

Tratamiento de la osteoporosis: riesgos y beneficios de los bifosfonatos a largo plazo

Benefits and risks of bisphosphonates in the long term treatment of osteoporosis

Marcela Botargues, María Dolores Arceo, Ricardo Ricci, María Nieves Ganiele y Valeria Vietto

Resumen

Los bifosfonatos son ampliamente prescritos para el tratamiento de la osteoporosis, con demostrada eficacia para la reducción del riesgo de fracturas. Sin embargo, existen dudas acerca de la duración óptima de su uso, su seguridad a partir de la aparición de efectos adversos serios y el mantenimiento de la protección contra las fracturas luego de 5 años de tratamiento. A raíz de esta controversia, se realizó una actividad académica en el Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires, en la que se revisó la última evidencia disponible para discutir la efectividad y seguridad de los bifosfonatos a largo plazo y consensuar nuevas conductas para nuestra práctica clínica habitual. En este artículo se describen primero los resúmenes de las tres publicaciones presentadas y luego se ofrece una síntesis de la discusión.

Abstract

Bisphosphonates are widely prescribed for the treatment of osteoporosis, with demonstrated efficacy in reducing the risk of fractures. However, uncertainties remain around the optimal duration of use, safety from the occurrence of serious side effects, and the maintenance of protection against fractures after 5 years of treatment. Because of this controversy, the Department of Family and Community Medicine at the Hospital Italiano de Buenos Aires, conducted lecture in order to review the latest evidence on the efficacy and safety of bisphosphonates in the long term use, and to arrive at a new consensus for clinical practice. This article first describes the results of three presented publications, and then offers a synthesis of the discussion.

Palabras clave: osteoporosis, tratamiento, bifosfonatos. **Key words:** osteoporosis, treatment, bisphosphonate

Botargues MM, Arceo MD, Ricci RI, Ganiele MN y Vietto V. Tratamiento de la osteoporosis: Riesgos y beneficios de los bifosfonatos a largo plazo en el tratamiento de la osteoporosis. *Evid Act Pract Ambul. Ene-Mar 2013;16(1):14-16.*

Introducción

La osteoporosis es una condición clínica caracterizada por una baja masa ósea y por un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con un consiguiente aumento de la fragilidad ósea y de la susceptibilidad a las fracturas¹. Se estima que esta entidad afecta a 200 millones de personas en todo el mundo. Su prevalencia es mayor en el sexo femenino y se incrementa con la edad, comprometiendo aproximadamente a una décima parte de las mujeres mayores de 60 años, a una quinta parte de las mayores de 70 años, a dos quintas partes de las mayores de 80 años y a dos tercios de las de 90 años².

La repercusión pública de la carga de enfermedad asociada a esta condición clínica es motivo de controversia, existiendo múltiples evaluaciones económicas de su impacto y de las intervenciones para prevenirla o tratarla³. Un informe publicado en 2011, elaborado en forma conjunta por la Fundación Internacional de la Osteoporosis (International Osteoporosis Foundation) y la Federación Europea de Asociaciones de Industrias Farmacéuticas (European Federation of Pharmaceutical Industry Associations), revela que el costo total asociado a esta entidad para los países más importantes del continente (Alemania, Francia, Inglaterra, España, Italia y Suecia), incluyendo su tratamiento farmacológico preventivo, es de € 30,7 billones, y representa el 3,5% del gasto total en salud. En el mismo informe se le atribuye a la fractura de cadera el 54% de los costos mencionados⁴.

Por otro lado, Johnell y col. estimaron que las fracturas osteoporóticas representan el 0,83% de la carga mundial de enfermedades no transmisibles⁵. Vale destacar que para algunos expertos esta condición clínica tiene un importante impacto en la salud pública por su elevada prevalencia, la morbimortalidad asociada a sus complicaciones (fracturas por fragilidad) y los gastos directos e indirectos de su atención⁶.

Los bifosfonatos son ampliamente prescritos para el tratamiento de la osteoporosis, con demostrada eficacia para la reducción del riesgo de fracturas, tanto vertebrales como no

vertebrales, que ha sido documentada por diferentes ensayos clínicos controlados y aleatorizados de 3 o 4 años de seguimiento⁷. Sin embargo, existen dudas acerca de la duración óptima de su uso, su seguridad a partir de la aparición de efectos adversos serios y el mantenimiento de la protección contra las fracturas luego de 5 años de tratamiento.

A raíz de esta controversia, se realizó una actividad académica en el Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires, en la que se revisó la última evidencia disponible para discutir la efectividad y seguridad de los bifosfonatos a largo plazo y consensuar nuevas conductas para nuestra práctica clínica habitual.

En este artículo se describen primero los resúmenes de las tres publicaciones presentadas y luego se ofrece una síntesis y un comentario de la discusión.

1) Efectos de la continuación o interrupción del tratamiento con alendronato luego de 5 años (síntesis de un ensayo clínico⁸)

Black DM and col. *JAMA.* 2006;296:2927-38.

Con el objetivo de comparar los efectos sobre la densidad mineral ósea (DMO) de la interrupción del tratamiento con alendronato luego de 5 años frente a su continuación durante 10 años, este ensayo multicéntrico fue realizado en los Estados Unidos como continuación del Fracture Intervention Trial (FIT), un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo que documentó el efecto del alendronato administrado en una dosis diaria (mejoría de la densitometría y disminución del riesgo de fractura) en mujeres posmenopáusicas con baja DMO⁹. Se incluyeron 1.099 mujeres posmenopáusicas que habían recibido la droga activa, las que fueron reasignadas en forma aleatoria a tres ramas de tratamiento: alen-

dronato en dosis de 5 mg o 10 mg diarios o placebo, durante 5 años.

Se observó una disminución de la DMO de la cadera (RR - 2,4%, IC 95% -2,9% a -1,8%; $p < 0,001$) y columna vertebral (RR - 3,7%, IC 95% -4,5% a -3,0%; $p < 0,001$) en las mujeres asignadas a recibir placebo; sin embargo, la media se mantuvo igual o por encima de los niveles previos al tratamiento, es decir, 10 años atrás. Después de 5 años de seguimiento, el riesgo acumulado de las fracturas no vertebrales (RR 1,00; IC 95% 0,76 a 1,32) no fue significativamente diferente en las pacientes que continuaron el tratamiento con droga activa (19%) frente a las que recibieron placebo (18,9%). En el primer grupo de mujeres el riesgo de fracturas vertebrales clínicas resultó significativamente menor (2,4% para alendronato frente a 5,3% para placebo, RR 0,45; IC 95% 0,24 a 0,85), pero este efecto protector del tratamiento no se observó para las fracturas vertebrales morfométricas (9,8% para alendronato frente a 11,3% para el placebo; RR 0,86, IC 95% 0,60 a 1,22) ni para las fracturas de cadera (3% en ambos grupos; RR 1,02; IC 95% 0,51 a 2,10).

El número necesario para tratar (NNT) para evitar una fractura vertebral clínica adicional luego del tratamiento inicial con alendronato se estima entre 17 y 102; el menor corresponde a pacientes con fracturas previas y con un T-score en la densitometría menor o igual a -2,5.

De los resultados descritos se concluye que las mujeres que interrumpieron la ingesta de alendronato después de 5 años de tratamiento mostraron un descenso moderado de la DMO, aunque no sufrieron un mayor riesgo de fractura (excepto para las fracturas vertebrales clínicas) en comparación con las que continuaron la terapéutica con la misma droga durante ese período.

2) Efecto en el recambio óseo de la detención del tratamiento prolongado con risedronato (síntesis de un ensayo clínico¹⁰)

J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(11):3367-73.

Con el objetivo de evaluar los efectos de la interrupción durante un año del uso de risedronato en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que habían recibido en forma previa tratamiento con esta droga durante 2 o 7 años, se evaluó a las pacientes que habían completado el Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy MultiNational (VERT-MN) pivotal trial¹¹. En este estudio se había asignado aleatoriamente a un grupo de pacientes a recibir risedronato versus placebo durante de 3 años, período que fue extendido durante 2 años adicionales (5 años en total) y luego seguido de 2 años de tratamiento con la droga activa a todas las mujeres incluidas en ambas ramas. En los dos grupos se observó una disminución de la DMO del trocánter menor, mientras que la de la columna lumbar y la del cuello femoral se mantuvieron sin cambios o con un ligero incremento. El perfil de efectos adversos fue similar en ambos grupos.

3) Comparación de los efectos del tratamiento con ácido zolendrónico de 3 años de duración frente al de 6 años (síntesis de un ensayo clínico¹²)

Black DM and col. J Bone Miner Res. 2012;27:243-54.

En este ensayo clínico internacional, multicéntrico, doble ciego, fueron asignadas en forma aleatoria 1.233 mujeres posmenopáusicas que habían recibido ácido zolendrónico durante

3 años en un estudio previo¹³ a recibir la misma droga durante 3 años adicionales (grupo denominado Z6, $n = 616$) o placebo (grupo denominado Z3P3, $n = 617$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la DMO del cuello femoral de ambos grupos de pacientes; se constató un menor riesgo de nuevas fracturas vertebrales morfométricas en el grupo Z6 ($n = 14$) frente al grupo Z3P3 ($n = 30$) (OR 0,51; $p = 0,035$), diferencia no observada para otro tipo de fracturas. Se concluye que las pequeñas diferencias en la densidad ósea sugieren efectos residuales del tratamiento durante 3 años con ácido zolendrónico, por lo que muchas pacientes podrían interrumpir el mismo luego de ese período. Sin embargo, dado el efecto reductor de las fracturas vertebrales otorgado por el uso de esta droga durante 6 años, se sugiere que las personas con alto riesgo de este tipo de fracturas en particular podrían beneficiarse con la continuación del tratamiento.

Comentario

La Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU (FDA por sus iniciales en inglés), a partir del análisis de los resultados proporcionados por los ensayos clínicos mencionados, y aunque no se cuenta con suficiente evidencia para determinar qué subgrupos de pacientes pueden beneficiarse con la utilización de bifosfonatos por períodos mayores de 3 a 5 años, ha emitido sus recomendaciones para el uso de los bifosfonatos en mujeres con osteoporosis, que se resumen en la tabla 1⁷.

Cuadro 1. Recomendaciones del tratamiento con bifosfonatos de la FDA.

Se recomienda el tratamiento con bifosfonatos de las pacientes con fracturas vertebrales y T-Score menor de -2,0.

No se debería indicar tratamiento a las mujeres con T-Score de cuello femoral mayor de -2,0.

Se aconseja continuar el tratamiento si se detecta baja densidad mineral ósea en el cuello femoral (T-Score menor de -2,5) después de 3 a 5 años de bifosfonatos (dado el mayor riesgo de fractura vertebral observado en este grupo de pacientes).

Los efectos adversos más serios conocidos de este grupo de drogas incluyen la osteonecrosis mandibular, las fracturas patológicas y el cáncer de esófago. La prevalencia de osteonecrosis de mandíbula se incrementa con el tiempo de exposición a bifosfonatos orales, y ha sido reportada con una frecuencia del 0,1% (IC 95%, 0,05% a 0,2%) de las personas que reciben tratamiento con estas drogas, o de 28 (IC 95%, 14 a 53) por 100.000 personas-año de tratamiento¹⁴.

Debido al uso de definiciones particulares en los distintos estudios de investigación para la determinación de las fracturas patológicas, los datos disponibles son muy variables. Dado que las fracturas subtrocanterias y las atípicas de la diáfisis femoral ocurren en tasas muy bajas cuando se las compara con las fracturas de cadera típicas, no se puede afirmar que se presentan de manera específica en los usuarios de bifosfonatos. Las fracturas atípicas, tal como las define la Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral (American Society for Bone and Mineral Research)¹⁵, parecen tener una fuerte asociación con el uso de bifosfonatos, aunque la relación de causalidad no ha sido fehacientemente determinada. Tampoco existe acuerdo acerca de en qué medida el uso acumulativo de bifosfonatos aumentaría el riesgo de fracturas atípicas. Por otro lado, la evidencia disponible sobre la posible asociación entre bifosfonatos y cáncer de esófago es poco concluyente⁷.

Sin embargo, como médicos de atención primaria, nos parece importante recordar que la osteoporosis es un factor de riesgo más que una enfermedad en sí misma, y pensar en la indicación de tratamiento de nuestras pacientes a partir de esta premisa.

La bibliografía analizada permite concluir que, a pesar de que se demostró un incremento de la densidad mineral ósea con el tratamiento con bifosfonatos, este beneficio no se relaciona de manera lineal con una disminución del riesgo de fractura. Además, la terapéutica con estas drogas parece disminuir solo las fracturas vertebrales clínicas, mientras que el riesgo de fracturas no vertebrales (son las que generan mayor morbimortalidad) no se modifica con el tratamiento prolongado. La alta morbilidad y la consecuente dependencia asociada a estas fracturas generan gran tensión en la relación entre los pacientes y sus familiares y en sus respectivos roles sociales. En particular, la fractura de cadera genera un exceso de mortalidad del 10 al 20% al año; cerca del 20% de los pacientes requieren atención domiciliaria de enfermería a largo plazo y solo el 40% recupera totalmente el nivel de independencia previo a este problema^{16,17}. Por estas razones, las medidas implementadas desde nuestro lugar de médicos de familia y/o generalistas deberían apuntar a la prevención de la fractura de cadera.

Por su parte, los efectos adversos de los bifosfonatos, aunque preocupantes como en el caso de la necrosis mandibular y el cáncer de esófago, son poco prevalentes y la relación de

causalidad no es categórica; estas drogas estarían implicadas con las fracturas atípicas, cuya prevalencia parece muy baja pero podría aumentar con el uso prolongado. Sin embargo, la ausencia de aumento en la mortalidad (RR 0,96; IC 95%, 0,72 a 1,29) y en los eventos adversos serios (RR 1,00; IC 95%, 0,96, 1,05) asociada al uso de este grupo de fármacos, permite inferir que estas drogas son seguras⁷.

Conclusiones de la discusión

El mayor impacto que, como médicos de atención primaria, deberíamos buscar con el tratamiento preventivo con estas drogas debería ser una reducción significativa de las fracturas más preocupantes asociadas con la osteoporosis y de la mortalidad por esta causa. La generalización de los tratamientos con bifosfonatos a las poblaciones de menor riesgo diluye sus beneficios. Por toda la evidencia analizada, concluimos que tenemos el aval bibliográfico para suspender el tratamiento con bifosfonatos luego de 3 a 5 años en las pacientes de menor riesgo.

¿Resultará simple la suspensión del tratamiento para la osteoporosis en nuestra práctica diaria? En el consultorio debemos explicarles a las pacientes (desde el análisis crítico de la evidencia disponible) la información con la que contamos, y trabajar con ellas para el empoderamiento en el cuidado de su salud y una toma de decisiones compartida.

Referencias

1. Consensus Development Conference (1993) Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94:646-650.
2. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by the University of Sheffield.
3. Kanis JA, Jonsson B. Economic evaluation of interventions for osteoporosis. *Osteoporosis International*, 2002, 13(10):765-767.
4. Ström O, Borgström F, Kanis JA, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2011;6(1-2):59-155.
5. Johnell O and Kanis JA (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17:1726.
6. Norris RJ. Medical costs of osteoporosis. *Bone* 1992; 13(Suppl 2): S11-6.
7. Food and Drug Administration. Background document for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. September 9, 2011 (<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM270958.pdf>).
8. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. Black DM and col. *JAMA*. 2006;296:2927-2938.
9. Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al. Fracture Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res*. 2004;19(8):1250-8.
10. Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, et al. Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3367-73.
11. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91
12. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):243-54.
13. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-22.
14. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(2):243-53.
15. Shane E, American Society for Bone and Mineral Research, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010;25(11):2267-94.
16. Riggs BL, Melton LJ 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995;17(5 Suppl):505S.
17. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ*. 2009;181(5):265.