

## ■ REVISIÓN

## Novedades en la farmacoterapia del dolor óseo de origen maligno y no maligno.

### New drugs in the pharmacotherapy of bone pain both, with malignant and non-malignant origin.

Cristóbal Gallego Muñoz C<sup>1</sup>, Ferreira Alfaya FJ<sup>2</sup>, Guerrero Navarro N<sup>3</sup>, Lorenzo Martín S<sup>1</sup>, Uriarte Estefanía F<sup>1</sup>, Parra Alonso EC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Farmacéutico/a Farmacia Hospitalaria. Hospital Sierrallana (Torrelavega, Cantabria).

<sup>2</sup>Farmacéutico comunitario. Farmacia Muñoz (Melilla).

<sup>3</sup>Enfermera. Hospital La Merced (Osuna, Sevilla)

#### RESUMEN

**Introducción:** El dolor óseo es un síntoma debilitante que puede aparecer en un gran número de trastornos tanto malignos como no malignos y existen indicios que la prevalencia va a aumentar en las próximas décadas.

**El objetivo** de esta revisión es recopilar y resumir la evidencia disponible sobre el tratamiento farmacológico actual del dolor óseo tanto en patologías de origen oncohematológico como de origen no maligno.

**Método:** Para responder al objetivo de nuestro trabajo se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos hasta el 31 de abril de 2016.

**Resultados:** Los fármacos antirresortivos, como los bifosfonatos, y aquellos que estimulan la formación del hueso, como la teriparatida, junto a analgésicos, como los AINEs y lo opioides, son actualmente la base farmacológica para tratar el dolor óseo (dependiendo de qué patología se trate).

Existen nuevas hipótesis sobre diferentes mecanismos que pueden estar relacionados con la génesis del dolor, con el consecuente desarrollo de nuevas moléculas con distintos y novedosos mecanismos de acción.

**Conclusiones:** Es necesario que se desarrollen más estudios que aclaren aspectos inciertos relacionados con el tratamiento del dolor óseo y permita el desarrollo de nuevos fármacos. Los farmacéuticos deben de estar actualizados sobre el arsenal terapéutico disponible en la actualidad para el tratamiento del dolor óseo como el primer paso para llevar a cabo una atención farmacéutica de calidad.

Fecha de recepción 14/07/2016 Fecha de aceptación 23/11/2016

Correspondencia: Cristobal Gallego

Correo electrónico: Toba\_gallego@hotmail.com

Cristóbal Gallego Muñoz C, Ferreira Alfaya FJ, Guerrero Navarro N, Lorenzo Martín S, Uriarte Estefanía F, Parra Alonso EC

**Palabras clave:** dolor óseo, enfermedad ósea, metástasis ósea, tratamiento.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Bone pain is a debilitating symptom that can appear in many malignant and non-malignant disorders. There are indications that its prevalence will increase in the coming decades.

**The aim** of this review is to collect and summarize the available evidence on the current drug treatment in oncohaematological bone pain and the one that has a non-malignant origin.

**Methods:** To meet the objective of our work an exhaustive search of the literature published in major databases until April 31, 2016 was made.

**Results:** Currently, Antiresorptive drugs, such as bisphosphonates and those that stimulate bone formation, such as teriparatide together with analgesics, such as NSAIDs and opioids constitute the pharmacological basis for treating bone pain (depending on every pathology case). There are new hypotheses about different mechanisms that may be related to the genesis of pain, with the consequent development of new and novel molecules with different mechanisms of action.

**Conclusions:** To clarify some aspects related to the treatment of bone pain and to develop new drugs, other studies are necessary. Pharmacists must be updated on the therapeutic arsenal available at present for the treatment of bone pain as the first step to carry out a quality pharmaceutical care.

**Key words:** Bone pain, bone disease, bone metastases, treatment.

#### INTRODUCCIÓN

El dolor óseo es un síntoma debilitante que puede aparecer en un gran número de trastornos tanto malignos (mieloma múltiple, metástasis ósea) como no malignos (osteoporosis, enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta, displasia fibrosa, osteoartritis, artritis reumatoide).

Aspectos como el aumento de la esperanza de vida en los países desarrollados unido a cambios en el estilo de vida como son la reducción de la actividad física diaria y/o malos hábitos alimentarios hacen que existan predicciones sobre un aumento significativo de la prevalencia del dolor óseo en las próximas décadas<sup>1-3</sup>.

El arsenal de tratamiento disponible en la actualidad se limita a los analgésicos clásicos y a algunos fármacos modificadores de la enfermedad, pero en ocasiones dichas alternativas no son suficiente para proporcionar un manejo óptimo del dolor. Por otro lado, los efectos secundarios asociados a estos fármacos limitan aún más dichas alternativas disponibles, contribuyendo a que no se alcancen los objetivos que se han fijado tanto por el clínico como por el paciente al inicio del tratamiento.

Cristóbal Gallego Muñoz C, Ferreira Alfaya FJ, Guerrero Navarro N, Lorenzo Martín S, Uriarte Estefanía F, Parra Alonso EC

Una limitación en el manejo óptimo de este tipo de dolor ha sido la poca evidencia disponible desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. La mayoría de los estudios se han desarrollados en modelos animales en dolor óseo asociado a enfermedad maligna, siendo muy escasa la evidencia acerca del dolor asociado a trastornos no malignos. Sin embargo, en la última década se han puesto en marcha estudios preclínicos<sup>4,5</sup> que pretenden dilucidar interrogantes sobre la etiología y abordaje del dolor óseo, planteándose nuevas hipótesis y cambiando el paradigma actual sobre los mecanismos subyacentes que intervienen en la sensación del dolor óseo.

Dichos estudios desarrollados en animales han evidenciado que el tejido óseo tiene una inervación diferente a la piel y que en él existen un gran número de receptores asociados a tyrosin kinasa de tropomisina (trkA) y otras proteínas. Por otro lado, al contrario que ocurre en el caso del dolor neuropático, no se ha demostrado relación entre los canales de sodio Nav1.7 o Nav1.8 y el desarrollo del dolor óseo de origen oncológico<sup>6</sup>.

En la etiología del dolor óseo puede existir un daño tisular y la consecuente activación de nociceptores, aunque también puede coexistir un componente neuropático<sup>7,8</sup>.

Los farmacéuticos comunitarios, de atención primaria y/o especializada deben de estar actualizados sobre el arsenal terapéutico disponible en la actualidad para el tratamiento del dolor óseo asociado a enfermedad maligna y/o no maligna, y sobre las futuras terapias emergentes que se están desarrollando al respecto. Esta actualización y formación continuada sobre el panorama actual de la farmacoterapia en el tratamiento del dolor óseo debe ser el primer paso para que se pueda desarrollar una óptima atención farmacéutica a cualquier nivel asistencial.

El objetivo de esta revisión es recopilar y resumir la evidencia disponible sobre la terapia emergente en el tratamiento farmacológico del dolor óseo tanto en patologías de origen oncohematológico como de origen no maligno.

## MÉTODO

Para responder al objetivo de nuestro trabajo se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos hasta el 31 de abril de 2016.

Las bases de datos consultadas para la revisión sistemática fueron *the Cochrane Library*, bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CDR), *PREMEDLINE*, *MEDLINE*, *EMBASE* y *ECRI*. Además, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información (*Web of Knowledge*). Se usaron las siguientes palabras claves: "dolor óseo", "enfermedad ósea", "metástasis ósea" y "tratamiento". No se aplicaron restricciones por idioma.

Cristóbal Gallego Muñoz C, Ferreira Alfaya FJ, Guerrero Navarro N, Lorenzo Martín S, Uriarte Estefanía F, Parra Alonso EC

Se realizó además una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados. La selección y la lectura crítica de los estudios evaluados se realizaron sin enmascarar los artículos, por un par de investigadores de manera independiente. Las discrepancias identificadas se resolvieron mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrió a la participación de un tercer evaluador.

La calidad de los ensayos clínicos aleatorizados se evaluó a través de la guía CASPe para la lectura crítica de ensayos clínicos (*Critical Appraisal Skills Programme Español, 2005*).

## RESULTADOS

Se identificaron 101 documentos tras la búsqueda, de los que se excluyeron 53 tras la lectura del título y resumen, por no ajustarse a nuestro objetivo. Tras un segundo cribado y una lectura crítica de los artículos al completo, se excluyeron 27 documentos por no ajustarse a nuestro objetivo y/o por su baja calidad metodológica. Finalmente, se seleccionaron 21 documentos.

### **Fármacos modificadores de la enfermedad**

La destrucción y formación del hueso es un proceso activo que está regulado hormonalmente. Los agentes modificadores de la enfermedad son fármacos que pueden favorecer la formación del hueso mediante una disminución de la resorción ósea y/o un aumento de la formación ósea, retrasando o revirtiendo la progresión de la enfermedad y, de manera indirecta, reduciendo el dolor óseo.

#### *Fármacos que disminuyen la resorción ósea*

Los inhibidores de la captésina K son un grupo de fármacos que se están estudiando como moléculas antiresortivas en enfermedades relacionadas con el hueso. La degradación de la matriz ósea depende de la actividad de dos clases principales de proteasas, las cistein-proteasas y las metaloproteasas de matriz. La cistein-proteasa que está presente predominantemente en el osteoclasto es la captésina K. Esta enzima es muy activa contra proteínas de matriz como los colágenos tipo I y II y su inhibición hace que disminuya la resorción ósea.

Un estudio fase II<sup>9</sup> cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de un inhibidor de la captésina K denominado odanacatib, demostró que los efectos sobre la densidad mineral ósea son comparables con los bifosfonatos. Pero, a diferencia de los bifosfonatos que influyen en la concentración de biomarcadores relacionados tanto en la resorción ósea como en la formación del hueso, odanacatib sólo parece interferir en la formación ósea de manera transitoria y dichos efectos se revierten rápidamente con la retirada del fármaco.

No existen datos objetivos sobre la capacidad del fármaco para disminuir el dolor en pacientes con trastornos relacionados con el hueso, sin embargo las perspectivas son esperanzadoras.

Cristóbal Gallego Muñoz C, Ferreira Alfaya FJ, Guerrero Navarro N, Lorenzo Martín S, Uriarte Estefanía F, Parra Alonso EC

### *Fármacos que favorecen la formación ósea*

Un nuevo grupo de moléculas con capacidad de favorecer la formación ósea son los anticuerpos monoclonales que inhiben la esclerostina. Dicha molécula es una proteína secretada por los osteocitos que limita la formación en exceso de hueso, inhibiendo en parte la actividad osteoblástica. La inhibición de la esclerostina, por lo tanto, mejora la función osteoblástica. En estudios con animales, dichos anticuerpos demostraron reducir la resorción ósea y mejoraron la consolidación de fracturas<sup>10</sup>.

Del mismo modo, en un ensayo de fase II<sup>11</sup> en mujeres postmenopáusicas, una dosis mensual de un anticuerpo monoclonal anti-esclerostina (romosozumab) demostró un mayor aumento en la densidad mineral ósea en la columna lumbar, cadera y el cuello femoral en comparación con alendronato oral (dosis semanal), teriparatida subcutánea (dosis diaria) o placebo (mensual o trimestral). Romosozumab produjo un aumento transitorio en los marcadores de la formación ósea y una disminución más sostenida en los marcadores de resorción ósea, un patrón no observado con el resto de terapias disponibles para la osteoporosis. Como reacción adversa, hubo un aumento en la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección en el grupo de romosozumab. Sin embargo, no hay disponibles datos en relación a una posible disminución del dolor óseo con el tratamiento de este tipo de anticuerpos.

### **Analgésicos**

Han emergido nuevos fármacos con una acción dual, es decir combinan una acción central modulando los receptores opioides con una acción que consiste en inhibir la recaptación de neurotransmisores como son la serotonina y/o la noradrenalina<sup>12,13</sup>.

También se puede destacar la utilidad de la ketamina (inhibidor de los receptores N-metil Aspartato y modulador de los receptores opioides) en el tratamiento del dolor intratable incoercible asociado a pacientes paliativos<sup>12,13</sup>.

Existen diferentes moléculas fisiológicas con capacidad de mediar la sensación de dolor si se liberan en la biofase medular mediante una activación directa de los nociceptores o de forma indirecta mediante una disminución del umbral del dolor (sensibilización central).

Una molécula fisiológica importante en la génesis del dolor es el factor de crecimiento nervioso (FCN), que dirige el crecimiento de las vías nerviosas hacia sus órganos efectores durante el periodo fetal y actúa en las neuronas sensoriales en el periodo postnatal favoreciendo que se produzca la sensación de dolor<sup>14</sup>. En varios estudios preclínicos se ha demostrado que el FCN induce la proliferación de terminaciones nerviosas sensoriales en casos de metástasis óseas, fracturas, osteoartritis y trastornos articulares, apareciendo dolor óseo<sup>7,8</sup>.

Cristóbal Gallego Muñoz C, Ferreira Alfaya FJ, Guerrero Navarro N, Lorenzo Martín S, Uriarte Estefanía F, Parra Alonso EC

Tranezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la unión del FNC a su receptor tirosin quinasa. En varios estudios clínicos<sup>15,16</sup> se ha demostrado que tanezumab reduce de forma significativa el dolor en pacientes con artrosis, fracturas de fémur y dolor lumbar crónico, al mismo tiempo que mejora la función física de los pacientes. Por otro lado, también existe cierta evidencia de que puede reducir el dolor óseo asociado a cáncer<sup>17</sup>.

Sin embargo, existen también datos sobre la posible influencia que tiene tanezumab en el aumento de la incidencia de afectación articular y en los estudios preclínicos que realizó el laboratorio se encontraron datos sobre su posible relación con afectación al sistema nervioso autónomo<sup>18</sup>.

Por último, también existe evidencia reciente sobre diversas biomoléculas que pueden tener implicación en la génesis del dolor óseo y abrir nuevas líneas de investigación sobre nuevos fármacos, como son los canales iónicos ASIC (acid sensing ion channels), los receptores P2X3, los receptores 2 activados con proteasa (PAR2) y los receptores de endotelina A (ETAR)<sup>19-21</sup>.

## CONCLUSIONES

El dolor es un síntoma que puede aparecer en un gran número de trastornos óseos, tanto malignos como no malignos, y puede tener un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.

Existen nuevas hipótesis sobre diferentes mecanismos que pueden estar relacionados con la génesis del dolor, con el consecuente desarrollo de nuevas moléculas con distintos y novedosos mecanismos de acción.

Es importante resaltar que en muchos de los estudios referenciados en esta revisión se emplean variables subrogadas (por ejemplo, la densidad mineral ósea) y no variables finales (considerando la sensación de dolor una variable final subjetiva) que evalúen la sensación de dolor durante el periodo de seguimiento. Por otro lado, en muchos de estos estudios, las variables que evalúan la eficacia del fármaco respecto a la variación del dolor durante el tratamiento son encuadradas dentro de los objetivos secundarios de los estudios y no de los primarios.

En resumen, es importante que se lleven a cabo más estudios que ayuden a dilucidar incógnitas e hipótesis sobre los mecanismos de acción que están implicados en la etiología del dolor óseo y ayuden a desarrollar nuevas moléculas que puedan ser útiles en el tratamiento de estos pacientes.

Cristóbal Gallego Muñoz C, Ferreira Alfaya FJ, Guerrero Navarro N, Lorenzo Martín S, Uriarte Estefanía F, Parra Alonso EC

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peltonen M, Lindroos AK, Torgerson JS. Musculoskeletal pain in the obese: a comparison with a general population and long term changes after conventional and surgical obesity treatment. *Pain*. 2003; 104:549-57.
2. Mantyh PW. The neurobiology of skeletal pain. *Eur J Neurosci*. 2014; 39:508-19.
3. Chartier SR, Thompson ML, Longo G, Fealk MN, Majuta LA, Mantyh PW. Exuberant sprouting of sensory and sympathetic nerve fibers in nonhealed bone fractures and the generation and maintenance of chronic skeletal pain. *Pain*. 2014; 155:2323-36.
4. Gregory NS, Harris AL, Robinson CR, Dougherty PM, Fuchs PN, Sluka KA. An overview of animal models of pain: disease models and outcome measures. *J Pain*. 2013; 14:1255-69.
5. Xu J, Brennan TJ. The pathophysiology of acute pain: animal models. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011; 24:508-14.
6. Minett MS, Falk S, Santana-Varela S, Bogdanov YD, Nassar MA, Heegaard AM, Wood JN. Pain without nociceptors? Nav1.7- independent pain mechanisms. *Cell Rep*. 2014; 6:301-12.
7. Jimenez-Andrade JM, Bloom AP, Stake JI, Mantyh WG, Taylor RN, Freeman KT, Ghilardi JR, Kuskowski MA, Mantyh PW. Pathological sprouting of adult nociceptors in chronic prostate cancer induced bone pain. *J Neurosci*. 2010; 30:14649-56.
8. Jimenez-Andrade JM, Mantyh PW. Sensory and sympathetic nerve fibers undergo sprouting and neuro-ma formation in the painful arthritic joint of geriatric mice. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14:101-5
9. Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, Hustad CM, DaSilva C, Santora AC, Ince BA. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res*. 2010; 25:937-47.
10. Ominsky MS, Vlasseros F, Jolette J, Smith SY, Stouch B, Doellgast G, Gong J, Gao Y, Cao J, Graham K et al. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. *J Bone Miner Res*. 2010; 25:948-59.
11. Michael R, McClung MD, AdreasGrauer MD, Steven Boonen MD, Ph D, Michael A Bolognese et al. Romo-sozumab in postmenapausal women with low bone mineral density. *N England J Med*. 2014; 370:412-20.
12. Kane CM, Hoskin P, Bennett MI. Cancer induced bone pain. *BMJ*. 2015; 350:315.
13. Schug SA, Chandrasena C. Pain management of the cancer patient. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16:5-15.
14. Pezet S, McMahon SB. Mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci*. 2006; 29:507-38
15. Ekman EF, Gimbel JS, Bello AE, Smith MD, Keller DS, Annis KM, Brown MT, West CR, Verburg KM. Efficacy and safety of intravenous tanezumab for the symptomatic treatment of osteoarthritis: 2 randomized controlled trials versus naproxen. *J Rheumatol*. 2014; 41:2249-59.

Cristóbal Gallego Muñoz C, Ferreira Alfaya FJ, Guerrero Navarro N, Lorenzo Martín S, Uriarte Estefanía F, Parra Alonso EC

16. Katz N, Borenstein DG, Birbara C, Bramson C, Nemeth MA, Smith MD, Brown MT. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain*. 2011; 152:2248-58.
17. Sopata M, Katz N, Carey W, Smith MD, Keller D, Verburg KM, West CR, Wolfram G, Brown MT. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of pain from bone metastases. *Pain*. 2015; 156:1703-13.
18. Mullard A. Drug developers reboot anti-NGF pain programmes. *Nat Rev Drug Discov*. 2015; 14:297-98.
19. Qiu F, Wei X, Zhang S, Yuan W, Mi W. Increased expression of acid-sensing ion channel 3 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neuroreport*. 2014; 25:887-93.
20. Wu JX, Xu MY, Miao XR, Lu ZJ, Yuan XM, Li XQ, Yu WF. Functional up-regulation of P2X3 receptors in dorsal root ganglion in a rat model of bone cancer pain. *Eur J Pain*. 2012; 16:1378-88.
21. Liu S, Liu YP, Yue DM, Liu GJ. Protease-activated receptor 2 in dorsal root ganglion contributes to peripheral sensitization of bone cancer pain. *Eur J Pain*. 2014; 18:326-337.