

Alendronato a dosis bajas en el tratamiento de la enfermedad de paget ósea

A half-dose of alendronate in the treatment of paget's disease of bone

M.F. MINGUEZ*, F. ARGUELLES*, G. RUIZ**, A. SILVESTRE*, R. CEBRIAN***, F. GOMAR SANCHO*.

*SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. **SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA.

***DEPARTAMENTO DE BIOFÍSICA. FACULTAD DE MEDICINA DE VALENCIA

Resumen. Objetivo: Reducir la dispepsia, náusea o úlcera esofágica como reacciones adversas del alendronato como antipagético específico administrando la mitad de la dosis. Método: 15 pacientes con enfermedad de Paget ósea (6 con enfermedad monostótica y 9 con enfermedad poliestótica) recibieron 20 mg diarios de alendronato durante 6 meses. La eficacia se determinó por la medición de los índices bioquímicos de metabolismo óseo. Resultados: La excreción urinaria de hidroxiprolina disminuyó un 66±5% y la fosfatasa alcalina sérica disminuyó un 51±5%. Este descenso fue suficiente para normalizar los índices bioquímicos de metabolismo óseo en todos los casos con enfermedad monostótica. Ningún paciente presentó complicaciones gástricas o esofágicas. Conclusiones: La mitad de la dosis habitual de alendronato evita los efectos adversos y puede ser útil en el tratamiento de esta enfermedad, especialmente en los casos monostóticos.

Summary. Purpose: To reduce the upper gastrointestinal discomfort, nausea or oesophageal ulceration as side effects using a half-dose of alendronate as antipagetic treatment. Methods: 15 patients with Paget's disease of bone (6 with monostotic disease and 9 with polyostotic disease) received 20 mg alendronate daily for 6 months. The efficacy was determined from measurements of biochemical indices of bone turnover. Results: The mean hydroxiprolin excretion decreased by 66±5% and serum alkaline phosphatase by 51±5%. This decrease was sufficient to normalize the biochemical indices of bone turnover in all patients with monostotic disease. No patients showed gastric and oesophageal disturbances. Conclusions: The half-dose alendronate therapy avoid side effects and may be useful for the treatment of Paget's disease, especially in monostotic cases.

Introducción. La enfermedad de Paget ósea fue descrita por primera vez en la literatura por Sir James Paget en 1877, como una enfermedad ósea deformante, de evolución lenta y a menudo benigna, a la que denominó "osteitis deformans". Se trata de una enfermedad focal, mono o poliestótica, que comienza por una resorción osteoclástica muy activa, a la que se superpone una formación osteoblástica de

igual intensidad aunque desorganizada. Como resultado de este proceso se produce un tejido óseo de estructura anómala y propiedades mecánicas alteradas responsable de las manifestaciones clínicas de esta patología.

Desde el punto de vista epidemiológico, la enfermedad de Paget es, en algunos países, el trastorno óseo más frecuente tras la osteoporosis (), presentando una distri-

Correspondencia:
Dra. M. F. Mínguez
Servicio Cirugía Ortopédica y
Traumatología
Hospital Clínico Universitario
de Valencia
Avda. Blasco Ibáñez, 17
46010-VALENCIA

bución geográfica irregular, con tendencia a la agregación familiar. Afecta característicamente a individuos adultos, con una distribución por sexos variable según las series ().

Pese a que la etiopatogenia de la enfermedad de Paget sigue siendo desconocida, del conjunto de datos epidemiológicos y de los avances realizados en el campo de la investigación genética, se ha elaborado un modelo etiopatogénico que incluye la acción sinérgica de factores genéticos y ambientales.

En la evaluación inicial del paciente, la escintigrafía, con el posterior estudio radiográfico de las regiones con captación patológica, constituye la técnica de elección. Los parámetros bioquímicos, marcadores de remodelamiento óseo, han mostrado utilidad tanto en la valoración inicial, como en la respuesta al tratamiento.

Los primeros tratamientos efectivos comenzaron a estar disponibles para su uso rutinario a mediados de la década de los 70. Entre los diversos grupos de fármacos empleados destacan las calcitoninas y los bifosfonatos. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados, no ha sido posible llegar a un consenso a cerca del tratamiento idóneo de la enfermedad de Paget, ya que la utilización de los citados fármacos presenta inconvenientes asociados (,). Debido a esto, la investigación de nuevos tratamientos ha mostrado un desarrollo creciente en los últimos años, surgiendo fármacos de última generación como el alendronato.

Este fármaco es un bifosfonato con un grupo amino en su estructura química. Al igual que el resto de bifosfonatos su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la resorción, pero sin producir los cambios en la estructura histológica ósea observados con otros bifosfonatos. Su utilidad en la enfermedad de Paget moderada y severa, a una dosis de 40 mg/día durante 6 meses, ha sido evaluada en diferentes estudios (,) poniendo de manifiesto su gran eficacia. Sin embargo no está exento de efectos secundarios, ya que, a las dosis citadas, han sido descritos síntomas de dispepsia, náuse-

as e incluso ulceraciones esofágicas (7). El objetivo de este estudio es valorar la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento de la enfermedad de Paget con la mitad de la dosis habitual de alendronato, administrado por vía oral durante 6 meses.

Material y método. De un total de 37 pacientes diagnosticados de enfermedad de Paget ósea, 15 se seleccionaron con el objetivo de llevar a cabo el presente estudio. Los criterios de inclusión empleados fueron:

- Presencia de sintomatología (dolor óseo primario).
- Enfermedad bioquímicamente activa, es decir, niveles de fosfatasa alcalina sérica (FA) e hidroxiprolina total en orina (HPT) por encima del 25-50% de los valores considerados normales.
- Localizaciones que supongan riesgo de complicaciones.

Se excluyeron del trabajo los casos con las siguientes patologías asociadas:

- Enfermedad gastrointestinal
- Insuficiencia renal
- Hepatopatía

La edad media de los pacientes en el momento de iniciar el tratamiento fue de 68 años, siendo 12 mujeres y 3 hombres. En cuanto a la afectación ósea, del total de casos estudiados, 9 presentaban una afectación polioestótica, (media de FA previa de 787 mU/ml) y 6 monostótica, (media de FA previa de 336 mU/ml).

Previamente al inicio del protocolo de tratamiento con alendronato, se realizó, a cada uno de los pacientes, un estudio completo, incluyendo la determinación de la fosfatasa alcalina sérica y la hidroxiprolina total en orina de 24 h. La dosis de alendronato administrada fue de 20 mg/día, vía oral, durante 6 meses. Transcurrido este tiempo se procedió a valorar, la evolución clínica, la tolerancia al fármaco y la evolución de los parámetros bioquímicos.

Para el análisis estadístico de los datos, se calculó el descenso o variación relativa de la FA y la HPT, antes y después del tratamiento con alendronato:

$[(\text{Valor previo} - \text{Valor } 6 \text{ meses}) / \text{Valor previo}] \times 100$

A Morales y colaboradores (7) definen la "remisión bioquímica" como la variación relativa del nivel de FAS mayor del 40%, siendo la "falta de respuesta" la presencia de porcentajes de reducción inferiores al 20%. Se ha valorado la evolución de los niveles de FA según el citado criterio, el cual ha sido también aplicado a la evolución de los niveles de HPT. Así mismo, se analizó el porcentaje de pacientes que alcanzaron la normalización de sus parámetros bioquímicos.

Adicionalmente se calculó la media y los intervalos de confianza de las variaciones relativas de los parámetros bioquímicos, y la comparación de las medias entre grupos se realizó mediante la t de Student.

Resultados. El dolor óseo fue el principal motivo por el que se indicó el tratamiento con alendronato, encontrándose presente en 11 de los 15 casos (73%). En los cuatro pacientes restantes, el criterio para iniciar el tratamiento fue fundamentalmente bioquímico. En nuestro estudio, 10 de los 11 pacientes sintomáticos al inicio del protocolo terapéutico, refirieron mejoría clínica a los 6 meses del tratamiento con alendronato a una dosis de 20 mg/día.

En ningún paciente fue necesaria la supresión del fármaco por problemas gastrointestinales.

Desde el punto de vista bioquímico, todos los pacientes fueron sensibles al tratamiento y no se observó ningún caso de "falta de respuesta" al mismo. Teniendo en cuenta los niveles de FA, todos los pacientes alcanzaron la "remisión" excepto tres. En el caso de la HPT este hecho se observó en 14 de los 15 pacientes. En ambos parámetros bioquímicos la falta de remisión tuvo lugar en pacientes con afectación poliostótica.

Se consiguió la normalización de los niveles de FA en el 71% (10/14) de los pacientes que iniciaron el tratamiento con valores elevados, así como la normalización de la HPT en el 73% (11/15) de los casos.

En los pacientes con afectación monostótica la normalización, tanto de la FA como de la HPT, se consiguió en todos los casos. Sin embargo, en los casos de afectación poliostótica, 4 de los 8 pacientes que presentaban cifras elevadas de FA al inicio del tratamiento, normalizaron sus cifras y 5 de los 9 pacientes con valores iniciales elevados de HPT normalizaron sus niveles al finalizar el protocolo de tratamiento.

El descenso relativo de los niveles de fosfatasa alcalina fue del $(51 \pm 5)\%$ con límites de confianza del 95% de (40%, 62%) y el de la hidroxiprolina fue del $(66 \pm 5)\%$ con límite de confianza del 95% de (55%, 77%), considerando el conjunto de todos los pacientes.

Dado que los pacientes con enfermedad de Paget monostótica normalizaron los niveles FA y HPT con 20 mg/día de alendronato, se estudió la variación relativa de dichos indicadores, específicamente en los casos con afectación poliostótica. Para estos pacientes, la reducción promedio de los niveles de FA y de HPT no fue significativamente diferente de la obtenida para los pacientes con afectación monostótica, situándose en este caso el descenso de FA en el $(51 \pm 8)\%$ con límite de confianza del 95% (32%, 70%) y de la HPT del $(68 \pm 7)\%$ con límite de confianza del 95% (51%, 84%).

Discusión. El alendronato es un bifosfonato cuya eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Paget a una dosis de 40 mg/día durante 6 meses ha sido ampliamente demostrada en diferentes trabajos experimentales. En un ensayo clínico () multicéntrico, randomizado, controlado con placebo, en enfermos con actividad moderada tratados con alendronato a una dosis de 40 mg/día durante seis meses, se observó un descenso medio de FA del 73%. Reid y colaboradores (6) utilizaron la misma pauta de tratamiento en 55 pacientes, observando una disminución de los niveles de FA del 73%, normalizándose en el 48% de los pacientes. E Siris y colaboradores (7) estudiaron 89 enfermos de Paget,

con afectación moderada o severa, los cuales recibieron terapia durante seis meses con alendronato, 40 mg/día o bien, con etidronato. En el primer grupo de pacientes observaron normalización de FA en el 63% de los sujetos y un descenso medio de la misma del 79%.

Como se puede ver en los trabajos previamente mencionados, el alendronato a una dosis de 40 mg/día durante 6 meses en los pacientes con enfermedad de Paget moderada y severa, produce un descenso en el nivel de FA del 73-79%, con una tasa de normalizaciones del 48-63% de los casos. Sin embargo, el uso de este fármaco a la dosis referida no está exento de posibles complicaciones, y en estos mismos trabajos se encontraron reacciones adversas en el 6,4% de los pacientes, que obligaron a suspender el tratamiento con alendronato.

En el presente estudio se administraron 20mg/día de alendronato, vía oral durante 6 meses, a pacientes con enfermedad clínica y bioquímicamente activa, sin antecedentes de enfermedad gastrointestinal, hepática ni renal. Se excluyeron a los enfermos con las citadas patologías, ya que podrían constituir una fuente de error en el análisis de los parámetros bioquímicos. A los seis meses de tratamiento la valoración, desde el punto de vista clínico, fue satisfactoria, ya que 10 de los 11 pacientes que presentaban sintomatología refirieron mejoría de la misma. La pauta de tratamiento utilizada en este estudio fue mejor tolerada que la habitual, ya que no fue necesaria la suspensión del fármaco por la presencia de reacciones adver-

sas en ningún caso. Desde el punto de vista bioquímico, el tratamiento con 20 mg/día de alendronate fue especialmente útil en los pacientes con enfermedad de Paget monostótica, ya que alcanzaron la "remisión" en todos los casos, tanto en los niveles de FA, como en el de la HPT. El porcentaje de normalizaciones de los niveles de FA, teniendo en cuenta el total de pacientes, fue superior al encontrado en los estudios realizados con el doble de la dosis (71% frente a 48-63%) (6,7) y difiere de un estudio realizado por Adami y colaboradores () en el que se comparan ambas pautas de tratamiento. Esta discrepancia puede ser debida a la presencia en el presente trabajo de un porcentaje considerable de pacientes con enfermedad monostótica, en los cuales se normalizaron los niveles de FA e HPT en el 100% de los casos. En cuanto al descenso medio de los parámetros bioquímicos, los resultados de nuestro estudio mostraron unas cifras ligeramente inferiores a los trabajos realizados con 40 mg/día, ya que se encontró un descenso medio de FA del (51 ±5)%, frente al 73-79% (6,7) y un descenso medio de HPT del (66 ±5)%, frente al 86% (6). Por lo tanto, según los resultados obtenidos en el presente estudio, el alendronate a una dosis de 20 mg/día, produce un descenso medio de los parámetros bioquímicos inferior al obtenido con una dosis de 40 mg/día, pero suficiente para producir la normalización de las cifras en los pacientes con enfermedad monostótica, sin producir los efectos adversos observados con el doble de la dosis. ■■■■■

Bibliografía

1. **Siger FR, Krane SM.** Paget's disease of bone. En: Avioli LV, Krane SM, editores. *Metabolic Bone Disease*. California: Academic Press; 1998. p. 545-605.
2. **Morales A, Bachiller J.** Epidemiología y etiología de la enfermedad de Paget. *Reuma* 2001; supl:15-20.
3. **Singer FR, Fredericks RS, Minkin C.** Salmon calcitonin therapy for Paget's disease of bone. The problem of acquired resistance. *Arthritis Rheum* 1980;23:1148-54.
4. **González de la Vera J, García I, Montes de Oca JV.** Opciones terapéuticas en la enfermedad de Paget. *Reuma* 2001; supl:47-55.
5. **Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz MA y cols.** Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: A randomised, placebo-controlled trial. *Ann J Med* 1996;171:341-8.
6. **Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A.** Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:961-7.
7. **Lombardi A.** Treatment of Paget's disease of bone with alendronate. *Bone* 1999; 24:59S-61S.
8. **Adami S, Mian G, Gatti P, Rossini M, Zamberlan N, Bertolo F, Lo-Cascio V.** Effects of two oral doses of alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 1994;15:415-7.