

EFFECTO DE UNA SOLA DOSIS DE ACIDO ZOLEDRONICO EN UN CASO DE ENFERMEDAD DE PAGET OSEA

MELINA SABAN, SILVINA FIDALGO, CARLOS A. DIAZ, RUBEN J. LUTFI

Servicio de Endocrinología, Complejo Médico de la Policía Federal Churrucá-Visca

Resumen La enfermedad de Paget es un trastorno crónico del remodelado óseo, caracterizado por un aumento de la resorción ósea producido por osteoclastos atípicos, seguido por un incremento acelerado de la formación ósea, lo que resulta en la formación de hueso en mosaico desorganizado. Un excelente marcador bioquímico para orientar el diagnóstico y seguimiento es la fosfatasa alcalina (FAL). Se presenta el caso de un paciente de 90 años, de sexo masculino, con diagnóstico de enfermedad de Paget. Se inicia tratamiento con pamidronato vía oral con respuesta parcial, por lo que se rota a pamidronato endovenoso. Disminuyen el dolor y la concentración plasmática de FAL, persistiendo con centellograma óseo patológico. Luego de varios años de tratamiento, con adecuado aporte de calcio y vitamina D, comienza nuevamente con dolor y valores elevados de FAL. Se decide iniciar tratamiento con ácido zoledrónico endovenoso 4 mg, única aplicación, obteniéndose remisión clínica y bioquímica desde hace cuatro años y mejoría de la imagen centellográfica. Este informe refiere la buena respuesta, sostenida en el tiempo, al tratamiento con única dosis de ácido zoledrónico en un paciente que presentó resistencia al pamidronato.

Palabras clave: Paget óseo, resistencia, ácido zoledrónico

Abstract *Effect of a single dose of zoledronic acid in a case of Paget bone disease.* Paget's disease is a chronic disorder of bone remodeling characterized by increase of bone resorption by atypical osteoclasts, followed by rapid increase in bone formation resulting in a disorganized mosaic bone. The biochemical marker for early diagnosis and monitoring is serum alkaline phosphatase (ALP). We report the case of a 90 year old male, with diagnose of Paget's disease. Pamidronate treatment was started orally with partial response, so it was switched to intravenous pamidronate. Pain intensity and FAL levels diminished. The scyntigraphic scan, however, though improved, persisted abnormal. After several years of treatment, with adequate calcium and vitamin D support, the patient presents pain and increase of FAL. We administered intravenous zoledronic acid (4 mg) in a single dose. After this treatment we observed clinical and biochemical remission during four years and a significantly improvement in the scintigraphy. We report a case of Paget's disease, resistant to pamidronate treatment in whom a single dose of zoledronic acid produced clinical and biochemical remission during 4 years and a significant improvement in the scintigraphic scan.

Key words: Paget's bone strength, zoledronic acid

La enfermedad de Paget ósea fue descrita en el año 1876 por Sir James Paget. Esta descripción se basa en la presencia de osteítis deformante asociada a un desorden focal del esqueleto, que se caracteriza por aumento de la resorción y formación ósea junto con alteraciones estructurales de los osteoclastos¹. Esta enfermedad ocurre generalmente en pacientes mayores de 50 años con leve predominio en el sexo masculino. El objetivo de este informe es presentar la buena respuesta, sostenida en el tiempo, a una única dosis de ácido zoledrónico en

un paciente con enfermedad de Paget ósea resistente a pamidronato.

Caso clínico

Paciente de 90 años de edad de sexo masculino, con antecedentes de fractura de cadera izquierda y reemplazo de la misma. Consulta en el año 1994 por dolor en el área lumbar, cadera y pierna izquierda, de 15 años de evolución, con exacerbación de estos síntomas en los últimos meses. El laboratorio informa FAL total: 6162 U/l (VR: hasta 150 U/l), se realiza centellograma óseo que informa fijación patológica del radiotrazador a nivel del tercio distal de fémur derecho, hueso ilíaco izquierdo y región periprotésica del mismo hueso. Se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Paget y se inició tratamiento farmacológico con pamidronato por vía oral (200 a 400 mg/día) asociado a calcio y vitamina D. Este tratamiento se continúa durante siete años. A partir de ese momento, debido a la imposibilidad de mantener la FAL dentro de parámetros normales, se inicia tratamiento con pamidronato por vía endovenosa. Durante el tratamiento, el paciente presenta

Recibido: 6-II-2009

Aceptado: 29-IV-2010

Dirección postal: Dra. Melina Sabán, Servicio de Endocrinología, Complejo Médico de la Policía Federal Argentina Churrucá-Visca, Espallata 3400, 1437 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4912-1258 e-mail: melinasaban@yahoo.com.ar

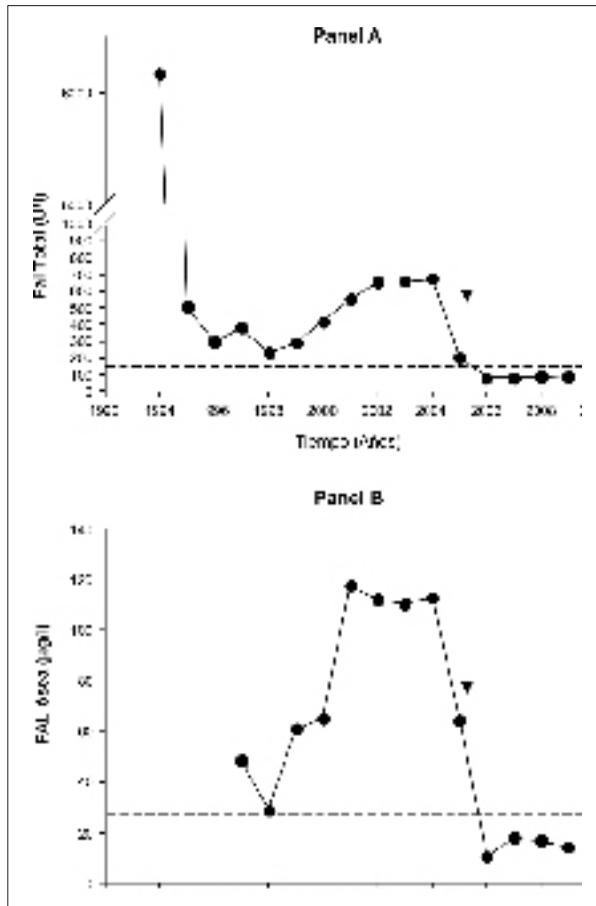


Fig. 1.— Evolución de los valores de FAL y FAL ósea en la enfermedad de Paget. Las flechas indican la administración de ácido zoledrónico. La línea punteada horizontal representa el valor de referencia superior para los métodos.

aumento de la sintomatología y elevación persistente de la FAL, a pesar de haber recibido dosis de pamidronato entre 30 y 90 mg durante cuatro años, con un total de 450 mg en el último año de tratamiento. Debido a la pobre respuesta terapéutica, se plantea la utilización de ácido zoledrónico (4 mg). El paciente recibió sólo una dosis del fármaco en julio de 2005, logrando la normalización de los niveles de FAL y significativa mejoría clínica. En la Fig. 1 se puede observar la variación de los valores de FAL (Panel A) y FAL ósea (Panel B) antes y después de la aplicación de ácido zoledrónico, graficando el descenso de los valores de dicho marcador. En la actualidad, y luego de un seguimiento mayor a 4 años, los niveles de FAL permanecen dentro de valores normales, sin ninguna intervención terapéutica a excepción del aporte de calcio y vitamina D. No se ha producido recrudescimiento de la signo-sintomatología. En el control con centellograma óseo se observa la disminución de la imagen en el fémur, persistiendo una leve captación en el hueso ilíaco izquierdo.

Discusión

La prevalencia global de la enfermedad de Paget es de 1-1.6%, siendo mayor en el Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda, América del Norte y el Oeste de Europa^{2,3}.

Esta enfermedad puede comprometer un solo hueso (monoostótico) o más de uno (poliostótico), afectando principalmente el esqueleto axial y con mayor frecuencia los huesos del cráneo, columna, piernas y pelvis, pudiendo presentarse en forma sintomática o asintomática. Entre los signos y síntomas se encuentra el dolor, las deformaciones óseas, la artritis y las complicaciones neurológicas. Además, los pacientes presentan mayor susceptibilidad a las fracturas debido al aumento de la vascularización. El tratamiento se basa en disminuir la resorción ósea y aliviar los síntomas, y el objetivo a largo plazo es lograr la remisión y evitar la progresión de la enfermedad. La base del tratamiento de la enfermedad de Paget consiste en disminuir el recambio óseo acelerado, atenuar la sintomatología, prevenir las complicaciones a largo plazo y promover la remisión de la enfermedad. Debido a que el defecto primario se basa en la alteración de los osteoclastos, es importante lograr la disminución de la resorción y formación ósea^{1,4}. Como ha sido mencionado, las complicaciones más frecuentes son dolor y deformaciones óseas, ya sea en huesos largos o en columna.

Existe una elevada tasa de fracturas, tanto espontáneas como traumáticas, y se han informado fracturas por estrés en la superficie convexa de las extremidades deformadas. La degeneración a osteosarcoma ocurre en aproximadamente el 1% de los casos.

Distintos tratamientos han sido utilizados con el objetivo de disminuir el recambio acelerado del hueso, tales como actinomicina D, nitrato de galio y calcitonina. Sin embargo, fueron reemplazados por fármacos con mayor actividad antirresortiva. Los bifosfonatos son, hasta el momento, el tratamiento de elección para la enfermedad de Paget por su capacidad de inhibir la actividad osteoclástica.

Estas drogas son análogas del pirofosfato y actúan disminuyendo la actividad osteoclástica debido a la reducción de la producción de ácidos, enzimas lisosomales y el aumento de la actividad apoptótica de los osteoclastos. Dentro de los bifosfonatos, encontramos: pamidronato, tiludronato, risedronato, alendronato, ibandronato y ácido zoledrónico. Estos fármacos, en su mayoría, son administrados por vía oral, y presentan un efecto errático debido a su pobre y variada absorción. Entre las complicaciones se describen la intolerancia digestiva, la dispepsia y las úlceras esofágicas. La administración endovenosa es la más adecuada ya que, además de evitar la intolerancia digestiva, presenta un efecto más predecible. Con esta vía de administración, un tercio de los pacientes presenta un cuadro pseudogripal luego de la primera inyección que resuelve a los pocos días. También se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula, en especial en pacientes con mal estado general y relacionados a procedimientos odontológicos. El pamidronato fue inicialmente administrado por vía oral, pero debido a la intolerancia digestiva que provoca fue necesaria su utilización por vía endovenosa. Existen múltiples esquemas de tratamiento

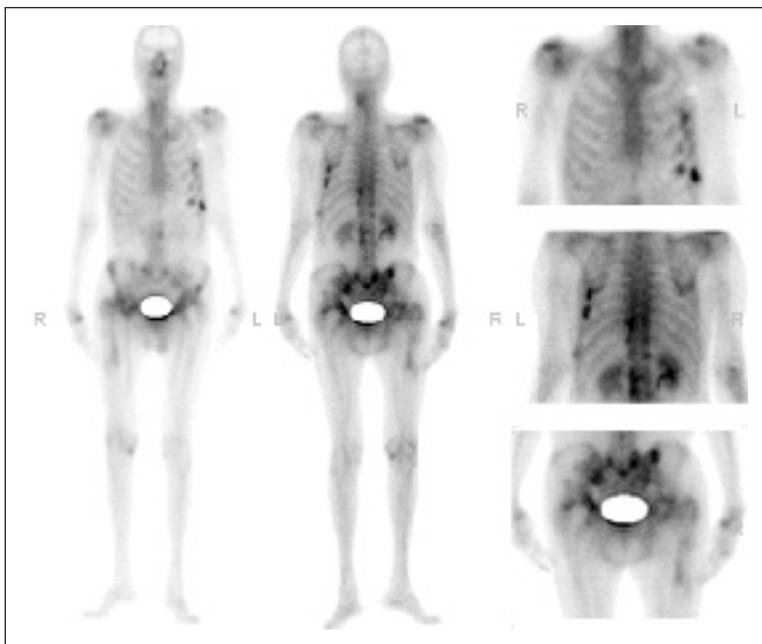


Fig. 2.- Centellograma óseo realizado en el año 2009. Se observa la disminución de la imagen en fémur y una franca disminución de la imagen en el hueso ilíaco, en el cual persiste una discreta hipercaptación.

propuestos, utilizándose diferentes dosis e intervalos de aplicación en relación a los valores de FAL y la sintomatología^{4,5}. De esta manera, el tratamiento con este fármaco suele estar asociado a una reducción de los niveles de FAL de aproximadamente 50 a 80%, según las series estudiadas, con mejoría de las imágenes radiográficas y del centellograma óseo. El aumento progresivo de la actividad de la fosfatasa alcalina (FAL), a pesar de realizar tratamientos consecutivos, junto con la necesidad de aumentar la dosis de bifosfonatos para lograr el mismo efecto, se define como resistencia a los mismos⁶. Los mecanismos planteados incluyen resistencia al efecto apoptótico de la droga y alteraciones enzimáticas que le confieren a los osteoclastos resistencia a la acción del pamidronato⁷. El ácido zoledrónico es un potente bifosfonato, aprobado en el año 2006 para su uso en esta enfermedad. Un trabajo realizado por Ried et al⁸, demostró la mayor eficacia del ácido zoledrónico respecto a otros bifosfonatos en disminuir y normalizar FAL a largo plazo. Se ha demostrado la seguridad y eficacia con la aplicación de una única dosis de ácido zoledrónico, por lo que su uso en la enfermedad de Paget se ha incrementado. Dicha droga logra una prolongada supresión de los marcadores de recambio óseo y una mejoría en la calidad de vida, comparada con los bifosfonatos utilizados por vía oral^{9,10}. No se observó hasta el momento resistencia con el uso de este bifosfonato^{6,10}. En nuestro caso, el paciente había recibido por años tratamiento con pamidronato utilizando

diferentes esquemas tanto orales como parenterales. Si bien inicialmente se observó una respuesta al mismo, con las últimas aplicaciones se evidenció un incremento de la signo-sintomatología y aumento de los valores de FAL. A pesar de que la información con respecto al ácido zoledrónico no era tan concluyente como en la actualidad, se decidió su uso, apoyándonos en el hecho de presentar mayor potencia. Luego de su utilización, los niveles de FAL disminuyeron significativamente, y luego de un seguimiento de más de cuatro años, los valores se mantuvieron en el rango de normalidad. Por otra parte, también se observó una mejoría y estabilización de los síntomas. En un control realizado con centellograma óseo luego de cuatro años, se objetiva la disminución de la imagen en fémur y una franca disminución en ilíaco, en el cual persiste una discreta hipercaptación Fig. 2.

El análisis de la evolución del presente caso sugiere fuertemente la existencia de un efecto del ácido zoledrónico, cuando el pamidronato ya no resultaba efectivo. En coincidencia con la bibliografía, se observa una persistencia sostenida del efecto del zoledronato en la enfermedad de Paget. Por último, más allá de la mejoría clínica del paciente, en el centellograma se pudo apreciar la atenuación de los hallazgos.

Si bien hasta el momento no hay comunicaciones que fundamenten el uso de ácido zoledrónico en pacientes refractarios al tratamiento con otros bifosfonatos¹¹, creemos que en nuestro medio, y teniendo en cuenta el costo de

ambas drogas, sería relevante considerar la utilización de ácido zoledrónico en pacientes refractarios al tratamiento con pamidronato, aunque la relación de costos podría invertirse teniendo en cuenta la remisión sostenida en el tiempo con una única dosis de esta droga.

Agradecimientos: Agradecemos la colaboración de las enfermeras Sara Funes y María Luisa Salles, quienes hicieron posible la aplicación de la medicación al paciente.

Conflictos de interés: El presente estudio no presenta conflictos de interés.

Bibliografía

1. Silverman SL. Paget disease of bone: therapeutic options. *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 299-305.
2. Whyte MP. Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2006; 355: 593-600.
3. Guañabens N, Garrido J, Gobbo M, et al. Prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Bone* 2008; 43: 1006-9.
4. Selby PL, Davie MW, Ralston SH, et al. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone* 2002; 31: 10-9.
5. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, et al. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 94-8.
6. Papapoulos SE, Eekhoff EM, Zwiderman AH. Acquired resistance to bisphosphonates in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 88-91.
7. Lyles KW. What is "resistance" in Paget's disease of bone? *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2097-9.
8. Reid IR, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 898-908.
9. Reid IR. Zoledronate: efficacy and safety. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 83-7.
10. Keating GM, Scott LJ. Zoledronic acid: a review of its use in the treatment of Paget's disease of bone. *Drugs* 2007; 67: 793-804.
11. Merlotti D, Gennari L, Martini G, et al. Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1510-7.

Noviembre 3 [1806]. Lunes. San Valentín, presbítero.

Ante el escribano don Tomás José de Boyzo compareció el maestro don Francisco Javier de Aspiazu, vecino de esta ciudad de Buenos Aires, quien manifestó que desde el año de 1805 tenía en su poder un muchacho nombrado Justo Mansilla, como de catorce años, que su padre, Andrés Mansilla, se lo había entregado para que le enseñase el oficio de barbero, sangrador y sacamuelas, dentro del término de cinco años.*

Alberto M. Salas (1915-1995)

Diario de Buenos Aires 1806-1807. Buenos Aires: Sudamericana, 1981, p 288

*Archivo General de la Nación, Registro N° 5. Año 1806, f. 128 v°-129