

# Bifosfonatos



PERÚ

**Autor:** Dr. Victor Castro Olidén. Algólogo-Oncólogo del Hospital Almenara. Lima, Perú

**E**l dolor óseo severo es una complicación frecuente de las metástasis óseas. Al respecto, Galasko (1972) indica que 65% de los pacientes con metástasis óseas por cáncer de seno experimenta dolor. Esta clase de algia se debe probablemente a reabsorción ósea por osteoclastos inducida por el tumor, que también puede producir osteoporosis, hipercalcemia, microfracturas o fracturas patológicas (Ascari, Attardo-Parrinello y Merlini, 1989).

Los bifosfonatos, como etidronato, pamidronato y clodronato, son análogos de los pirofosfatos endógenos, los cuales inhiben la reabsorción ósea *in vivo* (Fleish, Russell y Francis, 1969). El etidronato, el clodronato y el pamidronato están disponibles para el manejo de la hipercalcemia por neoplasias. Por su parte, reportes anecdóticos y ensayo clínicos han demostrado que existe una mejoría en el dolor óseo y una disminución en el uso de analgésicos después de la iniciación de un bifosfonato (Delas, Charhon y Chapuy, 1982; Elomaa, Blomqvist, Grohnm et al. 1983). Algunos investigadores han descrito hallazgos similares (Ascari, Attardo-Parrinello y Merlini, 1987; Van Holten-Verzantvoort, Zwinderman, Aaronson, et al. 1991), mientras que Smith (1989) no reportó ninguna diferencia 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.

El avance de la medicina paliativa durante los últimos años ha permitido evaluar a pacientes con enfermedad avanzada y, al mismo tiempo, ha enfrentado problemas que conducen al desarrollo e incorporación de nuevas armas terapéuticas. A continuación presentamos una visión sobre cuál es el tiempo necesario para utilizar un bifosfonato. ➔

## Referencias Bibliográficas

1. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80(suppl):1588-1594.
2. Mundy G. Myeloma bone disease. *Eur J Cancer* 1998;34:246-251.
3. Hortobagyi GN. Bone metastases in breast cancer patients. *Semin Oncol* 1991;18(suppl 5):11-15.
4. Van Poznak, Catherine. The use of bisphosphonate in patients with breast cancer. *Cancer Control J Clin Oncol* 2002; 9 (6), 480-9.
5. Mundy GR. Metastatic bone disease: Bone remodeling and its disorders. 2nd ed. London: Martin Dunitz Ltd 1999:123-146.
6. Green JR, Müller Klæggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994;9:745-751.
7. Djulbegovic B, Wheatel K, Ross J et al. Bisphosphonates in multiple myeloma (cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3): CD 003188.
8. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American society of clinical oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:3719-36.
9. Berenson JR, Lichtenstein A, Potter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998;16:593-602.
10. Lipton A, Theault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long-term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082-1090.
11. Hortobagyi GN, Theault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 1998;16:2038-2044.
12. Vinholes J, Guo CY, Purohit OP, et al. Metabolic effects of pamidronate in patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer* 1996;73:1089-1095.
13. Hortobagyi GN, Theault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 1998;16:2038-2044.
14. Vinholes J, Guo CY, Purohit OP, et al. Metabolic effects of pamidronate in patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer* 1996;73:1089-1095.
15. Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998;339:398-400.
16. Mosby's Drug Consult, Pamidronate. Disodium Clodronate. © 2003 Mosby, Inc.
17. Mosby's Drug Consult, Zoledronic Acid. © 2003 Mosby, Inc.

El manejo de las complicaciones óseas por cáncer puede incluir analgésicos, cirugía, radioterapia o bifosfonatos. El objetivo es disminuir el dolor y la morbilidad para mejorar tanto la calidad de vida como la movilidad, por lo que todos ellos son tratamientos paliativos. Mediante la radioterapia se logra un rápido control del dolor sólo sobre lesiones locales; con ayuda de la cirugía ortopédica se estabilizan las lesiones óseas y se reduce la posibilidad de fractura y dolor, en tanto que la acción citorreductora de la quimioterapia u hormonoterapia disminuye la probabilidad de que surjan eventos óseos.

Únicamente con el uso de bifosfonatos se mejora la calida de vida y el índice de supervivencia,<sup>9-10</sup> y decrece la incidencia de complicaciones óseas<sup>11-14</sup> y el tamaño tumoral.<sup>15</sup> De ahí que sea éste el tratamiento estándar de hipercalcemia por malignidad. Una de las dificultades a resolver en este caso es el desarrollo de metástasis ósea, que se suele presentar en 80% de los pacientes con cáncer de mama y próstata, complicándose con dolor óseo, fracturas, patologías e hipercalcemia (20 – 40%).<sup>1</sup>

Dentro del grupo de enfermedades oncológicas donde se utilizan los bifosfonatos la posibilidad de eventos óseos está entre 95 y 100%; el porcentaje en cáncer de mama fluctúa entre 65 y 95% y en el cáncer de próstata entre 65 y 95%.<sup>1</sup> Los sitios más comunes de compromiso óseo neoplásico son las costillas, pelvis ósea, cráneo y miembros superiores, donde a veces se producen lesiones osteoblásticas o mixtas. En relación con mieloma múltiple EC III, se sabe que 90% de los pacientes presenta compromiso óseo en algún momento de su enfermedad, que 80 por ciento cursa con dolor óseo y que 30% sufre hipercalcemia por malignidad (HCM).<sup>2</sup> En cáncer de mama y próstata, 60% del grupo de pacientes con enfermedad ósea experimenta fracturas patológicas,<sup>3</sup> mientras que la enfermedad ósea se desarrolla en 70% de las personas con compromiso óseo.

Las lesiones óseas son de tres tipos: osteolíticas, osteoblásticas y mixtas. Las primeras se presentan principalmente en mieloma múltiple y producen gran destrucción ósea con activación de los osteoclastos e inhibición de los osteoblastos; en cuanto a las lesiones osteoblásticas y mixtas, éstas se manifiestan en cáncer de próstata y de mama y generan -a través de un mecanismo desconocido- osteoesclerosis. De las personas que padecen cáncer de próstata y cáncer de mama con enfermedad metastásica ósea 60% reporta eventos óseos<sup>3</sup> y 70% en algún momento de la enfermedad sufre compromiso óseo, preferentemente a nivel de columna vertebral, pelvis y parrilla costal.<sup>5</sup>

Los bifosfonatos tienen como estructura base el anillo pirofosfato. Las moléculas que se unen a su anillo central de carbono determinan la potencia de su acción. Estas sustancias se clasifican en dos grupos: a) Los que contienen nitrógeno en sus moléculas (alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato y ácido zoledrónico) y que inhiben la vía del ácido mevalónico y la apoptosis de los osteoclastos, conduciendo así a la inhibición de la proteína de prenilación y, por lo tanto, actúan sobre las señales de transducción.<sup>4</sup> b) Los bifosfonatos sin nitrógeno en su estructura molecular, que inhiben la resorción ósea mediante la formación de análogos de la adenosina trifosfato.<sup>4</sup>

El ácido zoledrónico (bifosfonato de tercera generación) contiene dos átomos de nitrógeno en el anillo imidazol y es el más potente de los bifosfonatos.<sup>6</sup> Cuando se emplean bifosfonatos en el tratamiento del mieloma múltiple se reduce el riesgo de fractura en 10% y el de dolor óseo en 9%.<sup>7</sup> La American Society of Clinical Oncology recomienda el uso de zoledronato o alendronato desde el diagnóstico del paciente aun sin evidencia de lesiones líticas (no especifica un tiempo definido de administración).<sup>8</sup>

La duración de la administración de los bifosfonatos no está clara todavía.<sup>16-18</sup> Ciertos estudios demuestran que a partir de los 12 a los 24 meses disminuyen los eventos óseos y el manejo de hipercalcemia de malignidad. Un ensayo en el que se siguió a 22 pacientes (durante 24 meses) que recibieron pamidronato o zoledronato reportó beneficio, pues redujo el riesgo de eventos óseos y de fracturas.<sup>19</sup> Otro experimento, con pacientes portadores de mieloma múltiple que recibieron pamidronato *versus* placebo por 21 meses, no señaló cambios en la supervivencia, pero sí en la disminución de los eventos óseos en el grupo que recibió pamidronato ( $p = 0.0015$ ), morbilidad esquelética ( $1.3$  vs  $2.2$ ) y en las fracturas patológicas ( $16$  vs  $27$ ,  $p = 0.005$ ). Durante este tiempo de administración no hubo eventos adversos.

Queda en manos de cada uno de los médicos tratantes decidir respecto a su paciente con enfermedad ósea el tiempo en que serán administrados los bifosfonatos, siguiendo los controles estipulados.

Los bifosfonatos son compuestos capaces de inhibir la resorción ósea mediada por la activación de los osteoclastos, por lo que pueden ayudar en el manejo de los pacientes con enfermedad de Paget sintomática. Esta alteración se origina por un incremento anormal de la resorción ósea, a la que sigue un proceso de actividad osteoblástica que conduce a la formación excesiva de matriz ósea frágil y desorganizada, propensa a la deformidad y las fracturas (*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81:961-967, 1996).

El alendronato de sodio es un aminobifosfonado desarrollado hace relativamente poco tiempo que en estudios preliminares ha demostrado tener una potencia superior a la de otros bifosfonatos, lo que se suma a su significativo efecto inhibitorio de la actividad osteoclástica. Dicha propiedad permite inferir que el compuesto puede ser de gran utilidad

terapéutica en el manejo de la enfermedad de Paget. Hace algunos meses en Estados Unidos se realizó un estudio en el que participaron investigadores de numerosas instituciones de salud bajo la dirección del doctor Ethel Siris, miembro del Centro Médico Presbiteriano de la Universidad Columbia, en Nueva York. El objetivo del ensayo fue evaluar comparativamente la eficacia, tolerancia y efectos colaterales de dos bifosfonatos (alendronato y etidronato) en 89 pacientes con enfermedad de Paget sintomática.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el alendronato demostró un perfil satisfactorio de bioseguridad y una eficacia significativamente superior al que se obtuvo con el etidronato, pues los pacientes tratados con el primero experimentaron una mayor reducción en los niveles de fosfatasa alcalina y en la excreción urinaria de deoxipiridinolina, dos marcadores bioquímicos del recambio óseo. Más aún, 63.4% de los sujetos tratados con alendronato presentó una completa normalización de sus niveles séricos de fosfatasa alcalina, en comparación con apenas 17% entre quienes recibieron etidronato. Los estudios de histomorfometría revelaron una reducción en el recambio óseo en los pacientes a quienes se administró alendronato, sin que existieran alteraciones de la mineralización. Desde el punto de vista clínico, la mejoría del dolor fue similar en ambos grupos de tratamiento.

El doctor Siris y sus colaboradores concluyeron que en los pacientes con enfermedad de Paget el alendronato es una alternativa segura y efectiva, con sustanciales ventajas terapéuticas.

Recientemente se ha publicado en la revista *Palliative Medicine* una guía terapéutica del Comité Científico de la Sociedad de Cuidados Paliativos del Reino Unido. En ella se recomienda la utilización de bifosfonatos para el tratamiento del dolor óseo metastásico de tipo primario cuando el dolor es refractario a la ➤

medicación analgésica convencional y cuando los tratamientos oncológicos u ortopédicos se retrasan o no son convenientes. Asimismo, la Sociedad Americana de Oncología acaba de editar su guía sobre el uso de los bifosfonatos en cáncer de mama, y aunque indica que éstos no deberían desplazar a otras alternativas como la escalera analgésica o la radioterapia, les reconoce un modesto beneficio en el control del dolor, sobre todo asociados a hormonoterapia o quimioterapia sistémica.

En el Reino Unido se ha incorporado el mayor y más reciente avance terapéutico en el tratamiento de las metástasis óseas a la práctica clínica habitual de los médicos paliativistas, a pesar de que algunos aspectos aún deben de ser evaluados de una forma más definitiva. Es de suponer que para quienes trabajan en ese país será una satisfacción comprobar el alto grado de consenso alcanzado en la aplicación de un nuevo recurso para el control de síntomas. A falta de un estudio similar en nuestro entorno, a cada uno nos corresponde valorar si ya hemos añadido a nuestra práctica clínica y en los términos correctos, el avance científico que supone el empleo de bifosfonatos en pacientes con dolor óseo metastásico.

### Resumen de Usos Clínicos de los Bifosfonatos

• **Hipercalcemia Maligna.** Es la complicación más habitual de las metástasis óseas y genera síntomas gastrointestinales y neurológicos. Resulta de la osteolisis local producida por las metástasis óseas, de la osteolisis generalizada derivada de factores humorales procedentes del tumor y de las alteraciones en el manejo renal del calcio.<sup>13</sup> En estos casos el tratamiento de elección se basa en bifosfonatos intravenosos además de rehidratación. De 70 a 90% de los pacientes llega a la normocalcemia.

• **Dolor Óseo.** Aun cuando la radioterapia sigue siendo el tratamiento de elección en la metástasis ósea localizada y sintomática, por desgracia son muchos los casos en los que la metástasis no es única sino múltiple, o bien se ha producido una recidiva del dolor tras un tratamiento radioterápico inicial. En esta situación se indican radiofármacos o bifosfonatos, que son, sin duda alguna, una alternativa eficaz.

La mayor experiencia en esta indicación terapéutica se tiene en las metástasis osteolíticas del cáncer de mama, en las que diferentes estudios han demostrado una mejoría de la clínica dolorosa con el uso de los bifosfonatos. No obstante, estos fármacos también son efectivos en los pacientes con metástasis osteoblásticas. De hecho, el dolor óseo parece estar directamente relacionado con la reabsorción ósea que también se da en este tipo de metástasis, las cuales han observado reducción del dolor cuando bajan los parámetros bioquímicos indicativos de reabsorción ósea. En las metástasis de cáncer de próstata se ha demostrado tanto un aumento de los parámetros bioquímicos de reabsorción ósea como una disminución de los mismos tras el tratamiento con bifosfonatos. Estos fármacos tenderían a reintegrar los índices de reabsorción ósea a la normalidad; cuando los pacientes afectados por metástasis óseas presentan índices elevados de reabsorción ósea, esta **normalización** de la reabsorción es más difícil de conseguir y los pacientes tienen peor respuesta al tratamiento.

Lo cierto es que si bien parece haber un gran consenso en la utilidad clínica de los bifosfonatos para el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas del cáncer de mama y del mieloma múltiple, no existe la misma aquiescencia en su aplicación para las metástasis osteoblásticas del cáncer de próstata. **DOLOR**