

## TOLERABILIDAD DIGESTIVA DE LOS BISFOSFONATOS ORALES EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS Y OTRAS OSTEOPATIAS MEDICAS

RODOLFO SPIVACOW<sup>1</sup>, EMILIO J.A. ROLDÁN<sup>2</sup>, DANIEL ZANETTI<sup>2</sup>, ENRIQUE PICCINNI<sup>2</sup>, JOSÉ R. ZANCHETTA<sup>1</sup><sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM); <sup>2</sup> Departamentos de Farmacología Clínica y Desarrollo Galénico, Gador SA, Buenos Aires

**Resumen:** Pamidronato, alendronato y olpadronato son eficaces bisfosfonatos nitrogenados. Su baja biodisponibilidad y solubilidad en el contenido del tracto digestivo favorecen los efectos colaterales esófago-gastro-intestinales. Además, las cantidades administradas, la potencialidad ulcerogénica de cada compuesto y el grado de contacto con las mucosas más sensibles son los factores que mayormente influyen en la tolerabilidad digestiva. Sin embargo, debido a la interacción de estos factores, ninguno de ellos analizado particularmente permite anticipar qué bisfosfonato será el mejor tolerado a largo plazo. Los datos clínicos disponibles son incompletos y no comparativos, pues se tratan de estudios abiertos o comparados con placebo solamente. No obstante, 3 estudios que incluyen a una población numerosa, muestran un perfil de efectos colaterales similar para el pamidronato (cuando este es administrado en cápsulas con cubierta entérica) y el alendronato. El conocimiento de los factores influyentes en la tolerabilidad de cada preparación, facilitará el manejo clínico de estos bisfosfonatos cuando varios de ellos estén disponibles para utilizarlos opcionalmente según la sensibilidad y características de cada paciente.

**Palabras clave:** bisfosfonatos, solubilidad, esofagitis, gastritis

Los bisfosfonatos que contienen nitrógeno (NCB) en su estructura química son drogas eficaces para el tratamiento de las osteoporosis y otras osteopatías médicas. El pamidronato, compuesto inicialmente desarrollado por O. Bijvoet y col., es clínicamente utilizado desde 1978 y es del que se dispone mayor cantidad de información sobre efectos adversos, en un amplio rango de dosis orales. El alendronato está siendo desarrollado para el tratamiento y prevención de las osteoporosis, sólo en dosis bajas, y el olpadronato es el último derivado y posiblemente también se lo estudie en una amplia variedad de indicaciones y rangos posológicos.

La preocupación mayor que producen estos compuestos, al ser administrados por la vía oral,

es su tolerabilidad digestiva. En efecto, con pamidronato se han descrito esofagitis y gastritis severas que impiden la continuación del plan terapéutico<sup>1</sup>, no obstante que los efectos más serios no ocurren con el uso de formulaciones especiales<sup>2</sup>. Freedom y col.,<sup>3</sup> que han presentado el primer informe conocido sobre efectos adversos del alendronato, tampoco encuentran efectos severos. El olpadronato presenta muy pocos efectos colaterales digestivos, pero aún no ha sido expuesto en poblaciones numerosas.

Dado que en varios países se dispone de formulaciones orales de pamidronato y/o alendronato, es de interés conocer su potencial de tolerabilidad digestiva y las medidas que pueden tomarse para el manejo clínico de este tipo de efectos adversos. El motivo de este artículo será entonces conocer el mecanismo de los efectos adversos y los datos clínicos disponibles.

---  
Dirección postal: Dr. Rodolfo Spivacow, IDIM, Libertad 836, 1012 Buenos Aires, Argentina.



## El mecanismo de los efectos adversos digestivos

Por sus características físico-químicas, los amino-bisfosfonatos son drogas moderadamente solubles en agua y muy poco solubles en medios lipídicos. El grado de solubilidad en agua es importante porque únicamente las moléculas del bisfosfonato que se hallen en estado de solución en el medio intestinal (solvente) son absorbibles. Los cambios en el volumen, contenido y pH intestinal pueden afectar la solubilidad. Si esto ocurre resulta probable, una vez disgregada la formulación farmacéutica, que se formen aglomeraciones insolubles de las partículas liberadas y que estas se depositen sobre la mucosa gástrica. El contacto de la droga concentrada con la mucosa digestiva es irritativo produciendo una variedad de síntomas digestivos inespecíficos. El mecanismo más íntimo ha sido estudiado por Twiss I y col.<sup>4</sup>, quienes experimentaron con pamidronato en un modelo de células intestinales humanas Caco-2. En concentraciones mayores de 1,8 mmol/cm<sup>2</sup> observaron evidencias morfológicas de ensanchamiento intercelular y aumento de la permeabilidad intestinal, aspecto favorable para la absorción del bisfosfonato pues éste pasa a la circulación por los espacios intercelulares. Pero con concentraciones mayores se produce necrosis en el sitio de concentración del bisfosfonato, (llegando a lisis con 7,2 mmol/cm<sup>2</sup>) por lo que la concentración de 1,8 mmol/cm<sup>2</sup> de pamidronato se estableció como

la máxima no tóxica para el intestino. Esta concentración equivaldría a una dosis clínica superior a los 300 mg, suponiendo que las cantidades dadas de la droga se disgregaran de modo uniforme y completo como en el experimento.

La escasa biodisponibilidad que presentan los bisfosfonatos hace que una cantidad considerable de la dosis dada quede remanente en el tubo digestivo<sup>5</sup>. Este es otro factor responsable de los efectos colaterales y que puede ser minimizado administrando menores dosis de compuestos más potentes.

## Potencial teórico de tolerabilidad

De acuerdo con lo antedicho, cuando se considera la vía oral, hay al menos cuatro factores que potencialmente influyen en la tolerabilidad digestiva. Ellos son: 1- La cantidad de moléculas administradas por vez; 2- La solubilidad del compuesto en el contenido intestinal; 3- La capacidad intrínseca para irritar localmente a los tejidos y 4- El grado de contacto con las mucosas más sensibles.

En la tabla 1 se expone el grado teórico de influencia que estos distintos factores tendrían sobre la tolerabilidad de cada uno de los NCB. Se observan diferencias entre los compuestos, pero al considerar el puntaje total es difícil anticipar cual será el mejor tolerado.

El alendronato y olpadronato son prácticamente equipotentes y pueden administrarse en canti-

Tabla 1: Aspectos relacionados con la toxicidad local teórica de los principales bisfosfonatos nitrogenados. El número de cruces corresponde a una valoración subjetiva de cómo cada factor influye en la tolerabilidad (+++ favorable; ++ intermedio; + inconveniente). El puntaje total teórico debe interpretarse ordinalmente.

Compuesto	cantidad de moléculas	solubilidad	ulcerogé -nesis	exposición a mucosas	Puntaje Total Teórico
pamidronato (tableta/efervescente)	+	+	++	+	5
pamidronato (cápsula con cubierta)	+	+	++	++	6
alendronato (tableta)	+++	+	+	+	6
olpadronato (tableta)	+++	+++	+++	+	10



dades menores que el pamidronato<sup>6</sup>. El pamidronato y el alendronato son escasamente solubles en agua (P/V 3,0 y 2,4% respectivamente), siendo el olpadronato unas 9 veces más soluble (P/V en agua 24%), «libremente soluble» de acuerdo con el criterio de la Farmacopea de los Estados Unidos. La figura 1 compara estos 2 factores, potencia y solubilidad tomando al pamidronato como referente e incluyendo en la comparación al etidronato, un bisfosfonato no nitrogenado.

La importancia de la diferencia en solubilidad se observa en un estudio de toxicidad subcutánea en ratones. En éste luego de administrar dosis equimolares de olpadronato y pamidronato se demostró la mayor tolerancia del olpadronato<sup>7</sup>, sugiriendo que en ese modelo la solubilidad del bisfosfonato es un factor de mayor peso que el número de moléculas administradas, cuando se trata de evitar lesiones locales.

En otro estudio experimental, utilizando el modelo de ulcerogénesis promovida por indometacina, en ratas tratadas con bisfosfonatos, el alendronato resultó ser alrededor de 3 veces más lesivo que el pamidronato<sup>8</sup>. Significa que a igual cantidad de moléculas expuestas a las mucosas del intestino el alendronato tiene una capacidad de irritación mayor, y ello es una propiedad intrínseca de cada molécula. En la actualidad el pamidronato que está en el comercio se

elabora disperso en un medio oleoso dentro de cápsulas de gelatina con cubierta gastrorresistente, pH dependiente, que evitan el contacto con el esófago y el estómago; es decir, se lo expone bastante menos a las mucosas sensibles y no útiles para la absorción.

Se observan entonces diferencias entre los distintos bisfosfonatos. Es difícil determinar a priori qué factor puede llegar a predominar en la práctica médica, sin los correspondientes estudios clínicos comparativos. La tabla arriba mencionada es teórica y los pocos experimentos publicados muestran aspectos parciales.

### Formas farmacéuticas orales y efectos digestivos

Además de controlar la exposición a las mucosas, mediante el diseño de formulaciones adecuadas, se pueden mejorar otros aspectos relacionados con las propiedades físicas de las preparaciones. Uno de ellos es el tamaño de la partícula del polvo de bisfosfonato con el que se fabrican las formulaciones. En un estudio preliminar se compararon cápsulas con pamidronato micronizado (10µm) vs no micronizado (30µm) en un total de 107 pacientes. La cantidad de afectados fue menor con el micronizado aunque la diferencia no fue significativa, pero la cantidad total acumulada de efectos colaterales sí favoreció al micronizado, habiéndose registrado un 30% menos de efectos adversos ( $p < 0,01$ )<sup>9</sup>. Esto señala que si bien el número de individuos sensibles permanece igual, la ocurrencia de episodios de efectos colaterales, en estos pacientes, disminuye. En estos casos el tamaño de la partícula reviste cierta importancia clínica.

Otras formulaciones que se han intentado para administrar pamidronato, un polvo efervescente y una tableta con microgránulos que podrían llegar a adherirse a las paredes del esófago no fueron aceptables para el uso clínico<sup>1,10</sup> y crearon cierta confusión respecto de la tolerabilidad oral del pamidronato.

Para el alendronato se han elaborado tabletas de la sal monosódica que con las posologías que se utilizan en osteoporosis, 5 a 20mg/día, resultan adecuadas<sup>3</sup>.

Las tabletas del olpadronato sódico son bien toleradas aún en dosis relativamente altas,

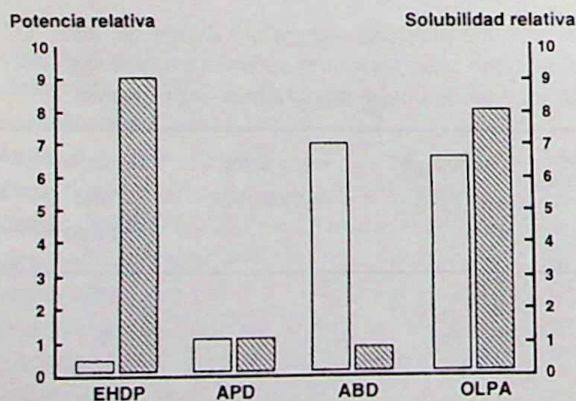


Figura 1: Potencia relativa (inhibición de la resorción ósea in vivo) y solubilidad relativa (P/V en agua), del etidronato (EHDP), pamidronato (APD), alendronato (ABD) y olpadronato (OPD), considerando al pamidronato = 1 (Piccinni et al., datos no publicados)



400mg/día<sup>11</sup>. Si bien en algunos estudios se han empleado tabletas con cubierta entérica, esta forma no parece ser necesaria.

## Datos clínicos

Como se dijo, solamente se dispone de algunos estudios abiertos o comparados con placebo, y no existen comparaciones entre al menos 2 bisfosfonatos. Pocos de ellos incluyen una muestra de tamaño suficiente como para estimar la incidencia de efectos colaterales. El estudio más numeroso hasta ahora publicado es con las cápsulas cubiertas de pamidronato en 779 pacientes tratados<sup>2</sup>. Existe otro estudio con la misma formulación en 228 pacientes<sup>12</sup>. Un tercer estudio de 597 pacientes tratados con tabletas de alendronato<sup>3</sup> tiene la ventaja de presentar un grupo control con placebo.

A primera vista las dos formulaciones son bien toleradas. La incidencia global de efectos adversos con alendronato es del 36-42% y del 39% con placebo. En este estudio no se produjeron efectos severos aunque sí aparecen algunas pocas esofagitis en ambos grupos (1,5%) y una mayor incidencia de dolor abdominal y disfagia entre los tratados.

Con las cápsulas de pamidronato, alrededor de 200mg/día, se registran un 22% de efectos adversos digestivos y una tasa global de alrededor del 30% en los pacientes tratados. El dolor abdominal, náuseas y ardor son los síntomas predominantes. Tres casos presentaron gastritis o duodenitis (0,4%) sin una relación causal definida. El estudio de G. Fromm y col., arroja un porcentaje global del 28% habiéndose administrado dosis medias ligeramente superiores, 200-300mg/día. En los estudios con pamidronato fueron incluidos pacientes consumidores de antiinflamatorios lo que podría haber influido sobre la sensibilidad a síntomas digestivos.

## Conclusiones

Existe la impresión general de que los compuestos que llevan más tiempo en el mercado presentan más efectos colaterales que los recientemente lanzados, los aminobisfosfonatos no son una excepción a esa regla. Sin embargo, las hi-

pótesis previas no arrojan diferencias claras cuando el pamidronato se provee en cápsulas que protegen al esófago y al estómago. Además está visto que la información clínica es aún incompleta y ninguna de las publicaciones resulta comparable por lo que no es posible discernir adecuadamente sobre la tolerabilidad.

Casi el 90% de los pacientes con pamidronato puede cumplir con las pautas terapéuticas<sup>(2)</sup>, así como hasta el 96% de los tratados con alendronato. Ambas tasas son aceptables por tratarse en su mayoría de mediciones efectuadas en pacientes osteoporóticos asintomáticos.

Es interesante el hecho de que la intolerancia pueda estar relacionada tanto con el compuesto como con la formulación, por lo que los pacientes pueden encontrar alternativas si los dos o más bisfosfonatos se encuentran disponibles.

Conociendo los factores que afectan la tolerabilidad, si se asegura que los pacientes cumplan con las recomendaciones mínimas es probable que se optimicen los tratamientos y se manejen correctamente las alternativas. Por ejemplo, siendo drogas de baja solubilidad en el contenido intestinal se comprende que necesitan ser administrada con un volumen suficiente de solvente (agua); el estado de ayuno evita las interacciones indeseables mientras que las formulaciones de calidad no se adhieren ni disgregan en el tracto esofágico. Las cápsulas de pamidronato con cubierta pH dependiente no pueden ser administradas junto con agentes modificadores de la acidez intragástrica, pues las disgregarían y expondrían el bisfosfonato a la sensible mucosa gástrica.

Finalmente, la utilización de un determinado compuesto debe ser el resultado de una valoración integral tanto de sus propiedades terapéuticas como de los efectos indeseables que pueda originar. Los bisfosfonatos producen algunos efectos extradigestivos que no han sido comentados en este artículo y que también deberían ser considerados.

**Nota:** Pamidronato es el 3-amino-1-hidroxipropiliden-1,1-bisfosfonato disódico; alendronato es el 4-amino-1-hidroxibutiliden-1,1-bisfosfonato monosódico y olpadronato es el 3-(N,N-dimetilamino)-1-hidroxipropiliden-1,1-bisfosfonato monosódico.

Este trabajo fue en parte financiado por la Fundación de Investigaciones Metabólicas (FIM), Buenos Aires, Argentina.



## Summary.

### *Tolerability of oral bisphosphonates in patients with osteoporosis and other osteopathies*

Oral nitrogen containing bisphosphonates (NCB) are effective drugs to inhibit bone metabolism turnover in osteoporosis and other bone diseases. Notwithstanding, some digestive disturbances create concern on the long term acceptance of the oral route. Side effects are mainly caused by low absorption and poor solubility in digestive content. Therefore the compound may precipitate and irritate the mucosas.

Furthermore, the administered amount of a particular molecule, its intrinsic potency to irritate digestive walls and the degree of exposition to such sensitive tissue are other facts that combined, may determine the clinical tolerability. Thus, a single factor cannot predict the clinical tolerability.

Pamidronate, alendronate and olpadronate are the main NCB under clinical usage. Alendronate is 10 times more potent than pamidronate but possesses a similar slight solubility (2.4 vs 3.0% W/V respectively). It also seems to be more (3 times fold) ulcerogenic in experimental assays. The current available pamidronate formulation protects from esophagus and gastric exposition. Up to now and until randomized clinical trials be performed the selection of the most tolerated aminobisphosphonate in clinical practice will depend on the interplay of many factors (table 1 shows a hypothetical view). Moreover, different patients may react dissimilarly depending on their sensitivity to a particular factor.

Olpadronate is free-soluble (24% W/V), almost equipotent with alendronate (figure 1) and seems to lack relevant irritation potential, but clinical data is on its early phases and is still not available.

Micronization of the bisphosphonate preparation may be of help to improve tolerability as shown with newer pamidronate oral formulations.

The current clinical published data shows more or less the same safety profile for pamidronate (only when enteric coated capsules are used) as alendronate, with more than 90% of patients complying with long term treatments. Anyway the trials are not entirely comparable as said before. Some other pamidronate formulations proved to be intolerable and have not been accepted.

Identifying the many factors of oral NCB's digestive tolerability may help with their clinical management. And in those countries where the

two compounds are available they may alternatively be used in the sensitive patients. Finally, extra-digestive side effects, not commented in this article, should also be weighted when selecting a bisphosphonate.

## Bibliografía

1. Lufkin EG, Argueta R, Whitaker MD, et al. Pamidronate: An unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 320-2.
2. Spivackow FR, Zanchetta JR, Kerzberg EM, Frigeri A, Fiasché R, Roldán EJA. Tolerability of oral pamidronate in elderly patients with osteoporosis and other bone diseases. *Curr Ther Res* 1996; 57: 123-130.
3. Freedholm D, Emkey R, Cummings DC, Averbuch S, Santora A, Lombardi A, et al. Safety and tolerability of oral alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1996; 6(supl 1): 261.
4. Twiss IM, de Water R, den Hartigh J, et al. Cytotoxic effects of pamidronate on monolayers of human intestinal epithelial (Caco-2) cells and its epithelial transport. *J Pharmac Sci* 1994; 83: 699-703.
5. Lin JH. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18: 75-85.
6. Roldán EJA, Mondelo N, Piccinni E, Peluffo V, Montuori E. Olpadronic acid Sodium Salt - Treatment for Paget's bone disease, treatment for osteoporosis. *Drug of the Future* 1995; 20: 1123-7.
7. Escobar SO, Palacios A, Paglia N, Roldán EJA. Influencia de la molaridad y solubilidad de soluciones de ácidos fosfónicos en la toxicidad cutánea inducida en ratones Balb C. *Actas del I Congreso Argentino de Osteoporosis*, Buenos Aires, noviembre 1994.
8. Blank MA, Ems BL, Gibson GW, Myers WR, Phipps RJ, Smith PN. In a novel preclinical model primary amino bisphosphonates show greater potential for gastric effects than pyridinyl bisphosphonate. *Bone* 1995; 17: 598.
9. Roldán EJA, Araujo G, Quattrocchi O, Zanetti D, Piccinni E, Pérez Lloret A. Influence of the particle size of oral pamidronate (APD) on digestive tolerability. *Acta Physiol Pharmacol et Therap LatinoAm* 46: 274, 1996.
10. Coleman RE, Dirix LY, Dodwell D et al. Phase I/II evaluation of effervescent and enteric coated oral pamidronate for bone metastases. *Eur J Cancer* 1991 27: 945-6.
11. Vega E, Mautalen C, Roldán EJA, Pérez Lloret A. Preliminary study of increasing oral doses of Dimethyl APD on bone metabolism dynamics and safety profile. *Drugs Exptl Clin Res* 1994; 20: 103-8.
12. Fromm GA, Vega E, Galich AM et al. Side effects verified during the treatment of 228 cases of involutional osteoporosis with pamidronate. *Bone Miner* 1992 17(suppl): S17.