

Ácido zoledrónico y metabolismo fosfocálcico

J. MALOUF SIERRA

RESUMEN

El ácido zoledrónico es un antirresortivo perteneciente al grupo de los bifosfonatos. Está indicado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, la osteoporosis inducida por glucocorticoides, la enfermedad ósea de Paget y la enfermedad metastásica, aunque para esta última indicación se presenta con un nombre y dosificación diferente. Es igual de potente que alendronato o risedronato, pero su biodisponibilidad es mucho más alta, dado que su modo de administración es endovenoso. Aproximadamente la mitad de la dosis administrada se queda adherida al hueso, lo que permite que su administración sea solamente una vez al año.

Zoledronato ha demostrado disminuir el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera, sin inducir ningún hallazgo negativo en la consolidación de fracturas. Además, en las biopsias se ha comprobado que los pacientes tratados con zoledronato presentan un mayor número de trabéculas, un menor espaciado trabecular y una tendencia hacia la mejoría de la conectividad trabecular. Sin embargo, el hallazgo más importante demostrado por zoledronato es la disminución de la mortalidad posterior a la fractura de fémur. Aunque en parte esta propiedad se debe a la disminución de las fracturas, estudios posteriores sugieren que podría estar mediada por una acción del medicamento en el sistema inmunológico, entre otras causas.

El estudio principal se realizó a tres años, pero estudios posteriores demostraron que a los seis años el medicamento continúa reduciendo el riesgo de fractura sin presentar un mayor riesgo. Sin embargo, el tratamiento durante nueve años no mostró ninguna ventaja con respecto al de seis.

ABSTRACT

Zoledronate is an antiresorptive agent of the group of bisphosphonates. It is indicated in the treatment of postmenopausal osteoporosis, glucocorticoid-induced osteoporosis, Paget's disease of the bone, and metastatic disease, but for the latter indication, the medication has another name and another posology. It is as potent as alendronate and risedronate, but its bioavailability is higher since it is administered intravenously. Half of the administered dose stays attached to the bone and this property permits it to be administered once a year.

Zoledronate has demonstrated to reduce vertebral, non-vertebral, and hip fracture risk without delaying fracture consolidation. Besides, biopsies have showed that zoledronate increases trabecular number, reduces trabecular spacing, and improves trabecular connectivity. Moreover, it has demonstrated a reduction in mortality in patients who have had a femoral fracture. Although, in part, this property may be due to the fracture risk reduction, other studies suggest that this finding could be mediated by a direct action of zoledronate in the immunological system, among others.

The main study examined the fracture risk reduction after three years of zoledronate, but later studies have shown that the medication continues to reduce fracture risk without increasing the risk of adverse events. However, nine years of treatment did not show any advantage compared to six years of treatment.

The most common adverse reaction was post infusion syndrome. Other not so common side effects were hypocalcemia and a reduction in renal function, although these effects were transitory.

Unidad de Metabolismo Mineral
Departamento de Medicina Interna
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Dirección para correspondencia:

Jorge Malouf Sierra
E-mail: jmalouf@santpau.cat

El efecto adverso más frecuente es el síndrome postinfusional, y otros como la disminución del calcio sérico y la función renal son transitorios.

A largo plazo, los efectos adversos incluyen la fractura atípica de fémur y la osteonecrosis de mandíbula, y aunque son bastante infrecuentes en el tratamiento de la osteoporosis, no se ha demostrado fehacientemente la relación entre los bifosfonatos y estos efectos.

En conclusión, zoledronato es un medicamento eficaz, seguro y con unas propiedades adicionales que lo posicionan entre los mejores para el tratamiento de varias enfermedades del metabolismo mineral.

Palabras clave: Zoledronato. Bifosfonatos. Tratamiento. Osteoporosis posmenopáusica. Enfermedad ósea de Paget.

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos pertenecen a una clase de medicamentos antirresortivos cuya eficacia antifractura ha sido establecida mediante un sinnúmero de ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Es importante recordar que no se ha hecho una comparación directa entre ellos, por lo que no puede demostrarse la superioridad de uno sobre otro. Se han intentado hacer comparaciones partiendo de los diferentes ensayos clínicos aleatorizados y sus resultados de disminución de riesgo de fractura, pero este abordaje presenta muchas limitaciones, que únicamente pueden ser subsanadas por medio de una comparación directa en un ensayo clínico aleatorizado.

Los bifosfonatos reducen el riesgo de fractura por su acción inhibitoria sobre la célula destructora de hueso, el osteoclasto, lo que equilibra la balanza del remodelado y permite lentamente restablecer la masa y la microarquitectura ósea. Cuando se indica un tratamiento con bifosfonatos, es recomendable administrar simultáneamente suplementos con calcio y vitamina D para asegurar la eficacia antifractura¹.

MECANISMO DE ACCIÓN

La farnesil pirofosfato sintasa (FPPS) es una enzima reguladora esencial en la vía del mevalonato. Esta vía es importante para la producción de dimetilalil pirofosfato

Long-term side effects include atypical hip fracture and osteonecrosis of the jaw. They have a very low incidence and it has not been demonstrated that these effects are directly related to the chronic use of bisphosphonates.

In summary, zoledronate is an effective and safe medication that, together with its other unique additional properties, leaves this medication as one of the best treatments for osteoporosis and other mineral metabolism diseases. (DOLOR. 2014;29:45-52)

Corresponding author: Jorge Malouf Sierra, jmalouf@santpau.cat

Key words: Zoledronate. Bisphosphonate. Postmenopausal osteoporosis. Paget's disease of the bone.

(DMAPP) e isopentil pirofosfato (IPP), que sirven como pilares en la biosíntesis de moléculas utilizadas en procesos tan diversos como la prenilación de proteínas, síntesis de terpenoides, mantenimiento de la membrana celular, hormonas y glicosilación, además de la síntesis de esteroides. El bloqueo de esta vía tiene una variedad de usos biológicos, como la inhibición de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa por las estatinas para reducir el colesterol, o la inhibición de la FPPS por los bifosfonatos para la disminución del remodelado óseo².

Los bifosfonatos son análogos del pirofosfato en el que el átomo de oxígeno central se ha sustituido por un átomo de carbono y dos cadenas laterales (R1 y R2). Su absorción intestinal es muy baja, pero su afinidad por el hueso es extrema y, una vez en él, actúan como potentes antirresortivos. Para poder ejercer su efecto antirresortivo y adherirse al hueso, son importantes dos grupos de fosfato: la cadena larga (R2) determina sus propiedades químicas, su modo de acción y su potencia, y la cadena corta (R1) influye principalmente en la farmacocinética del bifosfonato¹.

La diferencia de potencia entre los diferentes bifosfonatos nitrogenados (de tercera generación) depende de su afinidad por el hueso y su capacidad para inhibir la FPPS. Su alta afinidad por el hueso les permite permanecer adheridos al tejido óseo durante largos periodos de tiempo, lo que facilita su administración diaria, semanal, mensual e incluso anual. La absorción oral de los bifosfonatos es bastante deficiente (entre el 1 y 3%) y, en consecuencia, su biodisponibilidad puede cambiar. Los bifosfonatos de tercera generación, como zoledronato o ácido zoledrónico, se administran por vía endovenosa, lo

que ayuda a obtener un mayor efecto con dosis mucho menores de medicación².

GENERALIDADES DE ZOLEDRONATO

El ácido zoledrónico es un bifosfonato de tercera generación. Su nombre completo es ácido [1-hidroxi-2-imidazol-1-yl-1) etil] bifosfónico ($C_5H_{10}N_2O_7P_2$). La experiencia con esta medicación es más prolongada en el área oncológica, donde las dosis y pautas son distintas a las utilizadas en las enfermedades no oncológicas del metabolismo fosfocálcico. Además de las indicaciones oncológicas, zoledronato está indicado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, la osteoporosis inducida por glucocorticoides, la osteoporosis del varón y la enfermedad ósea de Paget³⁻⁵.

Zoledronato es de dos a tres veces más potente que pamidronato, y más o menos igual de potente que alendronato, risedronato e ibandronato, pero al administrarse por vía endovenosa, se evitan los efectos adversos gastrointestinales y la biodisponibilidad aumenta, además de mejorar la adherencia al tratamiento al 100%. La farmacocinética de zoledronato es similar a la de otros bifosfonatos. La concentración sérica más alta se alcanza justo después de su infusión, con un posterior descenso del 10% en las siguientes 4 h y de un 1% en las siguientes 24 h. La excreción urinaria media es del 44% de la dosis administrada y alrededor del 50% se queda adherida al tejido óseo^{6,7}.

EFICACIA

Riesgo de fractura

El estudio HORIZON-PFT (*Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial*) es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, doble ciego y controlado con placebo, de mujeres con osteoporosis posmenopáusicas, cuyo objetivo fue demostrar la superioridad de 5 mg de zoledronato endovenoso frente a placebo infundidos en no menos de 15 min. En este estudio, como en la mayoría de estudios de osteoporosis, las pacientes recibieron suplementos de 1.000 a 1.500 mg de calcio y de 400 a 1.200 unidades de vitamina D. Las pacientes debían de tener osteoporosis densitométrica u osteopenia densitométrica, con un mínimo de dos fracturas vertebrales leves o moderadas⁸. Más de 7.000 pacientes participaron en el estudio y fueron seguidas durante tres años, en los que se prestó especial

atención a las nuevas fracturas vertebrales, marcadores de remodelado óseo y cambios en la densidad mineral ósea (DMO). Al final, las pacientes que habían recibido ácido zoledrónico mostraron una reducción del riesgo de fractura vertebral del 70%. La reducción del riesgo de fractura vertebral fue similar para el primero, segundo y tercer año, variando del 60 al 71%. Además, las pacientes en tratamiento con zoledronato mostraron una reducción del riesgo de fractura de cadera de un 41% y de riesgo de fractura no vertebral de un 25%. Los resultados de marcadores de remodelado, así como los de la DMO, fueron significativamente mejores en las pacientes en tratamiento con zoledronato que en las del grupo placebo. De esta manera, los aumentos de la DMO en la columna lumbar y el fémur total fueron superiores al 6% y en el cuello de fémur, superiores al 5%. La reducción en los marcadores de remodelado óseo fue muy importante inmediatamente después de la infusión, y estos se mantuvieron en el mismo rango durante la duración del estudio⁹.

Relación entre la densidad mineral ósea total de la cadera y el riesgo de fractura vertebral y no vertebral

La relación entre la densidad del hueso y el riesgo de fractura ha sido descrita por muchos autores y es muy reconocida. Sin embargo, los cambios en la DMO no son un buen predictor de la respuesta a los tratamientos antirresortivos¹⁰. Para analizar esta relación y la existente con los cambios en marcadores de remodelado óseo, Jacques, et al. analizaron los datos del estudio HORIZON, con un total de 7.736 pacientes incluidos en dicho análisis. El número de pacientes que participó en el subestudio de marcadores de remodelado fue de 1.132¹¹.

Los análisis anuales mostraron que el cambio en la DMO de la cadera total pudo explicar el 39, 42 y 40% de la reducción del riesgo de fractura vertebral en el primero, segundo y tercer año de tratamiento. Tanto para el tratamiento con zoledronato como para los pacientes del grupo placebo, el riesgo de fractura vertebral disminuyó con el aumento de la DMO de cadera total. Asimismo, también se demostró una relación entre el aumento de la DMO de la cadera a los tres años y la disminución del riesgo de fractura vertebral. Por el contrario, aquellos pacientes cuya DMO había disminuido presentaron un aumento en el riesgo de fractura con respecto a aquellos cuya DMO había aumentado. De esta manera, los pacientes con un descenso en la DMO de cadera total tenían una incidencia de fractura del 7,5%; aquellos

con un aumento medio de entre 0 y 0,032 g/cm² a los tres años de tratamiento tenían una incidencia del 3,5% (*odds ratio* [OR]: 0,48; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,29-0,78), y los que tuvieran un aumento de la DMO de cadera total mayor de 0,032 g/cm² tenían una incidencia de fractura vertebral del 2% (OR: 0,27; IC 95%: 0,16-0,47). Sin embargo, al analizar el riesgo de fractura no vertebral, no había ninguna relación con la DMO de cadera total¹¹.

Un efecto similar se observó al analizar el riesgo de fractura y la disminución del logaritmo propéptido N-terminal del procolágeno I (P1NP), un marcador de formación ósea. El subgrupo de pacientes en tratamiento con zoledronato se siguió con marcadores de remodelado óseo durante 12 meses y, en comparación con el grupo placebo, la reducción del logaritmo P1NP pudo explicar el 58% (IC 95%: 15-222%) de la reducción del riesgo de fractura vertebral. Al ajustar estos datos por la DMO, la disminución de la probabilidad de riesgo de fractura que se redujo no cambió significativamente, pues fue del 57% (IC 95%: 14-231%)¹¹.

Consolidación de fractura de fémur

En el estudio de pacientes con fractura recurrente (HORIZON-RFT), los pacientes que sufrieron una fractura femoral fueron evaluados por la falta de consolidación. Este estudio, de pacientes con una fractura reciente de cadera, fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos y controlado con placebo, en el que se incluyeron 1.065 pacientes en el grupo de tratamiento con zoledronato y 1.062 en el de placebo (n = 2.127). Todos los pacientes recibieron una infusión anual de zoledronato o placebo antes de que pasaran 90 días de la reparación de la fractura. Los pacientes acudían a las visitas control a los 6, 12, 24 y 36 meses después de la infusión. En promedio, los pacientes estuvieron en seguimiento durante 1,9 años. Un comité independiente valoraba los casos que cumplían criterios de falta de consolidación.

Los resultados mostraron que las características basales de ambos grupos eran similares, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos. La incidencia de falta de consolidación de la población del estudio fue del 3,2% en el grupo de zoledronato y del 2,7% en el grupo placebo (OR: 1,17; IC 95%: 0,72-1,90). Al mismo tiempo, este estudio demostró que la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no selectivos estaba significativamente relacionada con la falta de consolidación (OR: 2,55; IC 95%: 1,49-4,39), mientras que no se encontró ninguna relación entre la falta de

consolidación y el tratamiento con zoledronato. Por otra parte, la incidencia de falta de consolidación entre los grupos que tomaban AINE no fue diferente a los que estaban en tratamiento con placebo ni con zoledronato. Finalmente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el retraso en la consolidación entre los pacientes que recibían la infusión en las dos primeras semanas, entre la segunda y cuarta semana o a las seis semanas de la reparación quirúrgica. Esto demuestra que zoledronato puede administrarse durante las dos semanas posteriores a la fractura sin que interfiera en la consolidación de dicha fractura¹².

EFFECTO EN EL REMODELADO Y LA ESTRUCTURA DEL HUESO

En un subestudio del estudio principal (HORIZON-PFT), 147 pacientes (79 en tratamiento activo y 68 con placebo) fueron sometidos a una biopsia ósea transilíaca para estudiar los efectos del tratamiento durante tres años con zoledronato en el remodelado y la microarquitectura ósea. Los fragmentos óseos fueron estudiados con microtomografía computarizada. El análisis de la microestructura ósea reveló un mayor volumen óseo trabecular en el grupo con zoledronato (Ø: 16,6 vs 12,8%; p = 0,020). Además, los pacientes en tratamiento con zoledronato mostraban un mayor número de trabéculas (p = 0,008), una disminución del espaciado trabecular (p = 0,011) y una tendencia hacia la mejoría de la conectividad trabecular (p = 0,062), lo que indica una mayor preservación de la microarquitectura ósea trabecular después del tratamiento con zoledronato. En total, 81 de las 82 biopsias en el grupo tratado con zoledronato y todas las biopsias del grupo placebo mostraron un marcaje con tetraciclina positivo, indicativo de un remodelado óseo continuado. En el análisis no se encontró ningún defecto en el remodelado óseo. Finalmente, zoledronato indujo una reducción de la frecuencia de activación y en la superficie de mineralización, lo cual demuestra una disminución en el remodelado óseo y es coherente con el mecanismo de acción del medicamento (Fig. 1)¹³.

FRACTURAS CLÍNICAS Y MORTALIDAD

Probablemente el hallazgo más importante relacionado con el tratamiento de zoledronato es el de la reducción del 28% en la mortalidad, independientemente de la

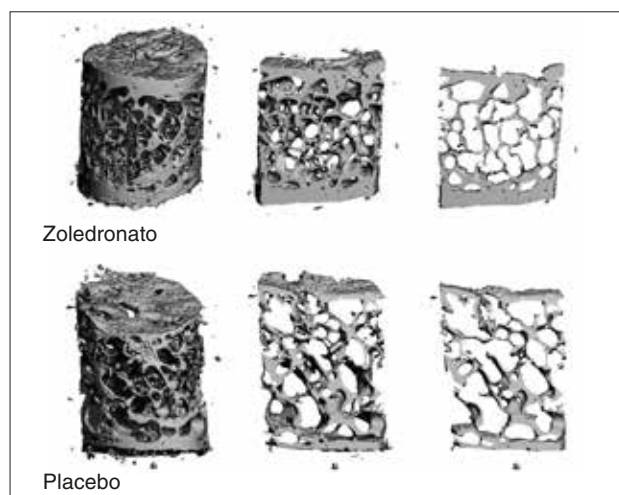


Figura 1. Microtomografía computarizada de las biopsias¹³.

causa, que se demostró en un estudio con más de 2.000 pacientes con fractura de fémur. En este estudio, la infusión de zoledronato se realizó dentro de los siguientes 90 días después de la reparación quirúrgica de la fractura. Las tasas de nuevas fracturas vertebrales en las dos ramas del estudio fueron de 1,7% con zoledronato y 3,8% con placebo, y las tasas de fracturas no vertebrales de 7,6% en el grupo con zoledronato y 10,7% en el de placebo. En el análisis de seguridad se contabilizó un 13,3% de muertes en el grupo placebo y un 9,6% en el grupo de zoledronato, lo que muestra una disminución del 28% en la tasa de mortalidad en este grupo de pacientes¹⁴.

Esta observación podría antojarse aleatoria si no fuera por el hecho de que otros estudios han estudiado y demostrado la disminución de la mortalidad con otros tipos de antirresortivos en pacientes con fracturas. En un metaanálisis realizado por Bolland, et al., se estudiaron 367 artículos, de los cuales solamente ocho reunieron las características adecuadas: dos utilizaron alendronato; tres, risedronato; dos, ranelato de estroncio; dos, zoledronato, y uno, denosumab. Todos ellos eran ensayos aleatorizados y controlados con placebo. Estos artículos mencionaban un total de 1.417 muertes en 39.549 pacientes, lo cual muestra una disminución de la mortalidad en un 11%. Al retirar los estudios con ranelato de estroncio, la tasa de mortalidad continuaba siendo la misma. Además, la tasa de mortalidad no guardaba ninguna relación con la edad, el sexo o el tipo de fractura, sino más bien con el riesgo de fractura de los pacientes, lo que demuestra una diferencia estadísticamente significativa en aquellos pacientes frágiles con elevado riesgo de fractura¹⁵.

Así, para analizar las posibles causas que podrían contribuir a la reducción de la mortalidad, se realizó un análisis exploratorio y retrospectivo de los datos del estudio de refractura (HORIZON-RFT). Para ello se revisó cada una de las muertes reportadas por los investigadores, y un comité ciego de adjudicación de eventos, compuesto por tres geriatras y tres cardiólogos, examinó la documentación, que incluía los archivos médicos y el certificado de defunción de cada uno de los pacientes. Las muertes fueron catalogadas como cardiovascular, cerebrovascular, otra causa o desconocida. Esta última causa englobaba las causas infecciosas, oncológicas y respiratorias, entre otras. El estudio reveló que los pacientes que recibieron zoledronato y que presentaban una arritmia cardíaca o un problema respiratorio infeccioso tenían menor probabilidad de morir que los que padecían las mismas enfermedades pero estaban en el grupo placebo. Los pacientes que presentaron una reacción de fase aguda también presentaban una menor probabilidad de morir que los que no la tuvieron. Esto sugiere una interacción del fármaco en el sistema inmunológico que podría ser una explicación a este hallazgo. Otra hipótesis es la acción de zoledronato sobre el sistema cardiovascular, con un efecto mediado por el efecto de zoledronato sobre los canales iónicos de los miocitos, que protegería de las arritmias cardíacas. Finalmente, la tercera hipótesis plausible es el efecto hormético¹⁶. La hormesis puede definirse como la respuesta bifásica en que ciertos agentes químicos y físicos afectan a los seres vivos: dosis bajas provocan efectos «favorables» y dosis altas, efectos «adversos»¹⁷. En resumen, el estudio demuestra que la disminución de la mortalidad en pacientes con fractura de fémur y tratados con zoledronato es solo en una pequeña parte por la disminución directa de las fracturas, pues existen otros mecanismos potenciales que podrían guardar alguna relación directa con la medicación¹⁶.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Como se ha mencionado, los bifosfonatos tienen una gran afinidad por el hueso y se quedan embebidos en el tejido óseo durante mucho tiempo. Esto ha llevado al paradigma de la duración con este tipo de medicamentos. El estudio pivotal con zoledronato tuvo un seguimiento de tres años y los objetivos principales fueron la valoración de la disminución del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas. Para investigar los efectos a largo plazo de zoledronato sobre la DMO y el riesgo de fractura, se diseñó una fase de extensión del estudio principal. En este

estudio se aleatorizó a 1.233 mujeres posmenopáusicas que habían recibido zoledronato en el estudio principal a recibir tres años más de zoledronato o tres años de placebo. El objetivo principal era el cambio en la DMO en el cuello del fémur, y los objetivos secundarios incluían la DMO en el resto de sitios, fracturas, marcadores de remodelado óseo y parámetros de seguridad. La DMO del cuello femoral continuó con la misma tendencia en las pacientes que realizaron seis años de zoledronato, mientras que en las pacientes que después de los tres años de zoledronato fueron cambiadas a placebo, la DMO disminuyó levemente, con una diferencia estadísticamente significativa. La densidad de todas las localizaciones mostró un comportamiento similar a la DMO del fémur. Los marcadores de remodelado continuaron deprimidos en las pacientes con zoledronato, mientras que los de las pacientes con el cambio a placebo aumentaron levemente y se mantuvieron por debajo de los niveles pretratamiento. La incidencia de fracturas vertebrales clínicas, las fracturas de fémur y las fracturas no vertebrales se mantuvieron estables. Las únicas en las que se encontró una diferencia estadísticamente significativa fue en las fracturas vertebrales morfológicas, las cuales aumentaron significativamente en el grupo que cambió de tratamiento a placebo. Estos datos nos indican que, aunque los bifosfonatos se mantienen adheridos al hueso y exista un efecto residual, el riesgo de fractura vertebral morfológica aumenta si se suspenden. De esta manera, es posible suspender zoledronato después de tres años de tratamiento, aunque sería conveniente que los pacientes con un alto riesgo de fractura después de tres años en tratamiento continuaran con el tratamiento tres años más. Además, el estudio concluye que el tratamiento durante seis años con zoledronato continúa siendo eficaz y seguro, y muestra la misma incidencia de efectos adversos que a los tres años, a excepción de la incidencia de hipotensión, que era menor en el grupo con seis años de zoledronato¹⁸.

EFFECTOS ADVERSOS

Generalidades sobre los efectos adversos

Muchos pacientes presentaron efectos adversos durante el estudio pivotal, y estos fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento con zoledronato. El efecto adverso más significativo fue el síndrome postinfusión. Este síndrome aparece usualmente de 24 a 48 h después de la infusión de la medicación, al

igual que había sido descrito para otros bifosfonatos, inclusive para los administrados oralmente, pero es autolimitado y desaparece alrededor del tercer día postinfusión. Los síntomas incluyen leve hipertermia, mialgias, síndrome pseudogripal, cefalea y/o artralgias, y pueden ser controlados con analgésicos convencionales. Este síndrome aparece generalmente después de la primera infusión y en raros casos después de la segunda o tercera. Además, algunos de los pacientes presentaron una leve y transitoria disminución de la función renal unos 9-11 días después de la infusión, sin que ello tuviera alguna trascendencia clínica⁹.

Otro efecto adverso que se ha observado en los pacientes tratados con bifosfonatos es la alteración de la función renal. Todos los bifosfonatos deben prescribirse con cautela cuando el filtrado glomerular baja de 35 ml/min. En el caso específico de zoledronato, los estudios muestran que la creatinina tiende a elevarse transitoriamente tras la infusión de este bifosfonato; sin embargo, también han demostrado que no existe un deterioro a largo plazo con la administración repetida de zoledronato¹⁹.

EFFECTOS SECUNDARIOS A LARGO PLAZO

Varias series de pacientes han descrito casos de fractura «atípica» subtrocantérica o diafisaria del fémur y han sugerido que el riesgo de sufrir una de estas fracturas podría estar relacionado con el uso a largo plazo de bifosfonatos. Estas fracturas deben cumplir unos criterios descritos por un comité de expertos, que han sido publicados por Shane, et al.²⁰. Sin embargo, la mayoría de estas series han sido estudios descriptivos retrospectivos que no han sido controlados ni comparados con placebo, además de que en muy pocos de ellos se han estudiado los factores de riesgo de una manera sistemática²¹.

Recientemente, un registro poblacional comparó la incidencia de fracturas atípicas de fémur de la población general con las reportadas en los ensayos realizados con bifosfonatos. Dada la eficacia probada de los bifosfonatos en la disminución del riesgo de fractura de fémur, el aumento del riesgo de fractura atípica se atribuyó al elevado riesgo de fractura de la población en tratamiento con bifosfonatos más que al uso *per se* de estos, y los autores concluyeron que no existía ninguna evidencia que sugiriera que el uso a corto, mediano y/o largo plazo de bifosfonatos tuviera alguna relación con este tipo de fracturas. Por esto, Black, et al. analizaron los ensayos

clínicos con bifosfonatos para estudiar el riesgo de fracturas atípicas. La adjudicación de fracturas atípicas fue realizada por un comité de expertos independiente, que identificó a cinco pacientes del ensayo de fracturas con zoledronato (HORIZON-PFT) que cumplían con los criterios. De estos, tres estaban recibiendo zoledronato (2,8 por 10.000 personas-año) y dos se encontraban en el grupo placebo (1,9 por 10.000 personas-año)²¹.

Basándonos en estos datos, se puede afirmar que el riesgo de fracturas atípicas en pacientes con osteoporosis y en tratamiento con zoledronato es muy bajo (riesgo relativo [RR]: 1,50; IC 95%: 0,25-9,0). De esta manera, el riesgo de fractura atípica en 1.000 pacientes tratados durante tres años sería de 0,3 eventos, mientras que se podrían evitar alrededor de 100 fracturas (71 fracturas vertebrales y 29 fracturas no vertebrales, incluyendo 11 fracturas de fémur)²¹.

En la actualidad aún no está clara la relación existente entre los bifosfonatos y el riesgo de fractura atípica, por eso hay que evaluar a cada paciente individualmente y valorar la posibilidad de realizar unas vacaciones terapéuticas, suspender el tratamiento para la osteoporosis, cambiar de tipo de fármaco o continuar con el mismo tratamiento, dependiendo del riesgo de fractura del paciente²².

OSTEONECROSIS DE MANDÍBULA

La osteonecrosis es una enfermedad poco frecuente asociada a una alteración del aporte sanguíneo o a una inhibición de la osteoblastogénesis e incremento de la apoptosis de los osteocitos. En 2003 y 2004 se publicaron los primeros casos de un proceso que fue denominado osteonecrosis de mandíbula (ONM) en pacientes tratados con bifosfonatos.

En España, un panel de expertos recomienda la utilización de los siguientes criterios para la definición de ONM en pacientes neoplásicos tratados con bifosfonatos endovenosos:

- Paciente que recibió o está recibiendo tratamiento con bifosfonatos endovenosos.
- Presencia de una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición del hueso maxilar o mandibular. También pueden existir casos sin exposición ósea, con dolor o fístulas, que deben ser considerados como candidatos para realizar un estudio más detallado.

- El hueso expuesto presenta un aspecto necrótico.
- La lesión se presenta de forma espontánea o, más frecuentemente, tras un antecedente de cirugía dentoalveolar (especialmente exodoncias).
- Ausencia de cicatrización durante un periodo de al menos seis semanas.

La elaboración de estos criterios es muy importante, ya que permite resolver uno de los principales problemas de la ONM: su identificación o diagnóstico.

La mayor parte de casos de ONM se han observado en pacientes con una base neoplásica, y el mieloma múltiple, el cáncer de mama y el cáncer de próstata, entre otros, son los más frecuentes.

En los escasos estudios de los que se dispone se ha confirmado que el riesgo de ONM en pacientes que reciben bifosfonatos para la osteoporosis es muy bajo, del orden de 1/100.000 prescripciones de bifosfonatos. Así, el grupo de trabajo de la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) estima que el riesgo de ONM asociado a la terapia con bifosfonatos para la osteoporosis es de entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes/tratamiento y año. En un trabajo publicado en Alemania se obtuvo un riesgo de 1/100.000 pacientes y año, y en uno de Australia fue de entre 1-4/10.000 pacientes.

Por otra parte, en el estudio HORIZON, único análisis en el que se ha documentado la aparición de ONM como efecto adverso, no se obtuvo un incremento del riesgo de ONM en los pacientes que recibieron bifosfonatos, en esta ocasión por vía endovenosa.

En España se han publicado algunos documentos de consenso. En el primero, de 2006, centrado en pacientes con neoplasia y bifosfonatos endovenosos, se recogen las recomendaciones tanto para la prevención como para el tratamiento de la ONM ya establecida, e incluso se propone una hoja para la recogida de datos de manera uniforme. En este primer documento se recomienda que, cuando un paciente recibe bifosfonatos endovenosos y en dosis utilizadas en las neoplasias, sea controlado por el odontólogo al menos una vez al año para detectar y, en caso necesario, tratar las caries y la enfermedad periodontal en estadios iniciales.

En un trabajo ulterior, Bagán, et al.²³ promovieron un protocolo para que los pacientes que inician un tratamiento endovenoso con ácido zoledrónico por su enfermedad neoplásica sean previamente evaluados y/o tratados por un profesional de la salud oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olmos-Martínez JM, González-Macias J. Mecanismo de acción de los bisfosfonatos. *MedClin (Barc)*. 2008;9(7):22-7.
2. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(20):7829-34.
3. Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(6):551-70.
4. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1714-23.
5. Reid IR, Lyles K, Su G, et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget disease: data to 6.5 years. *J Bone Miner Res*. 2011;26(9):2261-70.
6. Hernández CJ, Beaupré GS, Marcus R, Carter DR. Long-term predictions of the therapeutic equivalence of daily and less than daily alendronate dosing. *J Bone Miner Res*. 2002;17(9):1662-6.
7. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res*. 2007;86(11):1022-33.
8. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al; for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357:nihpa40967.
9. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-22.
10. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312(7041):1254-9.
11. Jacques RM, Boonen S, Cosman F, et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and non vertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: The HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27:1627-34.
12. Colón-Emeric C, Nordsletten L, Olson S, et al; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteoporos Int*. 2011;22(8):2329-36.
13. Recker RR, Delmas PD, Halse J, et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res*. 2008;23(1):6-16.
14. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799-809.
15. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1174-81. doi: 10.1210/jc.2009-0852.
16. Colón-Emeric CS, Mesenbrink P, Lyles KW, et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):91-7.
17. Goitia Ispizua C, Sagredo Manzanedo E. Investigación en la literatura científica de conceptos que respaldan el principio homeopático de dosis mínima. *Rev Med Homeopat*. 2012;05:106-12.
18. 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. doi: 10.1002/jbmr.1494. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2012;27(12):2612.
19. Miller PD, Jamal SA, Evenepoel P, Eastell R, Boonen S. Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res*. 2013;28(10):2049-59.
20. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the american society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):1-23.
21. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al; Fracture Intervention Trial Steering Committee; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1761-71.
22. González-Macias J, Pino-Montes J, Jódar-Gimeno E, Díez-Pérez A. Recomendaciones sobre la duración del tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos. SEIOMM. Junio 2013.
23. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, et al. Osteonecrosis de los maxilares: documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2009;1(1):41-51.