

## Impacto del control de los factores de riesgo en hemorragia digestiva

### Impact on risk factors control in digestive bleeding

EDUARDO CUELLO • BARRANQUILLA, COLOMBIA

La incidencia de hemorragia gastrointestinal es de aproximadamente 50 - 100 por 100.000 habitantes por año. Una úlcera sangrante es encontrada en cerca del 36% de los pacientes, siendo la causa más común de HVDA, seguida por lesiones hemorrágicas múltiples y várices esofágicas. Las úlceras gastroduodenales representan el 45.3% de las causas de HVDA verificadas por endoscopias de urgencias y la úlcera gástrica es también la causa más común de HVDA en UCI.

Los eventos más revolucionarios, en el tratamiento médico de las úlceras pépticas han sido la introducción de los bloqueadores H2, los IBP y la erradicación del *Helicobacter pylori*. Estos desarrollos llevaron a la disminución drástica en el número total de operaciones para úlceras gástricas no complicadas. Sin embargo el número de cirugías por complicaciones de úlcera gástrica permanece estable o ha aumentado. Este hecho puede ser parcialmente explicado por el incremento en la expectativa de vida, y de hecho se ha observado un aumento en la edad promedio de los pacientes que se presentan con complicaciones de úlceras tales como la hemorragia.

Además, existe evidencia creciente en el sentido que el *HP* realiza un papel menos importante en las úlceras gástricas complicadas, mientras que el papel de los AINE ha ido en aumento. Esto también está en relación con el aumento en la edad promedio de los pacientes, en quienes los AINE son frecuentemente utilizados para el control de síntomas asociados con enfermedades reumáticas y degenerativas. Otro factor contribuyente es la utilización de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios para la profilaxis cerebrovascular y cardiovascular.

Los AINE son la base del tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias o dolorosas, como la artritis reumatoide, las cuales son mediadas por las prostaglandinas producidas a través de la vía COX-2, la cual es bloqueada en forma eficiente por los AINE no selectivos. Estos AINE no selectivos también bloquean la producción de prostaglandinas constitutivas producidas por la vía COX-1. Como estas prostaglandinas son importantes para proteger el epitelio del tracto gastrointestinal, su bloqueo puede llevar al daño de dicho epitelio,

úlceraciones y complicaciones tales como el sangrado y la perforación.

Aspirina una vez al día es recomendada en todas las condiciones clínicas donde la profilaxis antiplaquetaria es considerada beneficiosa para la prevención secundaria, pero no en la profilaxis primaria de eventos cardiovasculares. Los beneficios del uso del ASA en los eventos cardiovasculares son reducidos porque su uso a dosis bajas está relacionado con el incremento de efectos secundarios, especialmente sangrado gastrointestinal. El riesgo de sangrado GI puede ser reducido usando la dosis mínima efectiva de ASA (75-160 mg/día) pero el riesgo no puede ser reducido en mayor proporción adicionándole otras estrategias como cubiertas entéricas.

Por lo anterior existe una población expuesta a unos factores de riesgo que los hace más vulnerables a presentar hemorragia digestiva. La evaluación de dichos factores y el impacto de su bloqueo son el motivo principal de esta conferencia.

#### ¿Cuáles son esos factores de riesgo?

- Historia previa de eventos adversos GI
- Edad mayor a 65 años
- Uso de esteroides
- Artritis reumatoide severa
- Uso concomitante de aspirina
- Presencia de *Helicobacter pylori*

#### ¿Cuáles son los efectos adversos más comunes?

- Hemorragia
- Perforación
- Obstrucción
- Úlceras sintomáticas

#### ¿Cuáles son las situaciones clínicas de mayor riesgo?

- Tratamiento de enfermedades inflamatorias y dolorosas (AINE-ASA)

---

Dr. Eduardo Cuello: Médico Gastroenterólogo. Clínica Bautista-UGASEND (Unidad de Gastroenterología y Endoscopia). Barranquilla, Colombia

- Tratamientos con antiagregantes plaquetarios (ASA)
- Pacientes en UCI (ventilación mecánica o coagulopatía)
- Combinación de los anteriores

### ¿Cuál(es) de los factores de riesgo pueden ser manipulados ?

- AINEs
- ASA
- *Helicobacter pylori*

### ¿Cómo pueden ser manipulados estos factores de riesgo ?

- AINEs no específicos + IBP vs. COX-2
- Bajas dosis de ASA
- Erradicación de *Helicobacter pylori*
- Supresión de ácido

#### Bibliografía

1. Mischinger HJ, Cerwenka H, Marsoner HJ, et al. Gastroduodenal ulcer bleeding. *Eur Surg* 2000; **34** (4). 2002.
2. Asbakken L. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2000; **33**: 16-23.

3. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JI, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; **284**:1247-1255.
4. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1520-1528.
5. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002; **123**: 1006-1012.
6. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sainz R. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16**: 779-86.
7. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta analysis. *BMJ* 2000; **321**: 1183-1187.
8. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreno S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000; **343**: 834-9.
9. Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; **347**: 2104-2110.
10. Brooks C. Evidence based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient. *Critical Care Medicine* 2002; **30** (6).
11. Radaelli F, Minoli G. *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drug interactions in bleeding ulcers. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002; **56** (4).
12. Holtmann G, Howden C. Management of peptic ulcer bleeding - the roles of proton pump inhibitors and *Helicobacter Pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; (suppl 1): 66-70.

## Nuevos tratamientos para la hepatitis B

### New treatments in hepatitis B

HUGO CHEINQUER • PORTO ALEGRE, BRASIL.

#### Introducción

A pesar de la existencia de una vacuna segura y efectiva, la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) aún sigue siendo una preocupación de salud pública. A nivel mundial, se calcula que unos dos mil millones de personas están expuestas a este virus y aproximadamente 400 millones se convirtieron en portadores crónicos, en riesgo de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). Actualmente, en la mayoría de los países del mundo, existen ya tres terapias con debida licencia para el tratamiento de la infección crónica por VHB: el interferon alfa (IFN); 2) la lamivudina (LAM), un análogo nucleósido, y, 3) el adefovir (ADV), un análogo nucleótido. No existen estudios aleatorizados controlados que comparen los tres medicamentos. En los pacientes positivos al antígeno Be (HBeAg), de 16 a 24 semanas de IFN (5 millones de unidades/día o 10 millones de unidades tres veces por semana), el resultado fue una pérdida del antígeno Be (HBeAg) de la hepatitis B y una normalización de la alanina aminotransferasa (ALT) sérica en 33% de los pacientes, versus 12% en los controles

no tratados. Se pueden esperar resultados similares con un año de terapia con LAM (100 mg/día); sin embargo, con una tasa un poco más alta de recidivas al detener el tratamiento y una tasa acumulativa anual de resistencia (YMMD mutante) del orden de 15%. La pérdida de HbeAg con ADV (10 mg/día) en los estudios registrados fue menor que con el IFN o LAM, alrededor de 24%, pero sólo con una tasa de resistencia <6% (N236T mutante) después de 144 semanas de terapia continua. En los pacientes HbeAg negativos, un grupo difícil de tratar, es necesario utilizar el IFN durante 12-24 meses y respuesta sostenida, definida como una pérdida de VHB-ADN por hibridización y ALT normal >12 meses después del tratamiento, obtenido únicamente en 1/4 pacientes. Las limitaciones del tratamiento con IFN incluyen una alta tasa de eventos adversos y la posibili-

---

Dr. Hugo Cheinquer: PhD, Profesor de Patología Asociado, Universidad Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) y Fundacao Faculdade Federal de Ciencias Médicas de Porto Alegre (FFCMPA). Capacitación en Hepatología en el Center for Liver Disease, University of Miami. FL. Porto Alegre, Brasil.

dad de exacerbaciones clínicamente importantes de la enfermedad, que pueden ser una amenaza para la vida de los pacientes con bajas reservas hepáticas. La limitación más importante a los análogos de los nucleósidos (tidos) es el desarrollo de mutaciones del gen de polimerasa del VHB, que confiere varios grados de resistencia al medicamento. En este artículo revisaremos las nuevas terapias para el tratamiento del VHB que se están evaluando actualmente.

### Interferones pegilados (pegilated)

El interferon pegilado (peg-IFN) se forma a través de la fijación de un polímero de polietilén-glicol (Peg) a la molécula de IFN. La proteína resultante es de mayor tamaño y hay una disminución en la excreción renal, logrando prolongar la vida media. Actualmente existen dos PEG-IFN diferentes: Peg-IFN alfa 2a (PEGASYS), formado por una parte de Peg ramificado 4D-kDa; y Peg-IFN alfa 2b (PEGINTRON), formado por una parte de Peg lineal 12-kDa. Ambos productos tienen distintas características farmacocinéticas; sin embargo, nunca se verificaron las diferencias en la eficacia clínica en un estudio comparativo, ni en el tratamiento de hepatitis C o B crónicas. Varios estudios independientes han demostrado la superioridad de los interferones Peg-IFN con respecto al IFN convencional en la hepatitis C crónica. Estos resultados favorables motivaron la iniciación de estudios sobre la infección crónica por VHB.

#### El Peg-IFN en pacientes HBeAg positivos

**Estudio 1.** *Cooksley W, et al. Peginterferón alfa 2a (40kDa): un avance en el tratamiento de los pacientes con hepatitis B crónica, positivos al antígeno e de hepatitis B. J Viral Hepat 2003; 10:298-305.* En este estudio, fase II, 194 pacientes que no habían recibido interferon (IFN naïve) de la región del Pacífico asiático se aleatorizaron para recibir semanalmente, durante 24 semanas, tres dosis diferentes de Peg-IFN alfa-2a: 90, 180 o 270 µg, o IFN alfa 2a convencional MIU tres veces por semana. A las 24 semanas de tratamiento, la respuesta combinada (pérdida de HBeAg, ALT y VHB DNA <500.000 c/mL normal) para todos los pacientes que recibieron Peg-IFN alfa 2a fue de 24% versus 12% para los pacientes que recibieron IFN (p=0.036). La dosis óptima fue de 180 µg/semana, asociada con un 33% de tasa de seroconversión de HBeAg.

**Estudio 2.** *Peginterferón alfa-2a 180 µg/semanal + placebo versus Peginterferón alfa-2a 180 µg/semana + lamivudine 100 mg/día solo, en el tratamiento de la hepatitis B crónica antígeno Be positivo (para ser presentado en la AASLD 2004).* Todavía no se han presentado los resultados de este estudio fase III que incluye más de 800 pacientes (aproximadamente 270 pacientes en cada brazo). Todos los pacientes fueron tratados durante 48 semanas con un seguimiento de 24 semanas después del tratamiento. Los análisis preliminares de los datos mostraron una seroconversión HBeAg significativamente más alta 24 semanas después del

tratamiento tanto en los brazos tratados con Peg-IFN alfa-2a versus los tratados con LAM únicamente.

**Estudio 3.** *Janssen HLA, et al. Peginterferón alfa-2b 100 µg/semana + placebo versus Peginterferón alfa 2b 100 µg/semana + lamivudine 100 mg/día en el tratamiento de la hepatitis B crónica antígeno e positivo (presentada, parte en EASL del 2003 y parte en AASLD del 2003).* Este estudio fase III se hizo en Europa e incluyó 300 pacientes tratados durante 48 semanas y con un seguimiento de 24 semanas después del tratamiento. Los resultados preliminares disponibles sólo se relacionan con la respuesta virológica al final del tratamiento (pérdida de HBeAg a las 48 semanas), la cual se vio en 36% de los 136 pacientes aleatorizados a Peg-IFN alfa-2b + placebo versus 35% de 130 pacientes aleatorizados a Peg-IFN alfa-2b + LAM.

**Estudio 4.** *Chan HLY, et al. Un estudio aleatorizado de tratamiento combinado con peginterferón alfa-2b y Lamivudina versus monoterapia con Lamivudina en pacientes chinos con hepatitis B crónica HBeAg positivo (presentado en EASL 2004).* En este estudio de Hong Kong, 100 pacientes fueron aleatorizados para recibir Peg-IFN alfa-2b 1,5 Mg/kg más LAM 100 mg/día durante 24 semanas (grupo A; n=50), o LAM 100 mg/día, monoterapia durante 52 semanas (grupo B; n=50). A las 24 semanas post tratamiento, se vio una respuesta virológica combinada (seroconversión HBeAg y VHB DNA <500.000 c/mL) en 36% versus 14% de los pacientes en los grupos A versus B respectivamente (P=0.03).

#### Peg-IFN en pacientes HBeAg negativos

**Estudio 1.** *Marcellin P. et al. La monoterapia con Peginterferón alfa-2a es más efectiva que la monoterapia con lamivudina en el tratamiento de la hepatitis B crónica HBeAg-negativo: resultados de 72 semanas de un estudio fase III, parcialmente doble ciego con Peginterferón alfa-2a solo versus Peginterferón alfa-2a más lamivudina versus lamivudina (presentado, parte en AASLD 2003 y parte en EASL 2004).* En este estudio, fase III, 537 pacientes HBeAg negativo recibieron: Peg-IFN alfa-2a 180 µg/semana más placebo (grupo A; n=177), Peg-IFN alfa-2a 180 µg/semana más LAM 100 mg/día (grupo B); n= 179), o LAM 100 mg/día solo (grupo C; n=181). Los pacientes se trataron durante 48 semanas, con un seguimiento de 24 semanas. Al final del período de seguimiento (semana 72) los siguientes fueron los resultados claves:

|  | Peg-IFN + placebo (n=177) | Peg-IFN + LAM (n=179) | LAM solo (n=181) |
|--|---------------------------|-----------------------|------------------|
| Normalización ALT                                | 59%                       | 60%                   | 44%              |
| VHB DNA <20.000 c/mL                             | 43%                       | 44%                   | 29%              |
| *P<0.01 comparado con los dos grupos con Peg-IFN |                           |                       |                  |

### Resumen de los resultados del tratamiento con Peg-IFN

El Peg-IFN alfa 2a mostró ser mejor que el IFN convencional para los pacientes HbeAg positivos, y superior a LAM en los dos tipos de pacientes, tanto los HbeAg positivos como los HbeAg negativos. También la combinación de Peg-IFN alfa 2b más LAM fue superior a LAM en los pacientes HbeAg positivos. Aparentemente, los Peg-IFN son el tratamiento del futuro para la hepatitis B, pero hay algunas limitaciones: 1) la mayoría de los datos actualmente disponibles están en forma de resúmenes, y 2), la superioridad de Peg-IFN versus LAM ha sido comprobada de una forma razonable; sin embargo, sólo hay un estudio (Cooksley W. et al) que hay comparado Peg-IFN versus IFN convencional. Por lo tanto, es necesario contar con más datos para seleccionar a Peg-IFN como la terapia de primera línea para el tratamiento de la infección por VHB.

### Análogos de nucleósidos/nucleótidos

Un nucleótido consiste en una base con contenido de nitrógeno, un azúcar carbono 5, y uno o más grupos de fosfatos. La importancia especial de los nucleótidos consiste en el almacenamiento de la información biológica; esto sirve como base para iniciar la construcción de los ácidos nucleicos ARN y ADN. A cada nucleótido se le da el nombre de la base única que contiene, dividiéndose en purinas [adenosina (A) y guanosina (G)], y pirimidinas [timidina (T), citidina (C) y uridina (U)]. Los análogos nucleósidos son drogas sintéticas que copian a los nucleótidos que ocurren en forma natural. Los nucleótidos requieren sólo dos pasos para una forma de difosfato, mientras los análogos de nucleósidos y requieren de tres pasos para activarse a su forma de trifosfato. Los análogos nucleósidos y nucleótidos inhiben la replicación del VHB a través de la inhibición competitiva de la actividad de la transcriptasa reversa de la polimerasa de VHB ADN. Algunos análogos nucleósidos pueden producir eventos adversos asociados con lesiones mitocondriales, manifestadas especialmente como acidosis láctica. Los análogos nucleótidos y nucleósidos más importantes aprobados recientemente que están siendo sometidos a las pruebas fase II/III para el tratamiento de la hepatitis B crónica son los siguientes:

- 1) Análogos de adenosina: *adefovir* (Hepsera) y *tenofovir* (Viread), de Gilead Sciences.
- 2) Análogos de guanosina: *entecavir* (ETV) de Bristol-Myers Squibb;
- 3) Análogos de citidina: *emtricitabina* (Emtriva) de Gilead Sciences;
- 4) Análogo de timidina: *telbivudina* (LdT) de Idenix Pharmaceuticals;
- 5) Análogo de uridina: *clevudina* (L-FMAU) de Bukwang Pharm Co.

### 1. Adefovir

El adefovir dipivoxil (ADV; Hepsera®, Gilead Sciences) es un análogo nucleótido del monofosfato de adenosina, recientemente aprobado en los Estados Unidos y Europa para el tratamiento de los pacientes con hepatitis B crónica a una dosis de 10 mg/día. Es necesario ajustar la dosis de acuerdo con la disfunción renal. Se observó un aumento reversible en la creatinina sérica en 4% de los pacientes con función renal adecuada, administrando 10 mg/día de ADV. En los pacientes descompensados antes de recibir trasplantes y con tratamiento con ADV, 90% mostraron una estabilidad o mejoría en los puntajes de Child Pugh Turcotte. La resistencia al adefovir no es muy frecuente, ocurre en menos de 6% de los pacientes después de 144 semanas de terapia continua. Se ha reportado que el sitio de mutación está en el dominio D de la polimerasa VHB DNA (rtN236T y A181V), una región diferente del dominio C de resistencia a la lamivudina YMDD. Estas mutaciones responden a la adición de lamivudina.

#### Adefovir en pacientes HbeAg positivos.

**Estudio 1.** *Marcelin P. et al. Adefovir dipivoxil para el tratamiento de la hepatitis B crónica antígeno e positiva. N Engl J Med. 2003; 348:808-816.* En este estudio de registro fase III, 515 pacientes HbeAg positivos se aleatorizaron para recibir 10 mg de ADV, 30 mg de ADV o placebo diariamente durante 48 semanas. Después de 48 semanas de tratamiento se obtuvieron los siguientes resultados:

|   | ADV 10 mg<br>(n=172) | ADV30mg<br>(n=173) | Placebo<br>(n=170) |
|---|----------------------|--------------------|--------------------|
| Mejoría histológica   | 53%                  | 59%                | 25%*               |
| Reducción del log10 de VHB DNA  | 3.52                 | 4.76               | 0.55*              |
| VHB DNA <400 cm/L   | 21%                  | 39%                | 0%*                |
| Normalización ALT   | 48%                  | 55%                | 16%*               |
| Seroconversión HbeAg  | 12%                  | 14%                | 6%**               |
| *Con P<0.001 vs Grupo con ADV;<br>**P=0.049 vs ADV 10 mg;<br>P=0.01 vs ADV 30 mg. |                      |                    |                    |

No se identificaron mutaciones en la resistencia asociadas al adefovir en el gen de polimerasa VHB ADN. El perfil de seguridad de la dosis de 10 mg de ADV fue similar al del placebo; sin embargo, hubo una mayor frecuencia de anomalías en los resultados del laboratorio renal, en los grupos a los que se les administraron 30 mg de ADV por día. Los pacientes que continuaron con el tratamiento con ADV durante dos años mostraron mejores resultados, con



el 48% ADN negativos, 78% ALT normal, y 44% de pérdida de HBeAg (23% seroconversión de HBeAg). El seguimiento de 75 pacientes que habían logrado seroconversión durante el tratamiento con ADV mostró que esta respuesta se mantuvo en >90% de los pacientes después de un año de tratamiento.

#### Adefovir en pacientes HbeAg negativos

**Estudio 1:** Hadzynn S. et al. *Adefovir dipivoxil para el tratamiento de los pacientes con hepatitis B, crónica antígeno e negativos.* *N Engl J Med.* 2003; 348: 800-807. En este estudio doble ciego de registro en fase III, se aleatorizaron los 185 pacientes HbeAg negativos, en una relación 2:1 para recibir 10 mg de ADV o placebo diariamente durante 48 semanas. A la semana 48, los siguientes fueron los resultados clave:

|                             | ADV 10 mg<br>(n = 123) | ADV 10 mg<br>(n = 62) |
|-----------------------------|------------------------|-----------------------|
| Mejoría histológica         | 64%                    | 33%*                  |
| Reducción del VHB ADN log10 | 3.91                   | 1.35*                 |
| VHB ADN <400 c/mL           | 51%                    | 0%*                   |
| Normalización de ALT        | 72%                    | 29%*                  |
| *P<0.001 vs grupo ADV.      |                        |                       |

No se identificó resistencia al adefovir y el perfil de seguridad fue similar al del placebo. Los pacientes que continuaron con el tratamiento con ADV por tres años más mostraron una negatividad ADN del 79% y 69% de normalización de ALT. En este estudio de tres años de seguimiento, la incidencia acumulativa de la resistencia al adefovir en las semanas 48, 96 y 144 fue de 0%, 3.0% y 5.9%, respectivamente.

#### 2. Tenofovir

El tenofovir (Viread®, Gilead Sciences) es un análogo de nucleótido de monofosfato de adenosina con actividad contra el VIH, VHB, y el VHB resistente a la lamivudina. El tenofovir ya está aprobado por la FDA para el tratamiento de la infección por VIH. No existen estudios de control aleatorizados para el tratamiento de la infección por VHB, sin embargo algunos estudios piloto (la mayoría con pacientes con co-infección VHB/VIH) han demostrado que el tenofovir, 300 mg/día disminuyó la carga viral de VHB ADN en unos 4 log<sub>10</sub>, en pacientes tanto tipo salvaje y resistentes a la lamivudina. Hay un estudio reciente comparando el tenofovir con adefovir en 40 pacientes con hepatitis B crónica resistente a la lamivudina (34 HbeAg positivos). A los seis meses, en el 57% de los casos el VHB ADN era indetectable (50, c/mL), versus un 7% con adefovir (P<0.05). Es necesario hacer ajustes a la dosis en los pacientes con depuración de creatinina <50 mL/min.

#### 3. Entecavir

El entecavir (ETV, Bristol Myers Squibb) es un análogo de 2'-deoxiguanosina activo contra el VHB mediante tres mecanismos: 1) La inhibición del *priming* de VHB ADN polimerasa; 2) Inhibición de la transcripción reversa de las cepas negativas de VHB ADN del mensajero ARN pregenómico, y 3) Inhibición de la síntesis de la cepa positiva de VHB - ADN. En el modelo *woodchuck*, ETV produjo una disminución significativa en los niveles de VHB ADN así como los de cccADN viral. En los pacientes con infección crónica de hepatitis B, el ETV a una dosis de 0.5 mg/día tuvo como resultado una reducción en un 4.7 log<sub>10</sub> de los niveles de VHB ADN. Así mismo el ETV disminuyó los niveles de VHB ADN en la semana número 24 hasta en 4 log<sub>10</sub>, en los pacientes con hepatitis B crónica que no habían respondido a la lamivudina. El ETV a 0.5 y 1 mg/día fue superior a la lamivudina a 100 mg/día en un estudio recientemente publicado (P<0.0001). Los niveles séricos de VHB ADN en la semana 48 habían disminuido en 4.5 y 5.1 log<sub>10</sub> en los grupos tratados con 0.5 y 1 mg de ETV respectivamente a pesar de la presencia de mutaciones resistentes a la lamivudina en 86% de los pacientes. La incidencia de resistencia al ETV es baja y, hasta ahora sólo se han encontrado unos pocos pacientes que ya habían tenido mutaciones YMDD. En general, el ETV es bien tolerado. Para el último trimestre de 2004 se espera ya contar con los resultados de la fase III del estudio comparando el ETV vs LAM en pacientes HBEAg positivos y negativos.

#### 4. Emtricitabina

La emtricitabina (Emtriva®, Gilead Sciences), es un análogo de citidina, activa contra el VHB y el VIH-1. La emtricitabina tiene la aprobación de la FDA para el tratamiento de la infección por VIH - 1, y actualmente está en estudios clínicos en fase III para el tratamiento de la infección por VHB. Tanto en los pacientes HbeAg positivos como en los HbeAg negativos con hepatitis B crónica, la mejor media en la disminución del nivel de VHB ADN fue de alrededor 3 log<sub>10</sub> a una dosis de 200 mg/día. Si se administraba durante dos años a los pacientes HBEAg positivos, se observó seroconversión en 29% de ellos y resistencia en 19% de los casos. La emtricitabina probablemente no es activa en los pacientes con mutaciones YMDD, porque se detectó una resistencia cruzada en experimentos con cultivos de células.

#### 5. Telbivudina

La telbivudina (LdT, Idenix Pharmaceuticals) es un análogo de nucleósido de timidina con una potente actividad selectiva contra los hepadnavirus. No es activa contra los mutantes resistentes a la lamivudina, por lo menos eso es lo que se ha visto en estudios con cultivos. Actualmente hay varios estudios clínicos fase III con telbivudina, evaluando la seguridad y eficacia de la misma en pacientes infectados

con el VHB. Los resultados de la fase IIB del estudio (*Han SH, et al. Resultados de un estudio internacional, fase II de LdT, y LdT con lamivudina, en pacientes con hepatitis B crónica*) se presentaron en la reunión de la EASL 2004. En este estudio multicéntrico, aleatorizado se incluyeron 104 adultos HbeAg positivos y se comparó la eficacia y seguridad a un año de LdT 400-600 mg/día (n=44), y LdT 400-600 mg/día, combinado con lamivudina 100 mg/día (n=41), con lamivudina 100 mg/día (n=19). En la semana 52, las reducciones medias en el suero VHB ADN (log 10 copias / mL) fueron: lamivudina, 4.66; LdT 400 mg/día, 6.43; LdT 600 mg/día, 6.09; LdT 400 mg/día + lamivudina, 6.40; y LdT 600 mg/día + lamivudina 6.05. Los tratamientos fueron bien tolerados, no hubo eventos secundarios adversos ni resultados de laboratorio anormales. Los resultados de eficacia claves en la semana 52 para hacer las comparaciones por tipo de tratamiento fueron los siguientes:

|                              | Lamivudina<br>(n=19) | LdT<br>(n=44) | LdT +<br>Lam (n=41) |
|------------------------------|----------------------|---------------|---------------------|
| Reducción media de VHB ADN   | 4.57                 | 6.01*         | 5.99*               |
| VHB ADN - neg por PCR        | 32%                  | 61%           | 49%                 |
| Normalización ALT            | 63%                  | 86%           | 78%                 |
| Pérdida de HBeAg             | 28%                  | 33%           | 17%                 |
| *( P < 0.05 vs. lamivudina ) |                      |               |                     |

## 6. Clevudina

La clevudina (L-FMAU, Bukwang Pharm Co.) es un análogo de pirimidina de la familia de los nucleósidos L. Es activa contra el VEB, VHB y la replicación de VHB de pato, en cultivos celulares (59,60). La L-FMAU está biodisponible por vía oral una vez al día. Este es un estudio en fase I/II en pacientes con infección crónica por VHB.

### Otras terapias

#### Timosina

La timalfasina (Zadaxina®, SciClone Pharmaceuticals Int.) es la versión sintética de la timosina alfa 1, una sustancia que se encuentra naturalmente en la circulación y que es producida en el organismo por la glándula del timo. Actúa como inmunomodulador, estimulando las células T y NK. Un metaanálisis recientemente publicado (*Chan HL, et al. La eficacia de la timosina en el tratamiento del virus de hepatitis B crónica: un metaanálisis. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:1899-1905*). Se identificaron cinco estudios (353 pacientes). Las relaciones (95% de intervalo de confianza) de la respuesta virológica de la timosina con relación al placebo al final de tratamiento, 6 y 12 meses después del tratamiento fueron las siguientes: 0.56 (0.2-1.52), 1.67 (0.83-3.37) y 2.67 (1.25-5.68), respectivamente. Hubo una tendencia al incremento de la respuesta

virológica con el tiempo con la discontinuación del tratamiento con timosina (P=0.02). No se hallaron diferencias en la respuesta bioquímica entre los grupos tratados con timosina y los que recibieron placebo al final del tratamiento, seis meses después del tratamiento y 12 meses después del tratamiento. La conclusión a la que llegaron los autores fue que la timosina es efectiva en la supresión de la replicación viral en las infecciones crónicas por el virus de hepatitis B, pero el efecto se retrasa hasta 12 meses después de interrumpir el tratamiento. No se observaron eventos adversos serios. A pesar de que este metaanálisis sugiere que puede haber algún beneficio con el tratamiento con timosina, el tratamiento con lamivudina o IFN actualmente disponible, aparentemente es mucho mejor. Por lo tanto, es poco probable que la timosina vaya a desempeñar un papel importante en el tratamiento, excepto si se administra en forma de terapia combinada.

#### Vacunas terapéuticas

Cada vez crece más la evidencia que sugiere que la vacuna ADN es una opción interesante para combatir la infección crónica por VHB. En un modelo animal (pato de Pekín) infectado con VHB de pato (DVHB) se pudo demostrar recientemente que la inmunización terapéutica con un plasmido DHBV ADN condujo a una disminución dramática y sostenida de la replicación viral e inclusive a una depuración del pool ADN (cccADN) circular cerrado viral covalente en algunos animales. Los datos de la terapia combinada mostraron un efecto antiviral aún más pronunciado de la vacuna ADN en la envoltura de la proteína cuando está asociada el tratamiento con lamivudina. Un estudio en seres humanos con GenHevacB® (Aventis Pasteur MSD, Francia), que contiene antígenos pre-S2/S, mostró resultados interesantes. 47 pacientes HbeAg-positivos recibieron cuatro dosis de vacuna administradas en un período de cinco meses, y 37 no recibieron el tratamiento. Durante el seguimiento, todos los pacientes recibieron tratamiento con IFN. Se observó una pérdida de HbeAg en 40% de los casos tratados con la vacuna, comparados con 0% de los 37 que no habían sido vacunados. Por lo tanto, aparentemente la vacuna basada en ADN es un abordaje nuevo y promisorio para la futura terapia contra la hepatitis B.

#### Terapia génica

La terapia génica es una nueva estrategia terapéutica contra la infección por VHB, incluyendo la transmisión de medicamentos génicos a las células hepáticas por sistemas y métodos de transmisión específicos. A pesar de que esta nueva técnica contra la infección por VHB está siendo sometida a una severa investigación, hay varios medicamentos génicos promisorios que se han desarrollado para la terapia génica, incluyendo *antisense* ARN y ADN, ribosomas cabeza de martillo, mutantes de núcleo VHB negativo dominante, anticuerpo de cadena sencilla, proteína de fusión de conucleasa, y antígeno. Con el fin de

optimizar sus efectos antivirales y/o incrementar la inmunidad anti VHB, también se han desarrollado varios sistemas novedosos de suministro genético para enviar específicamente esas construcciones de ADN a las células hepáticas: algunas son vectores virales, tales como los vectores adenovirales, vectores retrovirales y vectores postvirales e inclusive la hepatitis B viral para su especificidad hepatocelular. Existen otros vectores no virales, en los cuales el ADN desnudo (*naked DNA*) y los liposomas se utilizan frecuentemente para la vacuna ADN o análogos nucleótidos para inhibir la VHB ADN polimerasa. La mejora de los sistemas vectores debería permitir la aplicación exitosa de la terapia genética para el tratamiento de la infección crónica por VHB en un futuro cercano.

## Lecturas recomendadas

### 1. General reviews

- Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 - Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;**120**:1828-1853.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatology* 2003;**38**:533-540.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;**34**:1225-1241.
- Feld J, Lee JY, Locarnini S. New targets and possible new therapeutic approaches in the chemotherapy of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003;**38**:545-553.
- Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterology* 2000;**118**:S83-S103.
- Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Coco B, Ciccorossi P, Bonino F. Treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B. *J Hepatology* 2003;**39**(Suppl 1):S164-S167.

### 2. Pegylated interferons

- Gluec P, Fang JWS, Pouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon alpha-2b, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000;**69**:556-557.
- Cooksley WGE, Piratvisuth R, Lee S-D, Mahachai V, Chao Y-C, Tanwandee T, et al. Peginterferón a-2a (40kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;**10**:298-305.
- Cooksley WGE, Lai M-Y, Piratvisuth T, Mahachai V, Chao Y-C, Tanwandee T, et al. Treatment with peginterferón alfa-2a (40kDa) (PEGASYS) results in improved rates of response compared to conventional interferon in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B harboring HBV genotypes B and 'difficult-to-treat' genotype C. *J Hepatol* 2003;**38**:2:25.
- Sung JY, Chan HLY, Hui AY, Chan FKL, Chim AML, Wong ML, et al. Combination of pegylated interferon and lamivudine is superior to lamivudine monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B—a randomized trial. *J Hepatol* 2003;**38**:2:33.
- Janssen HLA, et al. Peginterferón -2b 100 g/wk + placebo vs Peginterferón -2b 100 g/wk + lamivudine 100 mg/d in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B (presented part at EASL 2003 and part at AASLD 2003).
- Chan HLY, et al. A randomized trial of peginterferón alfa-2b and lamivudine combination treatment versus lamivudine monotherapy in Chinese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B (presented at EASL 2004).
- Marcellin P, et al. Peginterferón alfa-2a monotherapy is more effective than lamivudine monotherapy in the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B: 72-week results from a phase III, partially double-blind study of Peginterferón alfa-2a alone vs Peginterferón alfa-2a plus lamivudine vs lamivudine (presented part at AASLD 2003 and part at EASL 2004).

### 3. Nucleoside/nucleotide analogs

#### 3.1 Adefovir

- Gilson RJ, Chopra KB, Newell AM, Murray-Lyon IM, Nelson MR, Rice SJ, Tedder RS, Toole J, Jaffe HS, Weller IV. A placebo-controlled phase I/II study of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 1999;**6**:387-395.
- Kahn J, Lagakos S, Wulfsohn M, Cherng D, Miller M, Cherrington J, Hardy D, Beall G, Cooper R, Murphy R, Basgoz N, Ng E, Deeks S, Winslow

- D, Toole JJ, Coakley D. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;**282**:2305-2312.
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;**348**: 808-16.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;**348**: 800-7.
- Westland CE, Yang H, Delaney WE, et al. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003;**38**: 96-103.
- Birkus G, Gibbs CS, Cihlar T. Comparative effects of adefovir and selected nucleoside inhibitors of hepatitis B virus DNA polymerase on mitochondrial DNA in liver and skeletal muscle cells. *J Viral Hepat* 2003;**10**:50-54.
- Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet* 2001;**358**:718-723.
- Delaney WE, Yang H, Westland CE, Lin K, Miller MD, Gibbs CS, et al. In vitro cross-resistance testing of Adefovir, entecavir, and b-L-thymidine (L-DT) against drug-resistant strains of HBV. *Hepatology* 2001;**34**:628A.
- Xiong X, Flores C, Yang H, Toole JJ, Gibbs CS. Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. *Hepatology* 1998;**28**:1669-1673.
- Peters MG, Hann H, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;**126**:91-101.
- Schiffer, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;**38**:1419-1427.
- Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;**125**:292-297.

#### 3.2 Tenofovir

- Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J. An open-label study of Tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS* 2003;**17**: F7-F10.
- Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, Powderly WG, Lisker-Melman M, Kessels L, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis* 2002;**186**:1844-1847.

#### 3.3 Entecavir

- Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002;**123**:1831-1838.
- Levine S, Hernandez D, Yamanaka G, Zhang S, Rose R, Weinheimer S, et al. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:2525-2532.
- Schiff E, Hindes R, O'Donnell A, DeHertogh D, Kreter B. Summary of phase II clinical and laboratory safety experience with entecavir. *Hepatology* 2002;**36**:643A.

#### 3.4 Emtricitabine

- Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002;**123**: 1831-8.
- Korba BE, Schinazi RF, Cote P, Tennant BC, Gerin JL. Effect of oral administration of emtricitabine on woodchuck hepatitis virus replication in chronically infected woodchucks. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:1757-1760.
- Gish RG, Wright TL, Corey L, et al. Emtricitabine (FTC): results from a 24-week dose-selection trial in patients with chronic HBV infection (abstr). *Hepatology* 2000;**32**:378A.
- Gish R, Wright T, Wang C, et al. HBeAg profile in patients with chronic HBeAg+ hepatitis B (CHB) treated with emtricitabine (FTC) for 1 year. *Hepatology* 2001;**34**:316A.
- Wang C, Corey L, Leung N, et al. Antiviral activity of 48 weeks of emtricitabine (FTC) treatment in patients with HBeAg negative/HBV DNA positive chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology* 2001;**34**:323A.
- Gish R, Leung N, Wang C, et al. Antiviral activity, safety, and incidence of resistance in chronically infected hepatitis B patients (CHB) given once daily

emtricitabine for 2 years. *Hepatology* 2002;**36**:372A.

- **Gish RG, Leung NW, Wright TL, Trinh H, Lang W, Kessler HA, et al.** Dose range study of pharmacokinetics, safety, and preliminary antiviral activity of emtricitabine in adults with hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:1734-1740.

### 3.5 Telbivudine

- **Bryant ML, Bridges EG, Placidi L, et al.** Antiviral L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:229-235.
- **Lai CL, Leung NWY, Teo E-K, Tong M, Wong F, Hann H-W, et al.** Results of a one year international phase IIB comparative trial of telbivudine, lamivudine, and the combination, in patients with chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2003;**38**:262A.
- **Han SH, et al.** Results of a one-year international phase IIb trial of LdT, and LdT plus lamivudine, in patients with chronic hepatitis B. (presented at EASL 2004).

### 3.6 Clevudine

- **Peek SF, Cote PJ, Jacob JR, Toshkov IA, Hornbuckle WE, Baldwin BH, et al.** Antiviral activity of clevudine [L-FMAU, (1-(2-fluoro-5-methyl-beta, L-arabinofuranosyl) uracil)] against woodchuck hepatitis virus replication and gene expression in chronically infected woodchucks (*Marmota monax*). *Hepatology* 2001;**33**:254-266.
- **Chu CK, Boudinot FD, Peek SF, Hong JH, Choi Y, Korba BE, et al.** Preclinical investigation of L-FMAU as an anti-hepatitis B virus agent. *Antivir Ther* 1998;**3**(Suppl 3):113-121.
- **Ying C, De Clercq E, Nicholson W, Furman P, Neyts J.** Inhibition of the replication of the DNA polymerase M550V mutation variant of human hepatitis B virus by adefovir, tenofovir, L-FMAU, DAPD, penciclovir and lobucavir. *J Viral Hepat* 2000;**7**:161-165.

### 4. other therapies

#### 4.1 Thymosin

- **Chien RN, Liaw YF, Chen TC, Yeh CT, Sheen IS.** Efficacy of thymosin alpha 1 in patients with chronic hepatitis B: a randomized, controlled trial. *Hepatology*

1998; **27**: 1383-1387.

- **Mutchnick MG, Lindsay KL, Schiff ER, Cummings GD, Appelman HD, Peleman RR, Silva M, Roach KC, Simmons F, Milstein S, Gordon SC, Ehrinpreis MN.** Thymosin alpha 1 treatment of chronic hepatitis B: results of a phase III multicentre, randomized, double-blind and placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 1999;**6**:397-403.
- **Chan HL, et al.** The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;**15**:1899-1905.

#### 4.2 Therapeutic vaccines

- **McDermott AB, Madrigal JA, Sabin CA, Zuckerman JN, Cohen SB.** The influence of host factors and immunogenetics on lymphocyte responses to Hepagene vaccination. *Vaccine* 1999;**17**:1329-1337.
- **Akbar SM, Furukawa S, Horiike N, Onji M.** Vaccine therapy for hepatitis B virus carrier. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2004;**4**:93-101.
- **Thermet A, Rollier C, Zoulim F, Trepo C, Cova L.** Progress in DNA vaccine for prophylaxis and therapy of hepatitis B. *Vaccine* 2003;**21**:659-662.

#### 4.3 Gene Therapy

- **Xu R, Cai K, Zheng D, Ma H, Xu S, Fan ST.** Molecular therapeutics of HBV. *Curr Gene Ther* 2003;**3**:341-355.
- **Guha C, Shah SJ, Ghosh SS, Lee SW, Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J.** Molecular therapies for viral hepatitis. *BioDrugs* 2003;**17**:81-91.
- **Blum HE, Galun E, von Weizsäcker F, Wands JR.** Inhibition of hepatitis B virus by anti-sense oligodeoxynucleotides. *Lancet* 1991;**337**:1230.
- **Nakazono K, Ito Y, Wu CH, Wu GY.** Inhibition of hepatitis B virus replication by targeted pretreatment of complexed antisense DNA in vitro. *Hepatology* 1996; **23**: 1297-1303.
- **Putlitz J, Yu Q, Burke JM, Wands JR.** Combinatorial screening and intracellular antiviral activity of hairpin ribozymes directed against hepatitis B virus. *J Virol* 1999; **73**:5381-5387.
- **Smith RM, Wu GY.** Hepatocyte-directed gene delivery by receptor-mediated endocytosis. *Semin Liver Dis* 1999;**19**:83-92.

## Tratamiento de la hepatitis C

Manejo de los eventos adversos más importantes y maneras de optimizar el cumplimiento por parte de los pacientes

## Treatment of hepatitis C

Management of the most important adverse events and how we can optimize

HUGO CHEINQUER • PORTO ALEGRE, BRASIL.

### Introducción

Se calcula que de 2 a 3% (aproximadamente 170 millones de personas) de la población mundial tiene infección crónica producida por el virus de hepatitis C (VHC). Alrededor de 70 u 80% de los casos agudos se vuelven crónicos, y de 20 a 30% desarrollan cirrosis después de una media de 20 a 30 años. El carcinoma hepatocelular aparece a una tasa acumulativa de 1-5% anualmente, especialmente en los cirróticos VHC. La enfermedad hepática en estadio final asociada con VHC es la causa más importante de trasplantes

de hígado en la población adulta a nivel mundial. No existe una vacuna contra el VHC, de tal manera que la asesoría para la prevención en los individuos de alto riesgo y el tratamiento en los pacientes que ya están infectados, son las únicas opciones que existen para reducir la carga global de la

Dr. Hugo Cheinquer: PhD. Profesor de Patología Asociado. Universidad Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) y Fundacao Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFCMPA). Capacitación en Hepatología en el Center for Liver Disease, University of Miami. FL. Porto Alegre, Brasil.

enfermedad. El tratamiento actual de la infección por VHC se basa en la combinación de ribavirina (RBV) con cualquier interferon alfa 2a o 2b (IFN $\alpha$ -2a/IFN $\alpha$ -2b) o interferon alfa 2a o 2b pegilado (PEG-IFN $\alpha$ -2a/PEG-IFN $\alpha$ -2b). El éxito de la terapia se mide por la obtención de una respuesta virológica sostenida (RVS), definida como la ausencia de VHC ARN detectable en el suero por medio de una prueba cualitativa VHC ARN, con un límite inferior de detección de 50 UI/mL o menos, por lo menos 24 semanas después de finalizar el tratamiento. Aún con el mejor tratamiento disponible hoy en día (PEG-IFN + RBV) sólo 50-60% de los pacientes que tienen el genotipo 1 (después de 48 semanas de tratamiento) y en 70-80% de los pacientes que tienen genotipos 2 o 3 (después de 214 semanas de tratamiento) se puede obtener una RVS (respuesta virológica sostenida). Es muy importante mantener la dosis de interferon o de PEG-IFN y RBV, así como el cumplimiento de los pacientes con el tratamiento para lograr una erradicación sostenible del virus. Las razones más importantes para reducir la dosis y discontinuar la terapia son la depresión, que desarrollan por lo menos 20-30% de los pacientes tratados con IFN $\alpha$  o PEG-IFN $\alpha$ , y las toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia, anemia). En este artículo se revisarán las estrategias más actualizadas para mejorar el cumplimiento de los pacientes con la terapia y maximizar las posibilidades de un tratamiento exitoso, incluyendo las intervenciones dirigidas al paciente y al personal de apoyo, modificaciones al régimen de tratamiento y manejo de los efectos secundarios.

### Importancia clínica y cumplimiento con el tratamiento

El cumplimiento en la terapia del VHC por parte de los pacientes mejora la tasa de RVS, especialmente entre los pacientes con genotipo I. Un análisis retrospectivo de tres estudios clínicos aleatorizados demostró que los pacientes con genotipo I y que habían recibido PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.5  $\mu$ g/kg semanalmente además de RBV 800 mg/día durante 48 semanas y que siguieron la regla 80/80/80 de cumplimiento con la terapia (mayor o igual al 80% de sus dosis totales de PEG-IFN y dosis de RBV igual o más del 80% de la duración esperada de la terapia) mostraron una tasa de RVS del 51% comparado con 34% de los pacientes que recibieron dosis reducidas (P=0.011).

La razón más frecuente para que los pacientes no cumplieran con la terapia se debió a los efectos secundarios relacionados con el tratamiento (más del 75% de los pacientes), además de no asistir a las citas médicas programadas, retiro del consentimiento, y no cumplir con la terapia, aun sin presentar efectos secundarios aparentes. Un análisis retrospectivo similar se realizó en pacientes que recibieron PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g semanalmente, en combinación con RBV 1.000 a 1.200 mg diarios durante 48 semanas. Para los pacientes que presentaron una respuesta virológica temprana (RVT), definida como una disminución mayor o igual a 2-log<sub>10</sub> de VHC ARN después de 12 semanas de terapia, la

tasa de RVS fue de 75% en aquellos que sí cumplieron (regla de 80/80/80), comparado con sólo 48% en los que fueron menos cumplidos. En este último grupo, la tasa de RVS fue de 67% en general en los pacientes a los que se les había reducido la dosis, pero sólo de 12% en general en los pacientes que se retiraron del estudio precozmente, lo que nos subraya la importancia del cumplimiento con la terapia en los pacientes que demostraron una respuesta temprana a la misma.

Un análisis retrospectivo reciente de un estudio fase II PEG-IFN $\alpha$ -2b/RBV confirmó estos resultados, indicando que la reducción o discontinuación de los dos medicamentos tiene como resultado una marcada disminución de la RVR (33% versus 80%; P < 0.001). En este análisis la reducción de la dosis después de RVT estaba asociada con una disminución de las posibilidades de RVS de 72% a 61%. Sin embargo, menos del 80% de duración de la terapia disminuía la posibilidad de RVS al 50%, demostrando que la duración del tratamiento posiblemente sea más importante que la reducción de la dosis después de lograr RVT.

### Intervenciones dirigidas al paciente y al personal de apoyo

Antes de iniciar el tratamiento del VHC, es necesario informar a los pacientes sobre los efectos secundarios y sobre la importancia de cumplir con la terapia. Se les debe asesorar para que mantengan una hidratación y nutrición adecuadas, ejercicio leve a moderado, y un tratamiento de los síntomas (analgésicos y antipiréticos). Las estrategias potenciales dirigidas a los pacientes y al personal de apoyo incluyen la utilización de las herramientas para mejorar la educación del paciente y el desarrollo de programas especiales de apoyo durante la terapia. Algunos de los programas actualmente disponibles se pueden encontrar en internet. Pegassist, por ejemplo, fue lanzado recientemente por Roche para ser utilizado en pacientes sometidos a tratamiento contra VHC. Está diseñado con un calendario interactivo para el registro de las citas médicas y los medicamentos; una prueba de rastreo para hacerle el seguimiento a los resultados de los exámenes de laboratorio a través del tiempo; un plan de acción para el bienestar de los pacientes, hecho a la medida; un diario para registrar ideas y sensaciones durante el tratamiento; un directorio de los miembros con un programa de apoyo privado uno a uno y cartas circulares de noticias con información hecha a la medida del tratamiento contra la hepatitis C.

Un programa similar, lanzado por Schering-Plough, llamado *Be In Charge*, también disponible en internet, que ofrece recursos de educación y herramientas para cumplir con el tratamiento, tales como una guía práctica de interacción en la que se tratan los problemas que puede tener el tratamiento; un fólter con información sobre la terapia de cada paciente; una carta de noticias bimestral enfocada hacia mejorar la calidad de vida de los pacientes durante el tiempo de duración del tratamiento, y un calendario para ayudar a

los pacientes a hacer un seguimiento de las inyecciones y reforzar el comportamiento terapéutico.

Los grupos de apoyo así como las visitas frecuentes de seguimiento a la clínica pueden ser importantes para algunos pacientes con altas probabilidades de no cumplir con la terapia. Esta suposición está sustentada por resultados interinos de un estudio reciente, aleatorizado, multicéntrico, indicando que la intervención activa en la educación de los pacientes, el manejo agresivo de los efectos secundarios, y una intervención de apoyo por parte del personal de atención y cuidado con terapia de comportamiento cognoscitivo, por medio de llamadas telefónicas a los pacientes infectados con VHC, y tratados con PEG-IFN/ RBV, disminuyó la tasa de discontinuación de los tratamientos en las primeras 12 semanas de terapia, y se asoció con una significativa mejoría de la calidad de vida.

### **Modificaciones del régimen de tratamiento para mejorar el cumplimiento de los pacientes**

#### **1. Disminución del número de inyecciones y/o duración del tratamiento**

La introducción de PEG-IFN, disminuyendo el número de inyecciones y comparado con el tratamiento estándar con IFN (semanalmente, versus tres veces por semana), posiblemente esté asociada con un mejor cumplimiento por parte de los pacientes. Se están realizando estudios para evaluar si algunos pacientes con genotipo 2 o 3 podrían tratarse durante sólo de 12 a 16 semanas y sin pérdida significativa de RVS.

#### **2. Utilización de los resultados de la prueba viral temprana para motivar a los pacientes**

Con el uso de PEG-IFN más RBV, se ha podido demostrar que si se hacen pruebas virales tempranas durante el curso de la terapia, éstas pueden ayudar a predecir los resultados del tratamiento entre los pacientes con genotipo 1. Esta estrategia se puede utilizar para mejorar el cumplimiento, reasegurándole a los pacientes que logran un RVT (una disminución mayor o igual a 2-log I<sub>0</sub>, del VCH RNA después de 12 semanas de terapia) que sus posibilidades de RVS aumentan sustancialmente, comparando con la línea base. Entre los pacientes con VHC y genotipo 2 o 3, las pruebas tempranas de VHC ARN no son de utilidad.

#### **3. Uso de nuevos agentes para reemplazar la ribavirina**

La viramidina es un promedicamento de RBV que mantiene las propiedades antivirales e inmunomoduladoras de la droga progenitora pero que carece de sus características de captación y toxicidad. Debido a que la viramidina no utiliza el mismo transportador nucleósido de la RBV, se acumula en los eritrocitos en un nivel mucho más bajo que la RBV. Las propiedades de la viramidina, que tiene el hígado como órgano objeto aparentemente son las responsables de la disminución en la propensión de la droga a producir anemia. Actualmente se están realizando estudios

de viramidina de Fase II y de Fase III en combinación con IFN y con PEG-IFN.

### **Manejo de los efectos secundarios**

#### **1. Depresión**

La población de pacientes infectados con VHC tiene una alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, en parte debido al hecho de que el uso de la droga inyectada constituye uno de los factores de riesgo más importantes de infección por VHC. Se sabe igualmente que el IFN o el PEG-IFN puede inducir depresión en el 20 o 30% de los pacientes tratados por VHC, siendo ésta una de las causas más frecuentes para la reducción de la dosis o para la interrupción del tratamiento. Aunque en la mayoría de los casos la depresión es de severidad leve a moderada, se han reportado intentos de suicidio así como suicidios durante, y poco tiempo después de la terapia con IFN para el tratamiento de la hepatitis viral. Hay evidencia de que los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) son benéficos y bien tolerados en el tratamiento de la depresión en esta población de pacientes. Algunos de los ISRSs utilizados en los estudios clínicos incluyen: Citalopram; sertralina 50 mg/día; paroxetina, 20 mg/día; fluoxetina 20 mg/día. Algunos pacientes cuidadosamente seleccionados inclusive pueden beneficiarse de terapia profiláctica antidepressiva antes de comenzar con una terapia basada en PEG-IFN o en IFN.

#### **2. Anemia**

La anemia es el efecto secundario más relevante de la RBV. Debido a que es tan importante el mantener la dosis de RBV para lograr la RVS, el uso de la epoietina alfa, un factor de crecimiento eritropoietico, puede ayudar, en algunos pacientes, a eliminar la reducción de la dosis de RBV o a su discontinuación. Datos de dos series de pacientes que desarrollaron anemia durante la terapia con IFN/RBV y que fueron tratados con epoietina alfa sugirieron que esa terapia puede aumentar los niveles de hemoglobina y facilita el mantenimiento de la dosis de RBV. Un reciente estudio multicéntrico de rótulo abierto (*open-label*) evaluó la eficacia de la epoietina alfa, 4.000 unidades internacionales administradas en forma subcutánea una vez por semana para aliviar la anemia y minimizar la reducción de la dosis de RBV en los pacientes infectados con VHC y que estaban recibiendo la terapia combinada de IFN/RBV. Treinta y seis pacientes fueron aleatorizados a epoietina alfa y 28 no recibieron tratamiento. La media de cambios en la dosis de RBV fue de -34 mg por día en el grupo de epoietina alfa y -146 mg/día en el grupo de control (P=0.022). Recientemente se llevó a cabo un estudio doble ciego controlado con placebo para evaluar si la epoietina alfa podía o no mantener la dosis de RBV en los pacientes anémicos infectados con VHC y que estaban recibiendo la terapia combinada anti-VHC con IFN/RBV o PEG-IFN/RBV. En el estudio se incluyeron 186 pacientes anémicos (95 aleatorizados a epoietina alfa y 91 a placebo). La dosis de RBV se mantuvo en una mayor



cantidad de pacientes en el grupo que había sido tratado con epoiatina alfa que en el grupo de los que habían recibido placebo ( $P=0.001$ ). Hasta ahora, ningún estudio ha demostrado el impacto de la epoiatina alfa en las tasas de RVS.

### 3. Neutropenia

Durante el tratamiento del VHC con IFN o PEG-IFN, la neutropenia (conteo de neutrófilos de  $< 750/dL$ ) ocurre en alrededor de 20% de los pacientes, y es producida por supresión de la médula ósea. El grado de neutropenia es mayor en los tratados con PEG-IFN, pero rara vez se requiere una reducción permanente de la dosis o de una discontinuación permanente de la terapia. La disminución en el conteo de neutrófilos se estabiliza por regla general en las siguientes 4 semanas, cuando se logran concentraciones estables de PEG-IFN. El conteo de los neutrófilos generalmente vuelve rápidamente a los niveles de antes de iniciar el tratamiento a las 2 o cuatro semanas de interrupción de la terapia. Los pacientes neutropénicos pueden estar en riesgo de adquirir infecciones, pero ningún estudio ha establecido con claridad que la neutropenia inducida por IFN/PEG-IFN esté asociada con un aumento en el riesgo de complicaciones infecciosas en los pacientes con hepatitis C crónica. Sin embargo, infecciones serias causadas por bacterias, algunas veces con resultados fatales, han ocurrido en los pacientes tratados con IFN o PEG-IFN, algunas asociadas con neutropenia. La terapia con IFN o PEG-IFN debe discontinuarse en los pacientes que desarrollen infecciones severas, y, así mismo se debe instituir una efectiva terapia antiinfecciosa. El factor estimulante de crecimiento de la colonia de granulocitos (FEC-G) se está utilizando en la clínica a una dosis de 300 mcg, de una a tres veces por semana para aumentar el conteo de neutrófilos en los pacientes neutropénicos con hepatitis C crónica; sin embargo, las experiencias clínicas publicadas con FEC-G o factor estimulante de colonias de granulocitos - macrófagos en los pacientes con hepatitis C crónica aún siguen siendo limitadas.

### 4. Trombocitopenia

Muchos pacientes que recibieron IFN o PEG-IFN mostraron disminuciones en el conteo de plaquetas como consecuencia de la supresión de la médula ósea inducida por IFN/PEG-IFN, pero la trombocitopenia (recuento de plaquetas de  $< 75.000/dL$ ) ocurre con poca frecuencia y rara vez requiere de reducción o discontinuación de la dosis. El recuento de plaquetas generalmente vuelve a los mismos niveles de antes del tratamiento cuatro semanas después de haber discontinuado la terapia. La Oprelvequina (interlukina II humana recombinante), que se utiliza para la prevención de la trombocitopenia severa y para reducir la necesidad de transfusión de plaquetas después de la quimioterapia mielosupresora, está siendo evaluada como estrategia terapéutica para mantener los niveles de plaquetas apropiados en los pacientes con hepatitis C crónica y que están recibiendo la terapia de combinación estándar.

## Lecturas recomendadas

### 1. Clinical importance of treatment adherence

- **McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al.** Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069.
- **Fried MW.** Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S237-S244.

### 2. Interventions directed at the patient and support staff

- **Flamm SL, Eshelman A, Lyons M, Levin A, Gordon S, Muir A, et al.** Improved medication adherence with cognitive behavioral therapy in patients receiving pegylated interferon alpha 2b (1.5 mcg/kg wk)+ribavirin (800-1400 mg/d): results of a prospective, randomized, controlled, multi-center trial, [abstract] *Hepatology* 2002;36(4 Pt 2):311A.

### 3. Modifications of treatment regimen to improve adherence

#### 3.1 PEG-IFN vs Standard IFN

- **Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al.** Peginterferón alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
- **Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al.** Peginterferón alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
- **Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, Jensen DM, Sette Jr. H, et al.** Peginterferón alfa-2A (40 KD) (PEGASYS) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose, [abstract] *J Hepatol* 2002;36(Suppl 1):3.

#### 3.2 Early Virologic Response

- **Ferenci P, Shiffman ML, Fried MW, Sulkowski MS, Haeussinger D, Zarski J-P, et al.** Early prediction of response to 40 kDa peginterferón alfa-2a (PEGASYS) plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C (CHC). [abstract] *Hepatology* 2001;34(4 Pt2):351A.
- **Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J.** Early virologic response to treatment with peginterferón alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.

#### 3.3 Viramidine

- **Watson J.** Prospects for hepatitis C virus therapeutics: levovirin and viramidine as improved derivatives of ribavirin. *Curr Opin Invest Drugs*. 2002;3:680-683.
- **Lin C-C, Luu K, Lourenco D, Corritori S, Hong Z, Lau JY.** Viramidine, a prodrug of ribavirin, demonstrated superior liver-targeting properties and a much improved toxicity profile in Cynomolgus monkey studies, [abstract] *Hepatology*. 2001;34(4 Pt2):453A.
- **McHutchison JG, Cheung R, Shiffman ML, Wright T, Gordon SC, Knox SJ, et al.** A 4 week trial of VX 497 (an IMPDH inhibitor) combined with interferon in previously untreated patients with chronic hepatitis C. [abstract] *Hepatology*. 2001;34(4 Pt 2):329A.

### 4. Management of side effects

#### 4.1 Depression

- **Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM.** Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 2000;31:1207-1211.
- **Trask PC, Esper P, Riba M, Redman B.** Psychiatric side effects of interferon therapy: prevalence, proposed mechanisms, and future directions. *J Clin Oncol* 2000;18:2316-2326.
- **Cheung R, Ahmed A.** Treating chronic hepatitis C patients with psychiatric disorders: an uphill battle, [editorial] *Am J Gastroenterol* 2001;96:3-4.
- **Loftis JM, Hauser P.** Comanagement of depression and HCV treatment. *Psychiatr Ann* 2003;33:385-391.
- **Dieperink E, Willenbring M, Ho SB.** Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 2000;157:867-876.
- **Goldsmith J, Hauser P.** Psychiatric issues in patients with hepatitis C. [editorial] *Psychiatr Ann* 2003;33:357-360.
- **Janssen HLA, Brouwer JT, van der Mast RC, Schalm SW.** Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:241-243.
- **Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML.** A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-2b and ribavirin therapy

for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2003;44:104-112.

- **Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, Uchihara M.** Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:34-38.

#### 4.2 Anemia

- **De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, et al.** Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000;31:997-1004.
- **Dieterich DT, Wasserman R, Bräu N, Hassanein TI, Bini EJ, Bowers PJ, et al.** Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2491-2499.
- **Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al.** Epoetin alfa treatment of anemic HCV-infected patients allows for maintenance of ribavirin dose, increases hemoglobin levels, and improves quality of life vs placebo: a randomized, double-blind, multicenter study [abstract]. *Gastroenterology* 2003;124(4 Suppl 1):A-714.
- **Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-Rraml M, Kreil A, Hofer H, Jessner W, et al.** Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon... *Gastroenterology* 2002;123:141-151.
- **Balan V, Wu GY, Muir AJ, Keeffe EB, Bowers PJ.** Erythropoietic response to anemia is decreased in patients infected with hepatitis C virus (HCV) receiving combination ribavirin and pegylated interferon (RBV/PEG-IFN) therapy, [abstract] *Gastroenterology* 2003;124(4 Suppl 1):A-751.
- **Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L, Ball L, Gish R.** Changes in hemoglobin during interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004;11:1-8.
- **Devine EB, Kowdley KV, Veenstra DL, Sullivan SD.** Management strategies for ribavirin-induced hemolytic anemia in the treatment of hepatitis C: clinical and economical implications. *Value Health* 2001;4:376-384.
- **Talal AH, Weisz K, Hau T, Kreiswirth S, Dieterich DT.** A preliminary study of erythropoietin for anemia associated with ribavirin and interferon- $\alpha$ . [letter]

*Am J Gastroenterol* 2001 ;96:2802-2804.

- **Gergely AE, Lafarge P, Fouchard-Hubert I, Lunei-Fabiani F.** Treatment of ribavirin/interferon-induced anemia with erythropoietin in patients with hepatitis C [letter]. *Hepatology* 2002;35:1281-1282.

#### 4.3 Neutropenia

- **Soza A, Everhart IE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al.** Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273-1279.
- **Van Thiel DH, Faruki H, Friedlander L, Fagioli S, Caraceni P, Molloy PI, et al.** Combination treatment of advanced HCV associated liver disease with interferon and G-CSF. *Hepatogastroenterology* 1995;42:907-912.
- **Higashi Y, Sakai K, Tada S, Miyase S, Nakamura T, Kamio T, et al.** Case report: agranulocytosis induced by interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:1012-1015.
- **Shiffman ML, Hofmann CM, Luketic VA, Sanyal AJ.** Use of granulocyte macrophage colony stimulating factor alone or in combination with interferon-alpha-2b for treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:382-389.
- **Fukuda A, Kobayashi H, Teramura K, Yoshimoto S, Ohsawa N.** Effects of interferon-alpha on peripheral neutrophil counts and serum granulocyte colony-stimulating factor levels in chronic hepatitis C patients. *Cytokines Cell Mol Ther* 2000;6:149-154.
- **Carreño V, Martín J, Pardo M, Brotons A, Anchía P, Navas S, et al.** Randomized controlled trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the treatment of chronic hepatitis C. *Cytokine* 2000;12:165-170.

#### 4.4 Thrombocytopenia

- **Hoofnagle JH.** Thrombocytopenia during interferon alfa therapy. *JAMA* 1991;266:849.
- **Rustgi VK, Lee P, Finnegan S, Ershler W.** Safety and efficacy of recombinant human IL-11 (oprelvekin) in combination with interferon/ribavirin therapy in hepatitis C patients with thrombocytopenia, [abstract] *Hepatology* 2002;36(4 Pt 2):361A.

## Bifosfonatos, calidad ósea y fracturas

### Biphosphonates, bone quality and fractures

EMILIO J.A. ROLDAN • BUENOS AIRES, ARGENTINA

#### Introducción

El signo clínico patognomónico de un estado de fragilidad ósea es la fractura sin causa aparente. La fractura es un defecto estructural, de evidente naturaleza física, y de causa multifactorial, por lo que cabe preguntarse cómo un fármaco puede impedir que la misma ocurra.

Desde los comienzos de la utilización de los bisfosfonatos en osteoporosis, en la década de los setenta, varias hipótesis han sido postuladas como posibles mecanismos anti-fractura. Desde la estabilización de las sales minerales (1), el agrupamiento y orientación de los cristales de hidroxiapatita (2), un recambio positivo de la masa ósea (3), y/o el detenimiento del metabolismo óseo catabólico por acción

antiosteoclástica (4, 5). Sin embargo, ninguna de estas modalidades, ni las variables clínicas que de ellas derivan han demostrado relacionarse con la eficacia antifractura de los bisfosfonatos (6-9). En los últimos años ha emergido el término "calidad ósea" como una variable vagamente definida y caprichosamente utilizada por varios autores, con el intento de rellenar los conceptos pendientes entre la acción química y sus consecuencias físicas.

Ciertamente, muchas de las hipótesis humorales o celulares no se han verificado en niveles biológicos titulares, ni se han confrontado adecuadamente con los principios físicos que hacen a la resistencia del hueso. Por consiguiente el mecanismo antifractura no es actualmente bien entendido y

ello ha derivado en el uso de compuestos y/o dosis inadecuadas de bisfosfonatos (10,11).

Aquí resumimos las evidencias actuales que permiten integrar el modo de acción de los bisfosfonatos en los distintos niveles biológicos y se comentan las variables clínicas que, congruentemente, permitirían apreciar mejor sus beneficios en el tratamiento de las osteoporosis.

### Mecanismo de la fractura por osteoporosis

La fractura osteoporótica es atraumática por definición. Es decir que no se produce por un exceso de carga sino por un déficit de energía intrínseca del esqueleto (fragilidad). Precisamente los traumatólogos y ortopedistas suelen denominarla "*fractura de baja energía*". La energía de absorción o intrínseca ( $e_i$ ) de un hueso, o de una sección ósea, o de cualquier elemento, es una propiedad física que depende del material con que está hecho y de la manera con que ese material se distribuye en el espacio, la estructura. La propiedad material básica es la "*rigidez*" determinada por las fibras de colágeno y cristales minerales.

Cada vez que una carga (mayormente el uso muscular cotidiano) afecta al hueso, éste se deforma en un grado proporcional (*strain*), y una vez removida la carga se recupera la forma original. Es decir que la  $e_i$  del hueso debe ser eficiente para sostener una fuerza igual, y en sentido contrario que la de la carga (estrés), sin que ocurran daños permanentes. Todo este funcionamiento lineal se llama "*momento elástico*" y termina en un punto en el que la carga aplicada es de una intensidad tal que supera la  $e_i$  del hueso (*punto de cese*). A partir de allí, las cargas elevadas producen *microcracks* o pequeñas lesiones permanentes en la microestructura del hueso, cristales y colágeno, de modo tal que la  $e_i$  no resulta suficiente para recuperar la forma original y ocurren deformaciones. La resistencia natural del hueso se ve superada. Se lo llama "*momento plástico*" que culmina cuando la intensidad de la fuerza provoca lesiones de macroestructura o fractura (*punto de fractura o último*) (Figura 1).

La propiedad material de interés es la ductilidad o capacidad de propagar los *cracks* (opuesto a quebradizo). El área bajo la curva hasta el punto de fractura se llama "*dureza*", que es la energía requerida para romper un hueso. La dureza está dada por la estructura lamelar y harvesiana. En definitiva la resistencia del hueso es un inter-juego dinámico entre su rigidez y dureza. Siguiendo esta postura, los pacientes con osteoporosis son aquellos que tienen huesos con baja  $e_i$  y poca ductilidad (deformables y quebradizos). Y su baja  $e_i$  depende de defectos materiales (menos importante) y/o estructurales (más influyentes) (12, 13). Los momentos elástico y plástico están acortados y por consiguiente se alcanza el punto de fractura con cargas mínimas. Aquellas que en una persona normal se corresponderían con un momento elástico.

A los huesos osteoporóticos no les falta calcio, les falta estructura y función. Entonces, para entender de qué manera un bisfosfonato afecta la resistencia del hueso, hay que ver

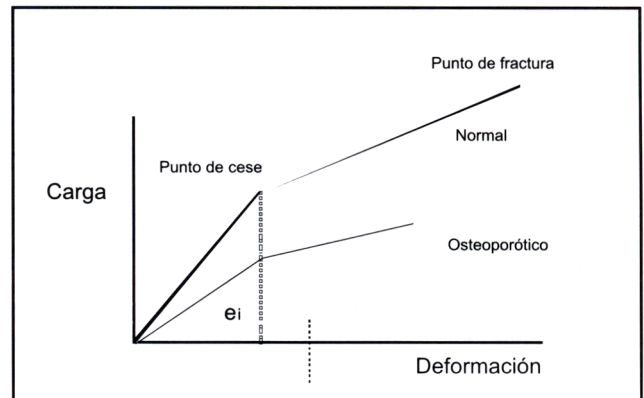


Figura 1. Modelo estocástico de curva biomecánica típica para un hueso apendicular mostrando la relación entre la aplicación de cargas crecientes y deformaciones en un hueso normal y un hueso osteoporótico. El área bajo la curva  $e_i$  define el concepto de energía intrínseca.

cómo éste modifica las propiedades materiales y las estructurales, las que a su vez condicionaran un cierto grado de  $e_i$ . No debe confundirse  $e_i$  con  $E$ , siendo este último llamado "*módulo de Young*" o de elasticidad, que es la relación entre deformación y estrés, o *strain/stress index* (SSI).

Para los clínicos resulta importante concebir que la fractura osteoporótica no es el punto final de un largo proceso de fragilización sino un suceso que azarosamente, en un hueso que se va debilitando. Este suceso fracturarlos es multifactorial y puede aparecer en cualquier momento de deformación plástica y eventualmente hasta en la elástica (aquí se confunde con la fractura traumática, pero las personas osteoporóticas también sufren fracturas traumáticas y/o mixtas). Significa que el paciente osteoporótico que se fractura no necesariamente es el de menor  $e_i$  sino aquél en el que coincidieron los múltiples factores fracturarlos. Como luego veremos, desde el punto de vista tisular, lo máximo que biológicamente podría promover un medicamento anti-osteoporótico es un aumento en la  $e_i$  del hueso, al modificar sus propiedades materiales y/o estructurales. Por ello no tiene sentido clínico que se proponga la reducción de fracturas como objetivo terapéutico de una pastilla, ya que ello dependerá del control de múltiples factores. Si en los estudios clínicos hoy se exige la reducción de fracturas como punto principal de investigación, es porque los elementos diagnósticos disponibles no convencen como analizadores específicos de la resistencia del hueso. Pero además, en el análisis de datos, cabe considerar el riesgo de extrapolar los resultados de reducción de fracturas observados en medios sanitarios de alto control de los factores extraóseos a otros medios sanitarios de bajo control. Es necesario contar con información de eficacia en un medio sanitario representativo.

### Variables que condicionan la resistencia del hueso osteoporótico

El punto central es la  $e_i$ . Los huesos de los pacientes osteoporóticos tienen baja  $e_i$  por motivos no bien dilucida-

dos. Aparentemente, los defectos materiales no son tan importantes, salvo un déficit en las naturales del colágeno (14). En efecto no hay osteomalacia, ni déficit de calcio en la matriz ósea de los osteoporóticos. Normalmente con la edad ocurre un aumento de la mineralización y alargamiento de los cristales de hidroxiapatita (15). Si existe una osteopenia, es decir la ausencia de hueso estructural, afinamientos de trabéculas y corticales, porosis y subcorticalización, desconexión trabecular y acumulación de *microcracks*.

Para algunos autores 80% de la fragilidad osteoporótica se explica por tales y otros deterioros estructurales (12, 13). La ei, sin embargo, lejos de ser una propiedad estática del hueso, es continuamente modificada por un sistema mecanostato óseo adaptativo (16). Por lo que la existencia de ciertas cantidades materiales y/o diseños estructurales tienen la capacidad de ajustarse precisamente a los usos que el sistema locomotor le requiere. La ei puede aumentar en caso de sobreestímulo físico, y hasta puede recuperarse en caso de deterioros transitorios.

Pueden encontrarse en un mismo individuo tantas variaciones como las condiciones de uso regional le impriman. Por ello es necesario que el censado mecánico de las cargas que afectan al hueso sea suficiente. Normalmente lo es si el individuo tiene una población suficiente de osteocitos vivos en la matriz mineral (17). Los sujetos con osteoporosis, por el contrario parecen tener una densidad disminuida de osteocitos (tendrían una apoptosis acelerada por cuestiones genéticas, sedentarismo regional, u otras causas) y con ello tienen impedida su capacidad de adaptación y recuperación estructural (18, 19). El censado inadecuado de cargas hace que el mecanismo remodelante sea constantemente estimulado, por lo que la frecuente activación de osteoclastos y osteoblastos debe ser vista como un mecanismo secundario de reparación y no la causa de la osteoporosis. Ordenando los datos anteriores, surgidos de estudios independientes, se puede decir que los pacientes osteoporóticos tienen pocos osteocitos, en consecuencia no captan adecuadamente el tipo y dirección de cargas mecánicas al que están expuestos, ni reparan adecuadamente los defectos estructurales y funcionales (acumulan defectos), pudiendo tener un descontrol en la frecuencia de activación metabólica que perjudica aún más la adaptación regional del hueso. Con el tiempo se suman los defectos estructurales de modo tal que las pequeñas cargas mecánicas no pueden ser resueltas y la macroestructura se fractura (20).

De esta manera, visto de un modo simple, el mayor determinante de la fragilidad osteoporótica se encuentra en la suma de los trastornos de la estructura del hueso, no existiendo defectos materiales importantes, y ello se origina porque el sistema mecanostato no funciona y se agrava cuando aumenta el recambio óseo. En este contexto deben interactuar los bisfosfonatos y cualquier otra medicación osteotrópica.

Como se observa no he utilizado los términos "masa" o "calidad", ya que la masa ósea no determina ni la estructura

ni la resistencia de un hueso (un kilo de vértebras no es más fuerte que medio kilo de vértebras) y la palabra calidad, por la imprecisión de su significado, debiera evitarse en la literatura osteológica.

### **Mecanismo de acción molecular y celular de los bisfosfonatos**

Los bisfosfonatos son un grupo de agentes que tienen en común la estructura geminal P-C-P, cuyos hidroxilos les permiten absorberse a la superficie mineralizada del endostio óseo. Son por consiguiente altamente selectivos de los espacios donde se recambia el hueso y no actúan sobre toda la totalidad de la masa calcificada, ni en los tejidos blandos. Dado que un mínimo porcentaje del esqueleto total es recambiado por año, debe transcurrir un tiempo prolongado como para que una porción significativa del mismo sea modificado por los medicamentos. En el sitio de acción, o biofase, los bisfosfonatos expresan distintos mecanismos, los que pueden variar cuantitativamente entre los distintos compuestos.

En concentraciones elevadas pueden disolver las sales de calcio, efecto farmacológico que en la clínica sólo se ha observado con etidronato y casos aislados de clodronato (21). En dosis varias veces menores pueden "intoxicar" al osteoclasto, al inhibir enzimas fosforilantes de la síntesis del mevalonato, y origina la apoptosis celular (22). La densidad de osteoclastos disminuye. En dosis menores, pueden bloquear la diferenciación y/o activación del osteoclasto por acción física de barrera, obstruir su anclaje en la laguna de resorción, o inhibir la liberación de los factores estimulantes del osteoclasto que producen los osteoblastos vecinos (23). Por estos mecanismos la densidad de osteoclastos puede aumentar, en sus formas inmaduras o inactivas. En dosis similares o menores aún, los bisfosfonatos pueden activar funciones genómicas y no genómicas de los osteoblastos (24, 25) e inhibir la apoptosis de los osteocitos (26). En consecuencia se favorece el aumento de la densidad de osteocitos y osteoblastos.

Además de esta variedad de interacción con las células del metabolismo óseo, hay que tener en cuenta la posibilidad de que los efectos regionales sean distintos, en función de que la concentración local puede afectar de manera distinta a los osteoclastos. Otra diferenciación importante se da con el tiempo, la inhibición del osteoclasto es un efecto muy rápido y la posibilidad de aumentar la cantidad de osteoblastos debe esperarse a largo plazo.

Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo expresan un promedio de estas actividades, pero no la variabilidad regional. Al principio hay un franco predominio de la inhibición de la resorción, la que se acompaña por retroalimentación negativa de la disminución de la formación del hueso (27). La acción anti fractura de los bisfosfonatos, cualquiera ésta sea, se desarrolla siempre bajo un estado de acoplamiento de la resorción y formación y en condición de baja frecuencia de activación metabólica (28, 29). Por ello

no hay ninguna correlación entre el nivel basal de los marcados bioquímicos y el grado de inhibición con la efectividad antifractura. Menos conocidos son los cambios en la capacidad de censado mecánico, los que podrían mejorar cualquiera sea el nivel de inhibición de resorción, salvo que la misma sea muy pronunciada. Un marcador de la actividad de los osteocitos sería bienvenido en la práctica clínica.

Entonces no hay un mecanismo uniforme de los bisfosfonatos, hay compuestos diferentes, dosis distintas, variaciones regionales y efectos temporales, que bien explican las diferencias en las respuestas que todo médico observa en los pacientes tratados con bisfosfonatos. Estas acciones celulares, pueden explicar variaciones regionales de masa ósea. Pero, al igual que con los marcadores bioquímicos, ninguna de ellas se correlaciona con el efecto antifractura.

De acuerdo con los conceptos arriba expresados debe descartarse la idea de que los bisfosfonatos sean "mordientes o fijadores de calcio", sustancias que sólo actúan en recambios metabólicos elevados, o que desacoplan el sistema celular óseo.

### Modo de acción tisular

Este es el nivel biológico menos estudiado para los bisfosfonatos. La mayoría de los datos se ha obtenido de modelos experimentales que no reflejan la evolución patogénica de la osteoporosis humana. Por ejemplo, en ciertas especies animales el aumento del volumen diafisario, de la relación corteza/endostio, y de la capacidad conservada de adaptación a osteopenia humoral hacen que mejoren propiedades óseas de un modo distinto a la reacción del hueso humano osteoporótico. Con esta advertencia resumiremos los efectos conocidos sobre las propiedades materiales y estructurales de los huesos, muchas de las cuales o en conjunto son denominadas "calidad de hueso" por otros autores.

### Propiedades materiales

1) Efectos sobre los cristales de hidroxapatita, el pamidronato, por ejemplo, puede promover la síntesis de cristales más pequeños, pero no afectan su forma y posible-

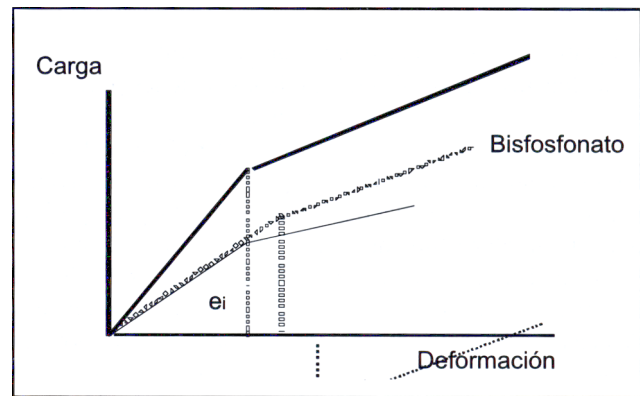


Figura 2. Superposición del efecto biomecánico teórico de los bisfosfonatos sobre la curva de la Figura 1.

mente mejoren el patrón de compactamiento espacial (30, 31). 2) Colágeno, posiblemente los bisfosfonatos aumenten la cantidad de enlaces cruzados, pero la repercusión clínica de ello es desconocida. 3) Mineralización de la matriz, los bisfosfonatos tienden a aumentar la mineralización al disminuir la frecuencia de activación metabólica, haciendo que también mejore la homogenización del tejido. Este mismo efecto, sin embargo, puede relacionarse con el aumento de microdefectos. Según el tipo de bisfosfonatos y dosis utilizada es posible que estos cambios materiales tiendan a prolongar el momento elástico, por mejorar la rigidez, y perturbar el momento plástico.

### Propiedades estructurales

1) La supresión del remodelamiento tiende a acumular microlesiones. Sin embargo, es posible que algunos bisfosfonatos, en esquemas de bajas dosis, puedan frenar la tasa de acumulación propia de la enfermedad con una actividad reparadora suficiente. De hecho el momento plástico mejora en algunos modelos experimentales (32) y con ello la ductilidad del hueso. 2) La porosidad (tunelización) cortical y el afinamiento trabecular disminuyen en los tratamientos con bisfosfonatos. También aumenta el volumen trabecular

Tabla 1. Efecto antifractura de los bisfosfonatos orales. En cada casillero las cifras superiores indican el resultado del tratamiento activo y la inferior el del grupo placebo. Entre paréntesis la diferencia porcentual o relativa (x) entre ambos.

|                  | RF%<br>1 año    | RF%<br>3 año      | BMD-L<br>%      | N-Tx<br>%          | Paciente<br>tipo | Tratamiento<br>mg/día | NNT |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|--------------------|------------------|-----------------------|-----|
| Pamidronato (38) | s/d             | 11<br>33<br>(-67) | 10<br>5<br>(x2) | -20<br>-4<br>(x5)  | +1FV<br>5pm (♂)  | 150                   | 5   |
| Alendronato (39) | 5<br>8<br>(-33) | 8<br>15<br>(-46)  | 8<br>2<br>(x4)  | -65<br>-5<br>(x13) | +1FV<br>2pm      | 5/10                  | 15  |
| Risedronato (40) | 3<br>7<br>(-63) | 11<br>16<br>(-31) | 5<br>1<br>(x5)  | -35<br>-12<br>(x3) | +2FV<br>5pm      | 5                     | 20  |

Las cifras han sido redondeadas. RF%: porcentaje de reducción de nuevas fracturas; BMD-L cambio % de la densitometría lumbar; N-Tx: cambio porcentual en N-telopéptidos; NNT: cantidad de pacientes por tratar durante tres años para evitar una nueva fractura; FV: fractura vertebral por Rx; pm= años de menopausia; s/d: sin datos

(33) y 3) momentos de inercia, producto del remodelamiento adaptativo, a largo plazo mejoran bajo tratamientos con bisfosfonatos (32-34) (Figura 2). Estas acciones pueden retardar los puntos de cese y de fractura.

Efectos sobre el mecanostato óseo: Los bisfosfonatos como pamidronato y alendronato, a bajas dosis, no afectan negativamente la población de osteoclastos y es posible que a largo plazo aumenten la de osteoblastos y osteocitos y con ello la eficiencia de remodelación y reparación tisular. Los bisfosfonatos no parecen interferir con los mecanismos de censado de cargas mecánicas y la expresión metabólica subsiguiente, por lo que en principio no hay evidencias de que sean perturbadores de la actividad del mecanostato óseo. De ser así, el estímulo muscular direccionaría positivamente el remodelamiento óseo bajo la terapia con bisfosfonatos (35-37). Un remodelamiento más eficiente y mejor direccionado, sumado a una mejor rigidez ósea podría ser la explicación del porqué los bisfosfonatos mejoran la *ei* del hueso humano.

### **Efectos antifractura de los bisfosfonatos**

Un hueso que progresivamente va mejorando su resistencia, con amplias variaciones regionales e inter-individuales (mejora quien puede y donde puede), tiende a padecer menos fracturas. La Tabla 1 muestra la tasa de reducción de fracturas en pacientes con osteoporosis postmenopáusica, tratados con pamidronato, alendronato y risedronato, en esquemas diarios y por vía oral (38-40). Estos compuestos han sido estudiados en ensayos independientes por lo que los datos no son comparativamente válidos. Sin embargo puede rescatarse el hecho de que: 1) son efectivos para disminuir la tasa de fracturas en pacientes osteoporóticos, en porcentaje variables. 2) la efectividad anti-fractura se expresa mejor en los sujetos con osteoporosis avanzada (cuando el grupo control expresa mayor tasa de fracturas), salvo en los casos muy extremos. 3) la efectividad mejor se observa en pacientes cumplidores, a largo plazo (3 o más años) y 4) no hay relación con las variaciones en menos de los marcadores bioquímicos y/o en más de la densidad mineral ósea planar (DXA).

Algunas publicaciones resaltan curvas de tasa de nuevas fracturas, en comparación con placebo, con diferencias positivas muy tempranas, hecho que debe atribuirse más a un sesgo estadístico que a un cambio real en el estado de fragilidad del esqueleto, que resultaría difícil de justificar. Estas mismas curvas se aplanan en el segundo o tercer año, aspecto que podría interpretarse negativamente para el tratamiento con bisfosfonato, sino fuera también producto de esa misma proyección estadística (Tabla 1).

### **Monitoreo clínico para los bisfosfonatos**

Si se comprende que el beneficio farmacológico último, depende de un aumento de la *ei*, y que esto es consecuencia de un adecuado remodelamiento estructural a largo plazo. El estímulo y direccionamiento de cargas (músculo) es esen-

cial, de forma que el ejercicio activo y pasivo debiera ser un componente habitual de las terapias con bisfosfonatos.

Para el monitoreo del tratamiento con bisfosfonatos, la DMO planar lumbar y de cuello de fémur está cuestionada (41, 42); sin embargo, los sistemas DXA resultarán de mucha utilidad y precisión valorando la eficiencia músculo/hueso (43). Los sistemas QCT y pQCT, están ahora mejor desarrollados y aparecen como alternativas que deben valorarse. Estos equipos permiten estudios regionales (44, 45), cuantifican materiales, como la DMO volumétrica cortical, determinan variables estructurales (áreas, diámetros), índices funcionales (indicadores de resistencia, momentos de inercia) y variables musculares (área de músculo, área de tejido muscular) (46). La integración de DXA y CT al ultrasonido, resonancia magnética, y los sistemas de musculometría dinámica cuantitativa (Leonardo), permitirán precisar mucho mejor el estado de fragilidad ósea del paciente y sus determinantes de cargas mecánicas. Si durante el manejo de bisfosfonatos se piensa que es la fragilidad ósea lo que hay que tratar y monitorear y no los riesgos teóricos de fracturas, tanto el diagnóstico como la terapéutica se encauzarán por sendas mucho más racionales.

### **Conclusiones**

El entendimiento del modo de acción de los bisfosfonatos debe asociarse ante todo a una nueva concepción de la osteoporosis, sus sistemas diagnósticos y métodos de monitoreo.

Los pacientes con osteoporosis tienen una baja energía intrínseca en sus huesos. De modo que la confluencia de los factores que provocan las fracturas, hacen que estas ocurran con mayor facilidad. Los bisfosfonatos aumentan la energía intrínseca de los huesos, principalmente por mejoras en sus variables estructurales a largo plazo e inicialmente por la reducción del metabolismo catabólico. La reducción catabólica promueve un aumento de la mineralización (material), y un enlentecimiento en el grado de acumulación de errores metabólicos, aunque también puede aumentar errores por déficit de reparación (estructura). Según las condiciones regionales, puede mejorar variables relacionadas con el período elástico o el plástico. La hipótesis más atractiva es que a largo plazo puedan mejorar la eficiencia del mecanostato, la orientación del remodelamiento óseo y en consecuencia las fracturas sean menos probables que ocurran, por ese motivo. Estos mecanismos operan con diferencias regionales y temporales que en la práctica justifican los diferentes resultados intra e inter-individuo. Y además, no todos los bisfosfonatos tienen la misma eficiencia.

Se entiende que la remodelación estructural permisible por el impacto metabólico con bisfosfonatos debe direccionarse por la acción prudente de cargas mecánicas; por lo que el ejercicio pasivo y controlado debe adicionarse al ejercicio activo de la misma forma que se suplementa el calcio de la dieta (47). Aquellos sistemas diagnósticos que permitan cuantificar variables estructurales o funcionales del



hueso (densidad mineral volumétrica, resistometría, relación músculo/hueso) son más adecuados para valorar el efecto individual y/o regional de los bisfosfonatos. El diseño e interpretación de los estudios clínicos debe ser revisado.

Los mecanismos aquí descritos no se aplican uniformemente para todo tipo de bisfosfonato y tampoco deben ser extrapolados a los niños, cuyos huesos en crecimiento interactúan de un modo diferente.

## Referencias

- Fleisch H. Bisphosphonates. Mechanism of action. *Endoc Rev* 1998; **19**: 80-100.
- Jung A, Bisaz S, Fleisch H. The binding of pyrophosphate and two diphosphate by hydroxyapatite crystals. *Calcif Tissue Res* 1973; **11**: 269-280.
- Fleisch H. Mechanism of Action of the Bisphosphonates. *Medicina* (Buenos Aires) 1997; **57** (suppl): 65-75.
- van Beek ER, Lowik CWGM, Papapoulos SE. Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonates on osteoclast precursors. *Bone* 2002; **30**: 64-70.
- Seibel MJ, Naganatham V, Barton I, et al. Relationship between pre-treatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. *J Bone Min Res* 2004; **19**: 323-329.
- Roldán EJA, Ferretti JL, Bellido T, et al. Round table: How do anti-osteoporotic agents avoid fractures? *Bone* 2000; **26**: 393 - 396.
- Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; **112**: 281-289.
- Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone* 2004; **34**: 195-202.
- Rauch F. What is new in neuro-musculoskeletal interactions? *J Musculoskel Neuron Interact* 2003; **3**: 258-260.
- Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993; **95**: 557-567.
- Reginster JY, Christiansen C, Roux C, et al. Intermittent cyclic tiludronate in treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; **12**: 169-177.
- Frost HM. Emerging views about osteoporosis, bone health, strength, fragility, and their determinants. *J Bone Miner Metab* 2002; **20**: 319-325.
- Cointry GR, Capozza RF, Negri AL, et al. Biomechanical background for a noninvasive assessment of bone strength and muscle-bone interactions. *J Musculoskel Neuron Interact* 2004; **4**: 1-11.
- Skedros JG, Mason MW, Nelson MC, et al. Evidence of structural and material adaptation to specific strain features in cortical bone. *Anat Rec* 1996; **246**:47-63.
- Oxlund H, Mosekilde L, Ortoft G. Reduced concentration of collagen reducible cross links in human trabecular bone with respect to age and osteoporosis. *Bone* 1996; **19**:479-484.
- Frost HM. A 2003 update of bone physiology and Wolff's law for clinicians. *Angle Orthodontist* 2004; **74**: 3-15-
- Lanyon SE. Control of bone architecture by functional load bearing. *J Bone Min Res* 1992; **7**(suppl): 369s-375s.
- Wong S, Evans R, Needs C, et al. The pathogenesis of osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop* 1987; **214**: 305-312.
- Weinstein RS. The pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; **18**(Suppl. 21): s65-73.
- Danova NA, Colopy SA, Radtke, et al. Degradation of bone structural properties by accumulation and coalescence of microcracks. *Bone* 2003; **33**: 197-205.
- Fromm GA, Schajowicz F, Mautalen C. Disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphate (EHDP) in Paget's disease. *Lancet* 1975; **2**: 666.
- Frith J, Rogers MJ. Antagonistic effects of different classes of bisphosphonates in osteoclast and macrophages in vitro. *J Bone Min Res* 2003; **18**: 204-212.
- Fleisch H. Actions. In Fleisch H (ed.), Bisphosphonate in bone diseases. From the laboratory to the patients. *Academic Press, San Diego* 2000:34-55.
- Vázquez G, Santillán G, Boland R, et al. Modulation of cytosolic levels in osteoblast-like osteosarcoma cells by olpadronate and its amino-derivative IG-9402. *Calcif Tissue Int* 2002; **72**: 215-221.
- Fromingue O, Body JJ. Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol Invest* 2002; **25**: 539-546.
- Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; **104**: 1363-1374.
- Papapoulos SE. Bisphosphonates, in Rosen CJ, Glowacki J, Bilezikian JP (eds.) The ageing skeleton, *Academic Press, San Diego* 1999:541-549.
- Zanchetta JR, Spivacow RF, Bogado C, et al. Uso prolongado, hasta 6 años, de un amino-bisfosfonato oral en pacientes con osteoporosis establecida. *Medicina* (Buenos Aires) 1997; **57** (supl 1): 37-44.
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1189-1199.
- Hein LE, Grassi RL, Roldán EJA, Gregori D, et al. Efectos de diferentes dosis del pamidronato disódico sobre los cristales de hidroxiapatita. *Medicina* (Buenos Aires) 1997; **57**(supl 1): 10-16.
- Burr DB, Miller L, Grynpas M. Tissue mineralization is increased following 1-year treatment with high doses of bisphosphonates in dogs. *Bone* 2003; **33**: 960-969.
- Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, et al. Biomechanical effects of the full range of useful doses of (3-amino-1-hydroxy-propylidene)-1,1-bisphosphonate (APD) on femur diaphysis and cortical bone tissue in rats. *Bone and Mineral* 1990; **11**:111-122.
- Hu, JH, Ding M, Soballe K, et al. Effects of short term alendronate treatment on the three-dimensional microstructural, physical, and mechanical properties of dog trabecular bone. *Bone* 2002; **31**: 591-597.
- Roldán EJA, Pérez-Lloret A, Ferretti JL. Olpadronate: A new amino.bisphosphonate for the treatment of medical osteopathies. *Exp Opin Invest Drugs* 1995; **7**: 1521-1538.
- Daly RM, Saxon L, Turner CH, et al. The relationship between muscle size and bone geometry during growth and in response to exercise. *Bone* 2004; **34**:281-287.
- Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, et al. Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients. *J Hearth Lung Transplant* 2003; **22**: 1082-1090.
- Rubin C, Turner AS, Muller R, et al. Quantity and quality of trabecular bone in the femur are enhanced by strongly anabolic, non-invasive mechanical intervention. *J Bone Min Res* 2002; **17**: 349-357.
- Brummen C, Papapoulos SE, Lips P et al. Daily oral Pamidronate in women and men with osteoporosis: A 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Min Res* 2002; **17**: 1057-1064.
- Black DM, Cummings SE, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; **348**: 1535-1541.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; **282**: 1344-1352.
- Delmas P, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fractures risk with anti-resorptive therapy. *Bone* 2004; **34**: 599-604.
- Cefalu CA. Is bone mineral density predictive of fracture risk reduction? *Curr Med Res Opin* 2004; **20**: 341-349.
- Capozza RF, Cointry GR, Cure-Ramirez P et al. A DXA study of muscle-bone relationships in the whole body and limbs of 2512 normal men and pre- and postmenopausal women. *Bone* 2004; **35**: 283-295.
- Montangero VE, Capigliani R, Roldán EJA. Mandible and maxilla bone mineral density and threshold analysis studies by pQCT in two edentulous women receiving Pamidronate. *Cranio* 2003; **21**: 110-115.
- Roldán EJA, Capigliani R, Capozza RF, et al. Postmenopausal changes in the distribution of the volumetric BMD of cortical bone. A pQCT study of the human leg. *J Musculoskel Neuron Interact* 2001; **2**: 157-162.
- Schneider PF, Fischer M, Allolio B, et al. Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 1999; **14**: 1387-1393.
- Uusi-Rasi K, Kannus P, Sievanen H, et al. Effect of alendronate and exercise on bone and physical performance of postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Bone* 2003; **33**: 132-143-