



Club bibliográfico

Moisés Mercado*

Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al, for the Horizon Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356:1809-1822.

Antecedentes y objetivos: Varios bisfosfonatos orales han probado su eficacia y seguridad como agentes antirresorptivos. Este estudio evalúa el efecto de infusiones anuales de ácido zoledrónico (AZ) sobre el riesgo de fracturas durante 3 años.

Diseño, pacientes y métodos: Es un estudio doble ciego en el que de una población inicial de 7,765 mujeres postmenopáusicas con una edad media de 73 años, 3,889 fueron aleatorizadas a recibir infusiones anuales de 5 mg de ácido zoledrónico durante 3 años, mientras 3,876 recibieron placebo. De la población originalmente aleatorizada, 2,951 mujeres en el grupo experimental y 3,025 en el placebo recibieron las 3 infusiones. Se evaluó la incidencia de nuevas fracturas vertebrales sólo en mujeres que no estaban recibiendo concomitantemente otros medicamentos para la osteoporosis, mientras que la incidencia de fracturas de cadera fue evaluada en todas las pacientes. Otras metas secundarias evaluadas fueron la densidad mineral ósea y distintos marcadores de recambio óseo.

Resultados: La incidencia de nuevas fracturas vertebrales fue del 3.3% en las pacientes que recibieron AZ y del 10.9% en las que recibieron placebo (RR 0.3, IC 95% 0.24-0.38). La incidencia de nuevas fracturas de cadera fue del 1.4% en el grupo experimental y del 2.5% en el grupo placebo (RR 0.59, IC 95% 0.42-0.83). Lo anterior representa una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera del 70 y 41%, respectivamente durante los 3 años. La DMO se elevó significativamente en el grupo experimental mas no en el placebo (cadera total +6.02%; columna lumbar +6.7%; cuello femoral 5.06%). A un año, los niveles séricos de C-telopéptido de colágena tipo I, fosfatasa alcalina ósea y propéptido N-terminal de colágena tipo I fueron 59, 30 y 58% menores en el grupo experimental que en el grupo placebo. No hubo reportes espontáneos de osteonecrosis de maxilar; 49 pacientes en el grupo con AZ presentaron hipocalcemia leve transitoria y 50 tuvieron fibrilación auricular.

Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al, for the Horizon Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007;357:1799-1809.

Antecedentes y objetivos: Es sabido que la tasa de mortalidad después de una fractura de cadera es alta. Este estudio analiza el efecto del ácido zoledrónico

(AZ) en la incidencia de nuevas fracturas y en la tasa de mortalidad en pacientes que habían sufrido una fractura de cadera.

* Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, CMN S. XXI, IMSS.

Diseño, pacientes y métodos: Es un estudio doble ciego y prospectivo que aleatorizó 1,065 pacientes a recibir 5 mg de AZ por infusión IV anualmente y otros 1,062 a recibir placebo, dentro de los primeros 90 días de haber sufrido una fractura de cadera. Se estudiaron hombres y mujeres mayores de 50 años (edad media de 74.5 años) a quienes se les siguió por un promedio de 1.9 años. De los pacientes aleatorizados originalmente, 770 en el grupo experimental y 746 en el placebo completaron el seguimiento. De éstos, aproximadamente el 45% recibió dos y el 35% tres dosis anuales. No se incluyeron personas que hayan usado bisfosfonatos orales o teriparatida varios meses antes de la fractura y durante el estudio. Todos los pacientes recibieron calcio y vitamina D.

Resultados: La incidencia de nuevas fracturas en cualquier sitio fue de 8.6% en el grupo experimental y de 13.9% en el placebo (reducción de riesgo del 35%, $p = 0.001$). La incidencia de nuevas fracturas vertebrales fue de 1.7 y 3.8% para los grupos experimental y control, respectivamente ($p = 0.02$), mientras que la frecuencia de nuevas fracturas no vertebrales fue de 7.6% en los que recibieron AZ y 10.7% en los que recibieron placebo ($p = 0.03$). La tasa de mortalidad en los pacientes que recibieron AZ fue de 9.6% y de 13.3% en los que recibieron placebo (reducción de riesgo del 28%, $p = 0.01$). Los efectos adversos más comunes fueron mialgias, fiebre y dolor óseo; no se reportaron casos de osteonecrosis de maxilar y la frecuencia de fibrilación auricular fue la misma en los dos grupos.

Comentario

La osteoporosis es un problema de salud importante, dado que las fracturas patológicas que de ella resultan, tanto las de cadera como las vertebrales, se asocian a una disminución en la calidad funcional de vida e incluso a un aumento en la mortalidad. La pérdida de mineral óseo observada con la edad se acelera después de la menopausia y se ve incrementada por múltiples factores tales como la historia de tabaquismo y alcoholismo, el sedentarismo, la presencia de enfermedades concomitantes y los antecedentes genéticos. Varias son las medidas que se han utilizado tanto en la prevención primaria como en el tratamiento secundario de esta condición. Dentro de éstas destacan los bisfosfonatos, los cuales inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos. Bisfosfonatos como el alendronato^{1,2} y el risedronato^{3,4} han demostrado en estudios clínicos bien controlados ser efectivos no sólo en aumentar la densidad mineral ósea (DMO) sino también en la disminución del riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera. Los bisfosfonatos orales, aun las nuevas formulaciones que se administran semanalmente, tienen la desventaja de que deben tomarse en ayunas y de que el paciente debe permanecer en posición erecta durante al menos dos horas después de su ingestión. Esto ha limitado relativamente su uso, pues la adherencia al tratamiento se reduce hasta en un 50% de acuerdo a algunos autores después de un año de tratamiento.⁵ El más nuevo de los bisfosfonatos orales, el ibandronato se administra mensualmente y aunque ha demostrado ser tan eficaz como el alendronato semanal en aumentar la DMO, aún no se cuenta con estudios a más largo plazo que sustenten que disminuye la incidencia de fracturas.⁶

Estos dos estudios publicados en el NEJM en 2007 por el grupo «HORIZON», evalúan la eficacia y seguridad del ácido zoledrónico (AZ) en el tratamiento de la osteoporosis. El AZ es un potente inhibidor de la actividad osteoclástica, parecido al pamidronato, cuyo uso inicial fue fundamentalmente oncológico, en el tratamiento de la hipercalcemia humoral maligna y posteriormente en el manejo de metástasis y dolor óseos. A dosis de 4 mg IV administrados cada 3 ó 4 semanas, el AZ ha demostrado su efectividad en metástasis líticas y blásticas de cáncer de mama,⁷ próstata⁸ y mieloma múltiple,⁹ en particular, ha sido notorio su efecto analgésico. El primer reporte del uso de AZ en osteoporosis también fue publicado en NEJM pero en 2002; se trata de un estudio de fase II en 351 mujeres postmenopáusicas que explora diferentes dosis de AZ, desde 0.25 y 0.5 mg administrados IV cada 2 ó 3 meses, hasta 4 mg administrados anualmente.¹⁰ Si bien todos estos regímenes de igual manera lograron aumentar significativamente la DMO así como disminuir distintos marcadores de actividad osteoclástica, no se evaluó el efecto sobre la incidencia de fracturas. Son estos estudios publicados en 2007 la continuación de la historia, esto es 2 estudios de fase III, donde se corrobora lo encontrado en 2002 en cuanto a hallazgos densitométricos y evolución de marcadores de recambio óseo y se demuestra una impresionante reducción en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, y quizás más importantemente, una reducción de la mortalidad después de haber sufrido fractura de cadera (la llamada «antesala de la muerte» en el paciente anciano). El diseño de ambos estudios es lim-

pio y claro y se hacen las exclusiones pertinentes de sujetos que hubieran estado recibiendo en el pasado inmediato bisfosfonatos orales u otros agentes antirresortivos que pudieran confundir los resultados. La contundencia estadística de ambos resulta en parte del gran número de sujetos analizados y los resultados son ciertamente aplicables a la práctica diaria. A pesar de tratarse de una terapia administrada parenteralmente sólo una vez por año, llama la atención de que cerca del 30% de los pacientes en ambos estudios no recibió el número de inyecciones de AZ planteado originalmente. En mi opinión, ningún otro tratamiento para la osteoporosis ha demostrado reducir el riesgo de fracturas de la forma en que estos estudios lo hacen. La incidencia de efectos adversos leves tales como mialgias, artralgias y fiebre es de hasta 20-30%, sin embargo, mientras los pacientes estén advertidos e ingieran paracetamol en forma preventiva, esto no constituye problema alguno. Inicialmente se temía, por inferencia del uso de AZ en el contexto oncológico, la aparición frecuente de osteonecrosis de maxilar. Sin embargo, esta complicación es extremadamente rara en el contexto de osteoporosis, quizás porque sólo reciben una dosis anual del medicamento. Si bien el AZ es eficaz (quizás más que el pamidronato) en el tratamiento de la hipercalcemia humoral maligna, a las dosis usadas en osteoporosis, la incidencia de hipocalcemia clínicamente significativa es muy rara. No deja de sorprender la observación de fibrilación auricular en una alta proporción de mujeres postmenopáusicas tratadas con AZ. Se especula que la hipocalcemia transitoria sea un contribuyente a este efecto; sin embargo, la hipocalcemia ha asido verdaderamente marginal y en varios de los casos de fibrilación auricular no se ha documentado en lo absoluto. Ciertamente, este trastorno del ritmo fue transitorio en la mayoría de los casos y no tuvo mayores consecuencias, sin embargo su frecuencia es lo suficientemente alta como para que la Food and Drug Administration obligara al fabricante a incluir una etiqueta de precaución a este respecto en el producto.

Demostrada la eficacia y seguridad de este compuesto, resta evaluar aspectos tales como ¿Cuántas inyecciones anuales son permisibles? ¿Cuánto tiempo dura el efecto antirresortivo? ¿Cuáles son los marcadores ideales de éxito terapéutico (DMO, marcadores de resorción, etc.)? y ¿Cuáles serán los efectos adversos a largo plazo? Finalmente, en lo personal me extraña que la misma compañía farmacéutica genere dos productos comerciales, uno de AZ de 4 mg para uso oncológico y otro de 5 mg para uso en osteoporosis, 50% más caro. Es muy improbable que exista una diferencia farmacológica o clínica entre 4 y 5 mg de

AZ, lo que sí es cierto, es que la patente para la preparación de 4 mg ha expirado en 2008, quizás esto explique algunas cosas, quizás no.

Bibliografía

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomized trial of the effect of alendronato on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541.
2. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronato on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-2082.
3. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronato on vertebral and non-vertebral fractures: A randomized control trial. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
4. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 330-340.
5. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonates dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1453-1460.
6. Emkey R, Delmas PD, Bolognese DM et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): Additional results from the monthly oral therapy with ibandronate for osteoporosis intervention (MOTION) study. *Clin Ther* 2009; 31: 751-761.
7. Lipton A, Small E, Gleason D et al. The new bisphosphonate zometa decreases skeletal complications in both, osteolytic and osteoblastic lesions: A comparison with pamidronate. *Cancer Invest* 2002; 20: S45-S54.
8. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-68.
9. Rasey LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid vs. pamidronate in the treatment of skeletal metastasis in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: A phase II, double blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377-387.
10. Reid IR, Brown JP, Burkhardt P et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346: 653-661.

Correspondencia:
Moisés Mercado
Aristóteles 68, Polanco
11560 México, D.F.
5281-3029
mmercado@yahoo.com