

TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO POR VÍA INTRAVENOSA EN LA ENFERMEDAD DE PAGET

M. FERNÁNDEZ PRADA, A. TORRIJOS ESLAVA,
V. VILLAVARDE GARCÍA, M.E. MARTÍNEZ*,
E. MARTÍN MOLA Y J. GIJÓN BAÑOS

SERVICIOS DE REUMATOLOGÍA Y *BIOQUÍMICA.
UNIDAD METABÓLICA ÓSEA. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ.
MADRID.

Objetivo. Evaluar la evolución de diversos parámetros metabólicos en pacientes con enfermedad de Paget tratados con pamidronato por vía intravenosa en uno o dos ciclos.

Pacientes y métodos. Catorce pacientes recibieron 15 mg/día de pamidronato durante cinco días. Se determinaron: fosfatasa alcalina total (FAT), fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR), piridinolina (Pyr), vitamina D, hormona paratiroidea (PTH) y calcio iónico, al inicio, a la semana, al mes, a los tres y seis meses de tratamiento.

Seis pacientes recibieron un segundo ciclo de tratamiento a los dos años del primero.

Resultados. Se produjo una reducción de los parámetros de formación y resorción ósea, siendo significativa para la FAT a partir del tercer mes ($p \leq 0,01$), la FATR a los tres y seis meses ($p \leq 0,01$) y la Pyr al mes y tres meses ($p \leq 0,05$).

La PTH aumentó inicialmente, reduciéndose posteriormente junto con el calcio iónico.

Con el segundo ciclo se comprobó un menor descenso de todos los parámetros bioquímicos, siendo sólo significativo el descenso de la FAT a los tres ($p \leq 0,01$) y seis meses ($p \leq 0,05$).

La PTH se mantuvo siempre por encima de los niveles basales y el calcio iónico se comportó como en el primer ciclo.

Conclusiones. El pamidronato es un tratamiento efectivo y seguro en la enfermedad de Paget, que consigue una reducción de los marcadores del metabolismo óseo, si bien es menos marcada con ciclos sucesivos.

Objective. To assess the evolution of metabolic markers of bone turnover in patients with Paget's disease that received a single or second course of intravenous pamidronate infusion.

Methods. Fourteen patients received 15 mg of pamidronate intravenous infusion during five consecutive days. Alkaline phosphatase (AP), tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), free pyridinolines (Pyr), vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and ionic calcium (Ca^{2+}) were measured on baseline and also one week, one, three and six months after treatment.

Six patients received a second course two years later than the first one.

Results. Intravenous pamidronate produced a reduction of biochemical markers of bone turnover. AP levels reached statistical significance at three and six months after treatment ($p \leq 0.01$), TRAP levels at three and six months after treatment ($p \leq 0.01$) and Pyr levels at month and three months ($p \leq 0.05$).

One week after treatment PTH levels reached a value more than twice pretreatment value. Nevertheless they decreased to normal values together Ca^{2+} levels.

In the second course a minor biochemical response was demonstrated, and only AP levels reached statistical significance at three ($p \leq 0.01$) and six months after treatment ($p \leq 0.05$).

PTH levels were always over pretreatment value and Ca^{2+} levels showed a response as in the first course.

Conclusions. Intravenous pamidronate is an effective and safety treatment of Paget's disease and produced a significant reduction of biochemical markers of bone turnover with a minor response in a second course.

PALABRAS CLAVE: bifosfonatos, pamidronato, enfermedad de Paget ósea.

KEY WORDS: Bisphosphonates, pamidronate, Paget's disease of bone.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un trastorno de etiología desconocida, que afecta aproximadamente a más del 5% de la población mayor de 50 años¹ y que se caracteriza por una alteración en el remodelado óseo con una resorción ósea muy activa, y una formación osteoblástica de igual intensidad pero desorganizada, que da lugar a un tejido óseo anómalo y con propiedades estructurales alteradas.

Los bifosfonatos (BFF), previamente denominados difosfonatos, son unos compuestos, análogos bioquímicos de los pirofosfatos, desarrollados en las dos últimas décadas para el tratamiento de los trastornos que cursan con aumento de la resorción ósea^{2,3}. Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea y se consideran actualmente como el tratamiento de elección en la EOP^{4,5}.

El primer bifosfonato empleado en el tratamiento de la enfermedad de Paget fue el *etidronato* (ácido 1-hidroxietil-1,1-bisfosfónico o HEBP). Sin embargo, su absorción digestiva variable y su capacidad de inhibir la mineralización ósea a dosis elevadas⁶ o en tratamientos de larga duración⁷ ha limitado su uso en la EOP.

Posteriormente se han desarrollado otros nuevos bifosfonatos, más potentes y prácticamente sin efectos sobre la mineralización ósea, a las dosis habituales^{4,5,8,9}, de-

nombrados de «segunda generación». Han sido utilizados con éxito en el tratamiento de las hipercalcemias malignas¹⁰⁻¹², mieloma múltiple¹³, metástasis óseas¹⁴, osteoporosis^{15,16} y en la EOP activa^{2,3,17,18}. Entre ellos tenemos el *pamidronato* (3-amino-1-hidroxi-propil-1,1-bisfosfónico o APD) y el *clodronato* (ácido diclorometil-bisfosfónico o CL₂MBP). El clodronato es el segundo fármaco desarrollado tras el etidronato, y es diez veces más potente que éste. Ha sido ampliamente utilizado en oncología pero no se dispone por el momento de pautas terapéuticas definitivas para el tratamiento de la EOP. Se ha administrado tanto por vía oral, con los mismos problemas digestivos que el resto de bifosfonatos, como por vía intravenosa^{17,19,20}, que permite alcanzar concentraciones elevadas en el hueso más rápidamente, asegurando un alto nivel de eficacia.

El pamidronato es cien veces más potente

Correspondencia: A. Torrijos Eslava.
Servicio de Reumatología. Unidad Metabólica Ósea.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid.
E-mail: reumapaz@hulp.es

Aceptado para su publicación el 23-XI-1999.

que el etidronato y habitualmente se administra de forma intravenosa, a dosis variables según la actividad de la enfermedad, si bien no existen pautas terapéuticas estandarizadas universalmente. En caso de recaídas, se ha visto que la mayoría de los pacientes responden nuevamente al tratamiento, incluso tras varios años del ciclo inicial, si bien el descenso de los marcadores óseos es menos pronunciado que con el primer ciclo²¹.

Recientemente se han incorporado nuevos bifosfonatos al tratamiento de la EOP entre los que tenemos el *tiludronato*²² y el *alendronato*²³, con resultados satisfactorios, y siguen apareciendo además nuevos preparados, como el *risedronato*²⁴, *ibandronato* y *zolendronato*⁴, con expectativas esperanzadoras.

Con el propósito de evaluar la evolución de los distintos parámetros del metabolismo mineral óseo y la seguridad del tratamiento con pamidronato en infusión intravenosa en pacientes con EOP bioquímicamente activa realizamos un estudio prospectivo en pacientes que recibían un ciclo de tratamiento por vía intravenosa. Así mismo se estudió, de forma similar, la respuesta a un segundo ciclo de tratamiento intravenoso de pamidronato en un grupo de pacientes que presentaron una reactivación clínica y bioquímica de la EOP a los dos años del tratamiento inicial.

PACIENTES Y MÉTODOS

Fueron incluidos en el estudio pacientes diagnosticados de EOP, seguidos en nuestra consulta entre 1993-1996, que presentaban una actividad bioquímica importante, definida por concentraciones de fosfatasa alcalina total (FAT) superiores al triple del valor normal máximo, y que habían sido resistentes al tratamiento previo con calcitonina y/o etidronato. El diagnóstico de EOP se realizó mediante datos analíticos y estudio radiológico de las regiones afectadas en el estudio de extensión de la enfermedad, realizado mediante gammagrafía ósea (tecnecio-99). Antes del tratamiento se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes por escrito y se siguieron las normas establecidas para la utilización de fármacos como «uso compartido».

En todos los pacientes se realizaron determinaciones de marcadores de formación y resorción ósea, estos últimos tanto en sangre como en orina. Entre los primeros se utilizó la fosfatasa alcalina total (FAT, medida mediante autoanalizador Hitachi 737, valores normales 90-280 U/l), y entre los de resorción, la fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR, medida mediante autoanalizador Hitachi 737, valores normales 0-6,5 U/l), en sangre, y la piridinolina (Pyr, por ELISA, en relación con la excreción de creatinina, valores normales < 24 nM/mM Cr), en orina de 24 horas. Así mismo se determinaron otros parámetros del metabolismo óseo como los niveles de 25-OH vitamina D (valores normales > 10 ng/ml); hormona paratiroidea (PTH, por RIA, valores normales 10-40 pg/ml) y calcio iónico (valores normales 1,15-1,3 mmol/l). Todas estas determinaciones se realizaron antes de iniciar el tratamiento (basal), a la semana, al mes, a los tres y a los seis meses del mismo.

El tratamiento se realizó en régimen hospitalario, recibiendo los pacientes un ciclo de 15 mg diarios de pamidronato diluidos en 500 ml de suero fisiológico (Cl Na 0,9%) en infusión continua durante cuatro horas, durante cinco días consecutivos (total: 75 mg de pamidronato). Al inicio del tratamiento se administraban 10.000 UI de vitamina D, que se mantenían durante dos o tres semanas en aquellos pacientes con valores iniciales por debajo de 10 ng/ml. Se añadieron también suplementos diarios de 500 mg de calcio.

Durante el tratamiento se realizaron controles analíticos sistemáticos que incluían hemograma y bioquímica sanguínea, así como determinación del calcio iónico, a fin de evitar posibles efectos secundarios del tratamiento (trastornos hematológicos, hipocalcemia, etc.). Se realizó también un control de la temperatura, ante la posible aparición de fiebre.

Durante el estudio el único fármaco permitido fue el paracetamol como analgésico en dosis inferiores a 4 g/d.

Ningún paciente había recibido tratamiento en los seis meses previos con calcitonina o bifosfonatos, ni presentaban ninguna enfermedad o estaban tomando fármacos que interfirieran en el metabolismo mineral óseo.

Los pacientes en los que los valores de FAT se elevaron más de un 50% por encima del valor mínimo alcanzado tras el primer ciclo de tratamiento, a los dos años de haber recibido el mismo, recibieron un segundo ciclo de infusión intravenosa. Se realizaron las mismas determinaciones analíticas respecto al metabolismo óseo y con la misma periodicidad.

En cuanto al estudio estadístico, los valores de FAT, FATR y Pyr se expresaron descriptivamente con sus correspondientes desviaciones típicas, y como porcentajes de descenso respecto a los valores basales. Como prueba de comparación de medias se utilizó el estudio de medidas repetidas mediante la prueba no paramétrica de Friedman y contrastes múltiples asociados con dicha prueba. Se consideró que el tratamiento era efectivo si la FAT disminuía al 50% de su valor basal.

RESULTADOS

Un total de catorce pacientes, nueve mujeres y cinco varones (edad media 72,5 ± 7,6 años), con EOP reunían las condiciones del estudio y fueron incluidos. De los pacientes, doce tenían una EOP poliostótica y en dos era monostótica. Las características demográficas y clínicas de los pacientes, así como el tratamiento previo administrado se expresan en la tabla 1. Los valores medios de FAT al inicio del tratamiento eran once veces superiores al valor máximo inicial (3.116 U/l).

La administración por vía intravenosa de pamidronato en pacientes con EOP produjo una reducción tanto de los marcadores de formación como de resorción ósea. Los niveles de FAT, FATR y Pyr, en las determinaciones realizadas tras el primer ciclo de tratamiento, se expresan en forma de media ± desviación estándar (DE). Las medias de los parámetros analizados siguen un curso descendente que se expresa en porcentaje (%) de descenso respecto a los valores basales, tras la administración del primer ciclo (tabla 2, fig. 1).

Los marcadores de resorción fueron los que descendieron en mayor cuantía inicialmente, con un 36% a la semana del tratamiento (tanto la FATR como la Pyr) frente a un 11,6% la FAT. Posteriormente la FAT fue el parámetro de mayor respues-

Tabla 1
Características clínicas y demográficas de los catorce pacientes que recibieron el primer ciclo de tratamiento

Paciente	Edad (años)	Sexo	Tipo de afectación	Tiempo desde el diagnóstico (años)	Localización afectación pagética	Tratamientos previos
1	64	V	Poli	8	Pelvis, fémur, escápula	E,C
2	62	V	Poli	3	Calota, ilíaco	E,C
3	63	M	Poli	12	Pelvis, fémur, húmero, vértebras	E,C
4	79	M	Mono	4	Calota craneal	E,C
5	64	V	Poli	5	Húmero, ilíaco	E,C
6	69	M	Poli	3	Fémur, sacro, vértebras, radio	E,C
7	81	V	Poli	5	Calota, clavícula, escápula, sacro, vértebras, fémur, húmero	E,C
8	75	M	Mono	4	Calota craneal	E,C
9	73	M	Poli	2	Calota, macizo facial	C
10	69	M	Poli	12	Fémur, ilíaco	E,C
11	79	M	Poli	2	Calota, pelvis, vértebras	E
12	86	M	Poli	4	Pelvis, vértebras	E,C
13	72	M	Poli	10	Fémur, tibia	C
14	79	M	Poli	6	Fémur, pelvis, vértebras	E,C

V: varón; M: mujer; Poli: enfermedad polioestótica; Mono: enfermedad monostótica; E: etidronato; C: calcitonina.

Tabla 2
Niveles séricos y urinarios de marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (media \pm DE) y porcentaje de reducción tras administración de primer ciclo intravenoso

	Basal	Semana	Mes	Tres meses	Seis meses
FAT (% de reducción)	3.116 \pm 1.891	2.754 \pm 1.908 (NS) (11,6%)	1.398 \pm 927 (NS) (55,1%)	953 \pm 577 ** (69,4%)	962 \pm 659 ** (69,1%)
FATR (% de reducción)	6,1 \pm 2,4	3,9 \pm 0,99 (NS) (36%)	4,02 \pm 0,97 (NS) (34,1%)	3,8 \pm 0,9 ** (37,7%)	3 \pm 0,7 ** (50,8%)
Pyr (% de reducción)	186,5 \pm 110	118,9 \pm 55 (NS) (36,2%)	109,8 \pm 59 * (41,1%)	101,9 \pm 42 * (45,3%)	112,3 \pm 39 (NS) (39,7%)

DE: desviación estándar; FAT: fosfatasa alcalina total (U/l); FATR: fosfatasa ácida tartrato resistente (U/l); Pyr: piridinolina (nM/mM Cr); NS: no significativo. % de reducción = (valor basal - valor obtenido / valor basal) \times 100.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$.

ta. Los niveles de FAT siguieron un curso descendente durante todo el período de estudio estabilizándose a partir del tercer mes. El descenso en los valores de FAT alcanzó un porcentaje por encima del 50% respecto a su valor basal al mes de iniciado el tratamiento y próximo al 70% a partir del tercer mes (69,4% a los tres meses y 69,1% a los seis meses), siendo estadísticamente significativa la diferencia entre los valores medios basales y los obtenidos a los tres y seis meses del tratamiento ($p \leq 0,01$).

De los pacientes con EOP monostótica, en el primer ciclo, uno respondió de forma muy espectacular, alcanzando los valores de FAT más bajos de los catorce pacientes incluidos en el estudio a los tres meses del tratamiento (5.880 U/l valor basal, 590 U/l a los tres meses), y el otro, si bien res-

pondió al tratamiento, no tuvo un descenso tan significativo.

De los catorce pacientes, sólo dos (14%) consiguieron alcanzar cifras de FAT dentro del rango normal.

Respecto a la FATR y la Pyr el descenso en sus valores alcanzó una pendiente máxima a la semana y se estabilizó después. El descenso en los valores de FATR superó el 50% a los seis meses, si bien a partir del tercer mes alcanzó significación estadística ($p \leq 0,01$), mientras que la Pyr alcanzó su mayor descenso a los tres meses sin llegar a ser del 50% (45,8%), si bien fue significativo al mes y tres meses del tratamiento ($p \leq 0,05$) (fig.1).

Los valores de PTH aumentaron más del doble respecto al valor basal al mes de iniciado el tratamiento (88,38 pg/ml) y disminuyeron posteriormente a cifras casi

normales de forma similar al comportamiento que tuvieron los valores del calcio iónico.

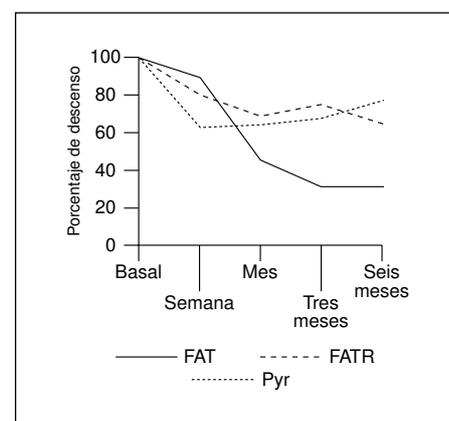


Figura 1. Curva evolutiva de descenso de los valores de fosfatasa alcalina total (FAT), fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) y piridinolina (Pyr), tras el primer ciclo de tratamiento, a lo largo de los seis meses de estudio.

Respecto a los niveles de vitamina D se produjo un descenso del 5,6% a la semana y a partir de entonces el aumento porcentual respecto al valor basal, en las otras determinaciones, fue respectivamente: 42,5% (un mes), 40,7% (tres meses) y 19,4% (seis meses).

En cuanto a los efectos secundarios observados tras el primer ciclo, sólo dos pacientes presentaron leucopenia transitoria, con cifras en ningún caso inferiores a 3.000 como número total, y otros dos presentaron sintomatología seudogripal con artromialgias, astenia y febrícula que desapareció con tratamiento analgésico y antitérmico (paracetamol).

En seis pacientes fue necesaria la administración de un segundo ciclo de tratamiento con pamidronato por vía intravenosa a los dos años de haber administrado el primero debido a una reagudización clínica (dolor óseo) y bioquímica, con aumento de las cifras de FAT. De ellos, cuatro eran mujeres y dos varones, con una edad media de $75,3 \pm 6,3$ años. En cinco pacientes la enfermedad era polioestótica y en uno monostótica.

Las cifras medias de FAT al inicio del tratamiento eran seis veces superiores al valor superior normal (2.151 U/l). Como en el primer ciclo, se produjo un descenso en los marcadores de formación y resorción ósea, excepto en los valores de Pyr a partir del tercer mes. Los valores de FAT, FATR y Pyr, en los seis pacientes, se expresan de la misma forma que en el primer ciclo, como media \pm desviación estándar (DE). Las medias de los parámetros analizados siguieron un curso descendente (salvo en el caso de los valores de Pyr a los tres y seis meses), y se expresan en porcentaje (%) de descenso respecto a los valores basales (tabla 3, fig. 2).

El descenso inicial (a la semana) en los valores de FATR y Pyr, respecto a la FAT, fue mucho menor comparado con el que se produjo en el primer ciclo. La FAT fue nuevamente el parámetro que mejor respondió, con niveles significativos por debajo del 50% del valor basal a los tres meses de iniciado el tratamiento ($p \leq 0,01$) manteniéndose a los seis meses ($p \leq 0,05$). Sin embargo, el descenso no fue tan marcado como en el primer ciclo. En el caso del segundo ciclo, el único paciente con enfermedad monostótica era el mismo que

había respondido de forma espectacular al primer ciclo y obtuvo con el segundo una respuesta similar, alcanzando los valores de FAT más bajos del grupo de pacientes (2.325 U/l valor basal, 620 U/l a los tres meses).

Respecto a la FATR y la Pyr no se encontraron diferencias significativas. La FATR no consiguió un descenso por encima del 30% durante el período de estudio, y en cuanto a la Pyr, logró un descenso por encima del 30% al mes del tratamiento, observándose a partir de entonces un aumento progresivo de sus niveles respecto al valor basal del 48% y 11,2% a los tres y seis meses del mismo.

La PTH aumentó respecto al valor basal, por encima del 50% en el primer mes de tratamiento (61,2 pg/ml), manteniéndose por encima del 40% durante el resto del estudio, de forma diferente al comportamiento durante el primer ciclo, en el que descendió a valores normales. El calcio iónico se comportó de forma similar al primer ciclo.

Entre los efectos secundarios observados tras la administración del segundo ciclo, sólo un paciente presentó leucopenia transitoria, que cedió espontáneamente durante el seguimiento. Este paciente además había presentado también leucopenia tras la administración del primer ciclo, si bien nunca llegó a ser inferior a 3.000 leucocitos en número absoluto.

Se comprobó, por tanto, un menor descenso de los parámetros de formación y resorción ósea respecto al primer ciclo de tratamiento en todos los pacientes que recibieron un segundo ciclo.

DISCUSIÓN

Actualmente se sigue desconociendo la etiología de la EOP, si bien existen sospechas fundadas de un posible origen vírico^{25,26} junto con una cierta susceptibilidad genética, no definida claramente todavía. Por ello, el tratamiento de la enfermedad va encaminado a tratar de detener la actividad osteoclástica aumentada y anormal que se observa en las fases activas del proceso. Durante años se utilizaron la calcitonina²⁷⁻²⁹ y el etidronato³⁰, si bien la aparición de casos resistentes a la primera³¹ y los efectos sobre la mineralización ósea del

segundo⁶ obligaron a la búsqueda de alternativas terapéuticas. De ahí la aparición de los nuevos bifosfonatos, como el clodronato y el pamidronato. El pamidronato es un fármaco potente que se utiliza desde hace varios años para el tratamiento de la EOP^{2,3,18} y que presenta la ventaja de su administración por vía intravenosa con una excelente respuesta terapéutica que permite mantener una remisión completa y prolongada en la mayoría de los pacientes, a veces con un único ciclo de tratamiento intravenoso. Se han utilizado muchas pautas distintas de tratamiento, y es difícil ofrecer una orientación concreta sobre la pauta óptima a utilizar. Se han utilizado diversos regímenes de tratamiento intravenoso^{17,32-44}, con dosis diarias que oscilan entre 10 y 105 mg. La dosis total empleada en los distintos regímenes ha sido utilizada bien como una sola dosis^{37,41,43} o repartida en tres¹⁷ o cinco días⁴⁰, o bien administrada semanal⁴⁰ o mensualmente⁴⁵, según la experiencia de los distintos autores. Estudios recientes demuestran que el uso de una dosis única de 105 mg es tan eficaz como el tratamiento con una dosis total de 165-210 mg fraccionada en cuatro infusiones³⁷. Se ha comparado el tratamiento con pamidronato por vía intravenosa frente al tratamiento con dos pautas orales, no encontrándose diferencias en la respuesta entre los grupos, con la ventaja de la administración por vía intravenosa durante diez días frente a la administración oral continua³⁸.

Si bien existen numerosos estudios en la literatura mundial sobre la efectividad del tratamiento con pamidronato en la EOP, son escasos los existentes en nuestro país^{17,46}. Los diferentes estudios realizados han encontrado un descenso en los valores de FAT que oscila entre un 60%-70% al año de tratamiento^{36,38,40}. En nuestro estudio, se obtuvieron resultados similares a partir del tercer mes de tratamiento tras el primer ciclo, llegando casi al 70%, si bien, con el segundo ciclo no se consiguió en ningún momento alcanzar el 60%. Es cierto, que los estudios previos obtienen resultados medios de un descenso entre el 60%-70% al año del tratamiento, y en nuestro caso en cambio, los resultados se valoraron a los seis meses.

Sánchez Garmendia et al⁴⁶, utilizando la misma dosis de pamidronato, alcanzaron

Tabla 3

Niveles séricos y urinarios de marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (media \pm DE) y porcentaje de reducción tras administración del segundo ciclo intravenoso

	Basal	Semana	Mes	Tres meses	Seis meses
FAT (% de reducción)	2.433 \pm 913	1.780 \pm 846 (NS) (26,8%)	1.387 \pm 797 (NS) (43%)	1.022 \pm 643 ** (58%)	1.193 \pm 825 * (51%)
FATR (% de reducción)	5,4 \pm 0,9	3,9 \pm 0,4 (NS) (27,7%)	4 \pm 0,5 (NS) (26%)	4,1 \pm 0,6 (NS) (24%)	4,1 \pm 1,3 (NS) (24%)
Pyr (% de reducción)	166,5 \pm 42	122,2 \pm 34 (NS) (26,6%)	112,8 \pm 25 (NS) (32,2%)	246,2 \pm 172 (NS) (\uparrow 47,8%)	185,2 \pm 106 (NS) (\uparrow 11,2%)

DE: desviación estándar; FAT: fosfatasa alcalina total (U/L); FATR: fosfatasa ácida tartrato resistente (U/L); Pyr: piridinolina (nM/mM Cr); NS: no significativo. % de reducción = (valor basal - valor obtenido / valor basal) \times 100.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$.

un descenso en porcentaje de FAT ligeramente inferior al nuestro en la evaluación al mes, tres y seis meses (35,7%, 59,5% y 64,2% respectivamente, frente a un 55,1%, 69,4% y 69,1% en nuestro estudio), si bien los valores medios iniciales de FAT eran prácticamente la mitad de los de nuestro estudio (1.687 frente a 3.116). En este estudio se evaluó el descenso al año, siendo inferior al 60% (53,9%).

En otro estudio en el que se utilizaron dosis mayores de pamidronato (90 mg en total)¹⁷ y en el que se valoraban los resultados con la misma periodicidad que en el nuestro, se obtuvo una respuesta algo superior en el descenso de los valores de FAT a los seis meses de tratamiento. En este estudio, en cambio, los pacientes incluidos presentaban cifras basales de FAT que no alcanzaban cuatro veces el valor normal máximo. No se pudo comparar la respuesta en los marcadores de resorción ósea, pues se utilizó la eliminación urinaria de hidroxiprolina en lugar de la piridinolina. Respecto al porcentaje de pacientes que

normalizaron las cifras de FAT el resultado fue claramente inferior respecto a otros estudios⁴⁶, fundamentalmente por que los valores iniciales de FAT eran, en nuestro estudio, muy superiores.

Casi todos los autores están de acuerdo en que la EOP con actividad bioquímica debe ser tratada con el fin de evitar también la aparición de complicaciones irreversibles, como deformidades, fracturas y aparición de artropatía secundaria⁵. Se ha propuesto que en pacientes con EOP con actividad leve y cifras de FAT del doble del rango superior de la normalidad, una única dosis de 60 mg parece ser suficiente. Si los valores de FAT son cuatro veces el valor normal y la actividad de la EOP es moderada se recomienda administrar un total de 90 mg repartidos en tres días consecutivos (30 mg/día, durante tres días). En caso de afectación grave se utilizan 180 mg y en algunos casos dosis mayores³². En general se recomienda no sobrepasar los 60 mg/d, si bien como hemos visto, se han utilizado dosis únicas de 105 mg sin efectos secundarios reseñables^{37,41}.

En nuestro estudio utilizamos una dosis total de 75 mg, repartidos en cinco días, similar a la empleada en estudios previos en los que se había conseguido un descenso medio del 60% en las cifras de FAT⁴⁰. Cabe destacar que en nuestro caso se trataba de pacientes con cifras medias de FAT de once veces el valor normal en el primer ciclo de tratamiento, indicando una enfermedad grave, diferente a estudios previos en los que normalmente los valores medios de FAT pretratamiento eran de cinco veces el valor normal, por lo que la dosis total empleada (75 mg) debería haber sido mayor, a fin de obtener un porcentaje superior de

pacientes que normalizaran sus cifras de FAT.

Se han demostrado mejorías con el tratamiento con pamidronato en la mayoría de los pacientes, consiguiéndose una normalización de los parámetros bioquímicos de remodelado óseo, algunos de ellos durante períodos superiores a dos años. Generalmente la reducción de los marcadores bioquímicos es más precoz y de mayor intensidad en los casos de EOP localizada que en las formas poliostóticas, debido al marcado tropismo de los bifosfonatos por las zonas de intenso remodelado óseo, incorporándose de forma predominante en estas zonas donde actúan durante años. Todos se concentran focalmente en las áreas afectadas dado el alto recambio óseo local, siendo ésta probablemente la causa principal de su efecto duradero. Debido a esta afinidad, es razonable pensar que a igualdad de dosis los pacientes con menor número de lesiones presentan una mayor concentración de bifosfonatos y mayor efecto de los mismos. En nuestro estudio de los dos pacientes con enfermedad monostótica, uno obtuvo una respuesta espectacular a ambos ciclos de tratamiento, comparado con las formas poliostóticas, y el otro, aunque respondió al tratamiento, no lo hizo de forma tan llamativa. Los efectos de los distintos bifosfonatos son cuantitativamente similares, residiendo las diferencias en su potencia y perfil de efectos adversos²¹.

En general, el descenso de los marcadores de resorción es más precoz que el de los de formación. Esto es debido a que el efecto sobre la resorción precede al ejercido sobre la formación, lo que sugiere que la disminución de la formación es secundaria

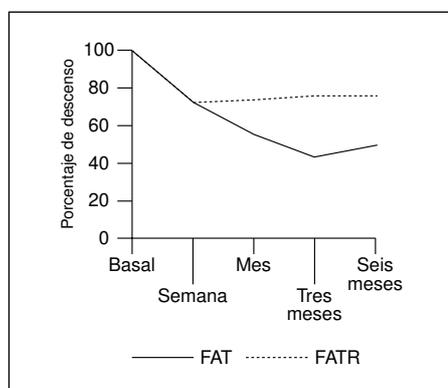


Figura 2. Curva evolutiva de descenso de los valores de fosfatasa alcalina total (FAT) y fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR), tras el segundo ciclo de tratamiento, a lo largo de los seis meses de estudio.

debido al acoplamiento entre ambos procesos. En nuestro estudio, se produjo también un descenso inicial mayor en los marcadores de resorción ósea (FATR y Pyr) respecto a los de formación, si bien a partir del mes de tratamiento se invirtieron los valores, manteniéndose el descenso de FAT por encima del 50% desde el primer mes y durante el resto del estudio. En los pacientes que recibieron un segundo ciclo de tratamiento, se observó inicialmente una menor diferencia en cuanto al descenso de los valores de FATR respecto a la FAT, y sólo a partir del tercer mes los valores de FAT alcanzaron un descenso por encima del 50%. Los valores de FATR no llegaron a alcanzar un descenso del 30% respecto al valor basal y los de Pyr alcanzaron un descenso por encima del 30% al mes del tratamiento y posteriormente experimentaron un aumento respecto al valor basal a partir del tercer mes. Existen estudios que han encontrado una respuesta similar a la administración de un segundo ciclo de tratamiento^{41,43}.

La eficacia del tratamiento se monitoriza mediante alguno de los parámetros bioquímicos del recambio óseo, y si bien la hidroxiprolina urinaria resulta ser un marcador mejor para evaluar el efecto agudo del tratamiento que la FAT, esta última es mucho más fácil de determinar y más barata, por lo que probablemente sea el marcador bioquímico de elección en el seguimiento de estos pacientes.

El objetivo del tratamiento es disminuir el recambio óseo hasta valores normales, y parece existir una relación entre la disminución del recambio con el tratamiento y la duración del efecto del mismo. Esto suele producirse a los seis meses para la FAT. Es difícil estipular cuándo se debe restablecer el tratamiento, si bien se ha sugerido que sería cuando los marcadores bioquímicos aumentan al menos un 25%. En general, en la mayoría de los pacientes el tratamiento sigue siendo efectivo tras la administración de más de un ciclo por reactivación de la enfermedad, aunque el descenso en los marcadores bioquímicos analizados es cada vez menos intenso.

Los efectos secundarios que pueden aparecer durante el tratamiento son en general leves⁴⁷. Puede producirse una tromboflebitis local (15% de los pacientes) en la zona de venopunción debido a la extrava-

sación del compuesto³⁸, en caso de que el volumen líquido sea insuficiente. En cuanto a los efectos generales, puede producirse un cuadro pseudogripal con fiebre, artromialgias y astenia. Sin embargo el efecto adverso más frecuente es la aparición de un acceso febril, autolimitado, en el 25%-50% de los pacientes, generalmente a los dos o tres días de la infusión y tras dosis moderadas o altas³³. En ocasiones aparecen trastornos hematológicos, fundamentalmente la aparición de leucopenia transitoria, en general después de la primera infusión. La aparición de hipocalcemia es otro de los posibles efectos secundarios que pueden aparecer. La inhibición de la resorción ósea por el tratamiento intravenoso provoca un descenso inicial en los niveles séricos de calcio ionizado y del fósforo y consecuentemente un aumento de la secreción de PTH, de forma compensadora, así como de la 1,25 (OH)₂ vitamina D. Con el objeto de evitar el aumento de PTH, algunos autores aconsejan la administración conjunta de 0,5-1 g de calcio durante el tratamiento. También se utilizan en ocasiones 400-800 unidades al día de vitamina D.

En general, con las dosis habituales no suele producirse alteración de la mineralización ósea, si bien con dosis acumuladas de 180-360 mg sí parece que puedan existir alteraciones⁴⁸. Por el contrario, otros trabajos realizados en animales han demostrado un aumento de la mineralización ósea tras el tratamiento con pamidronato, de forma similar a los pacientes tratados con flúor, es decir, aumentando la densidad pero disminuyendo la resistencia del hueso⁴⁹. Sin embargo, no se conoce el efecto a largo plazo de este tratamiento utilizado de forma continuada.

En conclusión, este trabajo confirma los resultados previos sobre la utilidad del tratamiento con pamidronato por vía intravenosa en la EOP, debido a su fácil administración, sus escasos efectos secundarios, y que en la mayoría de los pacientes permite mantenerlos libres de tratamiento durante al menos dos años, por lo que se convierte en una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de los pacientes con EOP con actividad bioquímica marcada o resistente a otras alternativas terapéuticas^{27,45,50-52}. Actualmente se tiende a administrar en una sola dosis o a lo sumo en

dos o tres días, con lo que en muchos casos evita incluso la hospitalización del paciente, al convertirse en un tratamiento para administrar en hospitales de día, lo que permite un importante ahorro económico. También es importante el hecho de que permite prescindir de un tratamiento diario, lo cual es muy importante en este grupo de pacientes, que en general son mayores de 65 años y que presentan otras muchas patologías que precisan distintos tratamientos. Como hemos visto también, la administración de un segundo ciclo de tratamiento fue menos efectiva en todos los pacientes, comprobándose un menor descenso de los parámetros de formación y resorción ósea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barker DJP, Chamberlain AT, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone: the Lancashire focus. *Br Med J* 1980; 280: 1.105-1.107.
2. Fleisch H. Experimental basis for the use of bisphosphonates in Paget's disease of bone. *Clin Orthop Rel Res* 1987; 217: 72-78.
3. Hosking DJ. Advances in the management of Paget's disease of bone. *Drugs* 1990; 40: 829-840.
4. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient (2.ª ed.). Carnforth, Reino Unido: The Parthenon Publishing Group Ltd, 1995.
5. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997; 336: 558-566.
6. Gibbs CJ, Aaron JE, Peacock M. Osteomalacia in Paget's disease treated with short term high dose sodium etidronate. *Br Med J* 1986; 292: 1.227-1.229.
7. Mautalen C, González D, Blumenfeld E, Santini E, Schajowicz F. Spontaneous fractures of uninvolved bones in patients with Paget's disease during unduly prolonged treatment with disodium etidronate. *Clin Orthop Rel Res* 1983; 207: 150-155.
8. Delmas PD, Chapuy MC, Edouard C, Meunier P. Beneficial effects of aminohexane-disphosphonate in patients with Paget's disease of bone resistant to sodium etidronate. *Am J Med* 1987; 83: 276-282.
9. Harinck H, Bijvoet O, Blanksma H, Dahlinghaus N. Efficacious management with APD in Paget's disease of bone. *Clin Orthop Rel Res* 1987; 217: 79-98.
10. Mundy GR, Martin TJ. The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism* 1982; 31: 1.247-1.277.
11. Ascari E, Attardo G, Merlini G. Treatment of painful bone lesions and hypercalcemia. *Eur J Haematol* 1989; 43 (Suppl 51): 135-139.

12. Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, Kanis JA, Coleman RE. A randomized double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcemia of malignancy. *Br J Cancer* 1995; 72: 1.289-1.293.
13. Weinstein RS. Bone involvement in multiple myeloma. *Am J Med* 1992; 93: 591-594.
14. Hortobagay GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastasis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.785-1.791.
15. Kanis JA, McCloskey EV, Beneton MNC. Clodronate and osteoporosis. *Maturitas* 1996; 23 (Suppl): 81-86.
16. Peretz A, Body JJ, Dumon JC, Rozemberg S, Hotimski A, Praet JP, et al. Cyclical pamidronate infusions in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 1996; 25: 69-75.
17. Arboleya L, Sánchez J, Iglesias G, Arranz JL. Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget con bifosfonatos de segunda generación en infusión intravenosa. *Rev Clin Esp* 1993; 193: 467-471.
18. Hosking D, Meunier PJ, Ringe JD, Reginster JY, Gennari C. Paget's disease of bone: diagnosis and management. *Br Med J* 1996; 312: 491-494.
19. Mazières B. Traitement de la maladie osseuse de Paget par les bisphosphonates. *Rev Rhum* 1995; 62: 75-81.
20. Arboleya LR, Sánchez J, Iglesias G, Arranz JL. Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget con clodronate en infusión intravenosa. *Rev Esp Reumatol* 1998; 25: 13-16.
21. García Vadillo JA. Bifosfonatos y enfermedad de Paget. *Rev Esp Reumatol* 1998; 25: 1-3.
22. McClung MR, Tou CKP, Goldstein NH, Picot C. Tiludronate therapy for Paget's disease of bone. *Bone* 1995; 17 (Supl): 493-496.
23. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz MA, et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med* 1996; 101: 341-348.
24. Brown J, Kylstra JW, Bekker P, Axelrod DW, Siris ES, Altman RD, et al. Risedronate in Paget's disease: preliminary results of a multicenter study. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 272.
25. Gordon MT, Anderson DC, Sharpe PT. Canine distemper virus localized in bone cells of patients with Paget's disease. *Bone* 1991; 12: 195-201.
26. Kaplan FS. Paget's disease of bone: exploring the questions. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 1-3.
27. Hosking DJ. Paget's disease of bone. *Br Med J* 1981; 283: 686-688.
28. Johnston CL, Khaim MRA, Meunier PJ. Use of etidronate (EADP) in Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1.172-1.176.
29. Khairi MRA, Altuman RD, De Rossa GP, et al. Sodium etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Ann Intern Med* 1977; 87: 656-663.
30. Morales Piga A, Corres González J, Pérez Ruiz F. Resultados a largo plazo del tratamiento con etanohidroxibifosfonato en la enfermedad ósea de Paget. *Rev Clin Esp* 1991; 189: 213-217.
31. Singer FR, Fredericks RS, Minkin C. Salmon calcitonin therapy for Paget's disease of bone. The problem of acquired resistance. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1.148-1.154.
32. Anderson DC, Richardson PC, Brown JK, Fremont AJ, Hollis S, Denton J, et al. Intravenous pamidronate: evolution of an effective treatment strategy. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 273-275.
33. Frijlink WB, Bijvoet OLM, te Velde J, Heynen G. Treatment of Paget's disease with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD). *Lancet* 1979; 1: 799-803.
34. Gallacher SJ, Boyce BF, Patel U, Jenkins A, Ralston SH, Boyle IT. Clinical experience with pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 930-933.
35. Ryan PJ, Sherry M, Gibson T, Fogelman I. Treatment of Paget's disease by weekly infusions of 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (APD). *Br J Rheumatol* 1992; 31: 97-101.
36. Thiebaud D, Jaeger P, Gobelet C, Jacquet AF, Burckhardt P. Single infusion of the bisphosphonate AHPPrBP (APD) as treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med* 1988; 85: 207-212.
37. Abbas A, Fox P, Trevor CB, Veena Dhillon, Adrian JC, MacGregor A. Treatment of Paget's disease of bone with intravenous pamidronate: comparison of a 2 different modes of treatment (letter). *J Rheumatol* 1997; 24: 2.266-2.267.
38. Harinck HJ, Papapoulos SE, Blanksma HJ, Moolenaar AJ, Vermeij P, Bijvoet OLM. Paget's disease of bone: Early and late responses to three different modes of treatment with amino-1-hydroxypropylidene bisphosphonate (APD). *Br Med J* 1987; 295: 1.301-1.305.
39. Hooper MJ, Clifton-Bligh P, Marel GM, et al. Single-day intravenous pamidronate in Paget's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 276-277.
40. Cantrill JA, Buckler HM, Anderson DC. Low dose intravenous 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (APD) for the treatment of Paget's disease of bone. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 1.012-1.018.
41. Watts RA, Skingle SJ, Bhambhani MM, Pountain G, Crisp AJ. Treatment of Paget's disease of bone with single dose intravenous pamidronate. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 616-618.
42. Vega E, González D, Ghiringhelli G, Mautalen C. Intravenous aminopropylidene bisphosphonate (APD) in the treatment of Paget's bone disease. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 267-271.
43. Chakravarty K, Merry P, Scott DGI. A single infusion of bisphosphonate AHPPrBP in the treatment of Paget's disease of bone. *J Rheumatol* 1994; 21: 2.118-2.121.
44. Grauer A, Klar B, Scharla SH, Zeeglar R. Long term efficacy of intravenous pamidronate in Paget's disease of bone. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 283-284.
45. Wimalawansa SJ, Gunasekera RD. Pamidronate is effective for Paget's disease of bone refractory to conventional therapy. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 237-241.
46. Sánchez Garmendia E, Morales A, Rey J, Corres J. Estudio abierto sobre la utilidad de los bifosfonatos de segunda generación en la enfermedad ósea de Paget grave y resistente a la calcitonina. *Rev Esp Reumatol* 1995; 22: 78-82.
47. Gallacher S, Ralston SH, Patel U, Boyle IT. Side-effects of pamidronate. *Lancet* 1989; 8.653: 42-43.
48. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J, Ralston SH, Boyle IT, Boyce BF. Mineralization defects with pamidronate therapy for Paget's disease. *Lancet* 1993; 342: 1.459-1.460.
49. Grynepas MD, Acito A, Dimitriu M, Mertz BP, Very JM. Changes in bone mineralization, architecture and mechanical properties due a long term (1 year) administration of pamidronate (APD) to adults dogs. *Osteoporos Int* 1992; 2: 74-81.
50. Yap AS, Mortimer RH, Jacobi JM, Galligan JP, Perry-Keane DA, Khafagi FA. Single dose intravenous pamidronate is effective alternative therapy for Paget's disease refractory to calcitonin. *Horm Res* 1991; 36: 70-74.
51. Miravet L, Kuntz D. L'aminohydroxy-propylidene bisphosphonate dans le traitement des maladies de Paget résistantes a la calcitonine et/ou l'etidronate. *Rev Rhumatism* 1989; 56: 287-292.
52. Cormier C, Hilliquin P, Menkes CJ. Effects of intravenous aminopropylidene bisphosphonate in patients with refractory Paget's disease (letter). *Br J Rheumatol* 1993; 32: 767-768.