

## Utilización de bisfosfonatos en las enfermedades de los huesos

### Use of bisphosphonates in bone-related diseases

**MSc. María Isabel Reyes Tur, M.Sc. Yenilen Troche Concepción**

Empresa Productora de Insulina y Carpules. Laboratorios LIORAD. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Los bifosfonatos son medicamentos que ayudan a fortalecer los huesos, reducen el riesgo de fracturas y dolor en los que han sido debilitados por el cáncer metastásico. Estos disminuyen la reabsorción ósea de modo general por vía oral; por vía intravenosa se suelen utilizar como tratamiento coadyuvante de algunos tipos de cáncer y, por ende, es necesario tener presente los efectos adversos asociados a su uso. El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre este grupo de fármacos, los cuales se emplean en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con los huesos, para esto se efectuó una búsqueda en la que se utilizaron algunas de las bases de datos disponibles en la web tales como Google, Scirus y Medline durante los últimos 10 años. Se concluye que los bifosfonatos inhiben la reabsorción ósea mediada por osteoclastos y debido a este mecanismo de acción se han empleado en el tratamiento de la osteoporosis.

**Palabras clave:** bifosfonatos, enfermedades relacionadas con los huesos, reabsorción ósea.

---

#### ABSTRACT

Bisphosphonates are drugs that help to fortify bones, reduce the risk of fractures and relieve pain in those patients who suffered metastatic cancer. These drugs generally decrease bone reabsorption when orally administered; they are also intravenously used as coadjuvant to treat certain types of cancer, hence, it is necessary to take into account the adverse effects associated to their use. This

---

paper presented a literature review about this group of drugs for the treatment of bone-related diseases, to this end, some available databases in Google, Scirus and Medline for the last 10 years were used. It was concluded that bisphosphonates inhibit osteoclast-mediated bone reabsorption, and based on this mechanism of action, they are prescribed for the treatment of osteoporosis.

**Key words:** Bisphosphonates, bone-related diseases, bone reabsorption.

---

## INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos (BF) son medicamentos que se usan para ayudar a fortalecer los huesos, y reducir el riesgo de fracturas y dolor en los que han sido debilitados por el cáncer metastásico. Pueden ayudar a combatir la reducción de su densidad (osteoporosis), que se puede presentar a causa del tratamiento con inhibidores de la aromataasa o de la menopausia temprana debida a los efectos secundarios de la quimioterapia.<sup>1</sup>

Los BF son un grupo de medicamentos utilizados, de forma especial en pacientes con osteoporosis posmenopáusica, que por distintos mecanismos de acción, disminuyen la reabsorción ósea de modo general por vía oral; mientras que las presentaciones de administración intravenosa (i.v.) se suelen utilizar como tratamiento coadyuvante de algunos tipos de cáncer.<sup>2</sup> Estos medicamentos son análogos estructurales de los pirofosfatos\* naturales, por lo que al igual que estos se unen fuertemente a la hidroxiapatita del hueso. Las modificaciones moleculares hacen que los BF no puedan ser degradados por los osteoclastos, disminuyendo la reabsorción del hueso.<sup>3</sup>

Existen dos tipos: los que contienen nitrógeno y los que no lo contienen, y se agrupan según la vía de administración que se empleen, ya sea oral o i.v.<sup>4</sup>

Las principales limitantes de los BF orales son su baja absorción y sus efectos adversos sobre el tracto digestivo, sobre todo la irritación esofágica. Además, la administración oral es incómoda para muchos pacientes y se hace imposible llevarla a cabo en enfermos encamados de forma transitoria o prolongada. Por estas razones, es importante disponer de otras vías de administración, de forma especial, la i.v.<sup>5</sup>

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica en la que se utilizaron algunas de las bases de datos disponibles en la web como Google, Scirus y Medline durante los últimos 10 años, sobre el grupo de los BF, medicamentos que se emplean en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con los huesos.

## ASPECTOS BÁSICOS DEL HUESO

El hueso es un tipo de tejido conjuntivo que contiene minerales como calcio, fosfato y una proteína llamada colágeno. La capa externa del hueso se nombra corteza, y

---

el centro, que es esponjoso, médula ósea. El tejido óseo es poroso y está vivo, contiene vasos sanguíneos. El hueso se repara y renueva constantemente en un proceso llamado remodelación. En este proceso participan dos tipos de células: osteoblastos (células que forman el hueso) y osteoclastos (células que descomponen o reabsorben el hueso). Los huesos son soporte estructural del cuerpo, almacenan y liberan minerales necesarios para el funcionamiento de este, como: calcio, magnesio, fósforo y sodio; cuando el organismo los necesita. La médula ósea produce y almacena las células sanguíneas: glóbulos rojos, blancos y plaquetas.<sup>6</sup>

El cuerpo mantiene un nivel normal de calcio, para lo cual equilibra la cantidad liberada de este por el hueso,<sup>6</sup> necesaria para construir nuevo tejido óseo, la absorbida por el tracto gastrointestinal y la filtrada por los riñones como desecho.

### **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LOS HUESOS**

La hipercalcemia implica exceso de calcio en la sangre. Una de sus causas es un aumento en el calcio que desprende el hueso, tal como sucede en las metástasis óseas.<sup>6,7</sup> Los huesos pueden llegar a liberar más calcio del que se puede excretar a través de los riñones.<sup>6,7</sup> Es posible que otra causa sea que los riñones no funcionen correctamente y no sean capaces de filtrar el calcio suficiente como para rebajar los niveles en la sangre a una cantidad normal.<sup>6,7</sup> Una tercera posibilidad es un aumento en la absorción del calcio por parte del tracto gastrointestinal la cual es muy poco común.<sup>6</sup>

Las metástasis óseas constituyen la tercera localización metastásica en orden de frecuencia tras el pulmón y el hígado. La incidencia es muy alta en la actualidad ya que más del 80 % de los tumores de gran incidencia como los de mama, próstata y pulmón, desarrollarán metástasis óseas durante su evolución. Rara vez constituyen la causa de muerte de los pacientes diseminados, pero producen síntomas importantes que deterioran su calidad de vida. Las localizaciones más frecuentes son: columna vertebral, costillas, pelvis y fémur, y la irradiación externa es el tratamiento de elección en la paliación del dolor secundario a estas metástasis, esto permite un alivio de forma rápida y eficaz. Las metástasis óseas pueden producir distintos cuadros clínicos: hipercalcemia, fracturas patológicas, compresión medular, etcétera; aunque es el dolor persistente y progresivo, el síntoma que aparece con más frecuencia. Este dolor está relacionado con múltiples causas: la mayor actividad de los osteoclastos aumenta la resorción ósea\*\* disminuyendo la densidad y produciendo destrucción ósea.<sup>8</sup>

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa que afecta los huesos, ya que los hace débiles y susceptibles a fracturas. Alrededor de los 35 años de edad, el tejido óseo de la mayoría de las personas comienza a perder gradualmente la fuerza, dado que se modifica el equilibrio entre la resorción y la formación ósea, y se pierde más hueso del que se puede remplazar. En consecuencia, el tejido se vuelve más fino y más frágil en su estructura. Es más común en personas mayores y en mujeres blancas no hispánicas, pero puede manifestarse a cualquier edad, tanto en hombres como en mujeres, y en todos los grupos étnicos. En los Estados Unidos, alrededor de 8 millones de mujeres y 2 millones de hombres la padecen. Las personas mayores de 50 años de edad tienen un mayor riesgo de desarrollarla y de sufrir fracturas con relación a esta enfermedad. Las personas asiáticas y blancas no hispánicas tienen mayor probabilidad de tener osteoporosis y fracturas que se asocian a la enfermedad. Las de raza negra sean hispánicas o no, también pueden desarrollar osteoporosis y fracturas asociadas, pero tienen menor riesgo en comparación con las personas asiáticas y blancas no hispánicas.<sup>9</sup> El objetivo del

tratamiento será prevenir el mayor deterioro del esqueleto y mejorar la masa ósea y/o la microarquitectura, con el propósito de tratar de reducir el riesgo de fractura.

## **TRATAMIENTOS DE LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LOS HUESOS**

### **Drogas que estimulan la formación ósea**

Entre las drogas que estimulan la formación ósea, las que han motivado mayor investigación clínica son: la hormona paratiroidea (PTH), la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) y análogos, las sales fluoradas, las estatinas, las sales de estroncio. Estos compuestos que han demostrado capacidad para reducir la fractura vertebral y no vertebral, constituyen un nuevo paradigma en el tratamiento de la osteoporosis. El uso combinado o la administración secuencial de estos productos con antirresortivos de seguro será la opción terapéutica más efectiva y certera para el manejo de ERH en el futuro.

### **Medicamentos que inhiben la resorción ósea**

Los estrógenos han sido la terapia más usada por varias décadas para la osteoporosis. Disminuyen el recambio óseo, para lo cual mantienen el acoplamiento entre resorción y formación. Previenen la pérdida de masa ósea a corto plazo. Su uso continuo reduce esta pérdida y el riesgo de fractura de cadera en 30 %.<sup>10</sup> Sin embargo, su efecto no es muy duradero, por lo que deben ser continuados de forma indefinida, ya que a los diez años de suspenderlos, la densidad mineral ósea y el riesgo relativo de fractura son iguales en mujeres que recibieron terapia de remplazo hormonal (TRH) a los de aquellas que no la recibieron.<sup>10,11</sup>

### **Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos**

El concepto de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos derivó de la observación que el tamoxifeno, usado para el tratamiento del cáncer de mama, tiene un efecto antiestrogénico en el tejido mamario y estrógeno-like sobre esqueleto y lipoproteínas.<sup>12</sup> El raloxifeno es el primero de la segunda generación de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos evaluado de modo amplio. Previene la pérdida ósea en la posmenopausia, reduce la incidencia de fracturas vertebrales y de nuevos casos de cáncer de mama en pacientes osteoporóticas, sin estimular el endometrio.<sup>13</sup> Según algunos autores no disminuye el riesgo de fractura de cadera en mayores de 60 años de edad.

La calcitonina inhibe los osteoclastos. Tiene un efecto calciúrico y natriúrico. Su secreción es controlada por el calcio iónico. Desciende el calcio plasmático, lo que llevaría a un aumento de PTH que se mantiene hasta 12 h, por lo que siempre es necesario administrar calcio por vía oral para impedir la respuesta de la PTH. La calcitonina es también un potente inhibidor de la reabsorción ósea inducida por osteoclastos y como los BF, es usada en el manejo de la hipercalcemia por neoplasias. Al comparar la calcitonina de salmón con placebo se demostró que 100 IU/día por vía subcutánea produjo disminución del consumo de analgésicos, menor duración del dolor y mejoramiento subjetivo.

Los flavonoides en pequeñas cantidades se encuentran en casi todos los vegetales. Dentro de ellos, los fitoestrógenos son los que tienen actividad estrogénica. Las isoflavonas están presentes en las semillas de soja y pueden reducir la resorción ósea causada por la deficiencia estrogénica, pero para lograr ganancia de masa

ósea se necesitan enormes cantidades.<sup>14</sup> La ipriflavona es un derivado sintético de la isoflavona. Tiene débil actividad estrogénica. Un estudio con mujeres posmenopáusicas, seguidas durante tres años, mostró que no tenía efecto sobre la pérdida ósea y provocó linfocitopenia.

Los BF son drogas que han sido desarrolladas en las últimas tres décadas para el diagnóstico y tratamiento del metabolismo óseo y cálcico. Su principal efecto es inhibir la resorción ósea. El mecanismo de acción se produce a tres niveles íntimamente ligados entre sí: a) a nivel hístico, en que el efecto principal es descender el recambio óseo, que afecta el número y actividad de las unidades multicelulares básicas; b) a nivel celular, alterando el reclutamiento, adhesión, apoptosis y actividad de los osteoclastos; c) a nivel molecular, conduciendo a los efectos celulares.<sup>15,16</sup> Estos (ej.: etidronato, pamidronato, clodronato) son análogos de los pirofosfatos endógenos, los cuales inhiben la reabsorción ósea *in vivo*.

Los BF presentan diferentes mecanismos de acción. Las moléculas más simples se acumulan en el interior de los osteoclastos y originan su apoptosis (muerte celular programada); los aminobifosfonatos inhiben la vía del mavelonato, al que se asocia un probable efecto antiangiogénico.<sup>17</sup> Lo anterior condiciona diferencias de potencia *in vitro* que están relacionadas con la presencia o no de nitrógeno en su molécula.<sup>18,19</sup>

Informes y ensayos clínicos demostraron una mejoría en el dolor óseo y disminución en el uso de analgésicos después de la iniciación de un tratamiento. Se informa que no existen diferencias en el alivio sintomático o en el requerimiento de analgésicos en 57 pacientes con cáncer prostático avanzado refractario a tratamiento hormonal que recibieron etidronato o placebo.<sup>20,21</sup> Aunque los agentes que inhiben la reabsorción ósea parecen ser benéficos en algunos pacientes con metástasis óseas dolorosas, otros pacientes no responden. Son necesarios estudios adicionales para definir los criterios que puedan predecir una respuesta clínica a estos fármacos y definir su uso óptimo en esta condición. Estos medicamentos ejercen también alguna acción sobre los osteoblastos, disminuyen su apoptosis y los estimulan a secretar inhibidores del reclutamiento de los osteoclastos. El rol *in vivo* de estos efectos no está claro. Algunos pueden inhibir la mineralización. El etidronato en grandes cantidades inhibe la mineralización normal y ectópica, lo cual es una consecuencia indeseada en el tratamiento de la osteoporosis, pero lo hace útil para tratar enfermedades con calcificación ectópica y osificación. Son empleados en enfermedades tumorales, dado que *in vitro* inhiben la adhesión de las células tumorales a la matriz mineralizada, disminuyen la multiplicación de estas células e inhiben la angiogénesis. Actúan también sobre procesos inflamatorios articulares, en que además de disminuir la resorción ósea, disminuyen la inflamación articular, es probable que por acción sobre los sistemas fagocítico mononuclear e inmune. Datos recientes muestran que los BF pueden reducir la destrucción del cartílago *in vivo*, lo que plantea la posibilidad de usarlos también en el tratamiento de la artrosis.<sup>15</sup>

El alendronato, etidronato pamidronato, risedronato y tiludronato se absorben, almacenan y excretan inalterados. La absorción intestinal de estos es baja, entre 1-10 % de la cantidad ingerida. Parecería que cuanto más potente es el bifosfonato, más baja es la absorción. Los más novedosos están en el punto más bajo de la escala, debajo del 1 %. Existe variabilidad entre distintas especies y de forma individual. La absorción disminuye si se ingiere con comida, en especial, en presencia de calcio, hierro, café, té o jugo de naranja. El aclaramiento plasmático es muy rápido, de un 20-80 % se deposita en el hueso y el resto se excreta en la orina. Se deposita en sitios de mineralización y bajo los osteoclastos. La vida media en el hueso es muy larga. La presencia prolongada en él explica la acción a largo plazo.<sup>15,16</sup>

---

La toxicidad es baja, dado el rápido aclaramiento del plasma y tejidos blandos. En animales, la toxicidad aguda es debida, sobre todo, a la hipocalcemia. Los primeros efectos crónicos extraesqueléticos son sobre el riñón. En el hueso, el primer efecto adverso a largo plazo, de compuestos con débil potencia antirresortiva, como el etidronato, es la inhibición de la mineralización. Los compuestos más potentes pueden producir una fuerte inhibición de la resorción, lo cual provoca un cuadro similar a la osteoporosis. Ambas situaciones predisponen a las fracturas.<sup>15</sup>

En humanos, los eventos adversos dependen del compuesto. Para el etidronato se produce una inhibición de la mineralización cuando se administra en grandes cantidades. Los compuestos que contienen nitrógeno, cuando se administran por vía intravenosa, a dosis altas, inducen un síndrome de hipertermia durante 48 a 72 h. Por vía oral, estos BF pueden ocasionar efectos adversos gastrointestinales. En el caso del alendronato, estos disminuyen con la administración semanal. Se han descrito otros eventos adversos, pero de excepcional presentación. La toxicidad varía mucho de un compuesto a otro.<sup>15</sup>

Con relación a su perfil de seguridad, los efectos adversos más frecuentes de los BF de administración oral son gastrointestinales, como náuseas, dispepsia, dolor abdominal y erosión esofágica. Los de administración por vía i.v. pueden producir fiebre, síntomas pseudogripales, reacciones en la zona de administración y alteraciones renales.<sup>22</sup>

Los BF se han usado de modo amplio durante los últimos 30 años para el tratamiento de las enfermedades metabólicas óseas. Se han efectuado estudios de forma reciente, para evaluar la eficacia en la reducción del riesgo de fractura de las mujeres osteoporóticas posmenopáusicas. El etidronato fue el primero del grupo registrado en Europa. Los más usados en todo el mundo para el tratamiento de la osteoporosis y prevención de las fracturas han sido el alendronato y el risedronato. El ibandronato y el zoledronato están registrados para el uso en enfermedades óseas malignas y se encuentran en la fase III de investigación para la osteoporosis.<sup>23</sup>

### **Datos más importantes obtenidos de estudios realizados para valorar la eficacia de los distintos bifosfonatos**

*Etidronato.* Está registrado para el tratamiento de la osteoporosis en varios países de Europa. Un meta-análisis de varios estudios<sup>24</sup> controlados con un seguimiento de 1-3 años demostró una reducción de la fractura vertebral con un riesgo relativo de 0,63 (95 % CI\*\*\* 0,44-0,92), pero no se observaron efectos sobre las fracturas no vertebrales.

*Clodronato.* Su uso en la osteoporosis ha sido abandonado por la sospecha que podía inducir leucemia, sin embargo, no se ha confirmado mediante un análisis cuidadoso de los datos y seguimiento de todos los pacientes tratados con este. Está registrado para el tratamiento de la osteoporosis solo en Italia.<sup>23,25</sup>

*Pamidronato.* Se ha comprobado su efectividad para prevenir la pérdida ósea trabecular y cortical en pacientes con osteoporosis inducida por corticoides a los que se les administró 150 mg/día durante un año. En un estudio realizado durante dos años en mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales mostró un aumento de la masa ósea de 7 % en la columna, 5,4 % en el trocánter femoral y 1,9 % en el cuerpo de forma general. En hombres con cáncer de próstata avanzado y recurrente, sin metástasis óseas, tratados con agonistas de hormonas liberadoras de gonadotropinas, se comprobó que a la dosis de 60 mg por vía i.v. cada 12 o



18 semanas previno la pérdida ósea en columna y cadera. Este medicamento está registrado para osteoporosis en algunos países de Sudamérica.

*Tiludronato*. Ha sido aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Paget ósea en Francia y Suiza. Se suspendió su uso para la osteoporosis por la falta de evidencia de reducción de fractura en la fase III.<sup>23,26</sup>

*Alendronato*. Aprobado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, no menopáusica e inducida por corticoides. Numerosos trabajos demuestran que disminuye la resorción ósea, aumenta la densidad mineral ósea y disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebral.<sup>23</sup> Su administración para la prevención de la osteoporosis de la mujer posmenopáusica ha sido investigada en dos estudios. *McClung* y otros estudiaron 447 mujeres en periodos de menopausia de 6-36 meses, a las que se les administró 5-10 mg/día o placebo durante 3 años; o 20 mg/día durante 2 años seguido de placebo durante el tercer año. Se observó que a la dosis de 5 mg/día o más, aumentó la densidad mineral ósea (DMO) en columna, cadera y cuerpo en general, y disminuyó los marcadores de resorción ósea.<sup>23</sup>

En un estudio realizado a 1 174 mujeres de 60 años de edad y menos, a las que se trataron con 5 mg/día, después de 2 años se observó un incremento de 3,5 % de la DMO en columna, 1,9 % en cadera y 0,7 % en cuerpo de forma general. La eficacia a la dosis de 10 mg/día en la osteoporosis del hombre ha sido demostrada en dos trabajos con 241 sujetos entre 31 y 87 años. El aumento de la DMO fue independiente del nivel de testosterona sérica libre, del estradiol sérico y de la edad.<sup>23</sup> En la actualidad se usa la dosis semanal de 70 mg, que ha evidenciado igual resultado sobre la resorción ósea y mejor tolerancia digestiva.<sup>27,28</sup>

*Risedronato*. Ha sido evaluado en múltiples trabajos, para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y la respuesta en personas mayores de 60 años; en los cuales se ha demostrado una disminución del riesgo de fractura vertebral y de cadera en 50 %.<sup>23,29-31</sup> El Hip Intervention Program realizó un estudio a 9 331 mujeres osteoporóticas, divididas en dos grupos (70-79 años y mayores de 80 años). Ellos observaron una reducción del riesgo de fractura de cadera en el 40 % para el primer grupo, no existió reducción de la fractura por encima de los 80 años.<sup>32</sup>

*Ibandronato*. Distintos trabajos demuestran que este medicamento aumenta la DMO administrado por vía oral ya sea en dosis diarias de 2,5 mg o en un régimen intermitente de 12 dosis de 20 mg días alternos repetidas cada tres meses. En un estudio realizado a 3 000 mujeres osteoporóticas con fracturas, se comprobó que el tratamiento efectuado con régimen diario o intermitente redujo el riesgo de nueva fractura vertebral en 60 y 50 %, según corresponde. La incidencia de fracturas no vertebrales fue baja y no se redujo de forma significativa. En el estudio de dosificación por administración intravenosa, el ibandronato i.v. (15-30 s de duración) proporcionó mayores ganancias en la DMO que el administrado por vía oral en dosis diarias.<sup>33</sup>

*Zoledronato*. Es el más potente registrado para el tratamiento de la hipercalcemia maligna. Su administración es i.v. en dosis de 0,25; 0,50 o 1 mg cada 3 meses; o 4 mg en dos dosis a 6 meses una de la otra. Cualquier modalidad induce una importante reducción de la resorción ósea, con un 50 % de reducción del CTX\*\*\*\* (telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I) sérico o del NTX\*\*\*\*\* (telopéptidos N-terminal) urinario en un año.<sup>33</sup>

## **Bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis. Perspectivas**

En la actualidad son las drogas principales en el tratamiento de la osteoporosis. Todos los trabajos destinados a evaluar su eficacia los colocan en la primera línea de elección. El balance de acción de los BF puede variar a causa de la diferente afinidad por la hidroxiapatita del hueso.<sup>23</sup> Existe evidencia creciente de que los pacientes con osteoporosis tienen un turnover aumentado y eso se traduce en un aumento de los marcadores de resorción ósea, por lo que se tiende a llevar esos valores a los de las personas jóvenes que no pierden masa ósea. Sin embargo, algunos criterios revelan que la acumulación de estos medicamentos en el hueso por un período prolongado podría llevar a una excesiva reducción de la resorción ósea, lo que podría conducir a un hueso congelado ("frozen bone"). Esta posición está sustentada por datos provenientes de experiencias en animales en los que se observó microfracturas con la administración de altas dosis.

Estudios controlados vs. placebo con alendronato y risedronato muestran que:

- La mayor ganancia de masa ósea se observa durante el primer año, luego hay un pequeño pero significativo aumento en columna lumbar en los años siguientes hasta el séptimo año de tratamiento;<sup>23</sup>
- El patrón de crecimiento en DMO es similar, aunque de menor magnitud, en el fémur proximal, con mucho mayor aumento en el trocánter (hueso cancelar) que en el cuello (hueso cortical);<sup>23</sup>
- En la cadera, el aumento de DMO llega al máximo a los 3 años;<sup>23</sup>
- La DMO de cuerpo total aumenta de modo significativo solo durante los dos primeros años con alendronato.<sup>23</sup>

Cuando se suspende el tratamiento:

- La magnitud de la disminución del recambio óseo y la existencia o no de una pérdida ósea significativa, dependen de la edad del paciente y de la dosis acumulativa total de bifosfonato.<sup>23</sup>
- En la mujer posmenopáusica precoz tratada con alendronato durante 1-3 años, los marcadores de resorción ósea disminuyen de forma significativa en 6 meses, y la pérdida ósea recomienza en 1-2 años.<sup>23</sup>
- En mujeres osteoporóticas mayores, tratadas con alendronato durante 5 años, no hubo descenso significativo de la DMO en la columna ni cadera por 2 años después de suspender el tratamiento. Los marcadores de formación y resorción se mantienen normales también por 2 años. Incluso 5 años después de suspendido, el turnover permanece bajo y la DMO no desciende significativamente.<sup>23</sup>

## **BIFOSFONATOS: ACTUALIZACIÓN SOBRE SU SEGURIDAD**

En el 2003 se publicó la primera serie de casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM) relacionados con la utilización de BF, más adelante se publicaron otros estudios similares. En estas publicaciones, el 95 % de los casos se manifestaron en pacientes con neoplasias que recibían tratamiento con ácido zoledrónico y ácido pamidrónico por vía i.v. a dosis elevadas, estimándose una incidencia acumulativa



de ONM en pacientes oncológicos de 0,8-1,2 %. También se han descrito algunos casos en pacientes osteoporosis y enfermedad de Paget tratados con BF orales, la frecuencia de aparición parece menor; así, la *American Society for Bone and Mineral Research* ha estimado el riesgo de ONM en pacientes con osteoporosis tratados con BF de entre 1/10 000 y 1/100 000 pacientes/tratamiento y año. Estudios posteriores pusieron de manifiesto que la frecuencia de ONM tiene un ligero aumento en pacientes con antecedentes de extracción dental.<sup>34</sup>

En la actualidad se recomienda que la instauración de un BF para tratar la osteoporosis se realice de acuerdo con el riesgo de fracturas en cada paciente y la necesidad de prevenirlas; y, si la necesidad es definitiva, se deberán establecer y mantener las medidas preventivas dentales correspondientes. En pacientes oncológicos que van a recibir tratamiento con BF se debe advertir al paciente para que acuda al dentista, y eliminar los posibles focos infecciosos; a ser posible, estos tratamientos deberán finalizar 4 o 5 semanas antes de iniciar su administración.<sup>35</sup>

Dado que los BF disminuyen la resorción ósea, en algunos pacientes el tratamiento prolongado podría originar una alteración de la mineralización y dar lugar a un hueso frágil y quebradizo, a pesar del aumento de la densidad mineral ósea. Se desconoce si este riesgo lo comparten los diferentes BF, ya que la mayoría de los casos parecen asociados al ácido alendrónico, que es el agente más utilizado en la práctica clínica; no obstante, se debería considerar esta posibilidad en cualquier paciente en tratamiento crónico.<sup>36</sup>

Existen formulaciones diversas de BF con liberación prolongada. Algunas de ellas son suspensiones acuosas sólidas que contienen una sal de un BF y una sal de oxoácido con fósforo pentavalente. Las diferentes formas farmacéuticas existentes pueden ser usadas para tratar una variedad de enfermedades de los huesos, incluso la osteoporosis y de manera directa e indirecta actividad anticancerígena.<sup>37,38</sup>

Algunas preparaciones farmacéuticas de administración parenteral subcutánea, contienen ácidos bisfosfónicos o sus sales como la sustancia activa. Por medio de la preparación, es posible administrar de forma local, concentraciones elevadas de BF sin la aparición de incompatibilidades.<sup>39</sup>

Como conclusiones se resalta que los BF inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos, por lo que se han empleado en el tratamiento de la osteoporosis. Es de importancia destacar que a causa del aumento de su utilización por los beneficios que traen para algunas dolencias relacionadas con los huesos, es necesario tener presente los efectos adversos asociados a su uso.

---

\* Regulador endógeno del metabolismo óseo.

\*\* El hueso es tejido vivo que está en estado constante de regeneración, ya que el hueso viejo se elimina (resorción ósea) y se reemplaza con nuevo (formación ósea).

\*\*\* Índice de creatinina.

\*\*\*\* Los C-telopéptidos son fragmentos de colágeno que se liberan durante el remodelado y recambio óseo. Obtenido de la molécula de colágeno por los osteoclastos durante la reabsorción ósea, de modo que el nivel en sangre es proporcional al grado de actividad reabsortiva osteoclástica.<sup>3</sup>

\*\*\*\*\* El N-teleopéptido es un fragmento peptídico de la región N-terminal del colágeno tipo I óseo que contiene los enlaces piridinólicos. El que estos enlaces se formen solo en el colágeno maduro convierte al Ntx en un buen candidato a marcador de reabsorción ósea.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saussez S, Javadian R, Hupin C, Magremanne M, Chantrain G, Loeb I, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors: A Belgian case series. *The Laryngoscope* [Internet] 2009 Jan [cited 2012 Feb 13]; 119(2): [7p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.20076>
2. Cardona Tortajada F. Osteonecrosis de los maxilares. Un efecto secundario o una complicación de los bisfosfonatos. *Bol Inf Farmacoter Navar.* 2009;17(5): 76-84.
3. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother.* 2005;39(4):668-77.
4. Bifosfonatos/implantes dentales. Clínicas Propdental SL, 2011. Disponible en: <http://www.propdental.com/implantes/bifosfonatos.php>
5. Molinero ÁV, Lou S, Medina E, Muñoz S, Ibáñez JA. Tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos: aproximaciones a nuestra realidad asistencial. *Atención Primaria (España)*, [Internet] 2010 Jun [citado 13 Feb 2012]; 43(2): [4 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2010.04.008>
6. Morton AR, Lipton A. Hypercalcemia. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. *Clinical Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 719-35.
7. Sarantopoulos CD. Advances in the therapy of cancer pain: from novel experimental models to evidence-based treatments. *SIGNA VITAE (Croacia)* [Internet]. 2007 [cited 2012 Feb 13]; 29(Suppl 1): [19 p.]. Available from: <http://www.signavitae.com/articles/review-articles/32-advances-in-the-therapy-of-cancer-pain-from-novel-experimental-models-to-evidence-based-treatments>
8. Ruiz A, Hernández MA, Macías D. Principios generales del cáncer. Urgencias en oncología. 5. Metástasis óseas. *Biocancer Res J* [Internet]. 2004 Ene. Disponible en: <http://www.biocancer.com/journal/899/5-metastasis-oseas>
9. American College of Rheumatology. Osteoporosis. 2011. [citado 2012 abril 11]. Disponible en: [http://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases\\_and\\_conditions/osteoporosis-esp.asp](http://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases_and_conditions/osteoporosis-esp.asp)
10. Cooper C. Hormone replacement therapy- 13 th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis, International Osteoporosis Foundation, Lyon, February, 2004. p. 95-104.
11. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone Replacement Therapy and prevention of non-vertebral fractures: A meta-analysis of randomized trial. *JAMA.* 2001;285:2891-7.

12. Delmas PD. Clinical use of SERMS and other estrogens analogs. 13 th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis, International Osteoporosis Foundation, Lyon, February, 2004. p. 105-17.
13. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA*. 2002;287(7):847-57.
14. Burckhardt P. Calcitonin and Flavonoids. 13 th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis, International Osteoporosis Foundation, Lyon February 2004: 118-26.
15. Fleisch H. Biphosphonates: preclinical aspects. 13 th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis, International Osteoporosis Foundation, Lyon, February, 2004. p. 127-32.
16. Reska AA, Rodan GA. Biphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep*. 2003;5:65-74.
17. Hewitt C, Farah CS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med*. 2007;36(6):319-28.
18. Cardona Tortajada F, Sainz Gómez E, Figueredo Garmendia J. Osteonecrosis de los maxilares. Un efecto secundario o una complicación de los bisfosfonatos. *Bol Inf Farmacoter Navar*. 2009;17(5):76-84.
19. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother*. 2005;39(4):668-77.
20. Petcu BE, Schung SA, Smith H. Clinical evaluation of onset of analgesia using intravenous pamidronate in metastatic bone pain. *J Pain Symptom Management*. 2002 Sept;24(3):281-4.
21. Colvin L, Fallon M. Challenges in cancer management-bone pain. *Eur J Cancer*. 2008 May;44(8):1083-90.
22. Bisfosfonatos: una relación beneficio-riesgo dudosa. *Butll GROC*. 2009;22(3): 9-12.
23. Delmas PD. Clinical use of bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. 13 th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis, International Osteoporosis Foundation, Lyon, February, 2004. p. 133-50.
24. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N. A meta analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2001;12(2):140-51.
25. Mc Closkey E, Selby P, De Takats D, Bernard J, Davies M, Robinson J, et al. Effects of clodronate on vertebral fracture risk in osteoporosis: a 1-year interim analysis. *Bone*. 2001;28(3):310-5.

26. Reginster JY, Christiansen C, Roux C, Fechtenbaum J, Rouillon A, Tou KP. Intermittent cyclic tiludronate in the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2001;12(3):169-77.
27. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, et al. Two years results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2002;17(11):1988-96.
28. Hernández CJ, Beaupre GS, Marcus R, Carter DR. Long-term predictions of the therapeutic equivalence of daily and less than daily alendronate dosing. *J Bone Miner Res.* 2002;17(9):1662-6.
29. Brown JP, Kendler DL, McClung M, Emkey R, Adachi J, Bolognese M. The efficacy and tolerability of risendronate, once a week, for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2002;71(2):103-11.
30. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1051-6.
31. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83-91.
32. Mc Clung MR, Guesens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study group. *N Engl J Med.* 2001;344(5):333-40.
33. Reid IR, Brown JP, Buckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2002;346(9):653-61.
34. Seeman E, editor. Summaries and Critical Analyses of the Current Literature. *Progress in Osteoporosis.* 2010;11(1):100-31.
35. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* [Internet] 2011 April [cited 2012 Mar 10];377(9773):[11 p.] Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62349-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62349-5)
36. Utilización de medicamentos. Bifosfonatos: actualización sobre su seguridad. *Boletín Terapéutico Andaluz.* 2010,26(2). Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/09 /bifosfonatos-seguridad.pdf>
37. Yongfeng J, Ziping M, Fei D, Xie K, Fei J, inventors; Diamond Bar, CA (US). Long term sustained release pharmaceutical composition containing aqueous suspension of bisphosphonate. Patent Application Publication Pub. No.: US 2008/0153784 A1, United States.

38. Gnant M, Clézardin P. Direct and indirect anticancer activity of biphosphonates: a brief review of published literature. *Cancer Treat Rev.* 2012 Aug; 38(5): 407-15.

39. Bader R, Bastian P, Goepferich A, Roedel W, Winter G, inventors. World Intellectual Property Organization (WIPO, WO), International Bureau, Geneva. Gel-like pharmaceutical composition for subcutaneous administration comprising bisphosphonic acids or their salts. International application published under the patent cooperation treaty. International Publication Number: WO 01/85217 A1. 2001 Nov 15.

Recibido: 5 de abril de 2012.

Aprobado: 2 de junio de 2012.

*María Isabel Reyes Tur.* Empresa Productora de Insulina y Carpules. Laboratorios LIORAD. Ave. 27 A No. 26402 e/ 264 y 268, San Agustín, La Habana, Cuba.