

---

## Resúmenes SIIC

---

### ● EL ANASTROZOL ES SUPERIOR AL TAMOXIFENO EN EL CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO

Manchester, Reino Unido

Los resultados de esta investigación señalan que la terapia adyuvante con anastrozol debería ser considerada la modalidad de elección en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localizado hormono-dependiente.

Lancet 365(9453):60-62, Ene 2005

*Autores:*

Howell A, Cuzick J, Baum M

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Christie Hospital

*Título original:*

Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) Trial after Completion of 5 Years' Adjuvant Treatment for Breast Cancer

*Título en castellano:*

Resultados del Estudio ATAC (Arimidex, Tamoxifeno, Solos o en Combinación) Completados 5 Años de Tratamiento Adyuvante para el Cáncer de Mama

#### Introducción

La administración de tamoxifeno durante 5 años constituye la terapia convencional en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama localizado dependiente de hormonas. No obstante, la estrategia se asocia con importante toxicidad y una considerable tasa de recurrencias. El estudio ATAC (*Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combination*) es una investigación aleatorizada y a doble ciego que compara la eficacia y seguridad del tratamiento con el inhibidor de la aromataasa anastrozol y el tamoxifeno –solos o en combinación– en 9 366 pacientes con las características mencionadas. Sin embargo, la terapia mixta se interrumpió prematuramente debido a que se comprobó su escaso beneficio. En esta oportunidad, los autores efectúan un nuevo análisis de los datos del ATAC para determinar la eficacia y seguridad del anastrozol y del tamoxifeno después de 68 meses de seguimiento, un período más prolongado que el planificado originalmente.

#### Resultados

El anastrozol se asoció con mejoría sustancial en comparación con el tamoxifeno en la supervivencia libre de enfermedad (575 y 651 eventos, respectivamente, índice de riesgo: 0.87;  $p = 0.01$ ) y el tiempo transcurrido hasta la recidiva (402 y 498; índice de riesgo: 0.79;  $p = 0.0005$ ). El mayor beneficio en estos parámetros de evolución se registró en mujeres con tumores dependientes de hormonas. En cambio, no se observaron diferencias significativas en los efectos entre otros subgrupos evaluados; el índice de riesgo fue inferior para anastrozol en todos los casos, con excepción de las neoplasias sin expresión de receptores hormonales. Las diferencias absolutas en la tasa de recidivas se incrementaron con el tiempo y excedieron los 5

años planificados de terapia, lo que sugiere que el anastrozol ejerce una acción residual semejante a la observada con tamoxifeno. Los efectos favorables del anastrozol se registraron en todos los momentos de evaluación, desde el primer año de observación; al evaluarse el tiempo hasta la aparición de metástasis a distancia se comprobó un beneficio global considerable favorable a anastrozol (324 y 375 con tamoxifeno, índice de riesgo: 0.86;  $p = 0.04$ ); la tendencia fue semejante en el subgrupo de pacientes con tumores dependientes de hormonas (índice de riesgo: 0.84;  $p = 0.06$ ).

El anastrozol también se asoció con reducción significativa en la incidencia de tumores contralaterales respecto del tamoxifeno (35 y 59 casos, respectivamente, en la población total, con una disminución del 42% [ $p = 0.01$ ] y del 53% en pacientes con neoplasias dependientes de hormonas [ $p = 0.001$ ]). Debido a que el tamoxifeno en comparación con el placebo produce una reducción del 50% en la frecuencia de estos tumores en mujeres con cánceres dependientes de hormonas, las observaciones del estudio ATAC indicarían que la terapia con anastrozol podría evitar entre un 70% y 80% de estos tumores en pacientes con alto riesgo de cáncer de mama. En total murieron 831 pacientes; 500 (60%) fallecimientos ocurrieron después de la recidiva de la neoplasia y 331 (40%) por otros motivos. Ambos fármacos se asociaron con un índice similar de supervivencia (índice de riesgo: 0.97;  $p = 0.7$ ), aunque se observó una reducción no significativa de la mortalidad por cáncer de mama del 12% entre las pacientes asignadas a anastrozol (índice de riesgo: 0.88;  $p = 0.2$ ). No obstante, el pronóstico de la población en estudio era relativamente favorable (el 61% no presentaba compromiso ganglionar y el 64% tenía tumores de 2 cm o menos de tamaño), por lo que posiblemente el tiempo de observación no fuese suficiente para detectar diferencias notables en este parámetro de evolución. Aun así, señalan los expertos, la sustancial reducción del índice de recurrencia total y de metástasis a distancia asociadas con el tratamiento con anastrozol hace pensar que esta terapia seguramente produce una disminución considerable de la mortalidad atribuible a cáncer de mama. El índice de interrupción prematura del estudio como consecuencia de efectos adversos fue considerablemente más bajo en las pacientes asignadas a anastrozol (n: 344 [11.1%] y n: 442 [14.3%];  $p = 0.0002$ ). Asimismo, la terapia con anastrozol se acompañó de una frecuencia sustancialmente más baja de efectos adversos graves (n: 146 [4.7%] y 271 [9%];  $p < 0.0001$ ).

El anastrozol, en comparación con el tamoxifeno, presentó otras ventajas; por ejemplo, se asoció con una incidencia significativamente más baja de cáncer de endometrio, eventos tromboembólicos, episodios cardiovasculares isquémicos, sangrado vaginal y de sofocos. Por el contrario, el tamoxifeno se acompañó de menos casos de fracturas y de artralgias en comparación con el anastrozol. El índice de fracturas por cada 1 000 mujeres/año fue de 22.6 con anastrozol y de 15.6 con tamoxifeno (índice de riesgo: 1.44;  $p < 0.0001$ ). La frecuencia de fracturas de cadera fue semejante en ambos grupos.

## **Discusión**

Este nuevo análisis de los datos del ATAC confirma la eficacia y seguridad del anastrozol como terapia adyuvante de inicio en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localizado; además, la información parece indicar que el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa puede realizarse antes de los 5 años. Por su parte, el tamoxifeno se asocia con mayor frecuencia de efectos adversos y causa más abandonos prematuros de la terapia, por lo que parece ampliamente justificado ofrecer a las pacientes otras alternativas de terapia. La administración de anastrozol durante 5 años, concluyen los autores, debería considerarse actualmente el tratamiento endocrinológico de elección en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama localizado dependiente de hormonas.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué fármaco debería considerarse de primera elección en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localizado dependiente de hormonas?

- A. Anastrozol.
- B. Tamoxifeno.
- C. Ambos de asocian con los mismos resultados.
- D. Depende de la edad de las pacientes.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● LA TRH AUN EN DOSIS MAS BAJAS QUE LAS RECOMENDADAS REDUCE EL RIESGO DE FRACTURAS

Aarhus, Dinamarca

La terapia de reemplazo hormonal se asocia con disminución del riesgo de fracturas a nivel de la población, incluso cuando se utilizan dosis más bajas que las recomendadas. El beneficio es más marcado en pacientes de más edad y en términos de fracturas globales o de fractura de Colles.

Maturitas 54(3): 285-293, Jun 2006

*Autores:*

Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Endocrinology and Metabolism C, Osteoporosis Clinic, Aarhus University Hospital

*Título original:*

Fracture Reducing Potential of Hormone Replacement Therapy on a Population Level

*Título en castellano:*

La Terapia de Reemplazo Hormonal, aun en Dosis más Bajas que las Recomendadas, Reduce el Riesgo de Fracturas

En mujeres posmenopáusicas, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) evita la aparición de fracturas, aunque el mayor riesgo de cáncer de mama y de eventos cardiovasculares complica esta forma de tratamiento. El beneficio en términos óseos se comprueba en mujeres histerectomizadas que reciben preparados con estrógenos y en pacientes tratadas con combinaciones de estrógenos y progesterona. En estudios clínicos aleatorizados, el uso aislado de estrógenos conjugados no se asoció con mayor riesgo de cáncer de mama, un fenómeno que sólo se registró entre mujeres asignadas a estrógenos conjugados más progesterona o a estradiol más progesterona. Por el contrario, los estudios de observación (en los que las mujeres optan por recibir TRH) revelaron mayor riesgo en relación con el uso de estrógenos y el tratamiento con estrógenos más progesterona. Posiblemente, el efecto del tratamiento esté relacionado con diversos factores, entre ellos, las características genéticas y los determinantes socioeconómicos y de estilo de vida que, a su vez, podrían influir sobre la decisión de recibir o no TRH. Asimismo, los resultados de estudios recientes sugieren que la reducción del riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas asignadas a este tipo de terapia podría estar afectada por elementos socioeconómicos de confusión.

Un metaanálisis previo reveló que la terapia reducía el riesgo de fracturas en mujeres de 50 a 59 años pero no en aquéllas de más de 60 años. La presente investigación tiene por objetivo

establecer el riesgo en términos de población, evaluar la influencia de la edad sobre el efecto de la TRH y el riesgo de fracturas y determinar si existen diferencias entre los distintos preparados (oral y dérmica).

### **Materiales y métodos**

En Dinamarca existe un amplio registro en materia de salud, de manera que se dispone de información confiable para estudios de incidencia de eventos determinados, por ejemplo, fracturas. Mediante el número único de identificación que se asigna a todos los individuos al nacer es posible obtener información médica completa y efectuar las conexiones deseadas. Se aplicó el índice de patologías intercurrentes de Charlson, que abarca 19 enfermedades, seleccionadas según la fuerza de asociación con la mortalidad. La mediana de exposición a TRH se expresó como dosis diarias definidas (DDD/día).

### **Resultados**

Los casos (todas las mujeres que presentaron una fractura durante el año 2000 en Dinamarca,  $n = 64\ 548$ ) y los controles ( $n = 193\ 641$ ) fueron similares en edad. Las pacientes que presentaron fracturas contaban con ingresos económicos más bajos, con más frecuencia eran solteras y desocupadas, tenían un índice más alto de comorbilidades, habían tenido fracturas con anterioridad y utilizaban más drogas que los controles. Las mujeres tratadas con TRH eran de mucha más edad y tenían mayor nivel educativo, con mayor frecuencia estaban empleadas y contaban con mayores recursos económicos; por la mayor edad, un porcentaje más alto había sido sometido a histerectomía y presentaba enfermedades intercurrentes. En el modelo que consideró el *odds ratio* (OR) de fractura entre las mujeres tratadas con TRH según la dosis diaria y la edad se observó que el riesgo de cualquier fractura se modificó según la dosis diaria de terapia y la edad. Cuando se incluyó la edad como variable continua, en mujeres de más de 50 años se observó una asociación significativa negativa entre la edad y cualquier fractura (OR de 0.983). El incremento promedio diario de la dosis de la TRH también se correlacionó en forma negativa y sustancial con el riesgo de cualquier fractura (OR de 0.742). Las mujeres de 50 años o más con ingesta de 0.3 DDD/día o más mostraron un riesgo de cualquier fractura y de fractura de cadera y de antebrazo significativamente más bajo. En cambio, en términos de fractura de columna, la reducción del riesgo no alcanzó significado estadístico. La disminución del riesgo de cualquier fractura fue mayor en mujeres de 60 años o más en comparación con aquellas de 50 a 59 años; el mayor efecto protector fue en términos de fractura de Colles. No se encontraron diferencias entre las preparaciones orales o dérmicas (en forma de parches o de gel).

### **Discusión**

Este amplio estudio de población de casos y controles demostró que la TRH reduce considerablemente el riesgo de fracturas; el beneficio se observó con dosis más bajas que las recomendadas (por debajo de 1 DDD/día) y fue más importante en mujeres de 60 años o más en comparación con mujeres de 50 a 59 años. La reducción del riesgo de cualquier fractura fue de 0.77 en relación con 1 DDD/día o más en mujeres de 50 a 59 años y de 0.61 en pacientes de 60 años o más. Posiblemente, la falta de coincidencia de los resultados del presente trabajo con los de un metaanálisis previo se relacione con que, en este último, no todas las participantes recibían TRH durante el período de estudio y este hecho podría haber subestimado los efectos netos de la terapia hormonal. El *Women's Health Initiative*, publicado después del metaanálisis mencionado, encontró una disminución del riesgo de fracturas vertebrales en el mismo espectro: 0.65; asimismo, las mujeres de ese estudio asignadas sólo a estrógenos también presentaron una reducción del índice de fracturas (RR de 0.62); sin embargo, en este último caso, la disminución dejó de ser significativa después del ajuste según otras variables de confusión. Los resultados encontrados en esta oportunidad son muy importantes, señalan los autores; de hecho, la observación de que la incidencia de fracturas se reduce con dosis de TRH más bajas que las recomendadas es interesante, porque podría conferir beneficio con menos efectos adversos que los que se asocian con las dosis tradicionales. La falta de efecto en mujeres de menos de 50 años quizá se asocie con que estas pacientes en realidad no eran posmenopáusicas; de hecho, señalan los expertos, la edad promedio de menopausia entre las mujeres de Dinamarca es de 50 años y posiblemente la TRH se indicó para corregir irregularidades menstruales y no para tratar la deficiencia de estrógenos. Además, la gran mayoría de fracturas en mujeres jóvenes obedece a

traumatismo, mientras que en pacientes de más edad es consecuencia de la osteoporosis. Estas últimas son las que más se benefician con la TRH. En conclusión, los hallazgos en conjunto sugieren que la TRH en mujeres de 50 años o más se asocia con beneficio sustancial en términos de reducción de fracturas, inclusive cuando se emplean dosis más bajas que las recomendadas. Este efecto protector se observa aun después de efectuar el ajuste según factores socioeconómicos y otros elementos de confusión relacionados con la enfermedad.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Qué grupo de mujeres se beneficia más con la terapia de reemplazo hormonal en términos de prevención de fracturas?**

- A. Las pacientes de 45 a 50 años.**
- B. Las mujeres de 50 a 55 años.**
- C. Las mujeres de 55 a 60 años.**
- D. Las pacientes de 60 años o más.**

**Respuesta Correcta**

---

## ● REVISAN LA UTILIZACION DE HORMONA PARATIROIDEA PARA TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Ottawa, Canadá

La hormona paratiroidea humana aumenta la densidad mineral ósea en general y puede ser utilizada en mujeres y varones con osteoporosis de diversas causas.

Canadian Medical Association Journal 175(1):52-59, Jul 2006

*Autores:*

Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Medicine, University of Ottawa

*Título original:*

Parathyroid Hormone for the Treatment of Osteoporosis: A Systematic Review

*Título en castellano:*

La Hormona Paratiroidea en el Tratamiento de la Osteoporosis: Revisión Sistemática

La hormona paratiroidea humana (HPTH) desempeña un papel fundamental en la homeostasis del calcio. Cuando se la aplica subcutáneamente presenta un efecto anabólico en los huesos. Aumenta el índice de remodelación ósea y produce mejores osteones (unidades estructurales de hueso remodelado).

Los bifosfonatos preservan la microarquitectura ósea existente pero no restauran la arquitectura original. El incremento de la masa ósea que producen se debe probablemente a la mineralización de osteones preformados.

Existen 2 formas de HPTH recombinada. La HPTH(1-34), aprobada para el uso en la osteoporosis grave, y la HPTH(1-84), que si bien no está aprobada, su eficacia se evalúa en ensayos clínicos.

Los autores realizaron una búsqueda sistematizada de la literatura a través de Internet acerca del

tratamiento de la osteoporosis con la HPTH.

### **Métodos**

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA) de por lo menos un año de duración que comparaban la HPTH con placebo o con otras drogas y comprendían 3 tipos de poblaciones: mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, mujeres posmenopáusicas con osteoporosis inducida por corticoides y hombres con osteoporosis. El objetivo principal fue observar la acción de la HPTH(1-34) y la HPTH(1-84) sobre la densidad mineral ósea (DMO) y las fracturas. Los objetivos secundarios consistieron en determinar la disminución del dolor de espalda y la mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

Los datos examinados de los ensayos fueron el diseño del estudio, la población evaluada, la dosis utilizada, la duración del tratamiento, el porcentaje de cambio en la DMO y el número de pacientes con fracturas. Los autores decidieron no agrupar *a priori* los diferentes datos de DMO y fracturas de los distintos ensayos debido a la utilización de distintas dosis de HPTH.

Los ECA se clasificaron como clase 1 (muestra adecuada, estudios a doble ciego) o clase 2 (ensayos que no cumplen con los criterios del nivel 1 por tener una muestra pequeña o limitaciones metodológicas).

### **Resultados e interpretación**

De los 24 artículos seleccionados, sólo 12 cumplían los criterios de inclusión.

#### *HPTH en mujeres posmenopáusicas*

En un estudio comparativo de pacientes que recibieron HPTH o calcio/vitamina D se observó una disminución significativa de las fracturas vertebrales y extravertebrales en el grupo que recibió HPTH. Todas las mujeres tenían osteoporosis grave y antecedentes de fracturas.

Tres ensayos compararon el efecto de la HPTH(1-34) y el placebo sobre la DMO. Las dosis de HPTH(1-34) variaban entre 20 g/d y 50 g/d, la duración del tratamiento fue de 1 a 3 años. Se observó un aumento significativo de la DMO de la columna lumbar y de la cabeza del fémur.

Otros 2 ensayos compararon la acción de la HPTH(1-84) con placebo o alendronato y observaron un mayor aumento de la DMO en la columna lumbar con HPTH(1-84) que con alendronato, si bien la diferencia no fue significativa. El aumento de la DMO de la cabeza del fémur fue pequeño comparado con el placebo y menor que con alendronato.

#### *HPTH versus bifosfonatos*

Dos ensayos compararon 20 g/d o 40 g/d de HPTH(1-34) con alendronato 10 mg/d en mujeres posmenopáusicas. En uno, se observó un aumento significativo de la DMO de la columna lumbar en el grupo que recibió la hormona, mientras que el grupo que recibió bifosfonato mostró un aumento significativo mayor en la DMO de la parte distal del radio. En el otro estudio, se observó un aumento significativo en la DMO de la columna lumbar en el grupo de mujeres que recibieron la HPTH.

#### *Tratamiento combinado*

Los autores evaluaron 3 ensayos. Uno comparó el uso de HPTH(1-84) asociada o no al alendronato en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Otro estudió comparó el uso de HPTH(1-34) sola o asociada a la terapia de reemplazo hormonal. El último estudio comparó el uso cíclico de HPTH(1-34) con placebo y HPTH(1-34) asociada a calcitonina. En ninguno de los 3 estudios se observó un aumento significativo en la DMO de la columna lumbar y la cadera por parte de los pacientes que recibieron tratamiento combinado.

#### *Tratamiento con HPTH luego de bifosfonatos*

La disminución en los índices de remodelación ósea provocada por los bifosfonatos puede afectar la acción formadora de hueso por parte de la HPTH. Sin embargo, un estudio en que se administró HPTH(1-34) cíclica o diaria más alendronato o alendronato solo a mujeres que habían recibido previamente este agente, se observó un aumento significativo de la DMO de la columna lumbar en las pacientes que recibieron HPTH.

*Uso secuencial de bifosfonatos al terminar el tratamiento con HPTH*

La densidad mineral ósea disminuye luego de interrumpir la aplicación de HPTH. Esta pérdida puede ser prevenida con el uso posterior de bifosfonatos.

*Uso de HPTH(1-34) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis inducida por corticoides*

El uso combinado de HPTH(1-34) con terapia de reemplazo hormonal por lo menos 2 años muestra un aumento en la DMO de la columna lumbar y en la cabeza del fémur.

*Uso de HPTH(1-34) en hombres con osteoporosis*

Los distintos ensayos realizados en hombres señalan un aumento significativo en la DMO de la columna lumbar en quienes recibieron sólo HPTH(1-34) en comparación con aquellos tratados además calcio, vitamina D y alendronato. No se observaron cambios significativos en la DMO de la cadera y se verificó una disminución significativa en la DMO del tercio distal del radio.

### **Sinopsis**

Existen hallazgos firmes para sostener los siguientes conceptos: 1) la HPTH(1-34) aumenta la DMO de la columna lumbar y del fémur proximal y disminuye el riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con antecedentes de fracturas; 2) la HPTH(1-80) aumenta la DMO de la columna lumbar en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis; 3) el tratamiento combinado con HPT(1-84) puede atemperar el efecto anabólico de la HPTH sobre la DMO, y 4) la HPTH(1-34) aumenta la DMO de la columna lumbar y de la cabeza de fémur de los hombres con osteoporosis.

La disminución en la DMO del tercio distal del radio no parece indicar una disminución en la trama ósea y puede deberse al aumento en el ancho del hueso.

También hay resultados que indican: a) la HPTH(1-34) aumenta la DMO de la columna lumbar en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis inducida por corticoides; b) el dolor de espalda puede disminuir en los pacientes que reciben HPTH(1-34).

### **Efectos adversos**

Un estudio realizado en ratas Fischer demostró que el uso prolongado de HPTH(1-34) puede dar lugar a osteosarcoma. No hay informes al respecto en pacientes que hayan recibido HPTH(1-34) por largos períodos. Si bien existen informes de osteosarcoma en pacientes con hiperparatiroidismo de larga data, no hay pruebas que apoyen el aumento de la incidencia de osteosarcoma en estos pacientes.

Los efectos adversos más frecuentes fueron hipercalcemia posterior a la dosis, que duró menos de 24 horas y resolvió espontáneamente, hipercalciuria sin litiasis renal y elevación transitoria de la creatinina y la depuración de creatinina. La cefalea fue igual en todos los grupos estudiados. Los pacientes que recibieron 20 g de HPTH(1-34) presentaron frecuentemente mareos y calambres.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál de los siguientes efectos adversos se suele observar durante el tratamiento con hormona paratiroidea?**

- A. Hipercalcemia transitoria.**
- B. Hiperpotasemia transitoria.**
- C. Hipertransaminasemia.**
- D. Cólico renal.**

**[Respuesta Correcta](#)**

## ● SEGURIDAD A LARGO PLAZO DEL ALENDRONATO Y EL RISEDRONATO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN LA POSMENOPAUSIA

Tel Aviv, Israel

Los resultados de estudios sobre la exposición continua y prolongada al alendronato y al risedronato muestran que la seguridad y eficacia a corto plazo de estas drogas se mantiene durante el tratamiento a largo plazo.

Drugs & Aging 23(4):289-298, 0 2006

*Autores:*

Lieberman UA

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Physiology and Pharmacology, Sackler School of Medicine, Felsenstein Medical Research Center, Tel Aviv University

*Título original:*

Long-Term Safety of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis

*Título en castellano:*

Seguridad a Largo Plazo de la Terapia con Bifosfonatos para la Osteoporosis

### **Introducción**

Las fracturas por fragilidad ósea, es decir las asociadas con la osteoporosis, conllevan importantes costos en salud.

Para el tratamiento de la osteoporosis se emplean preferentemente el alendronato y el risedronato, que son 2 bifosfonatos nitrogenados de administración oral. Ambos agentes reducen el riesgo tanto de fracturas vertebrales como no vertebrales, a diferencia de otros agentes antirresortivos como el raloxifeno, que sólo reduce el riesgo de fracturas vertebrales.

El tratamiento de la osteoporosis debe realizarse durante varios años, por lo que es esencial documentar la seguridad y eficacia a largo plazo de los agentes empleados.

### **Patogenia de la osteoporosis menopáusica**

Durante toda la vida se produce el remodelamiento óseo para reemplazar el tejido viejo o defectuoso. Mediante este proceso, los osteoclastos intervienen en la resorción de cantidades microscópicas de hueso durante aproximadamente 3 semanas. Posteriormente, los osteoblastos intervienen en la formación de hueso en este sector, que lleva meses. La mineralización completa requiere mayores períodos, incluso años.

En la menopausia aumenta la velocidad de recambio óseo, y a partir de entonces se mantiene elevada (aproximadamente 3 veces el nivel durante la premenopausia). La combinación de la elevada velocidad de recambio óseo y el exceso de resorción ósea conducen a reducciones progresivas de la masa ósea, calculada mediante la densidad mineral ósea (DMO) y deterioro de la microarquitectura ósea. Esto incrementa el riesgo de fracturas.

### **Mecanismo de acción de los bifosfonatos sobre el hueso**

Los agentes antirresortivos actúan directamente sobre los osteoclastos y así reducen la tasa de excesivo recambio óseo. Los bifosfonatos se unen al mineral óseo expuesto en zonas de remodelamiento activo, donde inhiben la resorción ósea por osteoclastos en relación con la dosis. Su acción mejora la microarquitectura ósea y la mineralización. El tratamiento continuo con bifosfonatos –diario o semanal– incrementa la masa ósea y mejora la fuerza mecánica y reduce el riesgo de fracturas. La administración diaria o semanal de estos agentes puede prevenir la resorción completa en sitios de remodelación individuales ya que la resorción por osteoclastos sucede durante sólo 2 semanas.



### **Estudios preclínicos en animales**

En los primeros estudios con etidronato –que requiere dosis elevadas debido a su baja potencia– se observó osteomalacia e incremento del riesgo de fractura por inhibición de la mineralización ósea. No obstante, el alendronato y el risedronato presentan una elevada potencia, por lo que se administran en dosis mucho más bajas como para inhibir la mineralización.

Los estudios preclínicos en ratas, perros y primates con dosis de alendronato muy superiores a las empleadas para el tratamiento de seres humanos, mostraron formación de hueso de calidad normal. El tratamiento de estos animales produjo marcada reducción del recambio óseo e incremento del volumen y densidad del hueso hasta una duplicación de la fuerza mecánica.

Además, el alendronato no interfirió con la curación de fracturas en perros. Esto podría deberse a que los bifosfonatos suelen ubicarse bajo los osteoclastos donde inhiben la resorción ósea, sin afectar en forma directa la formación de hueso.

Los estudios histológicos de animales tratados con elevadas dosis de alendronato no mostraron osteomalacia u otras alteraciones cualitativas.

### **Farmacocinética**

En sitios de remodelación activa, pequeñas cantidades de bifosfonatos se unen al hueso y son cubiertas por hueso recientemente sintetizado. Entonces, los bifosfonatos se vuelven inertes y no tienen efecto sobre la resorción ósea hasta que son liberados por la resorción osteoclástica en la remodelación posterior. Como el remodelado constituye el paso limitante en la cinética de eliminación terminal de los bifosfonatos, es probable que la tasa de liberación desde el hueso sea similar para todas las drogas de esta clase. Cuando los bifosfonatos nitrogenados potentes se administran por vía oral se produce escasa acumulación tisular ya que son administrados a bajas dosis. Por tanto, la mineralización y calidad del hueso continúan normales.

Los modelos farmacocinéticos predicen que con la administración recomendada de 10 mg/d (o 70 mg/sem) de alendronato, 75 mg permanecerán en el esqueleto luego de 10 años de tratamiento continuo. Por ende, la concentración promedio en toda la masa esquelética es muy baja. Luego de la interrupción del tratamiento con alendronato por 10 años, la liberación estimada de la droga sería de 6 µg/d, equivalente a una dosis diaria de 2.5 mg por vía oral (1/4 de la dosis recomendada). Esto podría explicar los beneficios sostenidos luego de la interrupción de la droga.

### **Pruebas de estudios en seres humanos**

Un metaanálisis comprobó que el alendronato reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales aproximadamente un 50%, y el risedronato, 36% respecto de las fracturas vertebrales y 27% en relación con las no vertebrales. El tratamiento diario e intermitente con ibandronato redujo el riesgo de fracturas vertebrales pero no el de fracturas no vertebrales.

Tanto el alendronato como el risedronato administrados diariamente o por semana, presentan un perfil de seguridad y tolerabilidad similares al placebo, incluyendo eventos adversos gastrointestinales. La administración diaria de ibandronato por vía oral se asoció con incremento de la incidencia de síntomas gripales con las dosis más altas empleadas para administración intermitente (esquemas mensuales por vía oral o cada 2 meses por vía intravenosa).

Dos estudios aleatorizados evaluaron la administración continua de alendronato durante 10 años; otros 2 estudios, analizaron el uso de risedronato durante 7 años. Como resultado, semanas a meses posteriores al inicio del tratamiento con estas drogas, los marcadores bioquímicos de recambio óseo disminuyeron hasta los valores normales hallados en mujeres premenopáusicas. Además, la histomorfometría ósea demostró una marcada reducción en la frecuencia de activación –un indicador de velocidad de recambio– luego de iniciar el tratamiento con bifosfonatos en mujeres posmenopáusicas. A partir de entonces, los marcadores bioquímicos de recambio óseo se mantuvieron estables durante el tratamiento continuo con alendronato (10 años) y risedronato (7 años). Estos datos demuestran que la acumulación de bifosfonatos no conduce a una declinación progresiva del recambio óseo. Por tanto, los efectos a largo plazo de estas drogas son similares a los efectos a corto plazo. Luego de la interrupción del alendronato, el recambio óseo aumentó en cierta medida pero permaneció por debajo de los niveles de base, con reducción de la DMO de cadera. Esto demuestra que el hueso aún es metabólicamente activo y no se encuentra “congelado” y que el tratamiento continuo podría ser necesario para prevenir un incremento del riesgo de fracturas por aumento del recambio óseo luego de la interrupción del tratamiento. Se confirmó la presencia de recambio óseo, estructura y mineralización normales en biopsias de

cresta ilíaca de 231 pacientes tratados durante 2 a 3 años con alendronato y en biopsias de pacientes tratados en forma continua durante 10 años. Los pacientes tratados durante 2 a 3 años con alendronato presentaron, en comparación con aquellos que recibieron placebo, un incremento significativo del volumen del hueso trabecular y mejoría de la microarquitectura (por histomorfometría y tomografía). Luego de 10 años de recibir alendronato, las biopsias presentaron doble fluorescencia con tetraciclina, indicativa de remodelamiento óseo y de ausencia de hueso "congelado". El autor destaca que, sin embargo, la imposibilidad de detectar fluorescencia con tetraciclina no siempre significa ausencia de recambio, debido a las limitaciones de la técnica. La variabilidad normal y el procesamiento de las biopsias podrían explicar el reciente informe de supresión grave del recambio óseo por histomorfometría ósea en unos pocos pacientes con fracturas por fragilidad inusuales y retraso de la curación durante el tratamiento con alendronato a mediano y largo plazo. La presencia de marcadores bioquímicos de recambio óseo normales o elevados en estos pacientes permite dudar de la confiabilidad de los hallazgos histomorfométricos de bajo recambio. Además, algunos de estos pacientes habían empleado otras medicaciones (corticoides, por ejemplo) o presentaban comorbilidades que podrían contribuir al incremento del riesgo de fractura y retraso de la curación.

También es cuestionable la probable reducción de la elasticidad (relacionada con la fuerza del hueso) luego del tratamiento prolongado con bifosfonatos. La medición indirecta de este parámetro mediante ecografía no ha sido adecuadamente validada.

Dos publicaciones comunicaron casos de osteonecrosis en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría fueron tratados por vía intravenosa y presentaban malas condiciones dentales y comorbilidades como cáncer, que podrían ser responsables de los trastornos de la curación ósea. Los bifosfonatos previenen la reducción de la densidad ósea que suele tener lugar con la inmovilización parcial en pacientes fracturados y no interfieren con la curación de fracturas en seres humanos. Otros esquemas –como la administración anual intravenosa de zoledronato y la de ibandronato, mensual– podrían presentar efectos más pronunciados y persistentes sobre el recambio óseo, por lo que es necesario evaluar su seguridad a largo plazo.

### **Seguridad y tolerabilidad en el tracto gastrointestinal superior**

Luego de la absorción, los bifosfonatos se unen al hueso y se excretan por riñón, sin metabolización corporal. Los tejidos no óseos están por tanto expuestos a una muy baja concentración de estas drogas con excepción del tracto gastrointestinal (GI) superior. En algunos pacientes, los bifosfonatos produjeron irritación GI debido a la administración incorrecta. No obstante, estos agentes presentaron perfiles de seguridad y tolerabilidad similares a los del placebo cuando se administraron de acuerdo con las dosis e instrucciones recomendadas en numerosos estudios aleatorizados de hasta 10 años de duración, incluso en pacientes de alto riesgo (antiinflamatorios no esteroides).

### **Conclusión**

El alendronato y el risedronato son efectivos para el tratamiento de la osteoporosis ya que reducen el recambio óseo elevado hasta niveles normales y así mejoran y mantienen la densidad ósea y la microarquitectura y reducen el riesgo de fracturas. Estos bifosfonatos nitrogenados presentan además un favorable perfil de seguridad y tolerabilidad. Los resultados de estudios sobre la exposición continua de hasta 10 años muestran que la seguridad y eficacia a corto plazo de estas drogas se mantiene durante el tratamiento a largo plazo.

## Autoevaluación de Lectura

---

Señale qué factores incrementan el riesgo de fracturas en la menopausia:

- A. Elevada velocidad de recambio óseo.**
- B. Exceso de resorción ósea.**
- C. Reducción de la masa ósea.**
- D. Deterioro de la microarquitectura ósea.**

**Respuesta Correcta**

---

Trabajos Distinguidos, Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas, integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada