



Pamidronato en el tratamiento de metástasis óseas

Raquel Gerson,* Alberto Serrano O,* Alberto Villalobos P**

RESUMEN

Antecedentes: Mecanismos humorales y no humorales están involucrados en la génesis de las metástasis óseas. La manifestación más común es el dolor. **Objetivo:** Valorar los efectos terapéuticos y adversos relacionados con la administración de pamidronato en enfermos con metástasis óseas. **Pacientes y métodos:** Fueron incluidos sujetos con neoplasia metastásica a hueso que recibieron pamidronato al menos en una ocasión. Pacientes con uso simultáneo de otros fijadores de calcio fueron excluidos de este estudio. El pamidronato fue administrado en dosis de 90 mg por vía intravenosa en 120 minutos cada 30 días. Se evaluó: edad, sexo, neoplasia, sitios metastásicos, indicación para la terapia, número de aplicaciones, síntomas asociados. Se determinó el nivel sérico de calcio y de fosfatasa alcalina. El dolor se calificó con una escala de 0 a 10. **Resultados:** El estudio incluyó diez hombres y 24 mujeres con edad promedio 58.38 ± 15.84 años (rango 16 a 84). Recibieron 3.24 ± 1.6 aplicaciones (rango 1 a 6). Veinte (58.8%) de los pacientes eran mujeres con cáncer de mama. Mieloma múltiple cinco (14.7%), próstata cuatro (11.7%), pulmón tres (8.8%), paraganglioma y enfermedad de Paget uno (2.9%). El 28.57% de los casos tuvieron dos o más sitios metastásicos. Las indicaciones para usar pamidronato fueron: Dolor óseo en 27 (79.41%) sujetos y riesgo de fractura en siete (20.59%). Además del fármaco se aplicó radioterapia simultáneamente en 17 pacientes; en 12 de éstos por dolor severo y en cinco por metástasis cerebrales. Cinco (14.7%) enfermos refirieron dolor óseo moderado a severo; otros dos (5.88%) señalaron fatiga muscular y uno (2.94%) presentó "flu-like", náusea e insomnio. Antes de la infusión, la intensidad del dolor, fue de 8.71 ± 1.57 (rango 4 a 10) y después del primer ciclo fue de 3.77 ± 2.58 (rango 0 a 10), $p < 0.0001$. La cifra inicial promedio de calcio sérico fue de 8.96 ± 0.68 mg/dL (rango 7.8 a 10.1) y la mediana de fosfatasa alcalina fue de 121 mg/dL (rango 36 a 903). Posterior a la segunda aplicación los niveles fueron de 8.93 ± 0.36 mg/dL (rango 8.94 a 9.6) para el calcio sérico y de 121.5 mg/dL (rango 50 a 920) para la fosfatasa alcalina, $p > 0.05$. Antes del tratamiento se registró fractura transtrocantérica en tres (8.82%) pacientes. **Conclusión:** El pamidronato produce pocos efectos secundarios que no suelen ser frecuentes; no modificó significativamente las cifras séricas de calcio ni de fosfatasa alcalina y redujo la intensidad del dolor. Puede ser administrado simultáneamente con radioterapia.

Palabras clave: Bisfosfonatos, metástasis óseas.

ABSTRACT

Background: Humoral and non-humoral mechanisms are involved in osseous metastasis. The most common manifestation is pain. **Objective:** To evaluate therapeutic and side effects related to the administration of pamidronate in cancer patients with bone metastases. **Patients and methods:** Patients with malignancy, metastatic to bone that received at least one pamidronate application were included. Patients simultaneously using other calcium bounds were excluded. Pamidronate was applied at doses of 90 mg IV during 120 minutes, every 30 days. We analyzed age, gender, type of tumor, metastatic sites, indication for pamidronate therapy, number of applications, associated symptoms. Serum calcium and alkaline phosphatase were determined. Pain intensity score 0 to 10. **Results:** 10 male, 24 female, 58.38 ± 15.84 years, 16 to 84. Breast cancer in 20 patients, 58.8%, multiple myeloma, 5, 14.7%; prostate 4, 11.7%; lung 3, 8.8%; paraganglioma and Paget disease 1, 2.9%. Two or more metastatic sites 27.8%. Indications for pamidronate therapy: severe pain 27 patients, 79.4%; fracture risk 7, 20.6%. Twelve patients received radiation therapy because of severe pain. Mean pamidronate application 3.24 ± 1.6 . Moderate or severe osseous pain in 5, 14.7%; muscle weakness 2, 5.88% and flu-like, nausea and vomiting in one patient, 2.94%. Pain intensity before treatment 8.71 ± 1.57 , 4 to 10; after first cycle 3.77 ± 2.58 , 0

* Unidad de Oncología, Hospital General de México.

** Departamento de Medicina Interna, Hospital ABC.

to 10; $p < 0.0001$. Initial serum calcium 8.96 ± 0.60 , 7 to 10 mg/dL; alkaline phosphatase 121 mg/dL, 36 to 903. After second application of pamidronate serum calcium 8.93 ± 0.6 mg/dL, 8.94 to 9.6; alkaline phosphatase 121.5 mg/dL, 50 to 920, $p > 0.05$. Transtrochanteric fracture before treatment with pamidronate was observed in 3 patients. **Conclusion:** Pamidronate is associated to low grade and infrequent side effects. It did not alter significantly serum calcium nor alkaline phosphatase levels. Pamidronate reduced bone pain intensity. Pamidronate can be simultaneously administrated with radiotherapy.

Key words: Bisphosphonates, bone metastases.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de metástasis óseas, aun asintomática, se ha detectado entre 49 y 85% de los pacientes oncológicos,¹ mientras que en cáncer de mama la frecuencia estimada llega alcanzar hasta 69% durante algún momento del curso de la enfermedad.²

El involucro esquelético puede ser la primera y única manifestación de enfermedad diseminada en 20 a 46% de las pacientes con cáncer de mama; mientras que estas lesiones son detectables en el 70% durante la evolución de la neoplasia.^{3,4} La remodelación ósea es regulada por factores locales y sistémicos. Ante la presencia de metástasis óseas se rompe el equilibrio entre la formación y la reabsorción del hueso, predominando la reabsorción ósea. La participación de tres mecanismos explica el aumento de la reabsorción ósea: 1) las células tumorales inducen reabsorción en forma independiente a la actividad osteoclástica, 2) las células tumorales producen factores de crecimiento que estimulan la reabsorción ósea y 3) los factores de crecimiento que regulan a la reabsorción también estimulan el crecimiento tumoral.⁵

La presencia de metástasis óseas, en pacientes con cáncer de mama, *per se*, condiciona una reducción en la expectativa de supervivencia, promedio de 48 meses.^{3,4} Asociada a este pobre panorama de supervivencia se encuentra la disminución de la calidad de vida por dolor y riesgo de fracturas.^{2,6} Otras condiciones relacionadas con la enfermedad ósea metastásica es la hipercalcemia, estado que puede poner en peligro la vida del paciente.

El pamidronato es un bisfosfonato que inhibe la aumentada actividad osteoclástica, aparentemente sin afectar la mineralización ósea, se ha empleado para el tratamiento de las complicaciones derivadas de la actividad ósea metastásica, así como en el estado óseo asintomático. En la literatura se describe que dosis de 90 mg de pamidronato intravenoso, aplicado mensualmente, logra reducir de manera significativa la frecuencia de complicaciones de la actividad ósea metastásica, como es compre-

sión medular, hipercalcemia, fracturas; además mejora en forma considerable el dolor y secundariamente la calidad de vida de los pacientes con cáncer y metástasis óseas.^{1,6-10}

El presente estudio analiza la eficacia del pamidronato en el control del dolor óseo, así como la tolerancia al fármaco en pacientes oncológicos con enfermedad ósea metastásica.

PACIENTES Y MÉTODOS

En estudio retrospectivo, transversal, no controlado, de junio de 1998 a abril de 1999, en el Hospital ABC, se incluyeron pacientes sin distinción de edad ni sexo, con diagnóstico corroborado de neoplasia metastásica a hueso que recibieron, al menos en una ocasión, tratamiento con pamidronato.

Fueron excluidos de este estudio los sujetos con seguimiento incompleto y quienes tomaron en forma simultánea otros fijadores de calcio. El pamidronato se administró a dosis de 90 mg, en infusión intravenosa por 120 minutos, cada 30 días. Se evaluó edad, sexo, tipo de neoplasia, sitios metastásicos, indicación para la aplicación del bisfosfonato, número de aplicaciones recibidas y síntomas asociados a la administración del medicamento en estudio. Antes de iniciar y al finalizar la aplicación de la terapia con pamidronato se calificó el dolor mediante la escala numérica (0 a 10) y se determinó la concentración sérica de calcio y de fosfatasa alcalina.

Para analizar los resultados se aplicaron los métodos de la estadística descriptiva, así como medidas de tendencia central y de dispersión. La intensidad del dolor y los niveles séricos de calcio y fosfatasa alcalina, fueron comparados con las pruebas *t* de Student pareada y Kruskall-Wallis.

RESULTADOS

Fueron analizados 34 pacientes, con edad promedio 58.38 ± 15.84 años (rango 16 a 84); 10 hombres (29.4%) y 24 mujeres (70.58%). El cuadro 1 muestra los datos generales de la población estudiada; se aprecia

el predominio de las neoplasias sólidas, 82.35%. El cáncer de mama fue la entidad observada con mayor frecuencia, 20 pacientes (58.8%). Al momento de iniciar la terapia con pamidronato, todos los pacientes tenían metástasis óseas; además, cinco (17.8%) desarrollaron metástasis cerebrales y cuatro (14.28%) involucro hepático. En cinco casos (28.57%) se observaron dos o más sitios metastásicos.

Cuadro I. Datos generales.

Variable	n = 34	%
<i>Sexo</i>		
Masculino	10	29.40
Femenino	24	70.60
<i>Neoplasia</i>		
Mama	20	58.80
Mieloma múltiple	5	14.70
Próstata	4	11.70
Pulmón	3	8.80
Parangangioma	1	2.90
Paget	1	2.90
<i>Metástasis</i>		
Hueso	34	100.00
Cerebro	5	17.80
Hígado	4	14.20
Pulmón	2	7.10
Otros	2	7.10
<i>Indicación de terapia</i>		
Dolor óseo	27	79.41
Alto riesgo de fractura	7	20.59
<i>Número de aplicaciones</i>		
Radioterapia	17	50.00
Dolor	12	70.60
Metástasis a cerebro	5	29.40
<i>Síntomas asociados</i>		
	7	20.58

Cuadro II. Dolor, calcio y fosfatasa alcalina antes y después de la administración de pamidronato.

Variable	Pamidronato			
	Antes*	Después*	K-W	P
Dolor	8.71	3.77	0.040	0.001
Calcio (mg/dL)	8.96	8.90	0.954	0.877
Fosfatasa alcalina (mg/dL)	211.00	232.00	0.982	0.738

* Promedio. K-W = Kruskall-Wallis, p = Ji cuadrada.

Las indicaciones para el establecimiento de la terapia con bisfosfonato fueron: dolor óseo generalizado asociado a la actividad metastásica en 27 (79.41%) pacientes y alto riesgo de fractura en siete (20.59%). La radioterapia se aplicó simultáneamente al tratamiento con pamidronato en 12 (70.58%) enfermos por dolor óseo severo.

Los sujetos en estudio recibieron en promedio 3.24 ± 1.65 aplicaciones (rango 1 a 6). Siete (20.58%) de ellos refirieron síntomas asociados a la administración del medicamento. Se registró dolor óseo moderado a severo en cinco (14.7%) pacientes; fatiga muscular en dos (5.88%) y flu-like, fiebre de 38.0 °C, náusea e insomnio en un caso (2.94%), respectivamente.

La evaluación del dolor, previo al inicio de la infusión, se realizó en 31 enfermos; se detectó intensidad promedio 8.71 ± 1.57 puntos (rango 4 a 10); en cambio, después del primer ciclo la intensidad promedio se encontró en 3.77 ± 2.58 puntos (rango 0 a 10); la diferencia entre estas medias fue estadísticamente significativa, $p < 0.0001$. Por otra parte, el calcio sérico y la fosfatasa alcalina fueron analizados al inicio del tratamiento y después de la administración del segundo ciclo terapéutico, en 12 y 14 pacientes, respectivamente. Entre ellos, el promedio de calcio sérico inicial fue 8.96 ± 0.68 mg/dL (rango 7.8 a 10.1); mientras que para la fosfatasa alcalina la mediana fue 121 mg/dL (rango 36 a 903). Los valores promedio posterior a la segunda aplicación fueron 8.93 ± 0.36 mg/dL (rango 8.94 a 9.6) para calcio sérico y mediana de 121.5 mg/dL para la fosfatasa alcalina (rango 50 a 920); en ningún caso se encontró significancia estadística (*Cuadro II*).

Al analizar individualmente el comportamiento del calcio y la fosfatasa alcalina séricos al finalizar el segundo ciclo de tratamiento, se detectó incremento del calcio en cinco (41.66%) casos; el aumento promedio fue de 0.76 ± 0.4 mg/dL (rango 0.3 a 1.2). También se observó descenso de las

cifras séricas de este ion en seis (50%) sujetos, con cifra promedio de reducción 0.57 ± 0.28 mg/dL (rango 0.20 a 0.90). Uno (8.33%) de los pacientes cursó sin modificaciones del contenido sérico del calcio. Para la fosfatasa alcalina, se notó aumento en siete (50%) pacientes, con cifra de mediana 108.76 mg/dL; disminuyó en seis (42.87%) casos, mediana de reducción 58.5 mg/dL. Por último, previo al inicio del tratamiento, se documentó fractura transtrocantérica en tres (8.82%) pacientes que, por las condiciones de la neoplasia, ninguno requirió tratamiento quirúrgico.

DISCUSIÓN

Los bisfosfonatos integran un grupo de potentes inhibidores de la reabsorción ósea; pueden actuar directamente sobre los osteoclastos maduros al disminuir su actividad reabsortiva mediante la reducción de la salida de calcio e hidrogeniones a partir del hueso, así como por la inactivación de diversos factores, tales como hormona paratiroida, esteroides, retinoides, prostaglandinas y diversas citocinas. También, los bisfosfonatos pueden actuar sobre los osteoblastos que inducen la apoptosis de los osteoclastos.^{1,10,11}

Los bisfosfonatos se conocen, químicamente, desde 1865. El etidronato, primer bisfosfonato sintetizado, se obtuvo hace 100 años; sin embargo, el comportamiento biológico de estos compuestos se reconoce desde hace sólo tres décadas.¹² Actualmente se encuentran disponibles varias generaciones de dichos fármacos; la primera incluye al etidronato y clodronato; la segunda, pamidronato y alendronato y la tercera al ibandronato y zolendronato. En relación a etidronato, el pamidronato es 100 veces más potente y el zolendronato 20,000 veces.¹

En la actualidad, estos medicamentos constituyen la primera línea de tratamiento en la hipercalcemia maligna, pero además, tienen tres indicaciones para su aplicación en pacientes oncológicos con enfermedad ósea metastásica: terapia del dolor óseo, prevención de las complicaciones por metástasis óseas y prevención del desarrollo de las metástasis.¹⁰

En este estudio se empleó el pamidronato a dosis de 90 mg en infusión intravenosa de dos horas. Gucalp y colaboradores¹³ utilizaron dosis de 60 mg en infusión de cuatro o 24 horas en pacientes con hipercalcemia maligna y detectaron 78 y 61% de respuestas completas en la reducción del calcio

sérico, respectivamente. Glover y asociados² observaron que dosis de 60 mg cada dos a cuatro semanas o 90 mg cada cuatro semanas inducen significativa reducción del dolor en pacientes con cáncer de mama metastásico a hueso. Hortobagyi y su grupo,⁶ empleando el esquema de aplicación y dosis del pamidronato aquí utilizados, mostraron la inducción de efectos protectores contra las complicaciones esqueléticas en cáncer mamario metastásico a hueso. En otros dos estudios^{8,9} entre pacientes con mieloma múltiple con infusión de 90 mg en cuatro horas, se identificaron efectos similares a los previamente descritos.

En nuestro estudio observamos significativa reducción del dolor óseo, $p < 0.0001$, resultado similar a los consignados en otros trabajos.^{2,6,9,14} Berenson y colaboradores⁹ observaron que con el empleo del pamidronato no se presentaban complicaciones óseas entre pacientes con mieloma múltiple. Glover y asociados² relacionaron dicha reducción del dolor con descenso de requerimientos de analgésicos y con disminución de la relación calcio/creatinina e hidroxiprolina/creatinina urinaria, que son considerados como marcadores de la actividad reabsortiva en hueso. En un estudio de 80 pacientes con cáncer de mama, Van Holten y su grupo¹⁴ notaron que el dolor óseo se redujo en 30% de su intensidad al utilizar pamidronato; mientras que en otro estudio la reducción del dolor óseo alcanzó el 44% y además se identificó que la presencia de complicaciones óseas se retrasa en pacientes tratados con placebo *versus* pamidronato, 13 *versus* siete meses, respectivamente.⁶

En el presente estudio no se observó cambio significativo en el nivel sérico de calcio ni de fosfatasa alcalina, $p > 0.005$. Gucalp y colaboradores,¹³ en pacientes con hipercalcemia maligna, evidenciaron reducción significativa del calcio, desde cifras de 14 mg/dL hasta alcanzar niveles de normalidad en lapso de cinco días con dosis de 60 mg en infusión de cuatro horas.

En este trabajo, los síntomas asociados con la administración del pamidronato se apreciaron con baja frecuencia, siendo el dolor óseo y la náusea los más frecuentes, 14.7 y 5.88%, respectivamente. Berenson 1996⁹ describió un paciente con reacción de hipersensibilidad y otro con hipocalcemia, 7.5 mg/dL. En un trabajo que involucró a 185 pacientes con cáncer mamario, Hortobagyi⁶ observó tres pacientes con efectos adversos, uno de hipocalcemia (7.2 mg/dL), otro con debilidad, fatiga y disnea y otro con debilidad. En un estudio reciente⁸ que ana-

lizó 198 enfermos con mieloma múltiple, se detectó dolor óseo en 61%, anemia en 45%, fiebre en 39%, fatiga en 32%, disnea en 27% y mialgias en 25%, entre otros. Aun en sujetos con disminución del funcionamiento renal, la administración de pamidronato es segura.¹⁵ La diferencia en la frecuencia de los diversos efectos adversos reportados pueden estar en relación con el tamaño de las muestras estudiadas, así como con la escala de valoración del dolor aquí utilizada.

Durante la realización del presente trabajo no se observaron complicaciones óseas. En otros reportes⁶⁻¹⁰ se informa acerca de la reducción de la frecuencia de fracturas, hipercalcemia y compresión medular entre pacientes con metástasis óseas.

CONCLUSIONES

El pamidronato se asocia a baja frecuencia e intensidad de efectos adversos; no modificó significativamente las cifras séricas de calcio ni de fosfatasa alcalina; redujo la intensidad del dolor y puede ser administrado simultáneamente con radioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cristofanilli M, Hortobagyi GN. Bisphosphonates in the management of breast cancer. *Cancer control* 1999; 6: 241-246.
2. Glover D, Lipton A, Keller A et al. Intravenous pamidronate disodium treatment of bone metastases in patients with breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 2949-2955.
3. Sherry MM, Greco FA, Johnson DH, Hainsworth JD. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system: an indolent disease. *Am J Med* 1986; 81: 381-386.
4. Scheid V, Buzdar AU, Smith TL et al. Clinical course of breast cancer patients with osseous metastases treated with combination chemotherapy. *Cancer* 1986; 58: 2589-2593.
5. Barri YM, Knochel JP. Hypercalcemia and electrolyte disturbances in malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 775-790.
6. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785-1791.
7. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Long term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998; 16: 593-602.
8. Body JJ, Bartl P, Delmas PD et al. Current use of bisphosphonates in oncology. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3890-3899.
9. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-493.
10. Body JJ. Bisphosphonates. *Eur J Cancer* 1998; 34: 263-269.
11. Gurney H, Grill V, Martin TM. Parathyroid hormone related protein and response to pamidronate in tumor induced hypercalcemia. *Lancet* 1993; 341: 1611-1613.
12. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
13. Gucalp R, Theriault R, Gill I et al. Treatment of cancer associated hypercalcemia. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1935-1944.
14. Van Holten At, Bijvoet OLM, Hermans J et al. Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet* 1987; 983-985.
15. Berenson JR, Rossen L, Vescio R et al. Pharmacokinetics of pamidronate disodium in patients with cancer with normal or impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 285-290.

Dirección para correspondencia:

Raquel Gerson C
Hospital General de México
Unidad de Oncología
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06726 México, D.F.