

bg

Bifosfonatos: una relación beneficio-riesgo dudosa

Desde que se conocieron los riesgos del tratamiento hormonal sustitutivo (THS), el uso de bifosfonatos para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis postmenopáusica ha aumentado de manera considerable.¹ Además, a medida que se amplían sus indicaciones y que muchos pacientes reciben tratamiento prolongado, surgen nuevos efectos adversos asociados a su uso, como el dolor grave, la fibrilación auricular o las fracturas atípicas. Estos efectos han sido motivo de noticias en las revistas científicas y en la prensa general, y ponen de manifiesto que algunos efectos indeseados sólo son identificados después de años de uso crónico.

Los principales efectos adversos de los bifosfonatos por vía oral son gastrointestinales, como náusea, dispepsia, dolor abdominal y erosión esofágica. Los de administración por vía intravenosa pueden producir fiebre, síntomas pseudogripales, reacciones en la zona de administración y alteraciones renales. También se han descrito efectos adversos graves, como la **osteonecrosis maxilar y trastornos inflamatorios oculares**.² En agosto pasado el laboratorio fabricante de alendronato se enfrentó a un nuevo juicio motivado por una demanda colectiva de indemnización por unos 800 casos de osteonecrosis mandibular atribuidos al fármaco.³ En 2004 la FDA informó sobre este posible efecto adverso, que fue calificado como efecto de grupo de todos los bifosfonatos. Sin embargo, la compañía demandada niega que se haya demostrado una relación causal de este efecto adverso con estos fármacos.

Dolor óseo, articular o muscular

Por otra parte, en enero de 2008 la FDA alertó sobre un riesgo de **dolor óseo, articular y**

muscular intenso, a veces generalizado, en ocasiones incapacitante, en pacientes tratados con bifosfonatos, que puede aparecer de días a años después de iniciar el tratamiento.⁴ A diferencia de los síntomas pseudogripales agudos relacionados con la administración inicial de un bifosfonato por vía intravenosa o de dosis semanales o mensuales de un bifosfonato por vía oral, que se suelen resolver en unos días con el uso continuado del fármaco, este dolor habitualmente se mantiene con el tratamiento. Aunque algunos pacientes han experimentado mejoría completa al suspender el tratamiento, en otros la resolución ha sido lenta o incompleta. No se conocen los factores de riesgo ni su incidencia.

Una encuesta en pacientes tratados con bifosfonatos que presentaron este efecto adverso revela que el dolor era intenso en un 85% de los pacientes, aparecía durante las primeras 24 horas en un 25% de los casos y en los primeros seis meses de tratamiento en casi un tercio. En un 34% de los pacientes el dolor había durado más de un año, y en un 60% de los casos los síntomas no habían sido atribuidos al fármaco.⁵

Dudas sobre el riesgo de fibrilación auricular

Los resultados del ensayo clínico HORIZON, publicado en mayo de 2007, mostraron que una dosis anual de ácido zoledrónico por vía intravenosa reduce el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.⁶ No obstante, se observó una mayor incidencia de **fibrilación auricular** grave entre las tratadas con ácido zoledrónico que entre las del grupo placebo. Este hallazgo motivó una revisión de los resultados del ensayo FIT con alendronato, que reveló que este fármaco aumenta el riesgo

de fibrilación auricular en un 0,5% en términos absolutos (véase la figura 1).⁷

En un metanálisis de cuatro ensayos clínicos con bifosfonatos se observó un incremento significativo del riesgo de fibrilación auricular grave, con una incidencia de 0,69% entre las no tratadas, y de 1% entre las tratadas con bifosfonatos.⁸

Bifosfonatos y fracturas atípicas

En 2005 se describieron los primeros **casos** de fractura espontánea de fémur con retraso de la resolución en nueve pacientes tratados con alendronato durante más de tres años.⁹ Desde entonces se han publicado —y se siguen publicando— casos similares.¹⁰ La mayoría son mujeres de edad avanzada tratadas durante años con alendronato para una osteoporosis o una osteopenia, y que presentan una fractura de la diáfisis proximal de fémur o subtrocantaria.¹¹⁻¹³ Son fracturas espontáneas o que ocurren tras un traumatismo mínimo. Algunos pacientes han presentado fractura de ambos fémures.^{14,15} Las fracturas suelen ir precedidas de dolor en el muslo afectado,¹⁶ tienen un patrón radiológico típico de fractura horizontal del fémur con hipertrofia de la diáfisis cortical, y muchas tardan en curar. En varias **series** de casos se han identificado pacientes tratados con alendronato durante años que presentaron fractura de diáfisis del fémur de causa inexplicable (véase el Cuadro).¹⁷⁻²⁰

En un estudio se examinaron 51 muestras de biopsia, obtenidas después de un ensayo clínico, de mujeres postmenopáusicas tratadas con alendronato durante tres años. Los resultados mostraron que el tratamiento prolongado

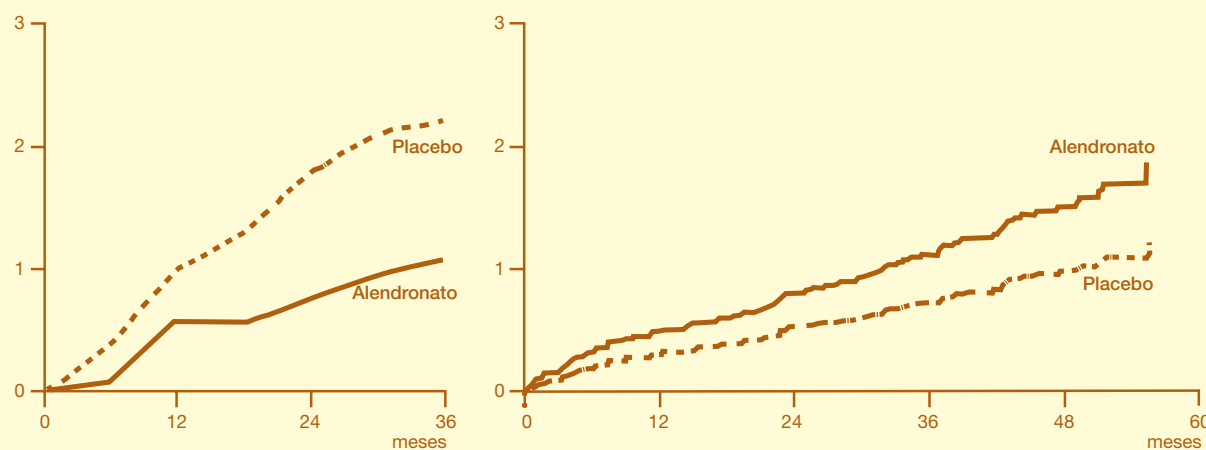
con alendronato se asocia a un aumento proporcional a la dosis acumulada del número de osteoclastos, entre los que hay osteoclastos diferenciados gigantes, hipernucleados y con apoptosis retardada.²¹ No se conocen las implicaciones clínicas de este hallazgo.²²

Hasta febrero de 2009, la **Agencia Europea del Medicamento** (EMA) ha tenido conocimiento de 115 casos notificados o publicados de fracturas atípicas en pacientes tratados con alendronato durante 18 meses a 10 años.²³ En 84 casos la fractura era de diáfisis proximal y subtrocantaria, se produjo de manera espontánea o tras un traumatismo mínimo, e iba precedida de dolor unas semanas o meses antes. Algunos datos sugieren que seguir tomando el alendronato después de una fractura implica un riesgo de retraso o ausencia en su consolidación.

En algunos pacientes el tratamiento prolongado con bifosfonatos puede causar supresión excesiva del recambio óseo y dar lugar a un hueso frágil y quebradizo, a pesar del aumento de la densidad mineral ósea (DMO). Por eso, algunos autores recomiendan detener el tratamiento con bifosfonatos después de 5 años.²⁴ Aunque no se sabe si todos los bifosfonatos comparten el mismo riesgo, los pacientes tratados con alguno de estos fármacos durante un período prolongado se deberían considerar de riesgo.

En principio los bifosfonatos **no se deberían considerar en pacientes que se recuperan de una fractura** reciente, porque pueden interferir en la resolución de la fractura. Además, en los pacientes que han presentado una fractura de la diáfisis femoral, sería recomendable hacer una radiografía del fémur contralateral para identificar si hay engrosamiento cortical como signo precoz del riesgo de fractura.

Figura 1. Izquierda: Incidencia acumulada de casos de fractura de fémur en el ensayo FIT (publicada en 1996). Derecha: Incidencia acumulada de casos de fibrilación auricular grave en el ensayo FIT. Los resultados relativos al aumento del riesgo de fibrilación auricular no fueron publicados hasta el 2007. El alendronato reduce la tasa de fractura de fémur en 3 años de 2,2% a 1,1%. En cuatro años y medio aumenta la de fibrilación auricular de 1,2% a 1,8%. Casi se puede decir que una cosa va por la otra.



- En una serie retrospectiva se describieron 17 mujeres con fractura subtrocanteriana tratadas con alendronato durante una media de 4,4 años, excepto una tratada con risedronato durante 6 años tras 4 años con alendronato. El patrón radiográfico era sugestivo de fracturas de estrés por insuficiencia, trece (76%) tenían dolor prodrómico y la mitad presentaba fracturas o reacciones bilaterales de estrés.¹⁷
- En otra serie, 15 mujeres postmenopáusicas tratadas con alendronato durante una media de 5,4 años presentaron fracturas atípicas. Diez mostraban el patrón radiológico de fractura transversal con engrosamiento cortical de la diáfisis femoral proximal; en éstas la duración media de uso del alendronato había sido de 7,3 años, mayor que la de las cinco pacientes sin este patrón (2,8 años). Todas las pacientes presentaban engrosamiento cortical en el fémur contralateral. Tres de las quince pacientes tenían antecedente de fractura del fémur (todas del fémur contralateral), pero ninguna tenía antecedente de fractura vertebral.¹⁸
- En una revisión retrospectiva de 70 casos de fractura de diáfisis femoral (incluidos los 15 comentados anteriormente), había 25 en personas que recibían alendronato; de estos casos, 19 (76%) habían presentado una fractura espontánea o con mínimo traumatismo y un patrón específico de hipertrofia cortical. Sólo uno no tratado había presentado una fractura de este tipo. La duración media del tratamiento con alendronato en pacientes con esta fractura había sido de 6,9 años; sólo un paciente con este patrón de fractura lo había recibido durante menos de cuatro años.¹⁹
- En una serie de ocho pacientes tratados con bifosfonatos (alendronato, ibandronato, pamidronato) con fractura subtrocanteriana, todos presentaban el patrón radiológico típico de fractura horizontal del fémur con engrosamiento cortical. Cuatro pacientes presentaban fractura completa del fémur contralateral, y en dos la resolución de la fractura fue especialmente lenta. Siete pacientes también recibían tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), que podría haber contribuido a aumentar el riesgo de fractura; cuatro pacientes recibían un IBP y un corticoide en tratamiento prolongado. Se debería evaluar la hipótesis de una posible interacción entre bifosfonatos, IBP y corticoides, que podría dar lugar a debilitamiento óseo.²⁰

Prevención de caídas y fracturas

La osteoporosis no puede ser considerada como una enfermedad. Su diagnóstico se basa en la comparación de la DMO con las cifras normales en adultos jóvenes. Con el envejecimiento, la estructura trabecular de los huesos se debilita. El grado de debilitamiento depende en gran parte de la DMO que se haya alcanzado hacia los 30 años de edad. Por otra parte, la edad media de fractura de cuello de fémur en nuestro medio es de más de 80 años, y hay 4-5 casos en mujeres por cada caso en hombres. Por tanto, es poco práctico iniciar un tratamiento farmacológico conservador de la disminución de la DMO a los 50 años para prevenir fracturas que ocurren mayoritariamente unos 25-30 años después. Incluso es dudosa la efectividad del tratamiento farmacológico para prevenir fracturas de cuello de fémur cuando se inicia en mujeres de edad mucho más avanzada.

En las personas de edad avanzada, **se puede sacar más provecho de la prevención de las caídas que del tratamiento farmacológico de la disminución de la DMO**: hay que asegurar que se hacen revisiones periódicas de la vista, recomendar la retirada de alfombras y otros obstáculos allí donde vivan, ayudar a familiarizarse con los nuevos lugares de residencia, evitar en la medida de lo posible los fármacos que aumentan el riesgo de caída (benzodiazepinas y otros hipnosedantes, antipsicóticos, antidepresivos, antihipertensivos), y evitar los fármacos

que disminuyen la DMO e incrementan el riesgo de fractura (inhibidores de la bomba de protones,²⁵ glitazonas²⁶). El calcio²⁷ y todavía más los suplementos de vitamina D disminuyen el riesgo de fractura.²⁸ Además, la vitamina D tiene otros efectos beneficiosos sobre la salud.²⁹

Conclusiones

Cuando fueron comercializados por primera vez hace 16 años, se sabía que los bifosfonatos pueden producir efectos adversos sobre el esófago, que obligan a suspender el tratamiento en algunos pacientes. La osteonecrosis mandibular, el dolor generalizado, las fracturas atípicas y la fibrilación auricular han sido identificados tras años de uso prolongado de estos fármacos. El consumo de bifosfonatos ha aumentado extraordinariamente después de que se pusieran de manifiesto los graves efectos indeseados del uso crónico de THS. Todo ello no implica que otros fármacos para la osteoporosis de introducción más reciente (raloxifeno, PTH, teriparatida y ranelato de estroncio) no estén desprovistos de riesgos; su experiencia de uso es más escasa que la de los bifosfonatos. Además, la eficacia preventiva de todos estos tratamientos sobre la incidencia de fracturas es muy limitada, y por tanto la relación beneficio-riesgo de todos ellos es incierta, pero seguramente muy escasa. En personas de alto riesgo se puede sacar más provecho de las medidas tendentes a prevenir las caídas que de intentar aumentar la densidad mineral ósea.

Bibliografia

1. Watson J, Wise L, Green J. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63:843-49.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80975>
2. Anónimo. Butll Farmacovigilància Catalunya 2005;3:9-11.
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/esbfvg032005.pdf>
3. Moynihan R. BMJ 2009;339:320-21.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86480>
4. FDA. 7 de enero de 2008.
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/bisphosphonates/default.htm>
5. DeMonaco HJ. Arch Intern Med 2009;169:1164-66.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86122>
6. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al, for HORIZON Pivotal Fracture Trial. N Engl J Med 2007;356:1809-22.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79934>
7. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. N Engl J Med 2007;356:1895-96.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80006>
8. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Drug Saf 2009;32:219-28.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85695>
9. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1294-301.
10. Schneider JP. Geriatrics 2009;64:18-23.
11. Cheung RKH, Leung KK, Lee KC, Chow TC. Hong Kong Med J 2007;13:485-89.
12. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2948-52.
13. Ali T, Jay RH. Age Ageing 2009;38:625-26.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86247>
14. Sayed-Noor AS, Sjöden GO. Clin Orthop Relat Res 2009;467:1921-26.
15. Goddard MS, Reid KR, Johnston JC, Khanuja HS. Orthopedics 2009;32:607.
16. Lee P, van der Wall H, Seibel MJ. J Endocrinol Invest 2007;30:590-97.
17. Kwek EBK, Goh SK, Koh JSB, Png MA, Howe TS. Injury 2008;39:224-31.
18. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. N Engl J Med 2008; 358:1304-06.
19. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. J Orthop Trauma 2008;22:346-50.
20. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, Suva D, Dayer P, Meter R. Drug Saf 2009;32:775-78.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86413>
21. Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. N Engl J Med 2009;360:53-62.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84937>
22. Glowacki J. N Engl J Med 2009;360:80-82.
23. Anónimo. Rev Prescrire 2009;29(309):505.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86212>
24. Ott SM. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1897-99.
25. Anónimo. Butll Groc 2009;22:1-2.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg221.09c.pdf>
26. Anónimo. Butll Groc 2007;20:13-16.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg204.07c.pdf>
27. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Lancet 2007;370:657-66.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80794>
28. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. JAMA 2005;293:2257-64.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=73711>
29. Holick MF. N Engl J Med 2007;357:266-81.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80589>

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butllé Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50€; extranjero 18,75\$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).



Centro Colaborador de la OMS
para la Investigación y la Formación
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butllé en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquen-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.