

## TRATAMIENTO DE LA OI CON BIFOSFONATOS .-

### 1ra parte.-

Desde el principio de los años noventa los investigadores clínicos se interesan en el tratamiento con bifosfonatos de bebés, niños y adultos afectados por la OI. Algunos de estos medicamentos están registrados por Swissmedic (la autoridad médica competente en Suiza para registrar los medicamentos) para el tratamiento de adultos afectados de la enfermedad de Paget, de osteoporosis o de otras enfermedades.

En el plano internacional, los bifosfonatos son cada vez mas utilizados para tratar los pacientes OI. Pero para nosotros que vivimos con ésta enfermedad, es crucial que la utilización de éstos medicamentos fuertes se haga con toda la competencia requerida y que sea estrechamente vigilada. El "Compendium" suizo de medicamentos, a disposición de tu médico y de tu farmacéutico, contiene a finales del 2003 la lista de los bifosfonatos siguientes:

(A) El pamidronato (Aredia), el ivandronato (Bondronat) y el zolendronato (Zometa), administrados exclusivamente en forma intravenosa, pero solamente alrededor de cada 3 o 4 meses.

(B) El clodronato (Bonafos y Ostac - 2 nombres, 2 sociedades farmacéuticas), administrados en forma intravenosa o en comprimidos, y

(C) El risedronato (Actonel), el etidronato (Didronel), el alendronato (Fosamax) y el tiludronato (Skelid), tomados bajo forma de comprimidos una vez al día o a la semana.

Existen otros bifosfonatos en el mundo, pero no se obtienen en Suiza por vía oficial en la farmacia o en el médico.

La mayoría de los ensayos sobre el tratamiento de la OI no constituyen un ensayo clínico controlado, que es uno de los métodos más rigurosos de investigación en farmacología, incluyendo entre otros los tests en doble ciego. Además solo un corto número de pacientes OI han sido tratados con bifosfonatos. Los estudios publicados (tests de medicamentos) proporcionan ciertamente una información preciosa, pero no pueden ser considerados como definitivos. De la mayoría de estos estudios se desprende que el tratamiento por bifosfonatos de los pacientes OI ha contribuido a un aumento satisfactorio de la densidad ósea (medida por el método DEXA). No obstante, un tratamiento de larga duración hace temer una rigidez de los huesos y por tanto una mayor fragilidad ósea. El aumento de la densidad ósea era generalmente más marcado en los casos de OI más grave (tipo III y IV) que en los otros (tipo I). De todas formas, la mejoría era muy variable de un niño a otro. Notemos además que incluso la gente sin problemas óseos están teóricamente más sujetos a fracturas si toman bifosfonatos. Si la rigidez ósea aumenta después del tratamiento por bifosfonatos, hace falta una mayor fuerza para provocar una fractura. Éstas son menos numerosas pero pueden ser más complicadas y más largas de curar. Si la fragilidad ósea aumenta después de un tratamiento intensivo por bifosfonatos puede ser que una fuerza menos importante que antes del tratamiento sea suficiente para causar fracturas repetidas. Todas estas cuestiones siguen siendo objeto de investigación. Muchos pacientes OI que no forman parte de ensayos clínicos controlados se sienten más fuertes, y se atreven más a intentar andar, o a ejercicios de fisioterapia más vigorosos. Ésta actividad más intensa también puede contribuir al aumento de la densidad ósea, implicando el riesgo de una fractura (por ejemplo en caso de una caída cuando se

anda). En resumen se puede decir que no es fácil evaluar la influencia del tratamiento por bifosfonatos en la frecuencia de las fracturas.

#### Duración del tratamiento

Actualmente se busca en el mundo entero determinar cuando un tratamiento por bifosfonatos debe ser totalmente o momentáneamente interrumpido. Sabemos ya que la duración del tratamiento varía de una persona a otra. Todo depende de la influencia que la edad, el tipo de OI, la edad del paciente al inicio del tratamiento por bifosfonatos y el propio individuo, tienen sobre la respuesta al medicamento. Los resultados clínicos, bioquímicos y densitométricos se han de tener igualmente en cuenta! Médicos e investigadores están de acuerdo en estimar que después de 2 a 3, como máximo 5 años de tratamiento, el conjunto de los efectos beneficiosos han sido adquiridos. Algunos pacientes OI han mantenido una densidad ósea elevada hasta 5 años después de una pausa en el tratamiento. No obstante, los resultados en éste campo son insuficientes para hacer recomendaciones válidas. Por lo tanto, los científicos desaconsejan los tratamientos por bifosfonatos que duran toda una infancia, ya que no los juzgan útiles ni necesarios. Se discute como la mejor estrategia posible, la de retomar el tratamiento después de una pausa ("vacaciones-médicas de bifosfonatos") cuando la densidad ósea disminuye, es decir, cuando el riesgo de fractura aumenta. Una cosa es segura: el médico está encargado de hacer el seguimiento de todos sus pacientes, de examinarlos cuando hay una interrupción momentánea definitiva del tratamiento. Los bifosfonatos se quedan en el hueso durante muchos años y teóricamente persiste el riesgo de que con el paso del tiempo el hueso se deforme y sufra una pérdida de flexibilidad volviéndose más frágil. Los experimentos realizados con ratones de laboratorio afectados de OI, han probado éstos tres tipos de consecuencias después de un largo tratamiento interrumpido o de la administración de dosis excesivas.

#### Dosis

Está determinada en función de la edad y del peso del paciente. No prevalece ninguna regla general de dosificación para los niños. El protocolo de Montreal indica una regla para la dosis de pamidronato. Pero se sigue estudiando la cantidad a usar en las dosis y las variaciones en el intervalo de tiempo entre dos infusiones de pamidronato. La evaluación anual de las dosis debe ser constantemente reexaminada para todos los bifosfonatos, para evitar que el nivel del medicamento sea demasiado elevado en el hueso así como efectos secundarios indeseables.

#### ¿Qué pasa en el hueso?

Diferentes estudios se centran en los efectos de los bifosfonatos sobre ciertos huesos, como el fémur o la columna vertebral. Se ha probado que, tanto los bifosfonatos como otros medicamentos contra la osteoporosis, no afectan a los huesos largos y las vértebras de la misma manera. Los investigadores proceden al examen del "modeling" del hueso y del "turnover", antes y después del tratamiento. Se ha podido constatar que tras el tratamiento la actividad de "turnover" (disminuida durante el mismo), se reanuda.

#### Información

Ueli Haenni ha recogido éstas informaciones y redactado éste texto basándose sobretudo en dos fuentes, el Compendium de medicamentos 2004 en alemán, y una "Information update" de la organización OIF de los Estados Unidos, puesta a disposición de otras asociaciones por la vía de la OIFE.

## TRATAMIENTO DE LA OI CON BIFOSFONATOS: ¿CÓMO?

### 2da parte

#### Tratamiento de las fracturas

Los estudios clínicos que hablan sobre el tratamiento de la OI contemplan igualmente los problemas relacionados con la soldadura de los huesos después de una fractura o de una operación. Algunos de ellos muestran que el proceso de curación de un paciente OI, que es normalmente bastante rápido, se vuelve más lento cuando hay una fractura después de un tratamiento con bifosfonatos. No obstante, ésta falta de soldadura en caso de fractura o de problemas de curación post-operatorios, aparece igualmente en pacientes OI que nunca han seguido un tratamiento con bifosfonatos. Pero los dos casos se producen con más frecuencia cuando el paciente ha sido tratado con bifosfonatos. Algunos médicos interrumpen el tratamiento con bifosfonatos durante el proceso de curación de los huesos largos, temiendo que el proceso se vuelva más lento (demostrado además en algunos casos). Además, hay pocos estudios disponibles que traten el proceso natural (es decir, sin tratamiento con bifosfonatos). Esta ausencia de datos fiables casi no permite afirmar que el uso de bifosfonatos aumente la problemática. Según un estudio realizado sobre éste tema, la utilización de una sierra oscilante en lugar de una sierra de mano en una operación quirúrgica frena efectivamente la curación de los huesos tratados con bifosfonatos.

#### Eficacia de los bifosfonatos en los bebés y en los niños

Recientemente el pamidronato ha sido prescrito a niños muy pequeños, con OI grave. Se ha notado un aumento de masa ósea y de la superficie de las vértebras, así como una mayor movilidad de éstos niños. El número de fracturas y los dolores parecen haber disminuido. No se ha constatado ningún efecto secundario indeseable sobre el crecimiento. Es sin embargo imposible evaluar el aumento en el crecimiento que podría conseguir un niño tratado con bifosfonatos. Los efectos a largo plazo sobre la masa ósea y sobre los dientes, si existe una dentinogénesis imperfecta, no se conocen todavía.

#### Forma atenuada de OI en los niños

Por el momento no existe una investigación concreta sobre los niños con OI leve, tipo I, que necesitarían de estudios clínicos muy específicos. Los investigadores intentan evaluar la eficacia del pamidronato en los niños con éste tipo de OI, que tienen 3 o más fracturas por año durante al menos dos años consecutivos, o que tienen fracturas de vértebras.

#### Los adultos

Aparentemente los adultos con OI reaccionan poco a los bifosfonatos, ya sean administrados por vía oral o intravenosa. Los bifosfonatos podrían contribuir al mantenimiento de la densidad ósea, o a disminuir el riesgo de osteoporosis debido al envejecimiento. Podrían también, tender a disminuir los dolores óseos. Pero para saber esto son necesarios otros estudios.

#### Los dolores

Se desprende de estudios no verificados que los bifosfonatos reducen los dolores óseos. A menudo los padres se refieren a un aumento del bienestar de su niño con OI. Parece que la eficacia de los bifosfonatos depende de la edad. Así, los niños en pleno

crecimiento sienten menos dolores gracias a los bifosfonatos, lo que no sucede en los niños de más edad ni en los adultos. Es casi imposible medir la intensidad del dolor. El efecto 'placebo' ya ha sido probado en el tratamiento de otras enfermedades óseas (se llama efecto 'placebo' a la mejora del estado de un paciente al que se le administra un medicamento ficticio). Los investigadores intentan evaluar el dolor, pero es una empresa difícil. Y los posibles resultados no deberían ser utilizados para determinar las dosis o el intervalo de tiempo entre dos tratamientos.

## Embarazo

En los pocos casos de embarazo en mujeres tratadas con bifosfonatos, éstos han sido suprimidos inmediatamente en cuanto el embarazo ha sido comprobado. A su nacimiento, éstos bebés no mostraron ningún signo de efecto negativo procedente del bifosfonato contenido en el sistema de su madre. Lo que se sospecha es que el peligro para el feto en desarrollo es mayor cuando el tratamiento es administrado por vía intravenosa, ya que antes de que el bifosfonato se fije en los huesos de la madre, el nivel del medicamento en la sangre de la madre y del feto es el más elevado y el más peligroso para el bebé. Hay pocos datos disponibles de embarazos después de un tratamiento con bifosfonatos de larga duración. Los experimentos con animales han mostrado que la presencia de dosis elevadas de bifosfonatos en los huesos de la madre puede traducirse en efectos negativos sobre los huesos del feto.

Eficacia de los bifosfonatos en los niños y en los adultos: muchas preguntas sin respuesta

He aquí algunas de ellas:

- ¿Cuáles son las dosis anuales óptimas para los diferentes tipos de bifosfonatos?
- ¿Cuál es la duración más eficaz? ¿Y la más segura?
- ¿Los pacientes OI reaccionan de forma diferente al tratamiento con bifosfonatos, o las diferencias dependen de la mutación del colágeno?
- ¿Hay un bifosfonato más seguro o más eficaz que otro?
- ¿Los ejercicios físicos bajo control o la fisioterapia pueden mejorar el efecto de los medicamentos o pueden prolongarlo cuando se para el tratamiento?
- ¿Un medicamento podría provocar a largo plazo la acumulación en el hueso de una dosis tóxica?
- ¿Un tratamiento prolongado con bifosfonatos es susceptible de frenar la curación de los huesos tras una fractura o una operación?
- ¿El tratamiento con bifosfonatos reduce los dolores óseos de todos los tipos de OI y/o de todos los grupos de edad?
- ¿Un tratamiento con bifosfonatos anterior o simultáneo a un embarazo, representa un peligro para el mismo?

## Proposiciones - reflexiones Octubre 2004

Cuando un medicamento se introduce 'off label', es decir que no ha sido registrado por la autoridad competente - en el caso que nos ocupa, ningún tratamiento con bifosfonatos para los pacientes OI niños o adultos está sin registrar - es preferible que un tratamiento de ese tipo sea hecho por un especialista de los problemas del metabolismo óseo, que esté muy al corriente de estas terapias, o sino, en el ámbito de un estudio serio. Los estudios clínicos que incluyen un gran número de niños OI son ciertamente más seguros y más eficaces que los referidos a un solo caso. Incluso los pacientes que no tienen la posibilidad de desplazarse regularmente a un centro especializado pueden ser incluidos en un estudio clínico, y los resultados de los exámenes transmitidos al investigador. Para detectar todas las posibles modificaciones óseas es indispensable un seguimiento asegurado por especialistas. Las informaciones tales como los análisis de laboratorio, los datos clínicos y las radiografías forman parte del seguimiento. Igual que las informaciones que tratan de las funciones, el movimiento, la autonomía y la participación en otras actividades. Para evitar no darse cuenta de complicaciones imprevistas, y para determinar el tiempo que se mantiene el aumento de la densidad ósea, es necesario continuar los controles incluso después de acabar el tratamiento con bifosfonatos. La soldadura de los huesos de los pacientes OI que han tomado bifosfonatos debe ser seguida de cerca, lo mismo después de una fractura que de una operación. En caso de retraso en la formación del callo óseo, quizás sea deseable interrumpir la fisioterapia o renunciar durante un tiempo a utilizar el brazo o la pierna en cuestión. Las personas que viven con la OI deberían hacerse una densitometría ósea antes de empezar un tratamiento con bifosfonatos, y planificar otros exámenes durante el tratamiento, que sirvan para verificar si la densidad ósea ha aumentado realmente. Las mujeres embarazadas - voluntariamente o no- deberían cesar todo tratamiento con bifosfonatos. Antes de cada toma por vía venosa, las mujeres que forman parte de un estudio clínico, deberían presentar un test de embarazo negativo. En el caso de un embarazo no planificado, todo tratamiento con bifosfonatos debería ser interrumpido. Los padres de niños con OI deberían pesar los pros y los contras de la administración de bifosfonatos con el especialista de los huesos. De acuerdo con él deberían tomar en consideración todos los aspectos de la enfermedad en su hijo: impresión clínica, radiografías, grado de gravedad de la enfermedad, edad del paciente y su motricidad, y fijar un término teniendo en cuenta la masa ósea, el desarrollo del tratamiento o los progresos clínicos del paciente. Los adultos con OI, en vista de su estado general, deberían discutir con su especialista la oportunidad de un tratamiento con bifosfonatos para prevenir o disminuir los inconvenientes de la osteoporosis provocada por el envejecimiento.

Autor: Ueli Haenni.

Publicado en los Boletines de Información números 3/2004 y 4/2004 de la Asociación Suiza de Osteogénesis Imperfecta (ASOI/SVOI)

Traducido por Roser Wenger y Pilar Moreno