos de cánceres (mieloma múltiple y cáncer de mama). Se destaca que 3 de estos pacientes recibieron 180 mg mensuales y en otros 2 la dosis fue 360 mg al mes. Todos tenían función renal previa normal y habían recibido pamidronato durante 15-48 meses hasta la presentación de la insuficiencia renal. La creatinina sérica promedio fue de 3,6 mg/dl, y desarrollaron síndrome nefrótico completo con proteinuria promedio de 12,4 g/día. El patrón de injuria tubular y glomerular sugirió toxicidad por droga a nivel de podocitos y túbulos renales.¹⁰ La asociación temporal entre la insuficiencia

renal y la administración de altas dosis de pamidronato, superiores a las recomendadas, sugiere toxicidad por la droga.

Otras publicaciones también establecen que la lesión por pamidronato, observada por microscopía electrónica, es a nivel de podocitos.¹¹ Asimismo se destaca la baja frecuencia de toxicidad con las dosis habituales de 90 mg mensuales.

La administración de 4 mg de zoledronato IV, en 15 minutos, para el tratamiento de metástasis óseas, deterioró la función renal en 9-15% de los pacientes, definido por incremento de la creatinina. Aunque la causa fue multifactorial, la necrosis tubular aguda se consideró como el mecanismo responsable.¹² Se destaca que en este grupo de pacientes neoplásicos existían cánceres avanzados, tratamientos previos con bifosfonatos y consumo de anti-inflamatorios. En un grupo, la suspensión de zoledronato determinó la mejoría de la función renal. La asociación temporal con el inicio de zoledronato y la mejoría con su suspensión, sugieren a esta droga como responsable. Por dicha causa es necesario controlar la función renal antes de cada dosis de ácido zoledrónico, proporcionar una adecuada hidratación y discontinuar el tratamiento en caso de compromiso de la función renal.

Osteopetrosis Inducida por Bifosfonato

Los bifosfonatos son usados tanto en adultos como en niños. En chicos se ha reportado mejoría y aumento de la masa ósea en osteogénesis imperfecta, osteoporosis juvenil y displasia fibrosa.

En la literatura se describe un caso de osteopetrosis adquirida o huesos marmóreos como resultado del tratamiento con pamidronato en muy altas dosis, durante el crecimiento.¹³ Se trataba de un niño con incremento de fosfatasa alcalina y dolores óseos que a los 7,5 años fue medicado inicialmente con calcitonina y luego con pamidronato. Todos sus estudios, excepto fosfatasa alcalina ósea, habían sido normales. Se descartaron varias enfermedades óseas (osteogénesis imperfecta, enfermedad por depósitos lisosomales, enfermedades reumáticas, aminoaciduria, defectos mitocondriales genéticos) por la

normalidad de los correspondientes estudios. También TAC, RNM, centellograma óseo y electromiografía fueron normales. Durante el tratamiento se observó marcado aumento de la densidad mineral, deformidad de los huesos largos, esclerosis de las metáfisis y de la base del cráneo (Figura 1).

El niño recibió infusiones de 30, 60, 80 y 100 mg en el transcurso de 3 años, que superaron en cuatro veces la dosis administrada a niños con osteogénesis imperfecta. Por lo tanto deberá tenerse precaución en las dosis de bifosfonatos a administrar en niños en crecimiento.

La administración de bifosfonatos por cortos períodos de tiempo en niños tiene claros beneficios en osteonecrosis asociada a la enfermedad de Gaucher, en hipercalcemias agudas, en lesiones líticas, y también disminuye el dolor y mejora la movilidad en osteogénesis imperfecta y osteoporosis juvenil.

Deben considerarse, además, la curación del hueso y la teratogenicidad. La curación de las fracturas no está alterada, pero algunos cirujanos prefieren suspender el pamidronato 6 meses antes de las cirugías programadas debido a casos de retraso de la mineralización.

Por otra parte, debido al depósito de los bifosfonatos por largo tiempo en el hueso, podrían tener efecto teratogénico cuando se movilizan en grandes cantidades a partir del tejido óseo. No se describieron anomalías congénitas en los pocos niños nacidos de pacientes que habían recibido alendronato durante el embarazo. Sin embargo, en las crías de roedores que habían sido tratados pre-gestación con altas dosis de bifosfonatos, se refiere bajo peso al nacer y osificación incompleta del esqueleto.¹⁴



Fig 1: Panel A: Rx obtenida a los 8 años. Panel B: Rx a los 9 años. Panel C: 12 años, marcados trastornos de la remodelación. Panel D y E: 12 años. Centellograma con aumento de captación en las metáfisis. Panel F: 12,5 años; hueso esclerótico con escasa remodelación.

Marcada Supresión del Remodelado Óseo

Los bifosfonatos tienen efecto inhibitor de la resorción ósea y es por esto que se los usa para el tratamiento de la osteoporosis. Los trabajos demostraron incremento de la densidad mineral de cadera y raquis y disminución concomitante de la incidencia de fracturas.

Son drogas seguras y efectivas. Podrían alterar las propiedades biomecánicas del hueso por una marcada supresión del remodelado óseo.¹⁵

En animales, se demostró que la supresión del remodelamiento óseo se asocia a acumulación de microdaño e inhibición de la reparación normal de esos microdaños. El significado clínico de estos cambios en la biomecánica no está bien definido.

En presencia de supresión del remodelado, podría continuar la mineralización secundaria, produciendo huesos hipermineralizados que son más frágiles. Por otra parte se considera que el tratamiento crónico con alendronato puede alterar la resistencia mecánica y determinar un incremento de las fracturas.¹⁶

Odvina describe 9 pacientes que recibieron alendronato, solo o combinado con estrógenos o asociado a corticoides, durante 3-8 años, y que desarrollaron fracturas no vertebrales espontáneas. En ellos la histomorfometría demostró marcada supresión del remodelado óseo con ausencia de la doble marcación de tetraciclinas. El cuadro fue más acentuado cuando el alendronato se asociaba a estrógenos.¹⁵ El bifosfonato se suspendió luego de la aparición de las fracturas. En la mayoría de los pacientes existió un retraso en la curación de las mismas.

Varios factores contribuyen al desarrollo de esta situación. Ellos son:

1. Uso de corticoides o insuficiencia paratiroidea. En los pacientes con esta situación, la fractura apareció temporalmente antes que en aquellos medicados con alendronato solamente (1-3 años vs. 6-8 años).
2. Terapia concomitante con estrógenos. En estos pacientes la fractura espontánea también fue más precoz (3-5 años vs. 6-8 años).
3. Duración de la terapia con alendronato. La vida media prolongada de este

bifosfonato en el hueso explicaría el efecto residual sobre la densitometría ósea tres años luego de suspendida la medicación. Este efecto supresor podría acumularse con el paso de los años.

Los marcadores bioquímicos no evidenciaron marcada supresión del remodelado.¹⁵ Ello concuerda con los datos previos que demostraron, a nivel histológico, 90-95% de inhibición y sólo 50% en los marcadores. Esa discordancia podría explicarse por variables grados de supresión en distintos sitios esqueléticos. La falta de inhibición de los marcadores podría expresar la presencia de las fracturas, aunque es conocido que no se elevan marcadamente. Se destaca asimismo que la histomorfometría es el método de diagnóstico ideal para evaluar el recambio óseo.

Estos casos podrían representar una respuesta atípica a alendronato.¹⁵

Se desconoce si esta complicación aparece con otros bifosfonatos.

A diferencia de otros medicamentos, los bifosfonatos pueden permanecer en el hueso por más de 10 años. Podrían ir acumulándose con el uso prolongado. La duración del efecto fisiológico es desconocida. Después de recibir alendronato durante 5 años, el efecto metabólico aparentemente permanece por otros 5 años más luego de discontinuarlo.¹⁷

La inhibición de la remodelación puede determinar aumento de la mineralización y acumulación de microdaño. A medida que el hueso aumenta la mineralización se torna más frágil.

Se destaca que no es una complicación frecuente pero que debe tenerse en cuenta en los casos de fracturas no vertebrales de causas no explicables en pacientes tratadas crónicamente con alendronato.

Osteonecrosis Inducida por Bifosfonato

Esta complicación se presenta en general en pacientes con cáncer que reciben dosis elevadas de bifosfonatos. Estas drogas, fundamentalmente pamidronato y zoledronato, se usan en pacientes con neoplasias malignas en estadios avanzados. Las reacciones adversas más frecuentes son síndrome tipo influenza, fatiga, reacciones gastrointestinales, anemia, disnea, etc.

Sin embargo en el 2003 se comunicó la aparición de necrosis avascular de los huesos

de la mandíbula en pacientes con mieloma múltiple que recibieron pamidronato.

Posteriormente se publicaron otros casos de la misma patología ocurriendo espontáneamente sin causa clara o luego de extracciones dentales o traumas orales. Estos pacientes tenían historia de enfermedad maligna (mieloma múltiple, cáncer de mama o próstata) y tratamiento con pamidronato o zoledronato IV para control de las complicaciones esqueléticas. Ninguno tenía historia de radioterapia en cabeza y cuello, causa más frecuente de osteonecrosis.¹⁸ Existen descripciones de la misma patología en pacientes sin cáncer que tomaban alendronato para prevención y tratamiento de osteoporosis. La incidencia de esta complicación es baja.

La osteonecrosis se presenta con dolor en mandíbula, entumecimiento y discomfort. En muchos casos en el examen físico se observa la mucosa ulcerada con el hueso necrótico expuesto y tumefacción en el tejido circundante. El dolor se relaciona con la infección secundaria.

Como mecanismos patogénicos se han propuesto la marcada inhibición de la resorción osteoclástica con la consecuente menor formación de unidades multicelulares óseas, y el efecto antiangiogénico de los bifosfonatos. El resultado final es la disminución de la celularidad y del flujo sanguíneo óseo llevando a una alteración en la remodelación y en la respuesta ante injurias óseas. La cavidad oral no es aséptica y por lo tanto la necrosis probablemente resulte de la interacción entre el huésped y las bacterias con la infección resultante. Los productos bacterianos aumentan a su vez la resorción, y disminuyen la formación ósea.

Probablemente a la alteración del remodelado óseo y de la circulación intraósea se le agregue alguna diferencia genética que predisponga a los pacientes a desarrollar esta complicación.¹⁸

La resección quirúrgica radical parece tener efecto limitado y puede estar contraindicada. La enfermedad puede progresar a pesar del tratamiento quirúrgico y de la suspensión del bifosfonato. El pronóstico es malo.

El tratamiento se basa en el manejo de los síntomas agudos con antibióticos locales y sistémicos, analgésicos y medidas locales de higiene.

En la prevención se realizarán exámenes bucales periódicos y estabilización de la enfermedades odontológicas, si es posible, antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

Hasta que tengamos más conocimiento de esta patología, los pacientes deben ser informados sobre este riesgo. No obstante se desconoce quiénes tienen riesgo aumentado, cuál es la dosis óptima, y la duración segura del tratamiento.¹⁹

Complicaciones Oculares

La frecuencia de su aparición es baja, 1:1.000.

Pueden ser cuadros de escleritis, epiescleritis, uveítis y conjuntivitis. En general están relacionadas con pamidronato administrado por vía IV.²⁰⁻²³ Se recomienda discontinuar la droga ante la aparición de esta complicación.

Referencias

1. Fromm GA, Schajowicz F, Casco C, Ghiringhelli G, Mautalen C. The treatment of Paget's bone disease with sodium etidronate. *Am J Med Sci* 1979; 277: 29-37.
2. Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease, Fourth Edition. *Academic Press*. 2000, Pp 168-77.
3. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-71.
4. Iwamoto J, Taketa T. Insufficiency fracture of the femoral neck during osteoporosis treatment: a case report. *J Orthop Sci* 2003; 8: 125.
5. Vasikaran SD, O'Doherty DP, McCloskey EV, Gertz B, Kahn S, Kanis JA. The effect of alendronate on renal tubular reabsorption of phosphate. *Bone Mineral* 1994; 27: 51-6.
6. Netelenbos JC, Van Ginkel FC, Lips P, et al. Effect of a single infusion of aminohydroxypropylidene on calcium and bone metabolism in healthy volunteers monitored during 2 months. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 223-8.
7. Devlin RD, Retallack RW, Fenton AJ, et al. Long-term elevation of 1,25-dihydroxyvitamin D after short-term intravenous administration of pamidronate (aminohydroxypropylidene bisphosphonate, APD) in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 81-5.
8. Breen TL, Shane E. Prolonged hypocalcemia after treatment with zoledronic acid in a patient with prostate cancer and vitamin D deficiency. *J Clin Oncol* 2004; 22:1531-1532.
9. Peter R, Mishra V, Fraser WD. Severe hypocalcemia after being given intravenous bisphosphonate. *BMJ* 2004; 328: 335-6.
10. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1164-72.
11. Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, et al. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int* 2004; 65: 634-41.
12. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003; 349: 1676-9.
13. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 457-63.
14. Marini JC. Do bisphosphonates make children's bone better or brittle? *N Engl J Med* 2003; 349: 423-6.
15. Odvina CV, Zerwekh JE, Sudhaker R, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294-1301.
16. Ott S. Fractures after long term alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1835.
17. Ott SM. Editorial: Long-Term safety of Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1897-9.
18. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. *Cancer* 2005; 104: 83-93.
19. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
20. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 219-22.
21. Macarol V, Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 220-4.
22. Haverbeke G, Pertile G, Claes C, Zeyen T. Posterior uveitis: an under-recognized adverse effect of pamidronate: 2 case reports. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2003; 290: 71-6.
23. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006; 17: 897-907.