

Díaz Curiel M¹, Serrano Morales R¹, De la Piedra Gordo C², Moro Alvarez MJ¹, Andrade Poveda M¹

¹ Servicio de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz - Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas - Universidad Autónoma de Madrid

² Laboratorio de Bioquímica Clínica - Fundación Jiménez Díaz - Madrid

Efecto del ácido zoledrónico sobre los marcadores del remodelado óseo en la enfermedad de Paget

Correspondencia: Manuel Díaz Curiel - Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Servicio de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Resumen

Antecedentes: La llegada de los bisfosfonatos significó un adelanto en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget (EOP), pero se necesitan agentes más eficaces y de uso más cómodo para aumentar el cumplimiento terapéutico. El ácido zoledrónico, un bisfosfonato administrado en forma de una única perfusión intravenosa, podría satisfacer estas necesidades.

Método: Hemos administrado una perfusión de 15 minutos de duración de 5 mg de ácido zoledrónico a pacientes con EOP. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la tasa de respuesta terapéutica a los 6 y a los 12 meses, definida como una normalización de los niveles de fosfatasa alcalina (FA), de propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP), como marcadores de formación y de telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo 1 (CTx) como marcador de resorción. Hemos valorado asimismo la respuesta de la FA, CTx y P1NP a los 18 y 24 meses.

Resultados: A los 6 meses y 12 meses, todos los pacientes que recibieron ácido zoledrónico presentaron una respuesta terapéutica con normalización de las cifras de FA, P1NP y CTx. La respuesta se mantuvo a los 18 y 24 meses aunque solo 1 paciente mostró elevación de la FA a los 24 meses coincidiendo con elevación de la gamma-glutamyltranspeptidasa hepática.

Conclusiones: Una perfusión única de ácido zoledrónico produce una respuesta rápida, completa y sostenida en la EOP.

Palabras clave: *Enfermedad de Paget, Ácido zoledrónico, Marcadores óseos.*

Effect of zoledronic acid on the markers for bone remodelling in Paget's disease

Summary

Background: The arrival of the biphosphonates signified an advance in the treatment of Paget's disease of bone (PDB), but agents which are more efficacious and easier to use are needed to improve the complement of treatments. Zoledronic acid, a biphosphonate administered in the form of a single intravenous perfusion, could satisfy these requirements.

Method: We administered a perfusion of 15 minutes in duration of 5 mg of zoledronic acid to patients with PDB. The principal criterion for evaluating efficacy was the rate of therapeutic response at 6 months and 12 months, defined as a normalisation of the levels of alkaline phosphatase (AP), of amino-terminal propeptide of procollagen type 1 (P1NP), as markers for formation, and of carboxy-terminal telopeptide of collagen type 1 (CTX) as marker for resorption. We also evaluated the response of AP, CTx and P1NP at 18 months and 24 months.

Results: At 6 months and 12 months all the patients who received zoledronic acid presented a therapeutic response with normalisation of levels of AP, P1NP and CTx. The response was maintained at 18 and 24 months, although only one patient showed raised levels of AP at 24 months, coinciding with an elevation of hepatic gamma-glutamyl transpeptidase.

Conclusions: A single perfusion of zoledronic acid produces a rapid, complete and sustained response in PDB.

Key words: *Paget's disease of bone, Zoledronic acid, Bone markers.*

Introducción

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un proceso de causa desconocida que afecta aproximadamente al 3% de la población mayor de 55 años. Es la segunda causa más frecuente de enfermedad metabólica ósea después de la osteoporosis. Padenen la EOP alrededor del 2% de los estadounidenses mayores de 60 años¹ y entre el 6% y el 7% de los ancianos de Europa occidental^{1,2}.

Se caracteriza por ser una afectación localizada del remodelado óseo que se inicia con un aumento en la resorción ósea mediada por los osteoclastos, con un incremento compensatorio posterior en la formación del nuevo hueso. El resultado es un patrón mosaico desorganizado en huesos trabecular y cortical. Este cambio estructural produce un hueso aumentado de tamaño, menos compacto, más vascular y más susceptible de deformarse y fracturarse que el hueso normal.

Para evaluar la actividad de la enfermedad y supervisar la respuesta al tratamiento se utilizan los marcadores bioquímicos del recambio óseo.

Aunque se ha invocado el origen viral de la enfermedad o la existencia de alteraciones inmunológicas³, no se conoce la verdadera etiología de esta enfermedad, y no contamos con una terapéutica apropiada para su curación y tenemos que utilizar los agentes farmacológicos que suprimen la actividad de los osteoclastos pagéticos, esencialmente los antiresortivos. Por un lado, el grupo de

las calcitoninas, de salmón, humana o anguila, administradas principalmente por vía intramuscular o subcutánea y, en algún caso, por vía intranasal. Y por otro lado el grupo de los bisfosfonatos⁴.

La indicación del tratamiento y la elección de un agente terapéutico para tratar la EOP, continúa en la actualidad en debate. Mejorar los síntomas y prevenir futuras complicaciones deberían ser dos objetivos lógicos del tratamiento de la EOP. Está claramente demostrado que la supresión del proceso pagético por cualquiera de los agentes puede disminuir ciertos síntomas en la mayoría de los pacientes, tales como los dolores óseos el aumento de calor local, el dolor de cabeza, debido a la afectación del cráneo, la lumbalgia secundaria a alteraciones vertebrales pagéticas y algunos síndromes de compresión neuronal. El dolor debido a artropatía secundaria en columna lumbar, cadera, rodilla o brazo, no suele responder al tratamiento antipagético. Aunque es posible que las lesiones osteolíticas puedan recuperarse parcialmente, las deformidades de las extremidades no mejoran después del tratamiento, y la sordera es muy improbable que disminuya, aunque algunos estudios sugieren cierta lenta mejoría de la capacidad auditiva tras el tratamiento.

En los pacientes asintomáticos, la indicación para el tratamiento es menos clara. No hay pruebas de que una reducción sustancial en los índices bioquímicos de actividad de la EOP prevengan

las futuras complicaciones. Sin embargo, Meunier y cols. han observado una conversión a un patrón de hueso normal lamelar en las biopsias óseas, después de suprimir la actividad pagética⁵. Conocemos también que la enfermedad activa no tratada puede mantener un persistente grado de remodelado óseo anormal durante muchos años y desarrollar complicaciones óseas o en los tejidos cercanos. Por ello la presencia de una actividad moderada asintomática, como la FA dos o tres veces por encima del límite superior de la normalidad, es una indicación para el tratamiento.

Los bisfosfonatos, el tratamiento más usado para la EOP, a menudo normalizan los marcadores bioquímicos del recambio óseo y logran la sustitución del hueso fibroso caótico por hueso laminar normal⁶ y pueden también reducir el dolor óseo⁷. Los bisfosfonatos orales que se utilizan en la actualidad deben administrarse diariamente por vía oral durante un periodo de dos a seis meses; además, los pacientes tienen que ayunar antes y después del tratamiento debido a la escasa biodisponibilidad de estos fármacos y mantenerse erguidos durante un mínimo de 30 minutos después de su administración a fin de reducir el riesgo de complicaciones gastrointestinales altas. Se usa también otro bisfosfonato intravenoso, pamidronato, que resulta poco práctico para los pacientes porque suele administrarse en varias perfusiones intravenosas lentas, de algunas horas de duración, y requieren múltiples visitas. El desarrollo de fármacos de uso más cómodo, más eficaces y de efecto más prolongado podría solucionar estos problemas.

De entre los bisfosfonatos que se han utilizado en los ensayos clínicos, el ácido zoledrónico fue muy eficaz en los modelos preclínicos^{8,9}. Se administra como perfusión única de 15 minutos de duración y sus efectos sobre la densidad mineral ósea en las mujeres postmenopáusicas son similares a los que se logran con 12 meses de tratamiento con un bisfosfonato oral¹⁰. Un estudio reciente ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la EOP¹¹. Este medicamento ofrece la posibilidad de importantes mejoras en lo que se refiere a comodidad del tratamiento y cumplimiento terapéutico, lo que, junto con su mayor eficacia, podría hacer aumentar las tasas de respuesta y la duración de los periodos de remisión.

En este estudio, hemos valorado los efectos del ácido zoledrónico sobre los índices bioquímicos de actividad de la enfermedad.

Método

Pacientes

Se estudiaron, en la Policlínica de Enfermedades Metabólicas Óseas de nuestro Hospital, a 18 pacientes (12 varones y 6 mujeres) mayores de 30 años de edad, diagnosticados de EOP mediante métodos tradicionales (gammagrafía ósea y marcadores bioquímicos de recambio óseo). La edad media de los pacientes era de 74 años (rango de 50-91 años), dos pacientes (11%) presentaban una forma monostótica y 16 pacientes (88%) correspon-

Figura 1. Cambios de los niveles séricos de Fosfatasa alcalina a los 6 y 12 meses de la infusión i.v. de 5 mgrs de ácido zoledrónico

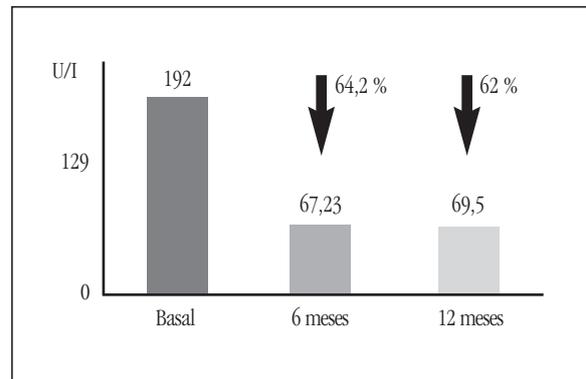


Figura 2. Cambios de los niveles séricos del Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) a los 6 y 12 meses de la infusión i.v. de 5 mgrs de ácido zoledrónico

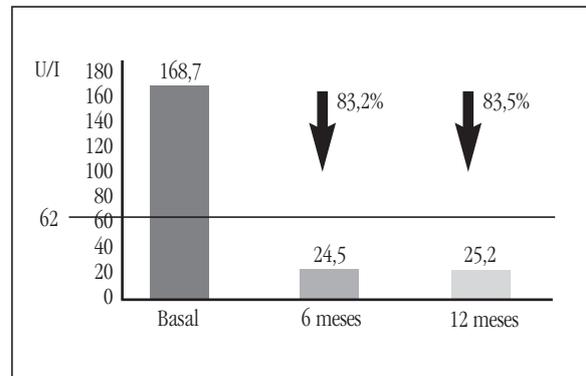
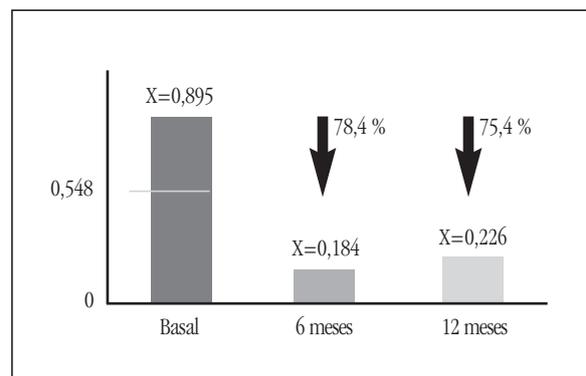


Figura 3. Cambios de los niveles séricos del Telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo 1 (CTX) a los 6 y 12 meses de la infusión i.v. de 5 mgrs de ácido zoledrónico



dían a forma poliestótica. Los criterios de exclusión eran la existencia de hiperparatiroidismo primario; datos indicativos de enfermedad hepática o renal; antecedentes de uveítis, iritis, o nefropatía o retinopatía diabéticas; y uso de tratamientos específicos para la EOP en los 180 días precedentes.

Tratamiento

Los pacientes recibieron una perfusión intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico durante un periodo de 15 minutos. De fondo se les administró por vía oral 1 g de calcio al día y entre 400 y 1.000 U de vitamina D al día.

Criterios de valoración

Se hicieron determinaciones basales, a los 6 y a los 12 meses, los niveles de creatinina y FA mediante autoanalizador, (modular Roche DDPP), péptido aminoterminal del P1NP (ELISA) como otro marcador de formación y el telopéptido CTx (ELISA) como marcador de resorción. A seis pacientes se les realizó una valoración a los 18 meses y a cuatro a los 24 meses. Todos, excepto tres pacientes, tenían al inicio cifras elevadas de FA (media: 192 UI/l, normal hasta 129 UI/l). Todos tenían elevados las cifras de P1NP (media: 168,7 ug/l, normal hasta 62 ug/l). En 16 pacientes los valores de CTx estaban elevados (media: 0,895 ng/ml, normal hasta 0,548 ng/ml).

El criterio principal de valoración de la respuesta terapéutica fue la proporción de pacientes en los que se obtuvo una normalización de los niveles de FA, de P1NP y de CTx.

Resultados

A los 6 meses y a los 12 meses, de la infusión de ácido zoledrónico, se observó la normalización de las cifras de FA, P1NP y CTx en todos los pacientes (100%).

A los 6 meses se observó una disminución de FA del 64,21%, de CTx del 78,4% y de P1NP del 83,2%. La respuesta a los 12 meses fue muy similar, manteniendo la normalidad de estos parámetros el 100% de nuestros pacientes. La reducción de la FA fue del 62%, del CTx del 75,4% y del P1NP del 83,5% (Figuras 1, 2 y 3). La respuesta a la infusión del ácido zoledrónico fue una importante reducción de los niveles séricos de los marcadores bioquímicos, aunque mayor para el P1NP y menor para CTx.

El número de pacientes estudiado a los 18 y 24 meses fue pequeño (6 y 4 pacientes) pero se observó que las cifras de FA, CTx y P1NP se mantuvieron normales en todos ellos, excepto 1 caso en el que se produjo una discreta elevación de la FA coincidiendo con aumento de la GGTP hepática. La reducción de la FA fue del 64,21% a los 18 meses y del 52,05% a los 24 meses, la del CTx fue del 81,9% a los 18 meses y del 75,2% a los 24 meses y la del P1NP fue del 75,0% a los 18 meses y del 80,7% a los 24 meses.

Todos los pacientes tuvieron una respuesta clínica aceptable sin efectos secundarios importantes, aunque algunos presentaron síntomas pseudogripales de intensidad leve, ni con otras alteraciones bioquímicas destacables excepto un paciente que desarrolló hipocalcemia tras la infusión.

Discusión

Este estudio corrobora la seguridad y la eficacia de una terapia en dosis única para la EOP, ya demostrada en un estudio anterior¹¹. Una sola perfusión

de 5 mg de ácido zoledrónico, administrada durante un periodo de 15 minutos, produjo cambios en diversos marcadores bioquímicos de actividad de la enfermedad.

El alendronato por vía oral produce una disminución de las concentraciones de FA del 73% al 79% a los 6 meses^{6,12,13} con normalización de dicho índice en el 48-63% de los pacientes. Otros ensayos con risedronato han mostrado una disminución de las concentraciones de FA del 69% al 77% a los 6 meses, con normalización de sus niveles séricos hasta en el 73% de los pacientes^{7,14}. El tiludronato reduce las concentraciones de FA en un 49-59% a los 6 meses, con normalización de los niveles en el 11-44% de los pacientes¹⁵. El ibandronato, administrado por vía intravenosa, reduce los niveles de FA en un 70% tras una o dos dosis¹⁶.

Cuando la EOP se trata con bisfosfonatos, la duración de la remisión depende en gran medida del nadir del recambio metabólico del hueso alcanzado, por lo que ante la mayor eficacia y la mayor duración del efecto con el ácido zoledrónico es probable que el intervalo entre tratamientos se prolongue mucho con este fármaco.

Este hecho podría acarrear beneficios para los pacientes tanto en lo que se refiere a la comodidad del tratamiento como sobre el riesgo de complicaciones a largo plazo, tales como la artropatía degenerativa.

En un estudio anterior, el ácido zoledrónico había mostrado una normalización de la FA del 88,6% a los 6 meses de la infusión¹¹. En nuestro caso la normalización fue del 100% con una reducción de las cifras en un 64,21%. La normalización de las cifras de P1NP y del CTx fue también del 100% con una reducción del P1NP del 83,2%, mayor que la lograda por la FA, probablemente debido a que la concentración sérica del P1NP es un índice más específico de la actividad de los osteoblastos.

La resorción ósea, evaluada mediante la concentración sérica de CTx mostró reducciones de magnitud similar, aunque algo menores, al P1NP. Reid y cols.¹¹ encontraron una reducción mayor del CTx que del P1NP en las primeras semanas tras la infusión, en consonancia con el hecho de que los osteoclastos son la principal diana de los bisfosfonatos.

En dicho estudio, durante el seguimiento posterior al ensayo (mediana: 190 días), solo uno de los 113 pacientes tratados con ácido zoledrónico presentó una pérdida de la respuesta terapéutica. En nuestra serie el 100% de los pacientes mantenían cifras normales de FA, P1NP y CTx a los 12, 18 y 24 meses, aunque 1 paciente mostró un ligero aumento de la FA a los 24 meses coincidiendo con aumento de la GGT hepática. Estos datos concuerdan con la serie de Hosking y cols.¹⁷ que han estudiado el seguimiento hasta los 2 años de los enfermos incluidos en el grupo de Reid y cols.¹¹, en los cuales se mantenía la respuesta lograda a los 6 y 12 meses.

Nuestros resultados confirman la eficacia del ácido zoledrónico en los pacientes con EOP y

añaden información a los datos disponibles al observar que se pueden conseguir remisiones prolongadas.

La magnitud y la duración del efecto del ácido zoledrónico son, probablemente, el resultado de su administración en dosis única, la gran afinidad del fármaco por los minerales del hueso y su potente inhibición de la enzima farnesildifosfatasa¹⁸⁻²⁰. La persistencia de su efecto lo hace especialmente adecuado para el tratamiento de la EOP, en la que la necesidad de repetir con frecuencia el tratamiento es un gran problema clínico.

Para alcanzar una reducción de la incidencia y la gravedad de las complicaciones a largo plazo puede ser necesaria una normalización persistente del recambio óseo a lo largo de muchos años, y esto parece en la actualidad una posibilidad realista con el empleo de ácido zoledrónico.

Los síntomas pseudogripales son frecuentes tras la administración intravenosa de aminobisfosfonatos y se han notificado en dos tercios de los pacientes tratados con pamidronato para la enfermedad de Paget.

La hipocalcemia asintomática es frecuente tras el uso de bisfosfonatos intravenosos en los pacientes con enfermedad de Paget²¹ y raramente exige una intervención terapéutica, aunque los pacientes con hipocalcemia o déficit de vitamina D preexistentes deben ser tratados antes de recibir estos fármacos. Nuestros resultados indican que la utilización de suplementos de calcio es fundamental para reducir al mínimo la aparición de hipocalcemia sintomática.

En conclusión, hemos constatado que una perfusión única de ácido zoledrónico puede lograr remisiones rápidas y prolongadas, consiguiendo una excelente respuesta bioquímica a los 6 meses y 12 meses, logrando normalizar las cifras elevadas de los marcadores del remodelado óseo, normalización que se mantiene a los 18 y 24 meses.

El efecto se mantiene hasta los dos años del tratamiento. La larga duración de la remisión podría dar lugar a un control más completo de la actividad de la enfermedad que el que era posible conseguir hasta ahora.

El P1NP es el marcador que mejor responde a la administración de este compuesto y puede servir como marcador destacado en el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de la enfermedad de Paget.

Bibliografía

- Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. *J Bone Miner Res* 2000;15:461-5.
- Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, Barker D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: is the prevalence decreasing? *J Bone Miner Res* 1999;14:192-7.
- Rapado A, Yagüe M, Díaz Curiel M, Ortiz F, Palomino P, de la Piedra C, et al. Cellular Immunodeficiency in Paget's Disease of Bone: Changes induced by treatment with elcatonin. *Calcif Tissue Int* 1991;49:436-7.
- Díaz Curiel M. Tratamiento de la enfermedad de Paget. *Rev Clin Esp* 1993;193:463-6.
- Meunier P, Coindre J, Edouard CM, Arlott ME. Bone histomorphometry in Paget's disease. *Arthritis Rheum* 1980;23:1095-103.
- 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;101:341-8.
- Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med* 1999;106:513-20.
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:235-42.
- Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Pre clinical pharmacology of CGP 42'446, a new potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994;9:745-51.
- Reid IR, Brown JP, Burckhardt 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;346:653-61.
- Reid IA, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, et al. Comparison of a single perfusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's Disease. *N Engl J Med* 2005;353:898-908.
- O'Doherty DP, Gertz BJ, Tindale W, Sciberras TT, Kanis J. Effect of five daily 1 h infusions of alendronate in Paget's disease of bone. *J. Bone Miner Res* 1992;7:81-7.
- Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:961-7.
- Roux C, Gennari C, Farrerons J, Devogelaer JP, Mulder H, Kruse HP, et al. Risedronate, a highly effective oral agent in the treatment of patients with severe Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1906-10.
- Reginster JY, Colson F, Morlock G, Combe B, Ethgen D, Geusens P. Evaluation of the efficacy and safety of oral tiludronate in Paget's disease of bone: a double-blind, multiple-dosage, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1992;35:967-74.
- Roux C, Gennari C, Farrerons J, et al. Comparative prospective double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1995;38:851-8.
- Fraser WD, Stamp TC, Creek RA, Sawyer JP, Picot C. A double-blind, multicentre, placebo-controlled study of tiludronate in Paget's disease of bone. *Postgrad Med J* 1997;73:496-502.
- Bauss F, Russell RGG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporos Int* 2004;15:423-33.
- Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, Miller P, Díaz-Curiel M, et al. Long-Term Control of Bone Turnover in Paget's Disease With Zoledronic Acid and Risedronate. *J Bone Miner Res* 2007;22:142-8.
- Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003;9:2643-58.
- Green JR, Rogers MJ. Pharmacologic profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res* 2002;55:210-24.
- Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, et al. Pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 1999;14:Suppl 2:53-65.
- Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2003;348:1503-4.