

FARMACOLOGIA

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO REVISIÓN PERFIL FARMACOLÓGICO E INDICACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS EN MUJERES, POSTMENOPÁUSICAS

Gabriela Román Ulloa*

SUMMARY

The present work is a review of the basic and clinical pharmacology of Zoledronic Acid, with a basis on actual scientific literature. This drug has been used for treating bone turnover due to cancer metastasis, and recently approved for treating osteoporosis, with the special consideration of its I.V. administration.

Ácido Zoledrónico

Revisión perfil farmacológico e indicación para la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial en mujeres postmenopáusicas, y luego en personas que sufren algún tipo de cáncer y metástasis óseas, o deprivación androgénica por problemas prostáticos. Poco a poco se ha creado conciencia tanto entre los profesionales de salud como en la población general sobre la importancia de su diagnóstico y tratamiento, y surgen nuevas terapias que se suman a las ya existentes para su manejo. Los bifosfonatos son actualmente medicamentos de primera línea en el tratamiento farmacológico de la osteoporosis

^{13,21} y recientemente se aprobó el uso de Ácido Zoledrónico por la FDA¹ y mucho antes por la EMEA² para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, pues antes solamente estaba aprobado para el tratamiento de la Enfermedad de Paget^{7, 12, 14, .} La novedad de este bifosfonato radica en su vía de administración parenteral y su factor de dosificación de un año⁶. Aunque previamente se encontraba aprobado el ibandronato para uso parenteral en osteoporosis, este se debe ser administrado cada tres meses^{5,20} por tanto el ácido zoledrónico supone ventajas en cuanto a adherencia al tratamiento, y a la vez propone nuevas preguntas

Médica Cirujana Universidad de Costa Rica

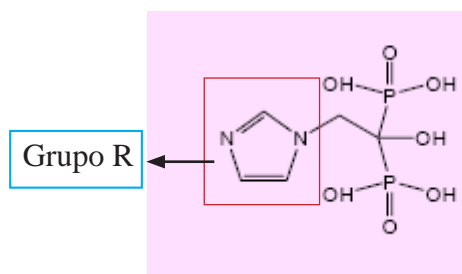
Aprobación el 17 de agosto del 2007, Food and Drug Administration, www.fda.gov²⁴

Aprobación el 15 de abril del 2005, European Medicines Agency, www.emea.europa.eu²⁵

respecto a sus posibles efectos adversos y efectividad real en la disminución de riesgo de fracturas, que es el evento patológico que interesa prevenir.

FARMACODINAMIA

Los bifosfonatos son agentes con gran afinidad por la superficie ósea, semejantes a pirofosfato, que se enlazan a la molécula de hidroxiapatita. La estructura de las dos cadenas laterales determina la potencia de cada bifosfonato en particular y en el caso de los de segunda generación su elevada potencia se debe al nitrógeno en dichas cadenas laterales ^{8, 13, 21}. El ácido zoledrónico es un bifosfonato de tercera generación, monohidrato de 1-hidroxi-2 ácido bifosfónico ¹⁷.



Fuente: Zoledronic Acid, Drugs 2001;
61 (6): 799-805

Se caracteriza por tener una cadena R heterocíclica, tal como puede observarse en la figura ^{6, 8, 12} y pertenece al grupo de los Bifosfonatos Nitrogenados junto con el ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico

y ácido risedrónico ¹² y son en general compuestos muy potentes. Estos compuestos inhiben la vía del mevalonato, fundamental para la función y sobrevivencia de los osteoclastos, específicamente impidiendo el paso que lleva a la formación del Farnesil Difosfato (FPP) ^{8, 21} y posteriormente Geranilgeranil-difosfato, en un proceso que se conoce como Prenilación, en pequeñas proteínas ligadoras de GTP tales como Rho, Rac y cdc42. Los estudios revelaron que en el caso de los bifosfonatos nitrogenados esto ocurre gracias a la inhibición de la enzima Farnesil Pirofosfato Sintasa ^{8, 12}. Para otros bifosfonatos también se ha propuesto la formación de análogos tóxicos de ATP en el osteoclasto como otro mecanismo de acción que lleva a la apoptosis ⁷, pero esto no ha sido observado en el caso del ácido zoledrónico. Estudios comparativos in vitro han demostrado mayor potencia inhibidora de la actividad osteoclástica en comparación con bifosfonatos como ácido etidróico, ácido clodróico, ácido pamidrónico, ácido alendróico, ácido ibandrónico y ácido risedrónico ^{6, 8, 12, 17}. Se ha propuesto que las propiedades químicas del ácido zoledrónico, específicamente su alta afinidad por la hidroxiapatita que provoca su captación preferencial en áreas de hueso con gran actividad

osteoclástica, prolongan su vida media en el hueso y le permiten tener efectos por al menos meses, y quizá años posteriores a su administración ^{7, 12, 19}.

FARMACOCINÉTICA

No hay datos disponibles de farmacocinética en pacientes con Enfermedad de Paget, sino solamente de pacientes con metástasis óseas ^{6, 12, 13, 21}. En general la absorción de los bifosfonatos es muy pobre y más aún si se toman junto con alimentos, la biodisponibilidad se encuentra según sea el caso entre 0.05 y 0.1 ¹³. Una vez en el torrente sanguíneo donde su vida media es de una hora aproximadamente ²¹, se incorporan un entre un 50% y un 80% a la superficie ósea dentro de las primeras 6 a 10 horas. Permanecen ahí por semanas o meses. No son metabolizados por el hígado, no se secretan en la bilis y se liberan inalterados en la orina ^{6, 12, 13, 21}. Su administración se realiza una vez al año, las ampollas contienen 4 ⁶ o 5 mg de principio activo, se diluyen en 100 ml de solución fisiológica al 0.9% y se pasa por la vía intravenosa en un lapso de 15 minutos ^{6, 17}.

Tabla 1. Características farmacocinéticas del ácido Zoledrónico

Dosis recomendada	5 mg *
Ruta de Administración	Intravenosa mediante infusión (15 min)
Frecuencia de Administración	Dosis única anual
Aclaramiento Total	4.4-5.6 L/h
Volumen de Distribución	6.1-10.8 L
Unión a proteínas	56 %*
Vida Media de Eliminación	t $\frac{1}{2}$ α 0.23 h
	t $\frac{1}{2}$ β 1.75 h
	t $\frac{1}{2}$ γ 167 h

Fuente: Adaptado de Tabla 1: Adis New Drug Profile, Zoledronic Acid, Drugs 2001; 61 (6)799-805 ⁽⁶⁾

*Drugs 2007; 69 (5) 793-804, Zoledronic Acid, a review o its use in the treatment of Paget Disease of Bone.

La eliminación del ácido zoledrónico se ha descrito como un proceso trifásico, donde hay primero una rápida eliminación bifásica de la circulación sistémica, y luego una larga fase de eliminación de entre 146 ¹² a 167 ⁶ horas. Un 39% de la dosis administrada se recupera en la orina en las primeras 24 horas posteriores a la infusión ¹². Su aclaramiento es de aproximadamente 5 l/h sin importar la dosis ^{6, 12}. En estudios clínicos, se ha detectado elevación de la creatinina sérica en algunos pacientes, generalmente aquellos que parten de una función renal alterada y casos de insuficiencia renal, falla renal y necrosis tubular aguda en aquellos con metástasis óseas; por esto es importante el seguimiento de la función renal de todos los pacientes candidatos a ser tratados con ácido zoledrónico y realizar los ajustes necesarios según el aclaramiento de creatinina cuantificado real ^{6, 16, 18} y tener precaución cuando se administra de manera concomitante junto con

aminoglucósidos y diuréticos¹². El área bajo la curva no se ha visto alterada significativamente en pacientes con metástasis óseas o daño renal leve a moderado, en comparación con sujetos con función renal normal. No se ha reportado efecto in vitro sobre el Citocromo P 450 ¹².

EFICACIA CLÍNICA

El ácido zoledrónico comenzó a utilizarse en el tratamiento de la Enfermedad de Paget, y tiene indicación actualmente Reclast® ^{23,✓}, con excelentes resultados en la disminución de su progresión y con la ventaja de que para los pacientes la administración es más cómoda que por la vía oral debido a los efectos gastrointestinales que las tabletas suelen ocasionar ^{12, 14}. La eficacia se evaluó en dos estudios de diseño idéntico, ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, comparado contra terapia estándar, bajo el nombre de HORIZON-TOP

(Health Outcomes and Reduced Incidente with Zoledronic Acid Once Yearly- Treatment of Paget's) donde se cuantificó la respuesta terapéutica los 6 meses posteriores mediante los niveles de fosfatasa alcalina y niveles de marcadores de resorción ósea (telopéptido beta C del colágeno tipo I). La respuesta favorable del ácido zoledrónico se mantuvo al final de los 24 meses que duró el estudio en el 98% de los pacientes ¹². Actualmente tiene indicación también para el manejo de la hipercalcemia ocasionada por tumores y sus metástasis (Zometa® en Estados Unidos y Europa ¹²⁴, con una superioridad documentada sobre pamidronato de un 20% de disminución de "eventos relacionados con el hueso", tales como fracturas ^{15, 19}. De especial importancia, en la prevención de osteoporosis en la terapia de privación androgénica en los pacientes con cáncer de próstata ¹. Se ha reportado aumento sostenido de la densidad mineral ósea en

✓El Reclast® se comercializa como Aclasta® por la casa Novartis en algunos países como Costa Rica (11) y contiene 5 mg de ácido zoledrónico en 100 de solución para infusión

**Zometa® también pertenece a la casa Novartis y su potencia es de 4 mg/ 5 ml.

pacientes con pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento citotóxico incluso a tres años tras la primera infusión ⁴. En mayo del año 2007 se publicó los resultados del “HORIZON Pivotal Fracture Trial”, dirigido a probar eficacia del tratamiento anual en Osteoporosis Postmenopáusica. El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, internacional, multicéntrico, doble ciego, controlado contra placebo y participaron 7765 pacientes con una edad promedio de 73 años. El tratamiento se administró al inicio, 12 y 24 meses. El criterio de inclusión fue tener un T score de -2.5 o menos, con evidencia radiológica de al menos dos fracturas vertebrales leves o una moderada ². El estudio se fundamentó en los resultados de estudios piloto que se habían realizado previamente, y estudios de fase II ¹⁹. El principal evento a medir fue la aparición de nuevas fracturas vertebrales y fractura de cadera; luego puntos secundarios fueron cambios en la densidad mineral ósea y en los marcadores de resorción ósea. El período del estudio fue de tres años ². Se concluyó que el medicamento provocó una reducción de un 70% en el riesgo relativo de fractura vertebral, y de un 41% en la fractura de cadera. Además en el grupo del ácido zoledrónico, la densidad mineral ósea aumentó significativamente, y los tres marcadores de resorción ósea cuantificados (telopéptido C de colágeno tipo I, fosfatasa alcalina

y propéptido N-terminal de colágeno tipo I) disminuyeron significativamente también en este grupo. No hubo alteración en la función renal ². Otro estudio relacionado con prevención secundaria de fracturas, el HORIZON Recurrent Fracture Trial ^{16, 23} reclutó 2127 hombres y mujeres que ya habían sufrido fractura de cadera y previamente ambulatorios, con una edad promedio de 74 años y un índice de masa corporal de 25; se les administró el medicamento 90 días después de la reparación quirúrgica de la fractura y se dio seguimiento por un tiempo medio de 1.9 años ^{16, 23}. Se trató de un estudio clínico aleatorizado, prospectivo, a doble ciego, donde se reportó una reducción del 35% de nuevas fracturas clínicas y de un 28% en muerte por cualquier causa en comparación con placebo ¹⁶; no obstante el régimen óptimo para prevención secundaria de fracturas está por definir y faltan datos de seguridad a largo plazo ¹. No se ha realizado ningún estudio hasta el momento que compare la eficacia del ácido zoledrónico contra otro bifosfonato.

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

Según los datos del estudio HORIZON-TOP durante los primeros tres días posteriores a la infusión con el medicamento muchos pacientes experimentaron fiebre y síntomas de influenza

pero luego dichos efectos fueron semejantes a terapia estándar; hubo algunos casos de hipocalcemia, algunas muertes no atribuibles al medicamento y no hubo casos de osteonecrosis de la mandíbula ¹².

Tabla 1. Principales efectos adversos reportados en la literatura tras la administración del Ácido Zoledrónico intravenoso ^{2, 12, 19}.

Fiebre
Anemia
Náuseas
Constipación
Disnea
Dolor Muscular
Hipofosfatemia
Hipocalcemia

En el estudio “HORIZON Fracture Pivotal Trial” se documentó la incidencia de arritmias en el grupo del ácido zoledrónico significativamente más alta que en el grupo control y fue más común la fibrilación atrial, pero 30 días posterior a la administración cuando los niveles del medicamento son indetectables en sangre. En comparación con el grupo control no hubo diferencia en el número de muertes; en cuanto al número de sujetos que tuvieron serios efectos adversos; sí hubo diferencia significativa los primeros días posteriores a la infusión en los valores de creatinina y calcio séricos, lo cual fue transitorio. No se reportó osteonecrosis mandibular tampoco, aunque dos casos potenciales fueron evaluados, una de ellas en el grupo placebo ^{2, 5}. La osteonecrosis mandibular es un desorden caracterizado por

exposición del hueso de manera espontánea o por cirugía, más infección de tejido blando y/o hueso. La mayoría de casos de osteonecrosis mandibular se han reportado en pacientes con cáncer a quienes se administró dosis frecuentes de bifosfonatos y se debe tener en cuenta que existen otros factores predisponentes a este efecto adverso, tales como la malnutrición, irradiación local, uso de glucocorticoides y quimioterapia sistémica^{1, 12} y que ha ocurrido en bifosfonatos nitrogenados administrados cada tres o cuatro semanas principalmente^{3, 4}. Además se ha relacionado la extracción dental como un factor contribuyente al desarrollo de osteonecrosis mandibular en pacientes con mieloma múltiple y terapia con bifosfonatos¹¹. Sin embargo, la posibilidad de su ocurrencia ha movido a cambiar la práctica clínica en algunas partes del mundo y su incidencia debe ser evaluada en más estudios clínicos prospectivos^{5, 22} ya que se han hecho reportes de casos incluso hasta un año después de la terapia con bifosfonatos³ y la patofisiología aún no queda clara si existiera relación, pues paradójicamente los bifosfonatos también se utilizan para tratar la osteomielitis primaria de la mandíbula y la osteonecrosis avascular de la cabeza femoral²².

COMENTARIO

Dado que los bifosfonatos orales tienen inconvenientes como las molestias gastrointestinales y la necesidad de ayuno un lapso antes y después de su administración, el uso parenteral de este grupo de medicamentos implica una gran ventaja en cuanto a la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Las propiedades de la molécula y el mecanismo de acción del medicamento parecen justificar la administración anual del mismo, y los estudios realizados respaldan este régimen de dosificación, en lo cual se basan los estudios ya realizados, y además en la experiencia obtenida previamente para las indicaciones iniciales. De los estudios clínicos de eficacia para el uso de Ácido Zoledrónico en prevención de osteoporosis, el principal punto en contra es que no se ha realizado un estudio de fase tres comparándolo con la terapia estándar que ya existe y ha sido utilizada durante años, para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. En estudios posteriores se debe esperar también mayor caracterización de la población, en cuanto a historia de fumado, grado de movilidad, medicamentos que toman simultáneamente y en general condiciones que puedan afectar la densidad mineral ósea e incrementar el riesgo de fractura. El estudio de prevención secundaria de fracturas arroja

datos sobre disminución de muerte luego de fractura de cadera, con el uso de ácido zoledrónico, lo cual indica la posibilidad de una nueva indicación de gran importancia. En estos casos es mandatorio el uso de un bifosfonato, ya que la comorbilidad de estos pacientes y sus complicaciones obligan a enfatizar aún más la prevención de nuevos eventos o fracturas. Se queda a la espera de más estudios que evalúen la relación del uso de bifosfonatos nitrogenados y la necrosis mandibular, ya que es difícil de valorar teniendo tantas variables que contribuyen a la aparición de este evento patológico. La efectividad de este medicamento sólo podrá ser evaluada con el tiempo y su uso en la población, pues debe ser comprobada su utilidad a largo plazo en la prevención de fracturas, aumento de sobrevida y ausencia de efectos adversos serios en la población en general, pues en la osteoporosis el aumento de la densidad mineral ósea debe aunarse a la adecuada arquitectura ósea y este último factor es difícil de medir con los métodos actuales, y la incidencia de fracturas será realmente la mejor manera de evaluar este medicamento. Además se deben realizar estudios que evalúen la relación del costo con la efectividad del tratamiento, pues esto arrojaría datos sobre posible ventaja, desventaja o equivalencia de este medicamento con respecto a los otros bifosfonatos.

RESUMEN

El presente trabajo revisa la farmacología básica y clínica del ácido zoledrónico, con base en la evidencia científica existente en la literatura. Este medicamento tradicionalmente ha sido utilizado para el manejo de la resorción ósea secundaria a varios tipos de cáncer. Y recientemente se suma al grupo de bifosfonatos utilizados en el manejo de la osteoporosis, con la particularidad de su administración intravenosa.

BIBLIOGRAFIAS

1. Anton, Karin et al. Zoledronic Acid and Secondary Prevention of Fractures. *N Eng J Med*. Nov 1, 2007. Tomo 357, No 18 p 1861.
2. Black, Dennis M. et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Eng J Med*. May 3, 2007. Tomo 356, No 18, p 1809.
3. Borrás-Blasco, J. et al. Possible delayed onset of osteonecrosis of the jaw in association with zoledronic acid. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2007) 32, 651-654.
4. Brown, Janet E. et al. Prolonged Efficacy of a Single Dose of the Biphosphonate Zoledronic Acid. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (18) September 15, 2007.
5. Compston, Juliet. Treatments for Osteoporosis-Looking beyond the HORIZON. *N Eng J Med*. May 3, 2007. Tomo 356. No 18 p 1878.
6. Cheer, Susan M. et al. Zoledronic Acid. *Drugs* 2001; 61 (6): 799-805.
7. Deftos, L.J. Treatment of Paget's disease-Taming the Wild Osteoclast. *N Eng J Med*. Sep 1, 2005. Tomo 353, No. 8 p 872.
8. Dunford, James et al. Structure- Activity relationships for inhibition of Farnesyl Diphosphate Synthase in vitro and Inhibition of Bone Resorption in vivo by Nitrogen-Containing Biphosphonates. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol 296, No 2 p 235-242.
9. Higano, Celestia. Annual Zoledronic Acid: Is Less More?. *Journal of Clinical Oncology*. Mar 9, 2007. Vol 25 No. 9.
10. Hof, Liesbeth. Aclasta® (ácido zoledrónico) Declaración sucinta (BSS). Departamento de registro farmacéutico, Novartis Pharmaceuticals. Distribuido 28 de setiembre del 2006.
11. InfanteCossío, Pedro et al. Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008, Ene 1. 13(1) E: 52-E57.
12. Keating, William M. and Scott, Lesley. Zoledronic Acid: a Review of its use in the treatment of Paget's Disease of Bone. *Drugs* 2007 67 (5).
13. Lambrinoudaki, Irene et al. Biphosphonates. *Ann NY Acad Sci*. 1092: 397-402. (2006).
14. Liel, Yair et al. Paget's Disease and Biphosphonates / authors reply. *N Eng J Med*, Dec 15 2005, Tomo 353 No. 24 p 2616.
15. Lipton, Allan et al. Zoledronic Acid and Survival in Breast Cancer patients with Bone Metastases and Elevated markers of Osteoclast Activity. *The Oncologist*, Dec 12, 2007. 1035- 1043.
16. Lyles, Kenneth W. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Eng J Med*, Noviembre 1 2007;357:1799-809.
17. Maricic, Michael. New and emerging treatments for osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 19; 364-369. 2007.
18. Mora, O. Cartas al Director. *Farm Hosp* 2007; 31: 315-324.
19. Reid, Ian R. et al. Intravenous Zoledronic Acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Eng J Med* Feb 28, 2002. Tomo 346 No. 9 p 653 y ss.
20. Reginster, J Y. Oral and Intravenous Ibandronate in the Management of Postmenopausal Osteoporosis: A comprehensive review. *Current Pharmaceutical Designs*. 2005. 11, 3711-3728.
21. Reszka, Alfred. Nitrogen Containing Biphosphonate Mechanism of Action. *Mini reviews in Medical Chemistry*, 2004. 711-719.
22. Vieillard, Marie-Héleine, et al. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on biphosphonate therapy. *Joint Bone Spina* 75 (2008) 34-40.
23. Unknown autor. Once Yearly IV Biphosphonate for Osteoporosis. *The Medical Letter: On Drugs and Therapeutics*. Vo 49 Issue 1273. Nov 5 2007.
24. www.fda.gov
25. www.emea.europa.eu