

Bisfosfonatos

E. Kanterewicz Binstock

Unidad de Reumatología. Hospital General de Vic. Vic. Barcelona. España.

¿Qué son y cómo actúan los bisfosfonatos?

Los bisfosfonatos (BF) son análogos sintéticos de los pirofosfatos con una alta potencia antirresortiva en el ciclo del remodelado óseo, y cuyo uso en aplicaciones industriales como quelantes del calcio se conoce desde principios del siglo xx. Su experiencia clínica comenzó a partir de 1970 en el tratamiento de la enfermedad de Paget y de la hipercalcemia maligna, pero no fue hasta los años ochenta cuando se inició su uso para el tratamiento de la osteoporosis, que se generalizó en la década de los noventa, y coincidió con la publicación de los ensayos clínicos más importantes¹; desde entonces se ha avanzado mucho, tanto en la comprensión y el conocimiento de los mecanismos farmacológicos y celulares de su funcionamiento como en la consolidación de su eficacia clínica.

Todos los BF comparten una estructura química común en la que un átomo de carbono está unido a 2 grupos fosfato (P-C-P), cuya carga negativa explica la afinidad por el tejido óseo. La potencia de acción proviene de las cadenas laterales unidas al núcleo común, y parece demostrado que la presencia de compuestos nitrogenados en dichas cadenas laterales (fig. 1) confiere la mayor actividad de los llamados BF de segunda generación. Hoy día, se acepta la división de los BF en compuestos aminados y no aminados, junto a una clasificación relacionada con la época de síntesis y uso (BF de primera, segunda o tercera generación). Los BF comparten una absorción muy baja por vía oral, no superior al 1% y aún menor si no se toman en ayunas, una vida media plasmática cercana a 1 h pero con incorporación ósea estable de aproximadamente el 20% de la dosis absorbida. Sin embargo, y ésta es una característica especial, la vida media ósea es superior a los 10 años. Los BF se eliminan por vía urinaria, y la insuficiencia renal establecida

puede, por un lado, alterar el propio metabolismo del fármaco y, por otro, empeorar la función renal previa. Es interesante recordar aquí que las dosis altas de los compuestos no aminados, que tienen un índice de resorción/mineralización bajo, se relacionaron con casos de osteomalacia en pacientes con enfermedad de Paget por inhibición excesiva de la mineralización primaria ósea.

Respecto de su mecanismo de acción y de forma resumida, los BF son inhibidores selectivos de la acción osteoclástica en el ciclo del remodelado óseo. Mediante esta potente acción antirresortiva reducen el remodelado óseo y, al acelerar de forma evidente la llamada mineralización secundaria, producen un aumento rápido y detectable de la densidad mineral ósea (DMO)². El efecto antiosteoclástico se consigue tanto por frenar la diferenciación de células precursoras comunes (*stem cells* hematopoyéticas) como por favorecer la apoptosis de osteoclastos maduros (fig. 2). Estas acciones se producen básicamente mediante pasos enzimáticos que involucran la vía del mevalonato, vía común con las estatinas. La llamada conexión estatinas-bisfosfonatos, que intentaría crear una acción positiva común hipolipemiente y antirresortiva, está investigándose.

Sin embargo, se han ido describiendo otras acciones de los BF que involucran la línea celular osteoblasto-osteocito. *In vitro* los BF han mostrado tener una acción protectora sobre la integridad de la matriz ósea frente al daño producido por glucocorticoides. Esta acción se produce mediante una inhibición de la apoptosis y favorece la reparación de daños microscópicos. Por otro lado, trabajos recientes demuestran que los BF pueden actuar facilitando el reclutamiento de los osteoblastos y también estimulando en dicha línea celular la producción del compuesto antirresortivo osteoprotegerina³. De este modo comienzan a conocerse más datos que explican la efectividad de los BF no justificable únicamente por el aumento de la DMO.

Bisfosfonatos, estado actual

Los BF son las más potentes de todas las medicaciones antirresortivas y esta potencia se ve refrendada en su efectividad clínica al estar citados por todas las guías y revisiones en la mejor categoría para

Correspondencia: Dr. E. Kanterewicz Binstock.
Unidad de Reumatología. Hospital General de Vic.
Francesc Plà El Vigatà, 1. 08500 Vic. Barcelona. España.
Correo electrónico: ekanterewick@hgv.es

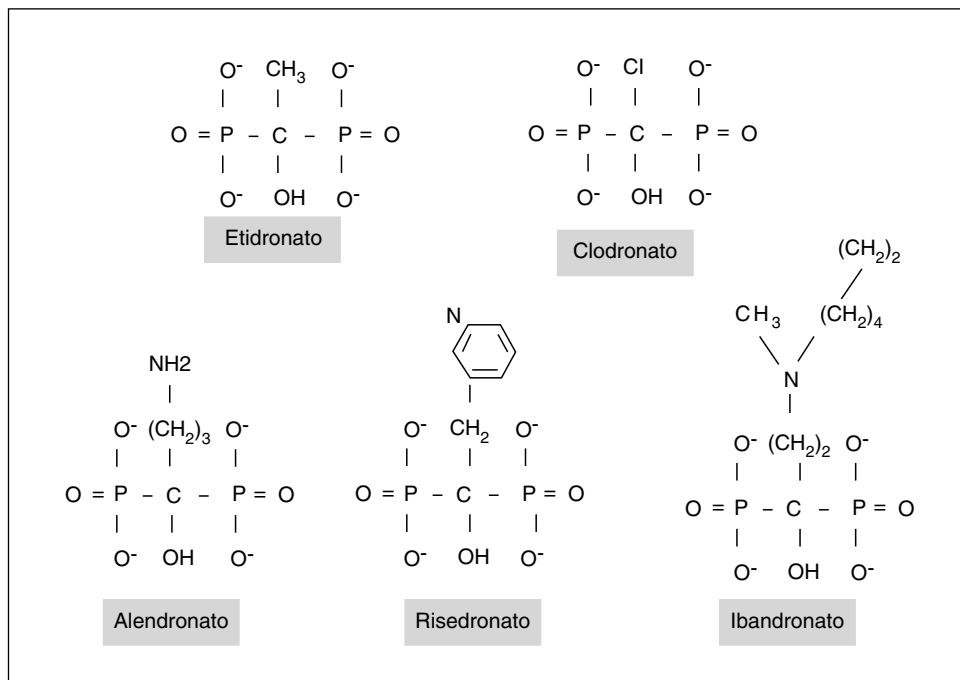


Figura 1. Estructura química de los principales bisfosfonatos.

el tratamiento de la osteoporosis^{4,5}. Con discretas diferencias entre ellos, el alendronato (ALN) y el risedronato (RIS) están reconocidos como fármacos efectivos en la prevención de la aparición de fracturas vertebrales y no vertebrales. El etidronato, fármaco de mucho menor precio que los BF más potentes, está recomendado por algunas guías para la prevención de fracturas vertebrales, aunque con estudios de amplitud y calidad menor que el ALN y el RIS. Sin embargo, y aunque en estudios observacionales se menciona un efecto positivo débil sobre las fracturas no vertebrales, no se conocen estudios aleatorizados y controlados sobre este particular y la Food and Drug Administration (FDA) no lo ha autorizado para ningún caso de osteoporosis^{4,8}. Para la osteoporosis inducida por glucocorticoides, tanto el etidronato como el RIS y el ALN han demostrado efectividad. Aunque los mejores estudios que corresponden a estos últimos fármacos presentan resultados más positivos en el mantenimiento o la ganancia de masa ósea que en la prevención de fracturas, quizá por una cuestión de tamaño muestral, la FDA ha autorizado el uso de ambos⁶. En la osteoporosis del varón el ALN es el fármaco que ha sido más estudiado y con resultados positivos⁴. Desde hace unos años, el ALN y más recientemente el RIS están disponibles en una formulación semanal. Esta posología más cómoda, y que en teoría mejora la adherencia al tratamiento, ha demostrado equivalencia a las dosis diarias en las respuestas de marcadores bioquímicos y en el aumento de la masa ósea. Con respecto a la reducción de fracturas, existe un estudio publicado con RIS que confir-

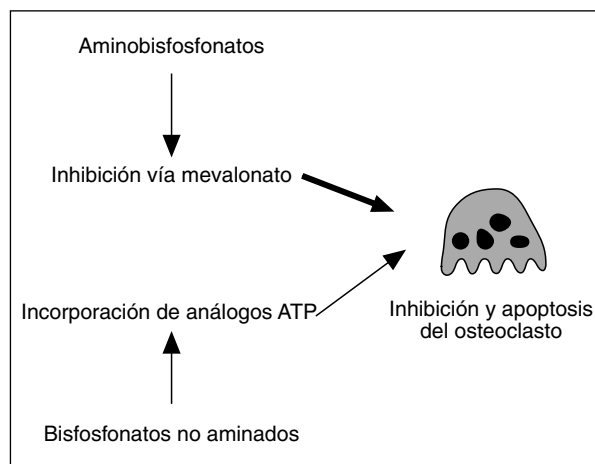


Figura 2. Esquema de actuación sobre el osteoclasto de los bisfosfonatos aminados y no aminados.

ma la efectividad de la dosis semanal⁷ y se está a la espera de la publicación de los datos comunicados en recientes congresos.

Es importante remarcar que la efectividad de los BF, al evitar la aparición de una primera fractura o al disminuir el número de nuevas fracturas ha sido comprobada en mujeres con fracturas, vertebrales prevalentes y con masa ósea baja⁸.

Luces y sombras de los bisfosfonatos

Entre los aspectos relevantes que se desprenden de la amplia experiencia clínica con los BF podemos

TABLA 1. Número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar una fractura

	Fractura vertebral*	Fractura no vertebral**
NNT	72	24

*Riesgo del 2,88% en 2 años, calculado a partir de la densidad mineral ósea; **riesgo del 8,65%.

destacar la respuesta mayoritaria, que se sitúa entre el 75 y el 85%, de los individuos en tratamiento por tiempo suficiente, tanto en el aumento de la DMO como en la reducción de los marcadores del recambio óseo. Con respecto a la reducción de fracturas, el porcentaje de individuos «no respondedores», es decir los que presentan nuevas fracturas a pesar del tratamiento, se sitúa entre el 8 y el 15% en los más amplios estudios clínicos. Asimismo, es de destacar su rapidez de acción, tanto bioquímica como clínica. Los efectos positivos comienzan a diferenciarse del placebo a partir de los 3-6 meses, y son más evidentes a partir del año de uso^{2,8}. Por otro lado, la tolerancia global los BF es muy correcta.

En referencia al binomio eficacia-eficiencia de los tratamientos contra la osteoporosis, en el año 2002 se publicó una serie de metaanálisis para cada uno de los fármacos antirresortivos que se sintetizan en una edición resumen⁹. La metodología utilizada es la de la colaboración Cochrane, y de esta excelente información se desprende que en el mejor de los casos, que corresponde a ALN, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar una fractura es relativamente bajo para los casos de riesgo incrementado (tabla 1). Los resultados para el RIS son discretamente inferiores. De esta revisión y de otras publicaciones se desprende que los estudios con ALN presentan una muy buena consistencia interna entre todos sus resultados, una calidad de diseño puntera y una amplia experiencia que llega a los 7 años en España. Otros datos señalados son la disminución de las llamadas fracturas «no osteoporóticas» y las pérdidas de seguimiento de entre el 5 y el 20% de los participantes⁹. Asimismo, se han publicado resultados sobre la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con este fármaco.

Sobre el RIS es destacable la gran población estudiada, el primer ensayo diseñado específicamente para la fractura de cadera (estudio HIP), los estudios pioneros sobre la rapidez de acción y sobre la reducción de las fracturas con la dosis semanal, también la disminución de las fracturas «no osteoporóticas» y unas pérdidas de seguimiento del 20-35%⁹. Se prevé la próxima publicación de los resultados sobre farmacoeconomía con el RIS. La publicación del estudio HIP, que mostró efectividad en la prevención de la fractura de cadera, pero variable según los subgrupos preplanificados de es-

tudio, ha creado una polémica constructiva que se refleja en diversas publicaciones¹⁰⁻¹².

Las sombras o cuestiones que el amplio uso de los BF ha generado son pocas pero conviene mencionárselas. La tolerancia gastrointestinal, inicialmente preocupante con el ALN, fue revisada recientemente y se concluyó que, de acuerdo con los mejores niveles de evidencia, existe un incremento discreto o nulo del riesgo de toxicidad si los BF son administrados de la forma sugerida¹³. Otra inquietud se refiere a la duración del tratamiento, tanto respecto de su seguridad como de su eficacia. Los estudios a medio plazo (3-4 años) comparados con placebo han mostrado una efectividad mantenida, una correcta tolerabilidad y una muy aceptable seguridad en términos clínicos e histomorfométricos para el ALN y el RIS¹⁴. Existen estudios a más largo plazo, que en el caso del ALN llegan a los 7 años y en donde, a pesar de la disminución esperable del número de casos seguidos, parece observarse un efecto positivo tanto en el mantenimiento de la ganancia previa de masa ósea como en la tasa de reducción de fracturas vertebrales¹⁵.

Otras cuestiones más o menos problemáticas son la ausencia de comparabilidad directa entre los BF más potentes, con la excepción de algún estudio de categoría menor. En la comunidad científica hay una polémica activa sobre este punto que, incluye entre otras, las dudas acerca de la ética del uso de placebo en los ensayos clínicos sobre osteoporosis. También desconocemos cuál es la adherencia real al tratamiento en la población usual de nuestras consultas. En directa relación con este punto, el NNT para cualquier BF en pacientes con bajo riesgo de fractura, calculado a partir de la masa ósea o la ausencia de fractura previa, es muy alto para la localización vertebral y difícil de calcular para las otras localizaciones⁹. Por ello, el inicio del tratamiento con BF en la posmenopausia precoz en pacientes cuyo riesgo de fractura es bajo y que se habría de prolongar durante un tiempo largo es cuestionado por algunos autores. Finalmente, cabe recordar que el uso de BF no está recomendado, excepto en situaciones especiales, en mujeres fértiles por el riesgo de toxicidad ósea fetal.

El futuro de los bisfosfonatos, conclusiones

«Prediction is a very difficult art, especially about the future»

Niels Bohr

En primer lugar, es posible que conocido ya el efecto positivo de los BF en la gran mayoría de los pacientes, el seguimiento individual de la DMO no sea necesario. Dicho esto, el futuro no muy lejano nos mostrará si los nuevos BF aminados (zolendronato, ibandronato, neridronato, minodronato, etc.),

mucho más potentes y de larga acción y por ende con ciclos de uso aparentemente más cómodos, son también efectivos en su actividad anti fractura². Por otro lado, se ha de confirmar el papel positivo de los BF en las neoplasias potencialmente metastásicas en hueso (mama, próstata y mieloma múltiple) y se esperan más resultados sobre la utilización regular de estos compuestos en enfermedades sistémicas con repercusión ósea como la espondilitis anquilosante y la artritis reumatoide. Asimismo, para aquellos pacientes con osteoporosis grave o no respondedores, la asociación de BF con moléculas osteoformadoras está en investigación, aunque los primeros resultados no son francamente positivos¹⁶.

A modo de conclusión, y mientras se resuelven las incógnitas mencionadas, en especial las referentes a los efectos a largo plazo, es muy probable que los BF se sigan citando por todas las guías y revisiones en la mejor categoría para el tratamiento de la osteoporosis.

Bibliografía

1. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The alendronate phase III osteoporosis treatment study group. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
2. Reid IR. Bisphosphonates: new indications and methods of administration. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:458-63.
3. Díez-Pérez A. Bisphosphonates. *Maturitas* 2002;43(Suppl 1): S19-26.
4. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(10 Suppl):S1-34.
5. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018-26.
6. Yeap SS, Hosking D. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology* 2002;41:1088-94.
7. Watts NB, Lindsay R, Chandrasekhar ZL, Brown J. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteoporos Int* 2003;14: 437-41.
8. Hodsmán AB, Hanley DA, Josse R. Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date. *CMAJ* 2002;166:1426-30.
9. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. The osteoporosis methodology group and the osteoporosis research advisory group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570-8.
10. Deal CL. Risedronate prevents hip fractures, but who should get therapy. *Cleve Clin J Med* 2002;69:964-70.
11. Compston JE. Pharmacological interventions for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: does site-specificity exist? *Bone* 2000;27:765-8.
12. Delmas PD. Different effects of antiresorptive therapies on vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002;30:14-7.
13. Cryer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc* 2002;77:1031-43.
14. Kherani RB, Papaioannou A, Adachi JD. Long-term tolerability of the bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis: a comparative review. *Drug Safe* 2002;25:781-90.
15. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodríguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109-15.
16. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207-15.