

## TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA CON PAMIDRONATO INTRAVENOSO EN PACIENTES CON PATOLOGIA ESOFAGOGASTRICA

MARCELO SARLI, ERICH FRADINGER, SILVIA MORILLO, PAULA REY, JOSE ZANCHETTA

*Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires*

**Resumen** El pamidronato inhibe eficazmente la actividad osteoclástica, por tal motivo se utiliza con éxito en el tratamiento de patologías de alto recambio óseo y en la osteoporosis. Debido a un potencial efecto irritante de la mucosa del tracto digestivo su uso, por vía oral, se ve limitado en los pacientes con patología gastroesofágica activa. Con la finalidad de probar la efectividad del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con pamidronato intravenoso (APDIV) y de establecer el esquema ideal tratamos a un grupo de 10 mujeres, portadoras de patología gastroesofágica, con infusiones semanales de 45 a 60 mg hasta alcanzar una dosis media de  $157.50 \pm 9.28$  mg/año (rango 120-180 mg) en un mes (Grupo A) y a un segundo grupo comparable con infusiones trimestrales de 45 a 60 mg o semestrales de 90 mg. Llegando a una dosis media de  $166.50 \pm 6.87$  mg/año (rango: 120-180 mg) (Grupo B). Todas las pacientes recibieron 1 000 mg/día de calcio elemento. El grupo de 20 pacientes experimentó un aumento significativo de la densidad mineral en columna lumbar, siendo el porcentaje de incrementos ( $\Delta$ DMO%) mayor en el grupo B. El incremento de la densidad mineral en cuello femoral sólo fue significativo en el grupo A. El seguimiento de los parámetros bioquímicos mostró un incremento transitorio pero significativo, al tercer mes de la hormona paratiroidea (iPTH), con posterior normalización. Los marcadores de recambio óseo osteocalcina (BGP), piridinolina y deoxipiridinolina disminuyeron y permanecieron frenados al año de tratamiento. No se constataron otros cambios bioquímicos significativos. El tratamiento fue bien tolerado, sólo cuatro pacientes presentaron efectos adversos. Dos pacientes del grupo A refirieron hipertermia y síndrome pseudogripal; un paciente de grupo B desarrolló flebitis y otro hipertermia con cuadro pseudogripal. Concluimos que el APDIV es una opción válida y segura en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, especialmente en aquellos pacientes con patología gastroesofágica severa o con contraindicación de otros tratamientos osteoactivos. Sería de interés realizar nuevos estudios prospectivos con diferentes dosis y esquemas tendientes a establecer el esquema ideal de tratamiento.

**Abstract** *Treatment of post menopausal osteoporosis with intravenous pamidronate in patients with esophagogastric pathology.* Pamidronate is an effective inhibitor of bone resorption; for this reason it is used in the treatment of high bone turnover diseases and osteoporosis. Because of potential gastric and esophagic side effects their oral use is limited in patients with active pathology in these organs. With the aim to evaluate the usefulness and to establish the ideal schedule of treatment of intravenous pamidronate, we assayed pamidronate infusions (APDIV) in 20 postmenopausal women with active gastroesophagical diseases. Ten of these patients received 30 or 45 mg weekly until they achieved an average dose of  $157.50 \pm 9.28$  mg/year in one month (range: 120-180 mg) (Group A). Another comparable ten women's group received 30 or 45 mg every three months or 90 mg every six months; the achieved average dose in this group was  $166.50 \pm 6.87$  mg/year (range: 120-180 mg) (Group B). All patients received 1 000 mg elemental calcium daily. Bone mineral density in lumbar spine significantly increased in both groups, but this increment ( $\Delta$ DMO%) was higher in group B. Bone mineral density in femoral neck was only increased in group A. Parathyroid hormone (iPTH) significantly increased at the third month but returned to basal values at the end of the year in both groups. Parameters of bone remodeling such as osteocalcin (BGP), pyridinoline and deoxypyridinolin decreased progressively and remained low at the end of the year. The treatment was well tolerated: only two patients in group A and one in Group B experienced fever and pseudoflu syndrome; phlebitis was present in one patient in the second group. In conclusion, intravenous Pamidronate is an effective and safe treatment for postmenopausal osteoporosis specially in these patients with esophagigor gastric disorders. Future trials are needed to clarify the ideal dose and schedule of treatment.

**Key words:** postmenopausal osteoporosis, bisphosphonates, intravenous pamidronate

El pamidronate es un bifosfonato de segunda generación utilizado con éxito en distintas osteopatías metabólicas, entre ellas la osteoporosis. En esta enfermedad demostró ser efectivo en tratamientos prolongados hasta seis años<sup>1</sup>. Desde el punto de vista farmacocinético, cuando esta droga se administra por vía oral, se destaca su escasa absorción intestinal, largo tiempo de contacto y potencial efecto irritante de la mucosa gástrica. La incidencia de efectos adversos digestivos del pamidronato fue entre 21.3%<sup>2</sup> y 28%<sup>3</sup> en las series retrospectivas más numerosas. La administración de formas micronizadas disminuyó la incidencia de estas indeseables complicaciones, a pesar de esto, está contraindicado el uso de la vía oral en pacientes con patología esofagogastrica activa.

El alendronato, otro bisfosfonato de segunda generación, no está exento de afectar el tracto digestivo. Hasta marzo de 1996 se reportaron 199 pacientes con daño esofágico, en 26% de los casos fue catalogado como severo y 16% de ellos requirieron hospitalización<sup>4</sup>.

La administración por vías alternativas es una de las direcciones futuras de investigación que se plantean para los bisfosfonatos<sup>5</sup>. El pamidronato intravenoso (APDIV), es utilizado segura y efectivamente en el tratamiento de patologías de alto recambio óseo tales como enfermedad de Paget<sup>6</sup>, metástasis osteolíticas<sup>7, 8</sup>, displasias óseas<sup>9</sup>, etc.

Hasta nuestros días muy pocos estudios han evaluado la utilidad del APDIV como una alternativa en la osteoporosis postmenopáusica. Esto nos motivó a ensayar el tratamiento con APDIV en pacientes osteoporóticas con esofagitis, gastritis o úlceras gastroesofágicas activas. El objetivo primario de este estudio fue

establecer la eficacia del tratamiento mediante la evaluación de los cambios densitométricos medidos por DEXA. Secundariamente, debido a las complejas características farmacodinámicas del APDIV, establecer el mejor esquema de administración. Para tal fin se diseñaron dos esquemas diferentes, en los cuales la misma dosis media anual se administró en cuatro goteos semanales y sucesivos, o se distribuyó en cuatro goteos trimestrales o dos semestrales.

## Pacientes y métodos

Se trata de un estudio prospectivo y abierto, se seleccionaron mujeres postmenopáusicas osteoporóticas de acuerdo con los criterios de la WHO<sup>10</sup>, (T score en columna lumbar o en cuello femoral inferior a -2.5).

A los pacientes se les indicó APDIV cuando presentaban esofagitis, gastritis o úlceras gastroesofágicas que contraindicaran el uso de bisfosfonatos por vía oral.

Se excluyeron aquellas pacientes que hubieran recibido otra medicación osteoactiva durante más de un mes en los últimos seis meses o padecieran de patologías que afectaron el metabolismo fosfocálcico.

La alternativa terapéutica fue discutida con las pacientes y se obtuvo un consentimiento oral por parte de las mismas.

El APD se administró diluido en 500 ml de solución de dextrosa al 5% en una vena antecubital voluminosa, durante cuatro horas. Se ensayaron dos esquemas de administración, ambos con la misma dosis anual de APDIV pero repartida de diferente manera:

1. *Grupo A* (n = 10): Infusiones semanales iguales de 30 ó 45 mg durante cuatro semanas consecutivas, hasta alcanzar una dosis total entre 120 y 180 mg/año.

2. *Grupo B* (n = 10): Infusiones trimestrales iguales de 30 ó 45 mg o semestrales de 90 mg hasta alcanzar una dosis total entre 120 y 180 mg/año.

TABLA 1.— Características epidemiológicas, densitométricas, bioquímicas y radiográficas comparativas entre el grupo A (n = 10) y el grupo B (n = 10) de pamidronato intravenoso.

Características Basales	Grupo A	Grupo B	Significación
Edad años	61.63 ± 2.48	68.70 ± 2.85	NS
Altura m	1.58 ± 0.025	1.53 ± 0.023	NS
Peso kg	62.60 ± 3.46	59.61 ± 2.98	NS
Edad menopausia	44.33 ± 2.01	48.33 ± 1.31	NS
DMO L2-L4 g/cm	0.742 ± 0.036	0.725 ± 0.027	NS
T score L2-L4	-2.66 ± 0.32	-2.82 ± 0.24	NS
DMO Cuello g/cm	0.630 ± 0.026	0.611 ± 0.022	NS
T score cuello	-2.47 ± 0.24	-2.64 ± 0.21	NS
N de fracturas	11	10	NS
Pyridynolina	54.56 ± 23.16	52.04 ± 20.81	NS
Deoxypiridinolina	7.14 ± 4.08	7.13 ± 3.27	NS

Los resultados se expresan en  $\bar{X} \pm ES$

Independientemente del esquema de administración la primera dosis se fraccionó en un goteo inicial de 15 mg y el resto de la dosis en otro goteo dentro de la semana, pues según fue observado de esta manera se reduce la incidencia de los efectos de fase aguda del APDIV<sup>11</sup>. Todos los pacientes recibieron 1 000 mg/día de calcio elemento como suplementos farmacológicos independientemente del aporte dietético; los niveles de 25 OH vitamina D se mantuvieron en niveles superiores a 20 ng/ml y se administraron suplementos orales si sus concentraciones eran inferiores a este valor.

La edad media de las 20 mujeres fue  $64.80 \pm 2.01$  años, la talla  $1.56 \pm 0.018$  m, el peso  $60.97 \pm 2.21$  kg y la edad de la menopausia  $46.73 \pm 1.21$  años.

La dosis media del grupo A fue de  $157.50 \pm 9.28$  mg/año (rango: 120-180 mg/año) y la del grupo B  $166.50 \pm 6.87$  (rango: 120-180 mg/año) y no hubo diferencias estadísticamente significativa entre las mismas.

Los Grupos A y B fueron comparables en edad, valores densitométricos basales y antecedentes de fracturas (Tabla 1).

Se efectuó una evaluación radiológica de la columna dorsal y lumbar al inicio del tratamiento y luego anualmente con la finalidad de detectar nuevas fracturas vertebrales, definiendo como tal una reducción de la altura vertebral anterior, media o posterior superior al 25%.

La densidad mineral ósea en columna lumbar y cuello femoral se midió por DEXA (Norland xr 26 con filtración dinámica, Norland corp, Fort Atkinson, Wisconsin, USA), al comienzo del tratamiento y anualmente durante el período de seguimiento. El aparato fue calibrado de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El coeficiente de variación de las mediciones en columna lumbar y cuello femoral fue 1.7 y 2.2% respectivamente.

Basalmente, a los tres meses y al año de tratamiento se midieron los niveles plasmáticos de calcio total (Espectrofotometría de absorción atómica VN. 8.8-10.5 mg%), Calcio iónico (Electrodo específico VN 4.5-5.2 mg%), fósforo (Ultra violeta N: 2.5-4.5 mg%), fosfatasa alcalina total y su isoenzima ósea (Método cinético VN 30-92 UI/l y 10-44 UI/l respectivamente), iPTH (Allegro PTH Nichols Institute, San Juan Capistrano. VN: 10-65 pg/ml), osteocalcina (RIA. VN: 3-11 ng/ml), creatinina, hepatograma y hemograma con recuento de plaquetas. En orina de ayuno, luego de la ingestión de 300 ml de agua bidestilada se midió la excreción de calcio, Piridinolina (Elisa, Metra Biosystems. VN: mujeres: 16-37 nM Pir/mM Creat. Varone: 13-

25 nM Pir/Mmol Creat) y deoxipiridinolina (Elisa Metra Biosystems. VN: mujeres: 3-8 nM DPir/mM Creat. Varones: 2.3-5.4 nM Dpyr/mM Creat).

Se llevó un registro detallado de los efectos adversos de la medicación especialmente durante la infusión y la semana posterior: hipertermia, cuadro pseudogripal, flebitis, síntomas de hipocalcemia y náuseas. La toxicidad hematológica, hepática y renal fueron evaluadas trimestralmente. Los síntomas de exacerbación de la enfermedad gastroesofágica fueron interrogados en las visitas de control.

Se analizaron los resultados obtenidos en la población total de pacientes estudiados y se compararon posteriormente los resultados obtenidos con ambos esquemas de tratamiento. La significación de las diferencias entre las mediciones densitométricas basales y al año se efectuó mediante el test de Student para muestras apareadas al igual que aquellas entre los parámetros bioquímicos. Las diferencias entre los grupos de tratamiento se evaluaron mediante el test de Student para diferencia de medias con varianzas iguales o diferentes según correspondiera. Las diferencias entre el porcentaje de variación de la densidad mineral ósea ( $\Delta$ DMO%) entre los grupos de tratamiento se evaluó mediante test de Fisher. Se estableció la correlación, mediante Test de Pearson, entre los parámetros bioquímicos y densitométricos basales y la  $\Delta$ DMO%. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

## Resultados

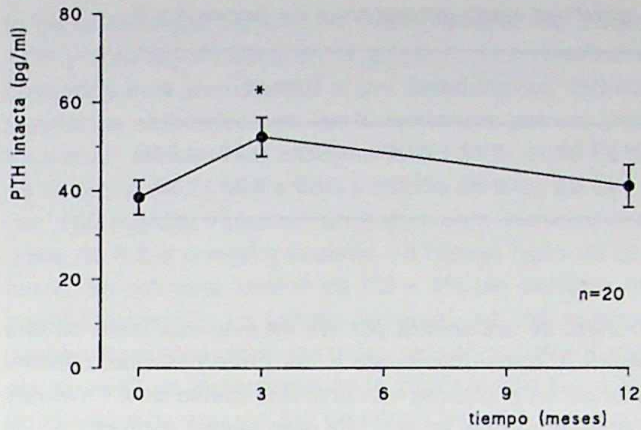
Las características epidemiológicas al igual que las radiográficas y densitométricas basales y al año de tratamiento de las 20 pacientes se muestran en la Tabla 2. Las características bioquímicas basales y luego de un año de tratamiento Tabla 3.

Se observó un aumento significativo de iPTH al tercer mes regresando a sus niveles basales al año (Fig. 1). La excreción de deoxipiridinolina disminuyó significativamente a los tres meses y siguió descendiendo, siendo aún menor al año de tratamiento (Fig. 2). La osteocalcina y la piridinolina presentaron descensos significativos al año (Tabla 3), mientras que el resto de los

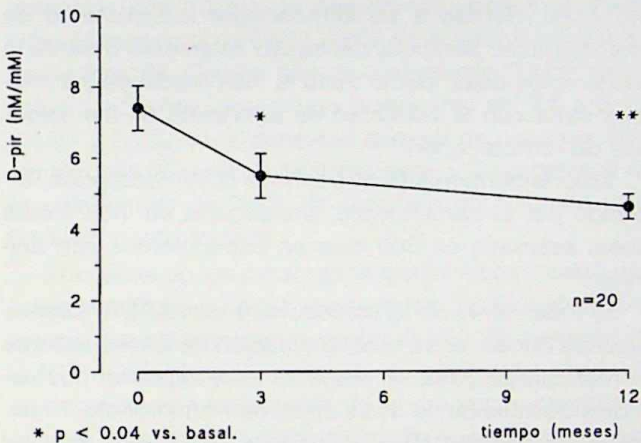
TABLA 2.- Características densitométricas y radiográficas de la población en estudio (n = 20). Los valores de densidad mineral ósea (DMO) se expresan en gramos/cm<sup>2</sup>.

	Basal	Anual	Significación
D.M.O. Col lumbar	$0.734 \pm 0.022$	$0.799 \pm 0.024$	$p < 0.01$
T score Col lumbar	$-2.74 \pm 0.20$	$-2.35 \pm 0.22$	$p < 0.001$
D.M.O. Cuello fémur	$0.621 \pm 0.01$	$0.639 \pm 0.02$	$p=0.094$ (NS)
T Score Cuello fémur	$-2.55 \pm 0.15$	$-2.39 \pm 0.17$	$p=0.083$ (NS)
Fx. Axiales/Pac	16/6	16/6	NS
Fx. Apendiculares/Pac	5/5	5/5	NS

Los resultados se expresan en  $\bar{X} \pm ES$



\* p < 0.03 vs basal



\* p < 0.04 vs. basal.  
\*\* p < 0.001 vs. basal

parámetros bioquímicos no mostraron cambios durante el tratamiento.

La comparación de los resultados densitométricos, al año de tratamiento, entre los dos grupos en valores absolutos, como T score y como porcentaje de variación de la densidad mineral ósea ( $\Delta$ DMO%) se muestra en la Tabla 4 para columna lumbar y en Tabla 5 para cuello femoral. No se hallaron correlaciones significativas entre  $\Delta$ DMO% y los parámetros bioquímicos basales, tampoco se hallaron diferencias en la respuesta al tratamiento medida como  $\Delta$ DMO% y el antecedente de fractura. Los pacientes fracturados no difirieron en los parámetros densitométricos o bioquímicos basales de los no fracturados.

Cuatro pacientes presentaron efectos adversos al tratamiento, dos pacientes del grupo A refirieron hipertermia y síndrome pseudogripal; un paciente del grupo B desarrolló flebitis y otro hipertermia con cuadro pseudogripal. No se observaron alteraciones en el hemograma, hepatograma, niveles de creatinina ni exacerbación de los síntomas de la enfermedad gastroesofágica.

Los pacientes iniciaron el tratamiento con 21 fracturas en 11 pacientes: 16 fracturas vertebrales (9 en el grupo A y 7 en el grupo B) y 5 fracturas en el esqueleto apendicular (2 en el grupo A y 3 en el grupo B). No se registraron nuevas fracturas durante el tiempo de tratamiento, independientemente del esquema de administración de la droga.

TABLA 3.- Características bioquímicas basales y luego de un año de tratamiento en la población en estudio (n = 20).

	Basal	Anual	Significación
Calcemia total (mg%)	9.48 ± 0.42	9.63 ± 0.48	NS
Calcemia iónica (mg%)	4.69 ± 0.12	4.72 ± 0.10	NS
Fosfatemia (mg%)	3.7 ± 0.7	3.8 ± 0.6	NS
iPTH (pg/ml)	37.9 ± 17.1	43.1 ± 20.2	NS
Fosf. alcalina total (UI/l)	68.1 ± 18.6	63.75 ± 26.65	NS
Fosf. alcalina ósea (UI/l)	34.5 ± 12.9	31 ± 19.9	NS
Osteocalcina (ng/ml)	8.67 ± 1.9	7.23 ± 1.4	p<0.01
Calcio/Creat. (mg%/mg%)	0.098 ± 0.06	0.069 ± 0.06	NS
Pyr./Creat. (nM/mM)	53.3 ± 21.4	33.7 ± 12.2	p<0.01
Deoxipyr./Creat. (nM/mM)	7.1 ± 3.61	4.62 ± 1.26	p<0.01

Los resultados se expresan en  $\bar{X} \pm DS$

TABLA 4.- Comparación de los cambios en la DMO ( $g/cm^2$ ) en columna lumbar entre los grupos A y B (\* p<0.05)

Grupo	DMO Basal	DMO Anual	p	$\Delta$ DMO%	T Basal	T Anual	p
A	0.742 ± 0.036	0.775 ± 0.038	<0.005	4.39 ± 1.07*	-2.66 ± 0.32	-2.38 ± 0.34	<0.005
B	0.725 ± 0.027	0.784 ± 0.032	<0.007	8.48 ± 2.26*	-2.88 ± 0.24	-2.31 ± 0.29	<0.01

TABLA 5.- Comparación de los cambios en la DMO (g/cm<sup>2</sup>) en cuello femoral entre los grupos A y B

Grupo	DMO Basal	DMO Anual	p	ΔDMO%	T Basal	T Anual	p
A	0.630 ± 0.026	0.657 ± 0.026	= 0.05	4.82 ± 1.97	-2.47 ± 0.24	-2.23 ± 0.24	< 0.05
B	0.611 ± 0.022	0.618 ± 0.026	NS	1.14 ± 2.48	-2.64 ± 0.21	-2.58 ± 0.23	NS

## Discusión

La experiencia en el tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos por vía intravenosa es muy limitada. Sólo algunos trabajos demostraron su utilidad en la prevención y tratamiento de la osteoporosis corticoidea<sup>12, 13</sup>, pero la bibliografía es escasa en relación con la prevención<sup>14</sup> y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas<sup>15, 17</sup>.

En el primer estudio publicado, en 1990<sup>15</sup>, se lo utilizó solo o en combinación con Flúor. Logrando aumentos significativos de la densidad mineral ósea en columna lumbar luego de un año de tratamiento.

Dos estudios prospectivos y abiertos posteriores, probaron la eficacia del APDIV en la osteoporosis postmenopáusica<sup>18, 19</sup>. En el primero de ellos<sup>18</sup> se constató una mejoría de la densidad mineral en columna lumbar, cuello femoral y radio en 16 pacientes tratadas con 120 mg/año de APD seguidas durante dos años. Los resultados fueron superiores a los obtenidos en un segundo grupo tratado con fluoruro de sodio. En este último grupo la densidad mineral no se modificó en cuello de fémur y contrariamente, disminuyó 4.3% en radio. Es de destacar que los efectos adversos y la incidencia de nuevas fracturas fue significativamente menor entre los pacientes tratados con APDIV.

En el segundo estudio<sup>19</sup>, los goteos de APD se ajustaron según calciuria de ayuno, estas fueron medidas cada dos semanas, y un nuevo goteo se administró cuando las mismas regresaban a valores basales. Con este esquema los autores comprobaron un bloqueo de la reabsorción ósea, medido por los parámetros bioquímicos, y un aumento del 7% en la densidad mineral en columna lumbar al año.

En otro trabajo<sup>20</sup> se administraron 30 mg/día durante 10 días consecutivos (dosis anual de 300 mg) en 39 pacientes postmenopáusicas con contraindicación de estrogénoterapia. Este tratamiento, frenó los marcadores de recambio óseo durante un año y se acompañó de un aumento significativo de la densidad mineral en columna lumbar y cuello femoral.

Los estudios aludidos coinciden en cuanto a la eficacia del APDIV, pero difieren notablemente en dosis y esquema de administración, atribuible a la complejidad farmacodinámica de los bisfosfonatos. Cuando el pami-

dronato se administra por vía intravenosa lenta su una rápida y transitoriamente a las proteínas plasmáticas, difunde en el plasma con una vida media de 21 minutos y posteriormente se une con gran avidéz al hueso. Allí la acumulación es preferencial en los sitios de alto recambio óseo, debido a su afinidad por los cristales de hidroxiapatita. Se libera del hueso solamente durante la reabsorción ósea, por lo tanto la vida media de los mismos varía con la velocidad de activación de las unidades de remodelación<sup>21, 22</sup>.

Sorprendentemente el freno de la remodelación, inducido por el pamidronato, prolongaría su vida media ósea, estimada en 300 días en experimentos con animales<sup>23</sup>.

El tratamiento de la osteoporosis con APDIV plantea algunas dudas, entre ellas la duración de la inhibición de la reabsorción ósea. Al respecto cabe destacar dos estudios de infusión de dosis única de Pamidronato. El primero realizado en 10 sujetos sanos de 27 años de edad media, en ellos 20 mg, frenó los marcadores de reabsorción ósea durante por lo menos 63 días, tiempo máximo al que fueron reevaluados los participantes<sup>24</sup>. El segundo estudio se llevó a cabo en un grupo de 43 mujeres postmenopáusicas osteoporóticas, en ellas 30 mg inhibió la excreción de calcio de ayuno entre 77 y 84 días, con un nadir entre los días 21 y 28 acompañado de una caída de la hidroxiprolinuria del 75% en el mismo lapso<sup>25</sup>. Otro interrogante es si puede una dosis única de APDIV frenar las unidades de remodelación ósea, o si se requieren dosis repetidas con este fin. En relación con esto nos parecieron interesantes los resultados del trabajo de Adami<sup>26</sup> quien, no logra frenar la remodelación ósea con 5 mg intravenosos de alendronato (una dosis equivalente a 20 mg de Pamidronato) en pacientes con osteoporosis postmenopáusica e hiperparatiroidismo primario, pero si en pagéticos.

De lo expuesto queda planteada la dificultad para elegir una dosis y un esquema de administración de APDIV útil, incapaz de frenar excesivamente el recambio óseo y al mismo tiempo práctico para el uso clínico.

Nuestros resultados demuestran que el Pamidronato administrado por vía intravenosa en las dosis y esquemas utilizados aumentó la densidad mineral ósea 6.27 ± 1.18% en columna lumbar en los 2 grupos de tratamiento siendo mayor la ganancia en el grupo B. El incremen-

to de la densidad mineral en cuello femoral fue  $2.92 \pm 1.38$  y sólo significativo en el grupo A. Los resultados obtenidos son alentadores si los comparamos con los resultados obtenidos con los tratamientos por vía oral. Valkema<sup>27</sup> constató un incremento del 3.1% en la DMO de columna en 24 pacientes, tratados durante 3.7 años con 150 mg/día. Fromm<sup>28</sup> en tratamiento continuo con dosis de 4.8 a 6 mg/kg durante 18 meses halló un aumento en columna lumbar de  $5.3 \pm 1\%$  sin cambios en cuello femoral. En un trabajo reciente<sup>1</sup>, en 163 mujeres postmenopáusicas tratadas hasta seis años con 200 mg/día de APD, el incremento de la DMO al año fue 4.1% en columna lumbar y 1.5% en cuello femoral. Los resultados siguen siendo buenos si se los compara con los obtenidos con 10 mg de Alendronato oral: Liberman<sup>29</sup> logró incrementar la DMO 8.8% en columna y 5.9% en cuello femoral. Con un año de tratamiento Tucci<sup>30</sup> en un estudio a 3 años, detectó un incremento del  $9.6 \pm 0.4\%$  y  $4.07 \pm 0.7\%$  en la densidad mineral de columna lumbar y cuello femoral respectivamente, y Devogelaer<sup>31</sup> en estudio similar un 7.4% de aumento en columna y un 5.5% en cuello femoral.

El análisis de los parámetros bioquímicos mostró una caída significativa de los marcadores de recambio óseo precoz que se mantuvo durante un año. El aumento de la PTH fue fugaz, y a pesar de no ser acompañado de una disminución detectable de la calcemia, pensamos que fue debido a un hiperparatiroidismo secundario transitorio. Peretz detectó cambios similares con APDIV<sup>19</sup>. La elevación de la PTH no se restringe al uso de la vía intravenosa, una elevación transitoria fue descrita en tratamientos con alendronato oral en dosis habituales<sup>32</sup>. En ningún caso este hiperparatiroidismo secundario perjudicó la recuperación de la densidad mineral ósea o se le pudo adjudicar un papel en la misma.

El APDIV fue bien tolerado, sólo cinco pacientes presentaron efectos adversos de escasa importancia y en ningún caso se exacerbaron los síntomas gastroesofágicos. Estas cifras son ligeramente menores a las de Thiébaud quien detectó 5 casos de síndrome pseudogripal y una flebitis entre 16 pacientes tratados<sup>18</sup>. En ambos casos la incidencia de efectos adversos fue inferior a la publicada por Lufkin en la Mayo Clinic, donde detectaron 27% fiebre transitoria, 18% náuseas, 6-12% hipocalcemia y 18% de tromboflebitis<sup>33</sup>. En otros centros, se informó como complicación excepcional uveítis<sup>34</sup> e hipoacusia<sup>35</sup>, pero sólo entre pacientes pagéticos que requirieron dosis mayores de APDIV.

De acuerdo con estos resultados concluimos que el APDIV es una opción válida y segura en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, especialmente en aquellos pacientes con patología ulceropéptica gastroesofágica o con contraindicación de otros tratamientos osteoactivos.

Dado que el esquema del grupo B fue particularmente efectivo en columna lumbar y el del grupo A en cuello femoral, no podemos concluir cuál es el más efectivo. Sería de interés realizar estudios prospectivos con diferentes dosis y esquemas de esta droga para establecer el esquema de tratamiento ideal.

## Bibliografía

- Zanchetta J, Spivacow F, Bogado C, Sarli M, Plotkin H, Roldán E. Uso prolongado, hasta 6 años, de un aminobisfosfonato oral en pacientes con osteoporosis establecida. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57 (Supl 1): 37-44.
- Spivacow F, Zanchetta J, Kerzberg E, Frigeri A, Fiasché R, Roldán E. Tolerability of oral Pamidronate in elderly patients with osteoporosis and other metabolic bone diseases. *Curr Therap Res* 1996; 57: 123-30.
- Fromm G, Vega E, Galich A. Side effects verified during treatment of 228 cases of involutional osteoporosis with Pamidronate. *Bone Miner* 1992; (Suppl): S17. (Abstract).
- Degroen P, Lubbe D, Hirsch L, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 355: 1016-21.
- McClung M. Current bone density data on bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1996; 19: s195-s198.
- Fenton A, Gutteridge D, Neil Kent G, Prince R, Ratalack Roberti Bhagat Ch, Worth G, et al. Intravenous Aminobisphosphonate in Paget's disease: Clinical, biochemical, histomorphometric and radiological responses. *Endocrinology* 1991; 34: 197-204.
- Conte P, Latreille J, Mauriac L, Calabresi F, Santos R, Campos D. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: Results from a multinational randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2552-9.
- Body J, Dumon M, Piccart M, Ford J. Intravenous Pamidronate in patients with tumor-induced osteolysis: A biochemical dose response study. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1191-6.
- Liens D, Delmas P, Meunier P. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *Lancet* 1994; 343: 953-4.
- World Health Organization assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series. Geneva: 1994.
- Morillo S, Rey P, Sarli M, Zanchetta J. Tolerability of disodium Pamidronate administered by intravenous infusion. 1996; 6<sup>th</sup>. World conference on clinical pharmacology and therapeutic (IUPHAR) Buenos Aires.
- Gallagher S, Fenner J, Anderson K, Bryden F, Bahan S, Logue F, et al. Intravenous Pamidronate in the treatment of osteoporosis associated with corticosteroid dependent lung diseases: An open pilot study. *Thorax* 1992; 47: 932-6.
- Boutsen Y, Jamart J, Esselink X, Stoffel M, Devogelaer J. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous Pamidronate: A randomized trial. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 266-71.
- Heikkinen J, Selander K, Laintinen K, Arnala I, Vaananen H. Short-term intravenous bisphosphonates in prevention of postmenopausal bone loss. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 103-10.
- Devogelaer J, Boutsen Y, Nagant de Deuxchaines C. A

- randomized controlled trial of APD (Disodium Pamidronate) given intravenously with and without sodium fluoride in involutional osteoporosis. *In: Osteoporosis 3*, Claus Christiansen, C Kristen (eds), Dinamarca 1990; p 1504-5.
16. Passeri M, Baroni M, Pedrazzoni M, Pioli G, Barbagallo M, Costi D, et al. Intermittent treatment with intravenous 4-amino-1-hydroxybutilidene-1, 1-bisphosphonate (AHBuBP) in the therapy of postmenopausal osteoporosis. *Bone and Mineral* 1991; 15: 237-48.
  17. Filipponi P, Cristallini S, Rizzello E, Policani G, Fedeli L, Gregorio F, et al. Cyclical intravenous clodronate in postmenopausal osteoporosis: Results of the long-term clinical trial. *Bone* 1996; 18: 179-84.
  18. Thiébaud D, Burckhardt P, Melchior J, Eckert P, Jacquet A, Schnyder P, et al. Two years effectiveness of intravenous Pamidronate (APD) versus oral Fluoride for the osteoporosis occurring in the postmenopause. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 76-83.
  19. Peretz A, Body J, Dumon J, Rozenberg S, Hotimski A, Praet J, et al. Cyclical Pamidronate infusions in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 1996; 25: 69-75.
  20. Marcial Toro J, Bartoli D, Vázquez A, Argüelles A, Poggi L. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con Pamidronato intravenoso. *RAEM*. 1995; 32: s50.
  21. Lin J. Bisphosphonates. A review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18: 75-85.
  22. Roldán E, Quattrocchi O, Araujo G, Piccini E. Aplicación clínica de los principios farmacocinéticos de los bisfosfonatos. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57 (Supl 1): 76-82.
  23. King L, Grynypas M, Tomlinson G, Vieth R. Pamidronate content and turnover in sternum, vertebral body and iliac bones of dogs. *Bone* 1997; 20: 405-11.
  24. Netelembos J, Van Ginkel F, Lips P, Baro R, Van der Weil H, Hackeng W. Effects of a single infusion of Aminohydroxypropilidene on calcium metabolism in healthy volunteers monitored 2 months. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 223-8.
  25. Dumon J, Peretz A, Rozenberg J, Body J. Biochemical effects of a single Pamidronate infusion in postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner Res* 1994; 25 (Supl 1): s 72.
  26. Adami S, Zamberlan N, Mian M, Dorizzi R, Rossini M, Braga B, et al. Duration of the effects of intravenous Alendronate in postmenopausal women and in patients with primary hiperparathyroidism and Paget's disease of bone. *Bone Miner* 1994; 25: 75-82.
  27. Valkema R, Vismas F, Papapoulos S, Pauwels E, Bijvoet O. Maintained improvement in calcium balance and bone mineral content in patients with osteoporosis treated with the bisphosphonate APD. *Bone Miner* 1989; 5: 183-92.
  28. Fromm G, Vega E, Plantalech L, Galich A, Mautalen C. Differential action of Pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involutional osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 129-33.
  29. Liberman U, Weiss S, Broll J, Minne H, Quan H, Bell N, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
  30. Tucci J, Tonino R, Emkey R, Peverly C, Kehr C, Santora A. Effect of three years of oral Alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996; 101: 488-501.
  31. Devogelaer J, Broll H, Correatotter R, Cumming D, Deuchaines C, Geusens P, et al. Oral Alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over three years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996; 18: 141-50.
  32. Massari F, Zanchetta J. IPTH levels in postmenopausal women with osteoporosis treated with alendronate. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (suppl 1): s470.
  33. Lufkin E, Aergueta R, Whitaker M, Cameron A, Wong V, Egon K, et al. Pamidronate: An unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 320-2.
  34. O'Donnell N, Rao G, Arguis-Fernández A. Paget's disease. Ocular complications of disodium pamidronate treatment. *Br J Clin Prac* 1995; 49: 272-3.
  35. Reid I, Mills D, Wattie D. Ototoxicity associated with intravenous bisphosphonate administration. *Calcified Tissue Int* 1995; 56: 584-5.

----

#### LA PORTADA

Vincenzo Irolli (1860-?). **La cuna vacía.** Oleo; 1.29 x 2.27 m

Cortesía del Museo Municipal de Bellas Artes Juan B. Castagnino, Rosario, Argentina

Explica Rubén Echagüe<sup>1</sup>, que "La cuna vacía", obra del pintor napolitano Vincenzo Irolli, demuestra cómo, a partir de una realidad inteligentemente observada, se puede amasar una puesta teatral convincente, hecha de pura materia pictórica.

El cuadro fue donado al Museo Castagnino por la familia Jacuzzi en 1974.

<sup>1</sup> En: Obras del Museo Municipal de Bellas Artes Juan B. Castagnino, Secretaría de Cultura y Educación, Municipalidad de Rosario, 1996, pág. 26.