



Volumen 13, Número 5, Mayo 2007

Resúmenes SIIC

● ACTUALIZACION SOBRE LA TOLERANCIA DE LOS BISFOSFONATOS

Hamilton, Canadá

Los bisfosfonatos son útiles para el tratamiento de la osteoporosis y otras enfermedades óseas malignas. Es importante conocer los efectos adversos para mejorar la tolerancia y adhesión al tratamiento.

Drug Safety 29(12):1133-1152, 2006

Autores:

Bobba RS, Beattie K, Adachi JD

Título original:

Tolerability of Different Dosing Regimens of Bisphosphonates for the Treatment of Osteoporosis and Malignant Bone Disease

Título en castellano:

Tolerancia a Diferentes Regímenes de Bisfosfonatos para el Tratamiento de la Osteoporosis y Enfermedad Osea Maligna

La osteoporosis es una enfermedad muy frecuente en los EE.UU., con elevada morbimortalidad por complicaciones eventuales. La mortalidad secundaria por fractura de cadera luego del primer año se estima entre 12-20%. El riesgo de que una mujer caucásica padezca una fractura de cadera, vertebral o de muñeca en toda su vida varía entre 40-50%. El tratamiento de elección de la osteoporosis son los bisfosfonatos, que elevan la densidad mineral ósea y disminuyen el riesgo de fractura. También se indican para enfermedades óseas malignas como espondilitis anquilosante y enfermedad de Paget, según el contexto clínico; además, controlan eficazmente la osteoporosis y la hipercalcemia maligna. Actualmente se utiliza alendronato por vía oral y risedronato para el tratamiento de la osteoporosis, mientras que la administración de ácido zoledrónico por vía endovenosa e ibandronato se incorporaría a los esquemas terapéuticos vigentes. Las terapias actuales dependen de varios factores (edad, reflujo gastroesofágico, enfermedad renal, falta de respuesta previa a bisfosfonatos, tolerancia y dosificación, entre otros) que deben considerarse en cada paciente en particular. Además, la toxicidad gastrointestinal y renal influye sobre la tolerancia oral y endovenosa, respectivamente, aunque los bisfosfonatos por vía oral contribuyen en menor medida con la toxicidad renal. Recientemente se han informado complicaciones extrarrenales y gastrointestinales (osteonecrosis de mandíbula, artralgias, uveítis y síntomas similares a la gripe). Los regímenes de tratamiento pueden ser continuos o intermitentes, aunque la preferencia de los pacientes se inclina por los segundos.

Las enfermedades óseas malignas pueden tratarse con bisfosfonatos por vía intravenosa (ibandronato y ácido zoledrónico), dado que tienen mayor potencia que los bisfosfonatos de primera y segunda generación. La importancia del tratamiento es multifactorial debido a que ayuda a controlar los síntomas como la fatiga, las náuseas y el coma, mientras que alivia simultáneamente los dolores óseos.

Los autores revisaron estudios relevantes que evaluaron los bisfosfonatos más potentes como

alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zoledrónico para determinar su dosis y tolerancia ante diferentes contextos clínicos. Realizaron una búsqueda sistemática de tolerancia y dosificación, efectos adversos y toxicidad de bisfosfonatos mediante MEDLINE con palabras clave apropiadas. Además, buscaron artículos publicados entre 1975 y 2006 que tuvieran la palabra bisfosfonatos incluida en el título.

Alendronato

La tolerabilidad al alendronato se relaciona fuertemente con la adhesión. Aproximadamente el 25% de los pacientes que reciben este fármaco todos los días manifiestan peor tolerancia y calidad de vida manifestada con menor adhesión. La razón principal de la falta de adhesión reside en la media hora de espera que se requiere para poder ingerir alimentos. Por esto, la adhesión en el grupo con alendronato semanal es mayor respecto del grupo tratado diariamente.

Otro factor importante que modifica la adhesión son los efectos gastrointestinales. Las investigaciones al respecto informan que no son tan graves para abandonar el tratamiento y que los índices de abandono son similares al grupo placebo. Varios trabajos investigaron la incidencia de efectos adversos gastrointestinales en pacientes que además utilizan antiinflamatorios. Ambas drogas dañan la mucosa gástrica pero en diferentes regiones: los bisfosfonatos producen úlceras de la mucosa esofágica, mientras que los antiinflamatorios generan úlceras gástricas. Luego de analizar todos los trabajos, los autores señalaron que la tolerancia gástrica es mejor cuando se utiliza alendronato 1 vez por semana en lugar de todos los días y que la combinación de alendronato con antiinflamatorios tiene un efecto sinérgico sobre los índices de efectos adversos gastrointestinales, por lo que deben utilizarse con cuidado.

Risedronato versus alendronato

Al igual que con alendronato, los médicos deben tener presente los posibles efectos gastrointestinales al prescribir risedronato. Un estudio evaluó pacientes tratados con risedronato durante 24 meses, en el que se observó una incidencia de efectos adversos gastrointestinales de 16%, 21% y 19% en los grupos tratados con placebo, 2.5 mg y 5 mg de risedronato, respectivamente. Al comparar el estudio con otro realizado con alendronato (30% de efectos adversos gastrointestinales) se observó que el risedronato es mejor tolerado; no obstante, ambos estudios no son comparables. Otros investigadores evaluaron pacientes tratados con diferentes dosis de alendronato, consumidores habituales de ácido acetilsalicílico, y observaron que todos tuvieron una incidencia similar de efectos adversos gastrointestinales, independientemente de la dosis y el esquema utilizado (diario, semanal o semanal con altas dosis). Existe controversia entre otros estudios que evaluaron efectos gastrointestinales en pacientes tratados con diferentes dosis de risedronato y antiinflamatorios *versus* sujetos que no recibían antiinflamatorios. Algunos autores observaron mayor incidencia de efectos gastrointestinales en los primeros, mientras que otros no pudieron verificar esta diferencia.

Otro efecto adverso posiblemente relacionado con el tratamiento con risedronato son las artralgiyas y los síntomas similares. Se necesitan más estudios que confirmen estos hallazgos. Boonen y colaboradores agruparon 3 ensayos aleatorizados, efectuados a doble ciego, controlados con placebo y de grupo control. Evaluaron pacientes mayores de 80 años y no observaron mayor índice de efectos adversos en este grupo de edad.

En general, los efectos adversos gastrointestinales se atribuyen a los bisfosfonatos por vía oral; sin embargo, hay investigaciones que refieren toxicidad renal secundaria al uso de risedronato. La toxicidad renal estaría vinculada con la disminución de la filtración glomerular con acumulación del bisfosfonato en los túmulos renales. Sin embargo, en diferentes estudios no se observó toxicidad renal asociada con el risedronato en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. No obstante, los profesionales deben ser cuidadosos al prescribir risedronato en pacientes con insuficiencia renal secundaria a otra enfermedad.

Según las investigaciones, la edad no modifica la tolerancia oral a este fármaco. No hay información suficiente que indique la falta de sinergismo entre risedronato y antiinflamatorios; por lo tanto, el risedronato se debe indicar con cautela en pacientes que habitualmente reciben antiinflamatorios.

Ibandronato por vía oral versus alendronato y risedronato

La diferencia entre ibandronato y los otros bisfosfonatos reside en su presentación en comprimidos

y ampollas para uso por vía endovenosa. Se utiliza en osteoporosis y en el tratamiento de la hipercalcemia maligna, secundaria a enfermedad ósea metastásica. Ambas presentaciones son bien toleradas, tienen incidencia similar de efectos adversos en comparación con placebo y no se asocian con toxicidad renal.

Diversos estudios han evaluado los efectos gastrointestinales producidos por ibandronato en diferentes dosis e intervalos. Este fármaco puede utilizarse en periodos más prolongados, característica distintiva que lo diferencia del alendronato y el risedronato. Los efectos gastrointestinales fueron similares con todas las dosis y los intervalos evaluados. La dosis mensual de ibandronato es bien tolerada y altamente eficaz en mujeres posmenopáusicas tratadas por osteoporosis.

Ibandronato por vía endovenosa

El tratamiento con ibandronato por vía endovenosa se utiliza en hipocalcemia secundaria a neoplasias. La infusión entre 1 y 4 horas se emplea según el contexto clínico. Los eventos adversos aparecen luego del tratamiento y, en ocasiones, son graves; al principio pueden aparecer síntomas similares a la gripe. El ibandronato también se utiliza en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Se evaluó la utilización de distintas dosis de ibandronato por vía endovenosa (0.5 mg, 1 mg y 2 mg), cada 3 meses y en comparación con un grupo control. Las mialgias fueron el síntoma más referido en los grupos tratados en comparación con placebo, aunque fueron autolimitadas y, en general, apareció luego de la primera inyección. No se observó toxicidad renal, al igual que en estudios realizados con la formulación por vía oral. La baja frecuencia de administración le permite al médico evaluar la adhesión. La dosificación actual de ibandronato surge luego de varios estudios y es de 6 mg en infusión por vía endovenosa durante 15 minutos.

Acido zoledrónico versus ibandronato

El ácido zoledrónico fue evaluado para el tratamiento de la hipercalcemia maligna, en donde se debe evaluar la función renal en pacientes con factores de riesgos preexistentes (mieloma múltiple, diabetes mellitus e hipertensión). Otras indicaciones abarcan osteoporosis, enfermedad de Pager y metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama. El ácido zoledrónico es una nueva generación de bisfosfonatos potentes que contienen nitrógeno. La dosis recomendada es de 4 mg en infusión por vía intravenosa, en 15-30 minutos cada 3 a 4 semanas. Según lo publicado por diferentes estudios, los efectos adversos más significativos incluyen insuficiencia renal y osteonecrosis de la mandíbula. Los efectos adversos más frecuentes observados en pacientes con tumores sólidos (sin incluir próstata ni mama), tratados con ácido zoledrónico, incluyeron dolores óseos, náuseas, anemia y vómitos.

El tratamiento de la osteoporosis con ácido zoledrónico fue evaluado en un estudio que utilizó diferentes dosis (0.25 mg, 0.5 mg y 1 mg) cada 3 meses y durante un año. Otro grupo recibió 4 mg al año durante el primer año y, luego, 2 mg cada 6 meses. El efecto adverso más frecuente fueron las mialgias (10-20%), seguidas de pirexia, artralgias, síntomas similares a la gripe y náuseas. Los porcentajes de mialgias y artralgias fueron similares al grupo tratado con ibandronato.

Osteonecrosis mandibular

Se desconoce la fisiopatología de esta complicación y su asociación con los bisfosfonatos. No obstante, los casos observados aparecieron luego de varios meses de tratamiento por vía endovenosa con ácido zoledrónico o pamidronato. Según estadísticas actuales, 217 pacientes tratados con bisfosfonatos presentaron osteonecrosis mandibular. Los posibles factores de riesgo y las condiciones comórbidas adicionales incluyeron utilización de corticoides, quimioterapia, radioterapia, mala higiene dental, enfermedades dentales, osteomielitis, anemia y coagulopatías. Ruggiero y colaboradores evaluaron 63 casos de osteonecrosis mandibular tratados con bisfosfonatos. El 31% había recibido ácido zoledrónico, 57% pamidronato y el 12% restante, alendronato por vía oral. La mayoría de los pacientes tenía diagnóstico de cáncer de mama y mieloma múltiple. Este estudio apoyó la observación de que la osteonecrosis mandibular se asocia con altas dosis de bifosfonatos por vía intravenosa.

Conclusión

El alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zoledrónico tienen funciones distintivas en el

tratamiento de la osteoporosis y la enfermedad ósea maligna. Los efectos adversos asociados con alendronato y risedronato por vía oral son mínimos, ya sea al utilizarlos diariamente o 1 vez por semana. No obstante, el ácido zoledrónico por vía intravenosa disminuye la tolerabilidad por toxicidad renal, aunque sea infrecuente. Durante la infusión intravenosa también aparecen mialgias y artralgias que condicionan la tolerabilidad de los bisfosfonatos por vía intravenosa. Los pacientes que no toleran el tratamiento por esta vía pueden utilizar terapia por vía oral. Según los autores, ambas vías son aceptables según el contexto clínico de cada paciente.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes bisfosfonatos se administra por vía oral e intravenosa?

- A. Pamidronato.
- B. Alendronato.
- C. Risedronato.
- D. Ibandronato.

[Respuesta Correcta](#)

PRESENTACION COMBINADA DE BIFOSFONATO MAS CALCIO PARA MEJORAR LA ADHESION TERAPEUTICA EN LA OSTEOPOROSIS

Leverkusen, Alemania

En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, la combinación de bifosfonato y calcio quizá incremente la posibilidad de que reciban ambas drogas y comprendan mejor las instrucciones de dosificación y administración que el empleo de 2 envases separados.

Drugs & Aging 23(7):569-578, 2006

Autores:

Ringe JD, van der Geest SAP, Möller G

Título original:

Importance of Calcium Co-Medication in Bisphosphonate Therapy of Osteoporosis: An Approach to Improving Correct Intake and Drug Adherence

Título en castellano:

Importancia de la Comedicación con Calcio en la Terapia con Bifosfonato para la Osteoporosis. Un Enfoque para Mejorar la Ingesta Correcta y la Adhesión al Tratamiento

Introducción

En la actualidad, los bifosfonatos constituyen la terapia de elección para la osteoporosis en la posmenopausia. La biodisponibilidad de estos fármacos es reducida debido a sus bajas tasas de absorción intestinal; además, la ingesta concomitante de alimentos, calcio y otros cationes polivalentes disminuye aún más su absorción debido a la formación de complejos. En consecuencia, los bifosfonatos deben administrarse con el estómago vacío. Todas las normas recientemente publicadas sobre tratamiento de la osteoporosis recomiendan la administración de suplementos con calcio o combinaciones de calcio más vitamina D junto con la terapia

antirresortiva. Estas recomendaciones se basan en que los estudios previos con bifosfonatos se llevaron a cabo en pacientes con ingestas adecuadas de calcio y vitamina D. Si bien no hay pruebas de que ambos aumenten la efectividad del tratamiento con bifosfonato respecto de la prevención de fracturas, se espera un incremento en la resorción de hueso y en el riesgo de fracturas con ingestas diarias de calcio menores de 400-500 mg. El objetivo del suplemento con calcio en combinación con la terapia con bifosfonatos es asegurar la biodisponibilidad suficiente de calcio para la mineralización de la matriz ósea, la homeostasis del calcio y la prevención del hiperparatiroidismo secundario. La ingesta insuficiente de calcio es elevada; además, la prevalencia de suplemento con calcio puede verse limitada por diversos factores como baja tasa de prescripción, reducida adhesión debido a la complejidad del régimen (bifosfonatos en forma semanal y calcio diariamente) e ingesta incorrecta (ingesta concomitante de bifosfonatos y calcio). La adhesión terapéutica es de suma importancia debido a que los pacientes con osteoporosis con buena adhesión experimentan una tasa significativamente más baja de fracturas. A fin de mejorar la adhesión terapéutica se elaboraron regímenes simplificados que combinan un bifosfonato muy potente por vía oral (un comprimido de ácido risedrónico en dosis de 35 mg para administrarse una vez por semana) con calcio (6 comprimidos, una vez por día, durante 6 días a la semana) en un envase integrado. En este estudio se evaluó el impacto de la presentación combinada en un envase de comprimidos de ácido risedrónico y de calcio sobre la comprensión de las instrucciones de dosificación y la preferencia de las mujeres posmenopáusicas en comparación con la administración de los comprimidos de calcio y bifosfonato en envases separados.

Pacientes y métodos

El envase integrado contiene 4 blísteres, cada blíster cuenta con 7 comprimidos: un comprimido recubierto de 35 mg de ácido risedrónico y 6 comprimidos recubiertos de 1 250 mg de carbonato de calcio (500 mg de calcio elemental). Se indicó a las pacientes que ingiriesen, en primer lugar, el comprimido de ácido risedrónico el día elegido y, luego, cada uno de los comprimidos de calcio durante 6 días. Esta secuencia de 7 días se repitió cada semana por 4 semanas. En cada blíster se marcó el comprimido de ácido risedrónico y de calcio y se indicó claramente la secuencia de administración. Se realizó una investigación cualitativa en 20 mujeres ancianas (10 con osteoporosis y 10 pacientes posmenopáusicas sanas) para orientar el diseño y la elaboración del envase integrado combinado en Alemania y en el Reino Unido. El ácido risedrónico en dosis de 35 mg/semana demostró ser terapéuticamente equivalente a 5 mg/día de ácido risedrónico, una dosis efectiva en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis y que reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

El estudio se llevó a cabo en una cohorte de 164 mujeres posmenopáusicas de 55 años o más (media de edad: 69 años) en el Reino Unido (n = 62, 38%) y Alemania (n = 102, 62%). La mitad de las participantes fueron seleccionadas porque consumían bifosfonatos en la actualidad (n = 83, 51%). Antes del estudio se les preguntó a todas las pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos el modo de administración de la droga. Se utilizó un cuestionario semiestructurado que comprendió 28 preguntas a fin de obtener los datos acerca de la comprensión de las participantes sobre las instrucciones de dosificación, las preferencias, etc. El cuestionario se elaboró de acuerdo con los resultados de la investigación cualitativa llevada a cabo en las 20 mujeres ancianas de Alemania y del Reino Unido que permitió orientar el diseño y el orden de las preguntas. Durante las visitas domiciliarias entrevistadores entrenados realizaron preguntas cara a cara que duraron entre 30 y 40 minutos. Las participantes recibieron los envases en estas entrevistas y tenían 10 minutos para leer las instrucciones antes de responder las preguntas. Se les permitió comprobar el contenido del envase antes de responder. La comprensión de las instrucciones de administración se evaluó con diseño cruzado: la mitad de las participantes recibieron el envase nuevo combinado en primer término seguido por los envases separados y en las mujeres restantes se procedió de manera inversa. Se examinaron 5 instrucciones de administración: ingesta de ácido risedrónico a la mañana, sólo con agua, sin alimentos y sin otra medicación al mismo tiempo, y la ingesta de calcio en forma separada del ácido risedrónico. También se evaluó la comprensión de las instrucciones respecto del proceder correcto en caso de olvidarse una dosis de ácido risedrónico. Por último, se les pidió a las mujeres que indicaran sus preferencias (envase combinado *versus* envases separados).

En cuanto a la metodología estadística, se incluyó en el análisis a todas las mujeres que participaron en el estudio. Las características iniciales se resumieron mediante estadísticas

descriptivas. Todas las pruebas estadísticas fueron de 2 colas y se estableció un nivel de significación del 5%. Se tuvieron en cuenta los métodos estadísticos formales para el diseño cruzado.

Resultados

El 60% de las pacientes bajo tratamiento actual con bifosfonatos recibió además un complemento con calcio y sólo el 10% tomó ambas drogas en el mismo momento. El 40% ingirió el bifosfonato con algún líquido diferente del agua y el 5% con alimentos, mientras que el 18% tomó el bifosfonato junto con otra medicación. El análisis de los datos cruzados demostró una comprensión significativamente mayor de las 5 instrucciones con el envase combinado que con los envases separados (82% *versus* 70%, $p < 0.001$). En las pacientes que recibieron envases separados primero, el porcentaje que comprendió correctamente las 5 instrucciones se incrementó de un 67% a 88% luego de presentarles el envase integrado ($p < 0.05$). Esta mejoría no fue consecuencia de leer las instrucciones por segunda vez, dado que en los casos en que se mostraron los envases integrados primero seguido por los envases separados, la comprensión de las 5 instrucciones de dosificación no mejoró (76% y 73%, respectivamente, $p > 0.05$). Luego del diseño cruzado, la correcta comprensión de cómo proceder ante la pérdida de una dosis de ácido risedrónico se observó en 130 de las 164 mujeres (79%) cuando se les dio el envase combinado en comparación con 112 de 164 (68%) cuando se les presentaron los envases separados ($p < 0.05$). Cuando las pacientes calificaron la facilidad de la comprensión de las instrucciones se favoreció significativamente el envase integrado en comparación con los envases separados ($p < 0.001$). En una escala de 1 a 5, el puntaje promedio respecto de la facilidad de comprensión para el envase integrado fue de 3.78 para las usuarias actuales de bifosfonato y de 3.63 para las mujeres que no se encontraban bajo tratamiento con este fármaco. No se detectaron diferencias significativas entre las usuarias y no usuarias de bifosfonato en cuanto a la respuesta correcta de las preguntas individuales. Las participantes tuvieron mayor probabilidad de tener una opinión general favorable sobre el envase integrado que respecto de los envases separados ($p < 0.001$). El 83% de las mujeres prefirió el envase combinado en comparación con los envases separados ($p < 0.05$). Aproximadamente la mitad (49%) de las participantes afirmó que la razón para esta preferencia residió en que elegían un envase a 2 envases separados. El 36% de las mujeres mencionó la facilidad de comprensión de las instrucciones. Otras razones para la preferencia abarcaron la facilidad y conveniencia de uso y la practicidad, la menor probabilidad de confusión, la facilidad para recordar y menor posibilidad de olvidos.

Discusión y conclusión

Según los autores, los resultados del presente estudio demostraron que sólo el 60% de las mujeres bajo terapia actual con bifosfonatos reciben un complemento de calcio, lo que avala que su ingesta insuficiente es frecuente en esta población. La disponibilidad en un envase de una combinación fija de ácido risedrónico y calcio quizá incremente la probabilidad de que las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis reciban ambas drogas. Además, este ensayo sugiere que aproximadamente una de 5 pacientes posmenopáusicas con osteoporosis toman incorrectamente el calcio u otros medicamentos respecto de los requerimientos para la ingesta de bifosfonato. Sin embargo, la presentación del ácido risedrónico y del calcio en un único envase mejoró significativamente la comprensión de las instrucciones de dosificación. El régimen basado en el nuevo envase combinado fue percibido como más simple y las instrucciones que lo acompañaban fueron descritas como más claras, menos confusas y más fáciles de recordar. Además, debe destacarse que las participantes prefirieron un único envase a 2.

Una de las ventajas de este estudio reside en que todas las entrevistas fueron realizadas por profesionales entrenados con cuestionarios semiestructurados y estandarizados. Como limitación se menciona que, al ser una encuesta, se evalúa el nivel actual de comprensión de las instrucciones de dosificación, que puede no representar la conducta subsiguiente en un régimen a largo plazo. Es necesaria la realización de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la adhesión terapéutica al comparar la utilización de un envase integrado con bifosfonato y calcio o 2 envases separados a largo plazo.

En conclusión, señalan los autores, en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis la utilización de un envase combinado con bifosfonato y calcio quizá incremente la posibilidad de que reciban ambas drogas y comprendan mejor las instrucciones de dosificación y administración, con la

consiguiente evitación de la ingesta incorrecta y el logro de una absorción óptima. De este modo, la simplificación de la terapia posiblemente mejore la adhesión terapéutica y los resultados del tratamiento respecto de la reducción de la incidencia de fracturas.

Autoevaluación de Lectura

En una cohorte de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, ¿que resultados brindó la comprensión de las instrucciones de dosificación y administración cuando se presentó, en forma cruzada, un envase que combinó un comprimido de 35 mg de ácido risedrónico para administrarse una vez por semana con 6 comprimidos de calcio (para administrarse una vez por día durante 6 días) en comparación con 2 envases separados?

- A. Mayor, significativa.**
- B. Menor, no significativa.**
- C. Mayor, no significativa.**
- D. Menor, significativa.**

Respuesta Correcta

● IMPACTO DE LA DIABETES SOBRE LA MASA OSEA EN HOMBRES Y MUJERES PREMENOPAUSICAS

Atenas, Grecia

En pacientes jóvenes de sexo masculino con diabetes tipo 1, la densidad mineral ósea del hueso trabecular y mixto es inferior que en los controles sanos, pero en las mujeres sólo es más baja la densidad ósea del hueso mixto.

Journal of Diabetes and its Complications 20(5): 302-307, Sep 2006

Autores:

Hadjidakis DJ, Raptis AE, Raptis SA

Título original:

Bone Mineral Density of Both Genders in Type 1 Diabetes According to Bone Composition

Título en castellano:

Densidad Mineral Osea en Pacientes en la Diabetes Tipo 1 de Ambos Sexos de Acuerdo con la Composición Osea

Introducción

La diabetes mellitus (DBT) y la osteoporosis son enfermedades crónicas con considerable impacto socioeconómico. Los potenciales efectos de la DBT sobre el metabolismo óseo son discutibles y hay desacuerdo respecto de las consecuencias clínicas de la osteopenia diabética. En la patogenia de la osteopenia diabética están involucradas sustancias comunes a la fisiopatología de la DBT y de la osteoporosis, como las citoquinas y los factores de crecimiento.

Los procesos metabólicos del tejido óseo dependen de su composición, que varía de acuerdo con el área anatómica. El hueso trabecular es metabólicamente más activo que el hueso cortical.

La absorciometría dual de rayos X (DEXA) representa un método sensible y confiable para la densitometría clínica.

Los autores realizaron un estudio para examinar las modificaciones de la densidad mineral ósea

(DMO) en pacientes diabéticos de ambos sexos en áreas de diferente composición ósea (vértebras, cuello femoral: patrón mixto cortical-trabecular).

Materiales y métodos

En el hospital donde trabajan los autores, la densitometría ósea se encuentra incluida dentro de las evaluaciones estándar de pacientes con DBT tipo 1 (DBT1), junto con información respecto de la dieta y la actividad física, consumo de tabaco y de alcohol.

Fueron estudiados en forma retrospectiva 60 pacientes (30 hombres y 30 mujeres premenopáusicas) con DBT1. Las características antropométricas (promedio) de hombres y mujeres, respectivamente, fueron: edad 27.1 años y 32.1; inicio de DBT 17.5 años en ambos sexos; índice de masa corporal (IMC) 23.2 y 22.8 kg/m²; duración de la DBT 10.7 y 14.3 años, y niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), 7.9% y 8.1%.

Los controles fueron un número igual de participantes sanos con características antropométricas similares. Los pacientes diabéticos y los controles no presentaban factores de riesgo para osteoporosis (además de la DBT) o habían recibido medicación con acción sobre el metabolismo óseo. La ingesta diaria de calcio era > 600 mg en toda la población y realizaban un mínimo de 30 minutos de caminata diaria.

Entre los pacientes diabéticos, 3 presentaban retinopatía; 1, neuropatía leve y 1, microalbuminuria, y entre las mujeres con DBT, sólo 2 presentaban retinopatía.

La DMO fue medida a nivel lumbar L2-L4 y cuello femoral con DEXA. La estimación de la frecuencia de osteopenia y osteoporosis se basó en el valor del puntaje T, que representa la desviación del valor individual de la DMO del valor de DMO de individuos jóvenes sanos pareados por sexo en una misma población. La osteopenia es definida por $-2.5 < T < -1$ y la osteoporosis, por $T < -2.5$ (criterios de la Organización Mundial de la Salud [OMS] de 1994). De acuerdo con recomendaciones recientes de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica, los criterios de la OMS para definir osteopenia y osteoporosis no son aplicables a hombres jóvenes y mujeres premenopáusicas, para quienes no existen criterios válidos.

Resultados

Los pacientes de sexo masculino con DBT1 presentaron valores de DMO a nivel lumbar y del cuello femoral significativamente menores que los hombres sanos: 1 012 g/cm² frente a 1 094 g/cm², $p < 0.05$ (lumbar) y 0.897 g/cm² frente a 0.985 g/cm², $p = 0.01$ (cuello femoral).

Los valores de DMO en el cuello femoral de las mujeres premenopáusicas con DBT1 resultaron significativamente inferiores a los de las mujeres sanas: 0.856 frente a 0.899 g/cm², $p < 0.05$. En contraste, los valores de DMO a nivel lumbar no presentaron diferencias significativas: 1 008 g/cm² frente a 1 042 g/cm². Se obtuvieron resultados similares al comparar valores de DMO ajustados de acuerdo con la edad (puntaje Z) de las vértebras L2 a L4 y del cuello femoral. Además, en comparación con la media de la población sana (puntaje Z = 0), los pacientes diabéticos de sexo masculino presentaron valores de puntaje Z significativamente más bajos a nivel vertebral y de cuello femoral ($p < 0.01$ y < 0.001 , respectivamente), mientras que las mujeres con DBT1 mostraron valores de puntaje Z significativamente más bajos sólo a nivel de cuello femoral ($p < 0.01$).

Los porcentajes de osteoporosis y osteopenia basados en el peor valor de DMO de cualquier sitio anatómico fueron significativamente superiores en los hombres diabéticos frente a los no diabéticos ($p < 0.01$). Los porcentajes respectivos fueron significativamente más elevados en mujeres diabéticas, sólo respecto de los valores de DMO de cuello femoral ($p < 0.01$). Entre los grupos de pacientes diabéticos de ambos sexos, el porcentaje de osteoporosis fue significativamente superior en hombres tanto a nivel vertebral como de cuello femoral ($p < 0.001$). Los valores de DMO a nivel vertebral presentaron correlación positiva con los valores a nivel de cuello femoral, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos de ambos sexos. No obstante, las correlaciones en hombres ($r = 0.79$ y 0.62 , respectivamente, $p < 0.01$) fueron más potentes que las de las mujeres ($r = 0.46$ y 0.53 , $p < 0.05$). No se observó correlación estadísticamente significativa entre los valores de DMO absolutos o ajustados por la edad de ninguna de las regiones anatómicas y la duración de la DBT o concentración de HbA_{1c} en ningún sexo. Los valores de DMO vertebral y de cuello femoral presentaron correlación positiva con el IMC en ambos grupos de mujeres, mientras que los valores de DMO del cuello femoral presentaron correlación positiva con el IMC sólo en el grupo de hombres sanos.

Mediante la aplicación del análisis de regresión múltiple en pacientes diabéticos de sexo masculino, ninguna de las variables permitió explicar la variabilidad de los valores densitométricos. En las mujeres diabéticas, sólo la edad participó del modelo para explicar la varianza de los valores de DMO de cuello femoral (R^2 ajustado = 27%, $p < 0.05$). La duración de la DBT y los niveles de HbA_{1c} no participaron de ningún modelo en ambos sexos.

Discusión

En el presente estudio cruzado, los autores compararon la DMO entre personas de ambos sexos, con DBT1 y sanas. Lamentablemente, los nuevos marcadores bioquímicos de metabolismo óseo no se encontraban disponibles al momento de la medición con DEXA de la mayoría de los pacientes. Los hombres diabéticos presentaron valores de DMO más bajos en las 2 regiones anatómicas estudiadas, en comparación con los controles sanos y con los valores normales promedio de la población.

Forst y colaboradores publicaron en 1995 que no había diferencias significativas en la DMO espinal de pacientes con DBT1. En mujeres diabéticas, los valores de DMO fueron inferiores a los de los controles sólo en una zona de hueso mixto, como el cuello femoral. Esto sucedió a pesar de haberse considerado que el hueso trabecular –metabólicamente más activo– se vería afectado en mayor medida debido a la DBT en ese grupo de edad.

En 1993 Gallagher y colaboradores estudiaron mujeres premenopáusicas con DBT e informaron que el incremento del recambio óseo en esas pacientes no se acompaña de reducción de la masa ósea.

Los porcentajes de osteoporosis fueron más elevados en hombres con DBT que en mujeres con esta enfermedad. Esto refleja un impacto diferente de la DBT1 sobre el estado de la masa ósea y el riesgo de fractura entre ambos sexos.

En un estudio realizado por Kemick y colaboradores en el año 2000, los porcentajes de osteoporosis fueron mayores en hombres diabéticos que en mujeres diabéticas, sin influencia de la concentración de HbA_{1c} . Lo mismo observaron los autores del presente estudio en trabajos previos tanto cruzados como longitudinales realizados en 1998. En estos estudios, los hombres jóvenes con DBT1 resultaron afectados en forma adversa por la DBT en comparación con mujeres de edades similares. En este período de la vida, los estrógenos podrían actuar en forma protectora del esqueleto respecto del efecto deletéreo de la DBT en comparación con los andrógenos. Se ha descrito una reducción de la función gonadal en hombres con DBT1, que ha sido atribuida a los efectos del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal o testicular. Se observaron influencias igualmente desfavorables en hombres respecto del hueso trabecular en adolescentes con DBT1, especialmente durante el inicio de la pubertad.

En estudios epidemiológicos de considerable magnitud, las mujeres con DBT1 presentan incrementos significativos en las tasas de fractura de cadera en comparación con las pacientes sin DBT.

En el presente estudio no se observó una correlación significativa entre los valores de DMO y la concentración de HbA_{1c} en ambos sexos. La ausencia de esta asociación podría explicarse por el hecho de que la HbA_{1c} refleja las concentraciones sanguíneas de glucosa durante los últimos 2 meses, mientras que el valor de la masa ósea representa una integración de influencias de larga data de parámetros metabólicos sobre el tejido óseo. Las concentraciones de HbA_{1c} en el presente estudio, aunque anormales, se encontraban relativamente bajas para pacientes con DBT1 y probablemente no representaban a la mayoría de ellos.

La falta de influencia del control glucémico y del inicio de la DBT sobre la DMO podrían indicar la participación de otros factores inherentes a la DBT además de la alteración de la homeostasis de los carbohidratos.

El análisis de regresión simple no reveló influencia alguna de la duración de la DBT sobre la DMO del hueso mixto o trabecular en ningún sexo, mientras que el análisis de regresión múltiple mostró la participación de la duración de la enfermedad sólo en las mujeres, lo que explicaría la variabilidad de los valores del hueso trabecular o mixto. En este último análisis, la duración de la DBT y la concentración de HbA_{1c} no pudieron explicar la varianza de las variables densitométricas en pacientes diabéticos de ambos sexos y en hombres diabéticos, ninguno de los parámetros antropométricos se ajustó en el mismo modelo. En mujeres diabéticas sólo la edad participó en este modelo.

En resumen, los hombres con DBT1 presentaron menor DMO en el hueso trabecular o mixto en

comparación con hombres sanos de similares características antropométricas y con los valores promedio de DMO de la población masculina saludable. Las mujeres premenopáusicas con DBT1 mostraron menores valores de DMO sólo del hueso mixto en comparación con mujeres sanas y con valores promedio de DMO de mujeres saludables de la población.

El control glucémico no parece tener influencia sobre la masa ósea. La duración de la DBT afectó en forma negativa el hueso mixto sólo en hombres con DBT1.

Los autores sugieren la importancia de la detección sistemática de los pacientes con DBT respecto de la DMO a edades relativamente tempranas y de la implementación de medidas preventivas o terapéuticas acordes a cada situación.

Autoevaluación de Lectura

Señale con qué valores de puntaje T se define osteoporosis de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 1994:

- A. Menores de -1.
- B. Mayores de -2.5.
- C. Mayores de -1.
- D. Menores de -2.5.

[Respuesta Correcta](#)

● RESULTADOS ALENTADORES EN OSTEOPOROSIS CON IBANDRONATO POR VÍA INTRAVENOSA

Auckland, Nueva Zelanda

El tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con ibandronato por vía intravenosa cada 2 o 3 meses ha demostrado buena eficacia y tolerabilidad, similar a la de la vía oral.

Drugs 66(12):1593-1601, 2006

Autores:

Croom KF, Scott LJ

Título original:

Intravenous Ibandronate: In the Treatment of Osteoporosis

Título en castellano:

Ibandronato por Vía Intravenosa en el Tratamiento de la Osteoporosis

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad progresiva, caracterizada por la disminución de la masa ósea y alteraciones en la arquitectura del hueso, que aumenta el riesgo de fracturas, en especial en columna, cadera y muñeca. Se define cuando los valores de densidad mineral ósea (DMO) se encuentran por debajo de -2.5 desvíos estándar del valor promedio para sujetos jóvenes sanos del mismo sexo ($T\text{-score} < -2.5$). Puede presentarse en hombres y mujeres, y el riesgo de padecerla aumenta con la edad, en especial en mujeres posmenopáusicas (MPM), asociada con la deficiencia de estrógenos. El tratamiento se indica principalmente para disminuir el riesgo de fracturas, a través de la reducción en la pérdida de masa ósea y mejoras en la cantidad y calidad del hueso.

Como primera línea terapéutica se utilizan los bifosfonatos por vía oral (VO), cuya eficacia antifractura ha sido bien demostrada. El ibandronato es un bifosfonato con contenido de nitrógeno, disponible para regímenes de dosificación intermitente. Estas drogas se caracterizan por su mala absorción y pueden asociarse con dispepsia e irritación esofágica, por lo que deben tomarse precauciones especiales para su administración oral.

En el presente artículo se efectuó una revisión del perfil clínico y farmacológico del ibandronato por vía intravenosa (IV), recientemente aprobado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (OPM); también se discutieron brevemente otras variedades de la misma enfermedad.

Perfil farmacodinámico

El ibandronato inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos y, al igual que otros bifosfonatos, actúa por unión a los cristales de hidroxiapatita del hueso, de donde es liberado durante la resorción y captado por osteoclastos. Luego se produce la inactivación de estos últimos, con posterior inducción de apoptosis. En modelos animales se han demostrado efectos en la reducción del recambio de hueso, con aumento o mantenimiento de la masa y fortaleza ósea, sin afectar negativamente la calidad o mineralización del hueso. Las acciones del ibandronato son 2 a 500 veces más potentes que las de otros bifosfonatos y su eficacia está determinada principalmente por la dosis acumulativa total. El ibandronato por vía IV mostró un efecto de reducción dependiente de la dosis sobre los niveles séricos, urinarios o ambos, de C-telopéptido del colágeno tipo I (CTX) –un marcador bioquímico de resorción ósea– y de los niveles séricos de osteocalcina, un marcador de formación. La valoración de biopsias de hueso luego de 2 años de tratamiento con 3 mg de ibandronato por vía IV cada 3 meses mostró mineralización y calidad ósea normales, similares a las obtenidas luego de 3 años con 2.5 mg diarios de ibandronato por VO.

Perfil farmacocinético

Se realizaron evaluaciones farmacocinéticas acerca del ibandronato por vía IV en hombres y MPM sanas, MPM con osteopenia y pacientes con mieloma múltiple o enfermedad metastásica ósea. Aún no se encuentran disponibles los informes referidos específicamente a la dosis aprobada para su uso en OPM (3 mg).

La concentración sérica y el área bajo la curva de concentración-tiempo, desde el tiempo 0 hasta infinito, mostraron incrementos proporcionales a la dosis; así, en MPM sanas se encontraron valores de 316, 581 y 908 ng.h/ml para dosis únicas de ibandronato por vía IV de 2 mg, 4 mg y 6 mg, respectivamente. El ibandronato se distribuye y une rápidamente al hueso (40% a 50% de la dosis circulante) o es excretado por orina, mientras que las concentraciones plasmáticas descienden 10% de los valores máximos dentro de las 3 horas de la administración IV. Presenta un volumen aparente de distribución de 90 l a 175 l en MPM sanas, luego de dosis de 0.5 mg a 6 mg y se une a proteínas en forma moderada (84% a 86% en concentraciones terapéuticas). La mayor parte de la dosis es excretada por orina dentro de las primeras 24 horas, principalmente sin cambios, dado que no es metabolizado. La vida media de eliminación terminal aparente en general se encuentra dentro de las 10 a 72 horas (10 a 23 horas en MPM sanas), con un *clearance* renal de 60 ml/min en MPM sanas, que abarca el 50% a 60% del *clearance* total. El *clearance* renal del ibandronato depende de la función del riñón y se relaciona en forma directa con el *clearance* de creatinina; así, en pacientes con daño renal grave (CICr < 1.8 l/h [< 30 ml/min]) disminuyeron las cifras de *clearance* renal y no renal, sin que la tolerabilidad se viera afectada.

Eficacia terapéutica

La evaluación se realizó sobre pacientes con OPM, que es la indicación para la cual el ibandronato está aprobado, además del foco principal de este trabajo.

OPM

En numerosos estudios clínicos controlados se evaluó el uso intermitente de ibandronato por vía IV para el tratamiento y la prevención de la OPM. Aunque en un solo estudio se utilizó la dosificación aprobada, de 3 mg cada 3 meses, igualmente se incluyeron ensayos con otras dosis.

En el estudio *Dosing IntraVenous Administration* (DIVA; n = 1 395) se compararon 2 regímenes de ibandronato por vía IV (la dosis aprobada de 3 mg cada 3 meses y 2 mg cada 2 meses) con 2.5 mg diarios por VO para el tratamiento de la OPM. El estudio fue diseñado para realizar una evaluación

de no inferioridad luego de 1 año y continuó en forma ciega, con un nuevo análisis después de 2 años.

Anteriormente se habían llevado a cabo varios ensayos controlados con placebo (n = 126 a 2 862), que utilizaron dosis menores de ibandronato por vía IV (0.25, 0.5, 1 y 2 mg); en 3 de ellos se evaluaron las relaciones entre dosis y respuesta de acuerdo con las variaciones de la DMO y los marcadores bioquímicos de metabolismo óseo luego de 1 año. En 2 casos, los trabajos estaban diseñados para 2 años, pero finalizaron antes por probable eficacia subóptima de las dosis (1 mg. En un tercer ensayo efectuado a gran escala y de fase III se evaluó la eficacia antifractura del ibandronato por vía IV en dosis de 0.5 mg y 1 mg cada 3 meses, por 3 años.

En la mayor parte de los estudios, las participantes tenían = 5 años de menopausia y diagnóstico de osteoporosis, definido por DMO en columna lumbar. En el estudio de prevención se incluyeron MPM de entre 1 a 10 años de menopausia, con *T-score* = - 2.5 y sin fracturas por osteoporosis, que recibieron ibandronato por vía IV asociado con suplementos de calcio por VO (500 o 1 000 mg/día) y vitamina D (400 UI/día).

El promedio de variación de la DMO en columna lumbar luego de 1 año se tomó como medida de resultado principal en todos los trabajos, excepto en el que evaluó fracturas, en el que se utilizó la incidencia de fracturas vertebrales nuevas luego de 3 años. Los análisis de eficacia primaria se realizaron de acuerdo con la intención de tratar, excepto en el estudio DIVA, donde la evaluación fue por protocolo, considerada una mejor forma de determinar no inferioridad. Los criterios finales secundarios comunes fueron los cambios en la DMO en fémur proximal (cadera total, cuello femoral y trocánter) y los niveles de marcadores bioquímicos de recambio óseo (CTX y osteocalcina).

Comparaciones con placebo. La inyección IV de ibandronato aplicada cada 3 meses aumentó, en forma dependiente de la dosis, la DMO en columna lumbar y fémur proximal, con incremento en la primera en uno de los estudios (n = 126) de 2.4%, 3.5%, 3.7% y 5.2%, luego de 1 año de tratamiento con dosis de 0.25, 0.5, 1 y 2 mg, respectivamente. Estas variaciones fueron significativamente superiores (p = 0.006) a las observadas con placebo (0.85%) para todas las dosis, excepto 0.25 mg.

En el estudio IRIS (n = 520), luego de 1 año la DMO aumentó en todas las regiones evaluadas, en forma significativamente mayor con 2 mg en comparación con 1 mg de ibandronato por vía IV cada 3 meses; ambas dosis superaron al placebo en forma sustancial. Las MPM sin osteoporosis que tenían osteopenia al iniciar el estudio (*T-score* -2.5 a -1) recibieron dosis mayores de ibandronato por vía IV (2 mg cada 3 meses), con incrementos superiores de la DMO. El recambio óseo se redujo en forma dependiente de la dosis, tanto en MPM con osteoporosis como sin ella; así, en el estudio IRIS, la mediana de disminución del CTX urinario (CTX/creatinina) luego de 1 año fue de 42%, 61% y 17.4%, para dosis de 1 mg, 2 mg o placebo, respectivamente (p < 0.01 para las comparaciones con placebo; p < 0.002 para ibandronato).

En un estudio de eficacia antifractura a gran escala (n = 2 862) realizado en mujeres con OPM se observó variación no significativa en la incidencia de fracturas vertebrales nuevas en comparación con placebo.

La utilización de dosis subóptimas pudo influir en la falta de reducción del riesgo de fracturas, pero estos datos surgen de comparaciones indirectas entre diferentes estudios. La eficacia de 2.5 mg diarios de ibandronato por VO, con reducción significativa en la incidencia de fracturas vertebrales nuevas con la dosificación oral diaria e intermitente, en comparación con placebo (p = 0.0001 y p = 0.0006), fue demostrada en un estudio, al igual que el riesgo de fracturas no vertebrales en un grupo de alto riesgo (basados en análisis *post hoc*; p = 0.012). En la población general, la incidencia de fracturas no vertebrales no varió en forma significativa entre grupos.

Las comparaciones de estudios cruzados deben interpretarse con cuidado, dado que los 2 estudios a 3 años mostraron aumentos en la DMO de columna lumbar y disminución de CTX/creatinina con 1 mg de ibandronato por vía IV, en comparación con el mismo fármaco administrado por VO en forma diaria.

Las mayores dosis de ibandronato por vía IV (2 mg cada 3 meses) aumentaron 5% la DMO en columna lumbar al año, en comparación con el 3.8% obtenido con 2.5 mg diarios por VO, mientras que la reducción de CTX/creatinina fue de 43.6% y 44%, respectivamente. Estos datos permiten afirmar que las dosis más altas de ibandronato por vía IV intermitente tuvieron mayor eficacia antifractura que las dosis menores.

En general, los informes de estudios controlados con placebo indican que las dosis de ibandronato por vía IV (1 mg cada 3 meses no ofrecieron buena eficacia antifractura, mientras que las dosis (2 mg brindaron reducciones significativas del recambio óseo y mayores valores de DMO, comparables con el ibandronato por VO.

Comparación con ibandronato por VO en forma diaria. En el estudio DIVA, el aumento de la DMO en columna lumbar obtenido con ibandronato por vía IV en dosis de 2 mg cada 2 meses o 3 mg cada 3 meses fue superior estadísticamente al resultado obtenido por VO. Los 2 grupos tratados con ibandronato por vía IV mostraron aumentos de la DMO en columna lumbar al año similares entre sí, y superiores a los de la VO, en una población PP (*per protocol*) de $n = 1\ 104$; asimismo, los valores alcanzados indicaron la no inferioridad de ambos regímenes IV respecto del esquema por VO. Las cifras fueron significativamente superiores a la dosis de 2.5 mg diarios por VO ($p < 0.001$), con resultados similares para la población con intención de tratar. Los 2 regímenes IV continuaron mostrando no inferioridad, e incluso superioridad ($p < 0.001$), luego de 2 años en comparación con la administración por VO, con aumentos de la DMO en columna lumbar de 6.4% y 6.3% *versus* 4.8% en los esquemas cada 2 meses, cada 3 meses y por VO, respectivamente. Los criterios secundarios de evaluación luego de 1 y 2 años coincidieron con los hallazgos principales; así, los aumentos de la DMO en fémur proximal fueron similares al año entre ambas dosis de ibandronato por vía IV y significativamente superiores ($p < 0.05$) que la administración por VO. La tasa de pacientes respondedoras que mejoraron o mantuvieron los valores iniciales de DMO luego del año fue significativamente mayor en ambos grupos tratados con ibandronato por vía IV, en comparación con la dosis diaria por VO (92.6% y 92.1% *versus* 84.9% para DMO en columna lumbar; $p < 0.01$); los resultados a los 2 años coincidieron con los del primer año. La disminución en las concentraciones séricas de CTX fue similar en ambos grupos de ibandronato por vía IV y comparable con la VO luego de 1 (59-65%) y 2 años (53-60%). Con dosis de 2 mg cada 2 meses se observaron disminuciones de 47% a 2 meses, 65% a 6 y 12 meses y se mantuvieron en 56% por 2 años, mientras que con 2.5 mg diarios de ibandronato por VO, los niveles séricos de marcadores disminuyeron 54% en 3 meses, 63% en 6 y 12 meses y 60% a los 2 años.

Otras poblaciones con osteoporosis

En un estudio de diseño abierto y no aleatorizado fueron evaluados 115 hombres y mujeres con osteoporosis inducida por corticoides que recibieron ibandronato por vía IV en dosis de 2 mg cada 3 meses, junto con 1 µg diario de alfacalcidol. Los pacientes tenían diagnóstico de osteoporosis localizada transitoria y fueron tratados con una dosis única de 4 mg de ibandronato por vía IV, con opción de una segunda dosis de 20 mg luego de 3 meses. Los criterios finales de evaluación fueron las variaciones de la DMO en columna lumbar y cuello femoral después de 6 meses, la incidencia de fracturas nuevas y la valoración del dolor. Se utilizaron suplementos de calcio en forma conjunta, en dosis de 500 mg o 1 000 mg diarios.

La administración de ibandronato por vía IV en dosis de 2 mg cada 3 meses condujo a aumentos significativos en la DMO de columna lumbar y cuello femoral en comparación con el tratamiento diario con 1 µg de alfacalcidol (13.3% *versus* 2.6%, $p < 0.001$ para columna lumbar; 5.2% *versus* 1.9%, $p < 0.001$ en cuello femoral). Asimismo, la frecuencia de fracturas vertebrales nuevas a los 3 años fue sustancialmente menor (8.6% *versus* 22.8%, $p = 0.043$). En ambos grupos se produjeron fracturas no vertebrales, sin diferencias significativas; además, el dolor de espalda disminuyó de manera sustancialmente mayor en los pacientes tratados con ibandronato.

En el grupo con osteoporosis localizada transitoria, el tratamiento con una dosis única de 4 mg disminuyó el puntaje de las escalas de dolor en un promedio de 43.3% luego de 1 mes y 94.3% después de 6 meses ($p < 0.0001$). En 3 pacientes se requirió una segunda dosis de 2 mg de ibandronato por vía IV luego de 3 meses de la inicial.

Tolerabilidad

En este apartado se detallan los análisis descriptivos del estudio DIVA acerca de la tolerabilidad del régimen aprobado de ibandronato por vía IV (3 mg cada 3 meses) para mujeres con OPM. La mayoría de los efectos adversos observados fueron leves o moderados, sin diferencias significativas con dosis (2 mg cada 3 meses, en comparación con placebo. La incidencia general de efectos adversos fue similar para ambas dosis y comparable a la de ibandronato por VO en dosis de 2.5 mg diarios; a su vez, la tolerabilidad del régimen oral fue similar a la del placebo. La

presencia de efectos adversos relacionados posiblemente o probablemente con el tratamiento se detectó en 26% de las pacientes, mientras que con la VO fue de 20.4% al año; asimismo, a los 2 años, se detectaron en 28.6% y 22.6% de los casos, respectivamente. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento informados en el estudio DIVA incluyeron efectos musculoesqueléticos, como artralgia o mialgia, y enfermedad símil influenza, cuyos síntomas tendieron a presentarse al mismo tiempo que la primera dosis de ibandronato por vía IV. Los cuadros mencionados fueron leves o moderados, transitorios (= 7 días) y no necesitaron tratamiento.

En el estudio DIVA también se informaron efectos adversos gastrointestinales para el ibandronato por vía IV, que no difirieron significativamente del placebo. No se comunicaron casos de insuficiencia renal aguda, tampoco de necrosis avascular u osteonecrosis de la mandíbula (en el estudio DIVA ni en otros ensayos clínicos).

Dosificación y administración

El ibandronato por vía IV está disponible comercialmente en jeringas prellenadas de 3 mg/3 ml de solución, para ser aplicado cada 3 meses (dosis aprobada para el tratamiento de la osteoporosis en MPM); la inyección IV debe administrarse en 15 a 30 segundos y resulta conveniente asociar suplementos de calcio y vitamina D. En pacientes con deterioro grave de la función renal (creatinina sérica > 200 µmol/l) no se aconseja la utilización de esta terapia debido a la falta de experiencia clínica.

Ibandronato por vía IV: estado actual en la osteoporosis

La aplicación IV de ibandronato en forma intermitente ha sido aprobada para el tratamiento de la osteoporosis en MPM y brinda una alternativa a la vía de administración oral. En un estudio a gran escala y bien diseñado se ha demostrado que en dosis de 3 mg cada 3 meses y de 2 mg cada 2 meses fue bien tolerada y resultó efectiva para el incremento de la DMO en cadera y columna lumbar, en forma significativamente superior al ibandronato por VO, un tratamiento con eficacia antifractura probada. La eficacia y tolerabilidad de ambos esquemas IV fueron similares, pero el intervalo de dosis cada 3 meses pareció ser más conveniente para las pacientes, concluyen las autoras.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la principal complicación de la administración de ibandronato por vía intravenosa?

- A. Tromboflebitis de miembros superiores.**
- B. Mayor frecuencia de osteonecrosis de la mandíbula.**
- C. Artralgias, mialgias y síndrome de símil influenza.**
- D. Aumento de casos de insuficiencia renal aguda.**

[Respuesta Correcta](#)

ANALIZAN LOS EFECTOS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

Clayton, Australia

En este artículo se consideran los efectos de la terapia hormonal sobre el riesgo cardiovascular, las recomendaciones terapéuticas en las mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas y las alternativas a la terapia hormonal.

ANZJOG 46(2):84-91, Abr 2006

Autores:

Burger HG

Institución/es participante/s en la investigación:

Prince Henry's Institute of Medical Research and Jean Hailes Foundation for Women's Health

Título original:

Hormone Therapy in the WHI Era

Título en castellano:

Terapia Hormonal en los Tiempos del Estudio WHI

Introducción

Los anuncios en los medios de comunicación, en julio de 2002, sobre los resultados del tratamiento hormonal combinado continuo (TCC) del estudio controlado y aleatorizado *Women's Health Initiative* (WHI) tuvieron un profundo efecto sobre las percepciones acerca de la terapia hormonal tanto en la opinión pública como en el ámbito médico.

El WHI fue un ensayo de prevención de enfermedades crónicas diseñado para evaluar el papel de la terapia hormonal en la reducción de los riesgos de enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas y, al mismo tiempo, documentar los efectos sobre el riesgo de cáncer de mama. Se incluyeron en este estudio mujeres sanas posmenopáusicas estadounidenses, con una edad promedio de 63 años que fueron divididas al azar para recibir 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados y 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona en forma diaria y continua o placebo. La duración prevista del ensayo era de 7 años, pero se interrumpió abruptamente a los 5.2 años debido a que la tasa de cáncer de mama en el grupo de tratamiento activo excedió la del grupo placebo. El anuncio provocó ansiedad y pánico. Sin embargo, según el autor, el anuncio pudo ser engañoso. Al respecto, el incremento en la incidencia de cáncer de mama se observó sólo en las mujeres que habían utilizado previamente hormonas y no en el 75% de las que no usaron terapia hormonal antes del ingreso al estudio. El aumento del 26% en el riesgo de carcinoma mamario parece ominoso, pero es difícil de interpretar desde el punto de vista del incremento en el riesgo real sin conocimiento de la tasa inicial. Equivale a un caso extra de cáncer de mama por cada 240 mujeres (25% de las usuarias de terapia hormonal a largo plazo, 75% de las usuarias sólo en el lapso de duración del ensayo) en un período de 5.2 años, menos de 1 en 1 000 casos extra por año.

En este artículo se consideran los efectos de la terapia hormonal sobre el riesgo cardiovascular, las recomendaciones terapéuticas en las mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas y las alternativas a la terapia hormonal.

Ensayos clínicos controlados y aleatorizados

El WHI comprendió 2 estudios controlados y aleatorizados sobre terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas. El primero de estos estudios correspondió al que debió interrumpirse prematuramente, que incluyó 8 506 personas que recibieron TCC con estrógenos equinos conjugados (0.625 mg por día) y acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/día) y 8 102 tratadas con placebo. El criterio principal de valoración fue la enfermedad coronaria (EC), con el cáncer de mama invasivo como el efecto adverso más importante.

La media de edad de las participantes fue de 63 años (50-79 años), el 33% contaba con 50-59

años, el 45% con 60-69 años y el 21% con 70-79 años. El 84% de las mujeres era de raza blanca y el 74% nunca había utilizado hormonas; mientras que el 26% usaba o había utilizado terapia hormonal. El 30% de las usuarias había usado hormonas por 5 años o más. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 28.5; el 30% de las participantes tenía un IMC < 25 y el 34%, > 30 (obesidad). El 50% de las mujeres eran fumadoras o ex fumadoras, mientras que 36% habían sido tratadas por hipertensión o tenían una presión arterial de 140/90 mm Hg o más.

El índice de riesgo (*hazard ratio* [HR]) para EC fue de 1.29 (intervalo de confianza del 95% ajustado, IC 0.85-1.97); para accidente cerebrovascular fue de 1.41 (IC 0.86-2.31); para embolia pulmonar, 2.13 (IC 0.99-4.56); cáncer de mama invasivo (total), 1.26 (IC 0.83-1.92); cáncer colorrectal, 0.63 (IC 0.32-1.24); fractura de cadera, 0.66 (IC 0.33-1.33); fracturas totales, 0.76 (IC 0.63-0.92). El análisis por subgrupos demostró que no hubo un incremento en el riesgo de EC (HR 0.89) con la TCC en las mujeres con menos de 10 años de posmenopausia (36% del total), mientras que el HR fue de 1.22 para aquellas con 10 a 19 años de posmenopausia y de 1.71 para aquellas con más de 20 años de posmenopausia; muy significativo.

El WHI no tuvo el poder suficiente para calcular adecuadamente los efectos en las mujeres con menos de 5 años de posmenopausia. El riesgo de cáncer de mama no estuvo aumentado significativamente en las participantes que no habían recibido terapia hormonal previa.

El segundo ensayo aleatorizado se realizó en 10 379 mujeres histerectomizadas de 50 a 79 años que recibieron estrógenos equinos conjugados (0.625 mg) o placebo. El seguimiento promedio fue de 6.8 años y la distribución etaria fue similar a la del estudio con TCC. El 35% había usado hormonas en el pasado y el 13% eran usuarias actuales. El 45% de las participantes tuvo un IMC > 30 y el 21% un IMC normal. La distribución de las fumadoras fue similar y el 48% de las mujeres eran hipertensas. En este estudio no hubo una diferencia significativa en los resultados para EC, tromboembolismo pulmonar, cáncer de mama, cáncer colorrectal o muerte, pero se observó un incremento significativo en el riesgo de accidente cerebrovascular y una disminución significativa en las fracturas. Para las mujeres entre 50 y 59 años, el HR para EC fue de 0.56 (IC 0.30-1.02), mientras que en los grupos de 60 a 69 años y 70 a 79 años, el HR fue de 0.92 y de 1.04, respectivamente. Para el accidente cerebrovascular no hubo diferencias significativas en el grupo de 50 a 59 años (HR 1.08, IC 0.57-2.04), pero el incremento en la tasa fue significativo en el grupo de 60 a 69 años (HR 1.65, IC 1.16-2.36). El HR para el cáncer de mama invasivo fue de 0.77 (IC 0.59-1.01), un 23% de descenso en la tasa de carcinoma de mama en el grupo de tratamiento, casi estadísticamente significativo.

Los ensayos WHI fueron conducidos en mujeres posmenopáusicas de edad avanzada en las cuales fue muy probable la presencia de enfermedad vascular aterosclerótica subclínica dados su edad, IMC, tratamiento para la hipertensión y antecedentes de hábito tabáquico.

Por último, hay otro estudio controlado y aleatorizado, el *Heart, Estrogen, Progestin Replacement* (HERS), que fue un ensayo de prevención secundaria con terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas con EC documentada. El HERS demostró que las dosis estándar de terapia hormonal administradas por vía oral no fueron cardioprotectoras como prevención secundaria en las mujeres que presentaron previamente EC clínicamente significativa.

Las conclusiones que pueden extraerse de estos estudios controlados y aleatorizados son las siguientes: generalmente no incorporaron mujeres en la posmenopausia temprana o perimenopáusicas; se demostró claramente un riesgo incrementado de tromboembolismo venoso y un aumento en el riesgo de EC en el HERS y el WHI con terapia hormonal combinada; en el HERS no hubo beneficios netos para la prevención de EC. El riesgo de cáncer de mama no estuvo aumentado significativamente en las mujeres en el WHI que no habían recibido previamente terapia hormonal. Tampoco se observó un incremento significativo en el riesgo de cáncer de mama en el HERS. En total, el WHI mostró un aumento pequeño en el riesgo de cáncer de mama después de 67 meses de seguimiento. El riesgo incrementado de carcinoma de mama con TCC no apareció durante al menos 5 años de tratamiento. Los principales beneficios fueron la reducción en el riesgo de fracturas y en el riesgo de cáncer colorrectal.

Tratamiento de las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas

El único riesgo significativo de la terapia hormonal estándar es el pequeño incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso, estimado como un aumento en el riesgo absoluto de < 1 por 1 000 mujeres por año en el grupo de edad comúnmente tratado con terapia hormonal (mujeres de aproximadamente 50 años). Es aconsejable comenzar con preparaciones hormonales con bajas

dosis en las mujeres sintomáticas sin contraindicaciones específicas para el uso de terapia hormonal, ya que demostraron ser efectivas para el alivio de los síntomas. El tratamiento hormonal con bajas dosis no incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular. La duración de la terapia hormonal es difícil de establecer y discutible. Parece apropiado sugerir a las mujeres la reducción de las dosis o la suspensión del tratamiento con 2 a 4 años de terapia hormonal. Si los síntomas predominantes son atrofia urogenital, sequedad vaginal, dispareunia o frecuencia miccional se recomienda la terapia vaginal tópica. No hay estudios a largo plazo disponibles sobre la seguridad de las preparaciones tópicas, pero los datos a corto plazo indican que son seguras.

El tratamiento profiláctico con terapia hormonal para reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas es discutible. El factor más importante a ser considerado es el riesgo individual absoluto de fractura. La terapia hormonal en bajas dosis tiene efectos positivos sobre la densidad mineral ósea, aunque no hay datos disponibles provenientes de ensayos controlados y aleatorizados sobre su eficacia para reducir el riesgo de fracturas. Si el incremento en el riesgo de cáncer de mama surge lentamente sólo después de 5 años de TCC con dosis estándar, parece razonable proponer la terapia hormonal, especialmente en dosis bajas, como una estrategia inicial apropiada para mujeres posmenopáusicas en riesgo, ya sean sintomáticas o no.

El lugar de la terapia hormonal para la protección cardiovascular no es claro. Es posible que la terapia hormonal iniciada dentro de los 7 años de la menopausia pueda ser cardioprotectora, mientras que el tratamiento comenzado más de 7 a 10 años de la menopausia puede no ser cardioprotector y provocar efectos adversos como se demostró en el HERS y con la TCC en el WHI. Las explicaciones para estos efectos adversos comprenden los efectos del estradiol más la progesterona sobre la estabilidad de las placas ateroscleróticas. No hay pruebas de que la terapia hormonal con bajas dosis iniciada en la perimenopausia produzca resultados adversos cardiovasculares.

Definitivamente, la terapia hormonal no debe utilizarse para la reducción del riesgo de EC en mujeres con evidencias de enfermedad vascular aterosclerótica y en aquellas con 7 a 10 años de posmenopausia. Es menos claro el papel de la terapia hormonal en las mujeres con menos de 7 años de posmenopausia, aunque la mayoría de las opiniones están a favor de su empleo. La prevención primaria es discutible y debe evaluarse en las personas con antecedentes familiares de muertes prematuras por causa cardiovascular.

Con respecto a la terapia hormonal y la enfermedad de Alzheimer, se realizó un subestudio del WHI, el *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) en mujeres con más de 65 años, 72 en promedio. La terapia hormonal con dosis estándar demostró incrementar levemente, más que disminuir el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Hay datos que indican que el comienzo temprano de la terapia hormonal y su uso a largo plazo puede ser protector contra el riesgo de enfermedad de Alzheimer, mientras que el inicio tardío, muchos años después de la menopausia, no es beneficioso y podría ser peligroso. En ausencia de datos más completos, no pueden establecerse recomendaciones firmes, pero parece razonable sugerir a las mujeres con antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer la consideración de terapia hormonal a largo plazo.

Una importante observación con la TCC en el WHI fue la reducción significativa en el riesgo de cáncer colorrectal que no se observó con la terapia con estrógenos solamente. La magnitud de la disminución en el riesgo de cáncer colorrectal fue aproximadamente la misma que el incremento en el riesgo de cáncer de mama. No hay datos disponibles acerca de si las mujeres particularmente en riesgo de cáncer colorrectal pueden experimentar estos efectos protectores.

Los estudios sobre terapia hormonal en las mujeres con diabetes no sugieren que haya contraindicaciones para el tratamiento. Tanto el HERS como el WHI demostraron una reducción en el riesgo de presentar diabetes tipo 2.

Alternativas a la terapia hormonal. Tibolona

La tibolona es una molécula sintética precursora de los esteroides que tiene efectos estrogénicos sobre el hueso, la vagina y los síntomas menopáusicos pero no sobre la mama. También presenta efectos progestágenos sobre el endometrio y efectos androgénicos sobre el bienestar y la libido. La tibolona es un tratamiento al menos tan efectivo como la terapia hormonal convencional sobre el alivio de los síntomas y la reversión de la atrofia vaginal, con alivio de la sequedad vaginal, la dispareunia y los síntomas urinarios. Afecta positivamente el bienestar sexual, aunque no hay estudios aleatorizados y controlados. Influye positivamente sobre el estado de ánimo y la calidad de vida y se demostró que evita la pérdida ósea, aunque no se cuenta con datos acerca de la

prevención en el riesgo de fracturas. La tibolona produce menos sensibilidad mamaria y mastalgia que la terapia hormonal estándar y no incrementa la densidad mamográfica. Sus efectos sobre el riesgo de cáncer de mama y la seguridad sobre el endometrio es sujeto de estudio en ensayos aleatorizados y controlados. Los efectos cardiovasculares no son claros. La tibolona puede ser útil en las mujeres posmenopáusicas sintomáticas con baja libido, trastornos del estado de ánimo, bajo tratamientos psicoactivos, con riesgo de pérdida ósea acelerada, con antecedentes de mastalgia premenopausia, con elevada densidad mamaria, con miomas y con síntomas urogenitales.

Conclusión

Según el autor, las preocupaciones surgidas respecto de los resultados del WHI parecen inapropiadas ya que la extrapolación de los resultados de este estudio con mujeres en edad avanzada a las mujeres perimenopáusicas y en el comienzo de la posmenopausia no es correcta. Los datos limitados existentes indican que no hay un incremento en el riesgo de EC o accidente cerebrovascular en la población de mujeres que habitualmente se tratan con terapia hormonal, especialmente cuando se administra en bajas dosis.

Los resultados del WHI no alteraron las normas actuales sobre el uso óptimo de terapia hormonal por 3 a 5 años en las mujeres sintomáticas y en aquellas con riesgo aumentado de fracturas osteoporóticas. Se sugiere que las bajas dosis de terapia hormonal constituyan la nueva práctica estándar. En ciertos grupos de mujeres sintomáticas debe considerarse el uso de tibolona como una alternativa.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué período después del comienzo de la menopausia parece ser útil la terapia hormonal para la protección cardiovascular?

- A. Dentro de los primeros 5 años de la menopausia.***
- B. Más de 7 a 10 años después de la menopausia.***
- C. Más de 15 años después de la menopausia.***
- D. Dentro de los 7 años de la menopausia.***

[Respuesta Correcta](#)

CAMBIOS EN LAS COMPLICACIONES DE LA INFECCION POR VIH TRAS LA INTRODUCCION DE LA TARGA

Bethesda, EE.UU.

A partir de la generalización de la terapia antirretroviral de gran actividad, las complicaciones de los pacientes con infección por VIH han cambiado hacia alteraciones metabólicas y óseas, que confieren a la enfermedad características crónicas.

JAMA 296(7):844-854, Ago 2006

Autores:

Morse CG, Kovacs JA

Institución/es participante/s en la investigación:

National Institute of Allergy and Infectious Diseases-Clinical Center HIV/AIDS Program, Critical Care Medicine Department, NIH Clinical Center

Título original:

Metabolic and Skeletal Complications of HIV Infection

Título en castellano:

Complicaciones Metabólicas y Óseas de la Infección por VIH

Presentación de un caso

Un paciente de 57 años infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentó como complicaciones diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, hiperlipidemia y necrosis ósea avascular. La infección por VIH había sido diagnosticada en 1983. En 1989 comenzó el tratamiento antirretroviral con zidovudina, que se alternó en forma secuencial con terapia dual de la misma droga y didanosina hasta 1996. A partir de esta fecha fue medicado con una combinación de varias drogas que pueden reducir la carga viral. Esta asociación, en la que se pueden usar diversos fármacos, se denomina terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). En este caso se utilizó stavudina, lamivudina, nevirapina y saquinavir. El tratamiento no produjo los resultados esperados, y en el año 2000 se lo cambió por el esquema de stavudina, didanosina, indinavir y ritonavir, con el cual se redujo la carga viral. A fines de 2001, el paciente interrumpió el tratamiento, pero recomenzó en marzo de 2002 con didanosina, tenofovir, abacavir, lamivudina y lopinavir/ritonavir. En 1996 el paciente notó la disminución del tejido adiposo de la cara y las extremidades. Al año siguiente, comenzó a notar depósito de tejido adiposo en abdomen, tronco y cuello. Los cambios corporales se mantuvieron a pesar de las modificaciones del tratamiento. A fines de los años noventa, el paciente presentó alteraciones en los niveles de glucemia. En 2003 se diagnosticó diabetes mellitus tipo II, que no se pudo controlar con tratamiento higiénico-dietético. En 2005 se indicó rosiglitazona. Antes de la aplicación de la TARGA, se había observado un leve incremento de los niveles de triglicéridos, colesterol total y HDLc. La dislipidemia empeoró tras el inicio de esta terapia. El paciente recibió tratamiento con atorvastatina en 1999; en 2004, este fármaco fue sustituido por rosuvastatina y se agregó gemfibrozil. Sin embargo, las anomalías del perfil lipídico persistieron.

En 2001 se diagnosticó osteonecrosis bilateral de cadera, y en 2003 se efectuó el reemplazo total de ambas caderas. Dos años más tarde, el paciente se fracturó 2 costillas. Las radiografías de tórax y de costillas mostraron signos de osteoporosis.

Discusión

Al principio de la epidemia de VIH/sida el manejo de los pacientes estuvo enfocado hacia la prevención y el tratamiento de las infecciones oportunistas, principales causas de morbilidad y mortalidad en ese momento. Tras la introducción de los inhibidores de la proteasa en 1996, la carga viral puede ser eventualmente suprimida, el recuento de linfocitos T CD4⁺ puede incrementarse y, a partir de ese momento, los médicos tratantes comenzaron a enfrentarse con

complicaciones diferentes. Así, surgieron cambios en la distribución de la grasa corporal conocidos como lipodistrofia y lipoatrofia y aparecieron o empeoraron la intolerancia a la glucosa, las alteraciones del nivel de lípidos y la osteonecrosis avascular.

El manejo de la infección por VIH ya no depende sólo de la carga viral, sino que requiere la comprensión de estas nuevas complicaciones, del tratamiento de éstas y de las potenciales interacciones entre los fármacos y los antivirales empleados. La incidencia de estas complicaciones depende de la terapia antiviral y la combinación de estas drogas, del estilo de vida, de los determinantes genéticos y de factores aún no definidos.

Las alteraciones en la distribución del tejido adiposo son una de las complicaciones asociadas con el uso de inhibidores de la proteasa, los que también pueden provocar resistencia a la insulina, dislipidemia y, en consecuencia, aumento del riesgo cardiovascular. La suma de estas alteraciones es conocida como síndrome de lipodistrofia, que ha sido relacionado con el empleo de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, cuya combinación con inhibidores de la proteasa parece incrementar la atrofia del tejido adiposo asociada con estas drogas. La lipodistrofia se caracteriza por la pérdida del tejido subcutáneo y la acumulación central de la grasa. Si bien el patrón de la distribución del tejido adiposo es similar al de la enfermedad de Cushing, no se han observado anormalidades hipotalámicas, hipofisarias ni adrenales en estos pacientes. Actualmente se evalúan drogas que actúen sobre estos cambios corporales, pero ninguna ha mostrado eficacia. Se recomienda tratamiento dietético y ejercicio físico.

Las dislipidemias son frecuentes en pacientes en tratamiento con terapia antirretroviral combinada. Aunque las anormalidades lipídicas se describieron antes de la introducción de la TARGA, estos trastornos tuvieron un notorio incremento a partir de su utilización. La dislipidemia más frecuente es la hipertrigliceridemia, para la que se recomienda el tratamiento con fibratos; la utilización de estatinas en estos pacientes debe ser cuidadosa. Ambos tipos de drogas pueden combinarse, aunque debe vigilarse la aparición de toxicidad hepática y muscular.

Desde la introducción de los inhibidores de la proteasa se observó intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. Esta última ha sido demostrada en pacientes con redistribución de la grasa corporal, aun en aquellos que no habían recibido inhibidores de la proteasa. Los pacientes infectados por VIH, resistentes a la insulina y que además presentan lipodistrofia o lipoatrofia, en especial con acumulación visceral de grasa, presentan mayor riesgo cardiovascular. La resistencia a la insulina está asociada específicamente con determinadas drogas y no se debe sólo a la redistribución del tejido adiposo. Debido a que los inhibidores de la proteasa pueden inducir la resistencia a la insulina, se recomienda evitar su uso en pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa; para el tratamiento de estos pacientes está indicado el empleo de metformina o tiazolidinedionas.

El riesgo cardiovascular se incrementa en un 16% por año de exposición a los inhibidores de la proteasa, en tanto que el uso de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa no parece incrementar este riesgo. Algunos inhibidores de la proteasa han producido lesiones en el endotelio en voluntarios VIH negativos, independientemente del perfil lipídico o de la presión arterial. El paciente presentado tiene múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, a los que puede agregarse el riesgo por el uso de inhibidores de la proteasa. Su tratamiento se ha optimizado con el agregado de aspirina, inhibidores de la enzima convertidora e hipolipemiantes. Se ha descrito una alta prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes infectados por VIH, incluidos aquellos que no reciben drogas antirretrovirales. En aquellos tratados con inhibidores de la proteasa se ha observado mayor prevalencia de osteoporosis que en controles. Los factores asociados con pérdida de sustancia ósea incluyen el bajo índice de masa corporal, antecedentes de tabaquismo y la duración de la infección. La edad avanzada, el elevado consumo de alcohol y el uso de corticoides son factores de riesgo adicional.

Los pacientes VIH positivos bajo TARGA y con factores de riesgo para osteoporosis deben ser evaluados con densitometría ósea y deben recibir suplementos de calcio y vitamina D y alendronato.

Los autores demostraron una prevalencia muy alta de necrosis ósea en pacientes sintomáticos documentada por resonancia magnética nuclear. La tasa de incidencia de la enfermedad sintomática es 100 veces mayor que en la población general. La mayoría de los pacientes infectados por VIH que presentaban osteonecrosis avascular tenían al menos un factor de riesgo. Ni la TARGA ni el VIH actúan como factores de riesgo de necrosis ósea.

Conclusión

El tratamiento de las complicaciones metabólicas está basado en la población general, con modificaciones para minimizar las interacciones medicamentosas en pacientes infectados por VIH. En el paciente estudiado, aun habiéndose optimizado el tratamiento, es necesario el control del nivel de glucemia y de lípidos en plasma durante toda su vida para reducir el riesgo cardiovascular. La transformación de la infección por VIH de una enfermedad fatal a una dolencia crónica es un gran logro de la medicina, señalan los autores, pero tiene sus costos; el desafío actual es crear estrategias terapéuticas que reduzcan los riesgos de complicaciones y optimicen su manejo.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué antirretroviral debe evitarse en el tratamiento de pacientes diabéticos o con intolerancia a la glucosa?

- A. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.**
- B. Inhibidores de la proteasa.**
- C. Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.**
- D. Cualquiera de las anteriores.**

Respuesta Correcta

● EL MATERIAL EDUCATIVO PARA OSTEOPOROSIS DISPONIBLE EN INTERNET SUELE SER DE ESCASA CALIDAD

Knoxville, EE.UU.

Más de la mitad del material disponible en esta fuente de información no se considera apta y, en una gran mayoría de los casos, la calidad no es adecuada.

Journal of Women's Health 14(10):936-945, Dic 2005

Autores:

Wallace LS, Turner LW, Ballard JE

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Family Medicine, University of Tennessee Graduate School of Medicine

Título original:

Evaluation of Web-Based Osteoporosis Educational Materials

Título en castellano:

Evaluación de los Materiales Educativos para Osteoporosis Encontrados en Internet

Introducción

La osteoporosis (OP) afecta alrededor de 7 millones de mujeres y se estima que es causa de aproximadamente 1.5 millones de fracturas cada año en los EE.UU. Asimismo, se considera que las mujeres caucásicas presentan más riesgo a lo largo de su vida de sufrir una fractura de cadera que de presentar cáncer de mama; en consecuencia, la enfermedad genera costos sustanciales en el sistema de salud. Sin embargo, numerosos estudios manifestaron que muchas mujeres desconocen las verdaderas consecuencias adversas de la OP y que no saben de los factores de riesgo asociados con esta enfermedad. Es por ello que la educación representa un componente

principal en términos de prevención y tratamiento, fundamentalmente en el contexto del *Women's Health Initiative* (WHI) de tratamiento de reemplazo hormonal (TRH). Antes de esta investigación, se indicaba rutinariamente TRH con el objetivo de evitar la pérdida de masa ósea que acompaña al descenso de estrógenos durante la menopausia. En la actualidad, el TRH ya no se prescribe en todas las mujeres y de allí que las medidas educativas asumen un papel más importante aún, en términos de prevención. De hecho, señalan los autores, es necesario que las mujeres conozcan la importancia que tiene dejar de fumar, la actividad física y las diversas alternativas terapéuticas que existen para inhibir la absorción ósea. Se ha observado que la información que brindan al respecto los diarios y las revistas suele ser incompleta y muchas veces difícil de comprender. En los últimos años, la población busca cada vez con mayor frecuencia información sobre diversos aspectos clínicos a través de Internet. No obstante, se desconoce la credibilidad, calidad y validez de los datos que se obtienen por este medio en relación con la OP. En este artículo, los autores analizaron el material educativo sobre esta enfermedad disponible en la red mediante los instrumentos de valoración *Suitability Assessment of Materials* (SAM) y DISCERN, ya utilizados para determinar otros contenidos en salud disponibles en este medio.

Materiales y métodos

Se utilizaron 3 de los buscadores más populares: *Google*, *Yahoo* y *MSN*. Se ingresó el término "osteoporosis" para generar las listas con las primeras 30 citas enunciadas en cada caso, bajo la presunción de que los consumidores habitualmente revisan la información que se brinda en las primeras páginas de la búsqueda. Por lo tanto, se consideró que esta estrategia sería adecuada para crear una muestra suficientemente representativa del material más consultado. Cuando un sitio era enunciado en más de una oportunidad, sólo se lo revisaba una vez; mediante este procedimiento se identificaron 27 localizadores uniformes de recursos (URL).

Los materiales de OP se valoraron con el instrumento SAM, que incluye 6 categorías esenciales: contenido, demanda de lectura, gráficos, tipografía, estimulación y motivación de aprendizaje y certeza cultural. Un grupo de profesionales de la salud con diversa formación cultural y estudiantes de 2 grandes universidades realizaron su validación. Según los criterios de este instrumento, el material se clasificó en una escala de 0 (no apto), 1 (adecuado), 2 (superior) o NA (no aplicable). El puntaje total posible fue de 0% a 39% (no apto), 40% a 69% (adecuado) y 70% a 100% (superior). La calidad del estilo (ameno para la lectura) se determinó con la fórmula Fry, a través de la selección de 3 párrafos de 100 palabras.

La calidad de las opciones de tratamiento para la OP se determinó con DISCERN, cuya validez y confiabilidad se establecieron en investigaciones anteriores. Este instrumento, señalan los autores, consiste en 16 secciones y se divide en 3 dominios: confiabilidad de la publicación (parte 1 a 8), comprensión y calidad de la información en términos de alternativas de terapia (parte 9 a 15) y escala global de calidad de la publicación (parte 16). Los puntajes de las partes 1 a 15 se suman y brindan la puntuación total, de 14 a 75 puntos: los valores inferiores denotan menor calidad, mientras que los más altos indican una calidad excelente.

Un investigador cotejó todos los trabajos con el SAM y el DISCERN, mientras que otros 2 expertos evaluaron un subgrupo con los mismos instrumentos de manera de poder establecer el nivel de confiabilidad. Asimismo, se aplicó un coeficiente de correlación entre clase (ICC [*interclass correlation coefficient*]). La concordancia fue elevada en términos del SAM (ICC de 0.88). El coeficiente kappa para el DISCERN fue de 0.78.

Resultados

El puntaje total del SAM de 14 de los 27 materiales educativos (51.9%) se consideró no apto por su valor entre 0% y 39% y el 48.1% (n = 13) resultó adecuado (con valores de 40% a 69%); sin embargo, ninguno tuvo un puntaje SAM en la categoría superior de 70% a 100%. En general, el contenido de la mayor parte del material fue adecuado: el 88.9% incluyó información no esencial que excedía el propósito establecido. La mayoría (n = 17, 63%) también incorporaba una sección de resumen en la cual se revisaban los conceptos clave.

El nivel de lectura Fry fue de 11.5 en promedio (en el espectro de 7 a 17). El 82.6% tenía puntajes Fry correspondientes a noveno grado o mayor (no aptos) mientras que el 7.4% pertenecía a la categoría de sexto a octavo grados (adecuados). Ninguno se escribió en un nivel equivalente a quinto grado o inferior (categoría superior).

El material presentado en 22 sitios de la red (81.5%) se escribió en un estilo de conversación y se

clasificó como adecuado. En el texto de los materiales de 23 sitios (85.2%) aparecían palabras comunes y raras (por ejemplo, osteoblastos). Los gráficos brindados se consideraron adecuados en el 76.5% de los casos; en el 17.6% de los sitios fueron de calidad superior (distracciones mínimas y relacionadas con OP).

El 7.4% tuvo al menos 5 de los factores objetivo (superiores) y el 66.7% presentó al menos 3 de ellos (adecuados). La mayoría de los sitios fue firme en este sentido, con empleo adecuado de los espacios en blanco y de otras secciones de la página.

El 63% brindó algo de información en formato de preguntas y respuestas y el 3.7% sugirió problemas particulares para que el lector respondiera (calidad superior). El 85.2% de los sitios presentó imágenes en forma neutral.

El puntaje promedio total del DISCERN para confiabilidad y calidad (sumatoria de las secciones 1 a 15) fue de 35.7 (15 a 69), un valor que indica calidad inadecuada. Sólo 1 de los sitios mereció la clasificación de 5 (calidad alta); 6 fueron categorizados como 4 (calidad moderada o alta); 5 (18.5%) tuvieron calidad moderada (puntaje 3); 3 (11.1%) fueron de calidad baja a moderada (puntaje 2) y 12 (44%), de baja calidad (puntaje 1).

Discusión

Según el instrumento SAM, el 51.9% del material educativo referente a OP presentado en Internet no se consideró apto; 7 de ellos no incluyeron gráficos o ilustraciones. Al aplicar el DISCERN, los resultados fueron semejantes: el puntaje promedio global fue de 35.7, un valor que refleja una calidad inadecuada, con gran parte de la información relacionada con las posibles opciones terapéuticas, distorsionada o incompleta. Sin embargo, uno de los hallazgos más importantes fue el hecho de que la mayor parte del material presuntamente "educativo" se clasificó como de escasa calidad en términos de nivel de lectura (el 92.6% se consideró no apto), con un nivel promedio de lectura de grado 11.5. Los autores señalan que la capacidad promedio de lectura de la población adulta de los EE.UU. corresponde a un nivel de octavo grado, de manera tal que más de la mitad de la población tendría dificultades para comprender los textos que se presentan. Por lo tanto, si bien las recomendaciones establecen que el material de educación para la salud se transmita a un nivel equivalente a un sexto grado, en la mayoría de los sitios de Internet la información se presenta con una complejidad mayor, que supera las posibilidades de interpretación de gran parte de la población adulta del país. Los resultados son similares a los constatados por Calderon y colaboradores en el contexto de enfermedad renal crónica y a los de Weintraub y colegas, en su trabajo acerca de cáncer de próstata. Estos estudios en conjunto manifiestan que se debe enfatizar en mejorar la calidad del material médico educativo destinado a la población general si se quieren lograr determinados objetivos. En particular, la presente investigación revela que la mayor parte de la información disponible en sitios de Internet acerca de OP es de escasa calidad en relación con un amplio número de indicadores, entre ellos, seguridad y confiabilidad. Además, gran parte de los sitios se escriben con mayor complejidad que la apropiada para la población general adulta de los EE.UU., concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué calidad tiene el material educativo para la osteoporosis que se difunde a través de Internet?

- A. Muy buena calidad.**
- B. Calidad buena.**
- C. Escasa calidad.**
- D. Prácticamente no hay material disponible sobre esta enfermedad.**

[Respuesta Correcta](#)

● PROPONEN UN MECANISMO DE ACCION DIFERENTE PARA LAS ESTATINAS

Blackburn, Reino Unido

La acción de las estatinas como análogos de la vitamina D, más que como fármacos exclusivamente hipolipemiantes, explicaría sus efectos saludables sobre la enfermedad coronaria, trastornos autoinmunes, metabólicos y sobre algunos tipos de cáncer.

Lancet 368(9529):83-86, Jul 2006

Autores:
Grimes DS

Título original:
Are Statins Analogues of Vitamin D?
Título en castellano:
¿Son las Estatinas Análogos de la Vitamina D?

Introducción

Para explicar la notable incidencia de enfermedad coronaria que desde comienzos del siglo XX comenzó a afectar la población mundial, los investigadores instalaron la idea del depósito arterial de colesterol como el principal mecanismo responsable. Como el colesterol provenía de la dieta, se consolidó la hipótesis que atribuía a las dietas ricas en colesterol el origen de la enfermedad coronaria, de modo que los tratamientos se enfocaron en reducir sus concentraciones plasmáticas mediante modificaciones dietarias y el empleo de fármacos específicos. Sin embargo, de los estudios clínicos que evaluaron la relación entre el colesterol y la enfermedad coronaria surgen varias contradicciones. Un estudio realizado en Londres encontró que en el grupo de hombres que ingerían mayor cantidad de colesterol se observaban menos casos de enfermedad coronaria. En las poblaciones europeas que consumen dietas ricas en grasas y colesterol se observó que la incidencia de esta enfermedad era baja (la paradoja francesa), mientras que en los países de Europa con consumo reducido de vino y peores condiciones socioeconómicas la incidencia fue aún menor (la paradoja albanesa). En el estudio Framingham, la elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol se relacionó con mayor riesgo de enfermedad coronaria sólo en los hombres menores de 55 años.

El tratamiento de la hipercolesterolemia se hizo más efectivo con la introducción de las estatinas. Se supone que el efecto beneficioso de estos fármacos en la enfermedad coronaria se debe a la reducción eficaz de los niveles de colesterol, pero según el autor del presente trabajo esta creencia constituye un error.

Estatinas y corazón

El primero de los ensayos clínicos que utilizó estatinas fue el *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), que demostró beneficio clínico con el empleo de simvastatina. Sus resultados fueron corroborados luego por el *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS), en el cual se utilizó pravastatina; en este trabajo la magnitud del beneficio fue mayor que la esperada (reducción de la mortalidad del 35%). Este último estudio también mostró que no hubo asociación entre el descenso de los niveles de colesterol y el beneficio clínico, lo que indica que la pravastatina redujo los episodios coronarios mediante otros mecanismos, como el incremento de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad o el descenso de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. Tanto el estudio 4S como el WOSCOPS, señala el autor, deben ser considerados ensayos de tratamiento con estatinas más que de reducción del colesterol.

Beneficios inesperados de las estatinas

Estos fármacos se han asociado con beneficio clínico en diversas enfermedades. Por ejemplo, la simvastatina se utilizó con eficacia en el tratamiento de la esclerosis múltiple; la atorvastatina, en trabajos en pacientes con artritis reumatoidea; y la pravastatina, en pacientes que recibieron trasplante cardíaco o renal, con reducción de la incidencia de rechazo y prolongación de la supervivencia. En el estudio WOSCOPS, los pacientes tratados con pravastatina presentaron menor incidencia de diabetes.

Las mujeres tratadas con estatinas tienen mayor densidad ósea que aquellas que no reciben estos fármacos, lo que indica su efecto sobre el metabolismo óseo. Luego de 10 años de seguimiento, los participantes del estudio 4S tratados con simvastatina presentaron reducción del riesgo de cáncer colorrectal, prostático y pulmonar.

En los años setenta, un grupo de investigadores que estudió la relación entre cáncer y colesterol advirtió que las altas concentraciones plasmáticas de colesterol conferían protección contra el cáncer de colon. Así surgió una nueva paradoja: ¿cómo era posible que las estatinas, fármacos que disminuían las concentraciones plasmáticas de colesterol, redujeran el riesgo de cáncer de colon cuando las dietas ricas en colesterol tenían un efecto protector? El autor sugiere que las estatinas tienen muchas acciones similares a las de la vitamina D y que deben ser consideradas análogos de ésta.

Vitamina D y luz solar

Enfermedad cardíaca

En Europa, la mortalidad por enfermedad coronaria es mayor en los países del norte y menor en los del sur, vecinos al Mediterráneo. Esto sugiere que el grado de exposición a la luz solar cumple un papel relevante en la aparición de la enfermedad. Distintos estudios realizados en los EE.UU. han confirmado que cuanto mayor es la altitud del lugar de residencia –y, por ende, a mayor exposición a la luz solar– menor es el riesgo de enfermedad cardíaca.

El único cambio en la dieta que previene la aparición de enfermedad coronaria consiste en el aumento del consumo de pescado o de aceite de pescado, productos que contienen grandes cantidades de vitamina D. En Holanda, la mortalidad cardiovascular se redujo en más de 50% en los hombres que consumieron más de 30 g por día de pescado respecto de aquellos que no lo hicieron.

Esclerosis múltiple

Esta enfermedad tiene una prevalencia mayor en regiones del norte de Europa (Escocia es el país con mayor incidencia). El suplemento crónico de vitamina D reduce aproximadamente en un tercio el riesgo de contraer la enfermedad.

Cáncer

La incidencia de cáncer de colon y de mama es mayor en los países del noroeste europeo que en aquellos ubicados en la cuenca mediterránea. En Inglaterra, los pacientes afectados por distintos tipos de cáncer (estómago, colon, vejiga) presentaron una supervivencia más prolongada si habitaban en el sur del país. Según el autor, la mayor exposición a la luz solar y sus efectos sobre la vitamina D explican esta mayor supervivencia.

En 1941, se realizó en los EE.UU. y Canadá un estudio que mostró que la mortalidad por cáncer en ciudades del norte de ambos países era 2.5 veces superior a la mortalidad registrada en ciudades del sur. Un trabajo más reciente y extenso, que evaluó la incidencia de cáncer en 5 000 ciudades de todo los EE.UU., demostró que ésta disminuía en las regiones donde la exposición ultravioleta era mayor, y viceversa. Los tumores directamente asociados con baja exposición a la luz del sol fueron los de vejiga, mama, riñón, esófago, próstata, recto, colon, estómago, útero, ovario y linfoma no Hodgkin. También en los EE.UU. se reconoce que el número de pacientes afectados por cáncer de próstata es mayor en las regiones más alejadas del Ecuador y en la costa este, lo que indica que la exposición solar confiere beneficio. Otro estudio, realizado en Inglaterra, mostró que el cáncer de próstata afectó más tempranamente a los pacientes que recibieron cantidad insuficiente de radiación ultravioleta respecto de aquellos que recibieron elevada radiación (67.7 vs. 72.1 años).

En un trabajo del que participaron 356 pacientes con cáncer de pulmón diagnosticado y operado en etapas tempranas se verificó una supervivencia a 5 años significativamente superior en los

pacientes sometidos a la intervención en otoño, primavera o verano en comparación con aquellos operados en invierno. La tasa de supervivencia fue del 29% entre los pacientes que no recibieron suplementos de vitamina D y fueron tratados en invierno; entre los tratados con vitamina D y en verano, la supervivencia fue del 72%. Por otra parte, las células del cáncer de colon contienen receptores para la vitamina D; en trabajos experimentales, esta vitamina inhibió el crecimiento de líneas celulares de carcinoma colónico.

Diabetes

Como sucede con la enfermedad coronaria y ciertos tipos de cáncer, la incidencia de diabetes infantil aumenta en las regiones más alejadas del Ecuador. Los hijos de madres que consumieron durante su embarazo aceite de hígado de bacalao (rico en vitamina D) presentaron menor incidencia de diabetes tipo 1. Datos de estudios realizados en países nórdicos (Finlandia, Noruega) indican que la prevalencia de diabetes en la edad adulta es 10 veces mayor en individuos que no recibieron suplementos de vitamina D en la infancia.

Artritis reumatoidea

Los resultados provenientes de trabajos con reducido número de pacientes sugieren que los suplementos de vitamina D en mujeres con artritis reumatoidea inducen mejoría en los síntomas y reducción de la respuesta inflamatoria (disminución en las concentraciones de proteína C y de la eritrosedimentación).

Hipótesis a prueba

La información antes mencionada sugiere que hay una semejanza notable entre los beneficios ofrecidos por la vitamina D y las estatinas. Los efectos inesperados e inexplicables asociados con el tratamiento con estatinas podrían atribuirse a la activación de los receptores de la vitamina D. Para probar la veracidad de esta hipótesis el autor sugiere realizar en pacientes con cáncer y sin éste un estudio prospectivo de diseño factorial en el que los participantes reciban, de acuerdo con el grupo asignado, tratamiento con estatinas, suplemento de vitamina D o una combinación de estatinas y vitamina D en dosis submáximas o placebo. Si en los pacientes tratados se obtiene un efecto positivo similar, se podría inferir que las estatinas promueven la activación de los receptores de vitamina D. Al incrementar las dosis de ambos fármacos y administrarlos en forma conjunta se obtendría un beneficio superior. Antes de emprender este estudio, deben realizarse trabajos para establecer la dosis óptima de estatinas y vitamina D que pueda modular el sistema inmunitario y resultar efectiva en los trastornos mencionados (enfermedad coronaria, diabetes, cáncer, artritis reumatoidea).

Conclusión

En este trabajo, se discute la hipótesis que vincula al colesterol de la dieta con la enfermedad coronaria y se reinterpreta el mecanismo de acción de las estatinas. Por último, se propone que estos fármacos actúan sobre los receptores de la vitamina D y promueven acciones similares a esta vitamina.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son las enfermedades en que las estatinas actúan como análogos de la vitamina D más que como fármacos exclusivamente hipolipemiantes e inducen beneficios clínicos?

- A. Diabetes.**
- B. Ciertos tipos de cáncer.**
- C. Artritis reumatoidea.**
- D. Todas ellas.**

Respuesta Correcta

● REVISAN LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DEL IBANDRONATO EN UNA DOSIS MENSUAL

Brooklyn, EE.UU.

La administración de ibandronato una vez por mes es eficaz y se tolera bien; este esquema de terapia reduce considerablemente la incidencia de fracturas vertebrales.

Clinical Therapeutics 28(4):475-490, Abr 2006

Autores:

Pyon EY

Institución/es participante/s en la investigación:

Long Island University

Título original:

Once-Monthly Ibandronate for Postmenopausal Osteoporosis: Review of a New Dosing Regimen

Título en castellano:

El Ibandronato Una Vez por Mes en Osteoporosis Posmenopáusica: Revisión de un Nuevo Esquema de Dosificación

Introducción

La osteoporosis (OP) se caracteriza por el deterioro de la microarquitectura del hueso y la pérdida de la masa ósea, trastornos que se asocian con mayor fragilidad del hueso y aumento del riesgo de fracturas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera OP la presencia de una densidad mineral ósea (DMO) igual o mayor de 2.5 DE por debajo de los valores promedio en adultos jóvenes. La DMO por encima de 1 DE pero por debajo de 2.5 DE define osteopenia. No es fácil estimar la incidencia y la prevalencia de la enfermedad porque no se dispone de información suficiente en los países en vías de desarrollo y hay discrepancias en relación con la definición y el diagnóstico. Sin embargo, a partir de datos del año 2000 en los Estados Unidos, se calculó que más de 44 millones de personas mayores de 50 años tienen OP o DMO baja. La OP y la osteopenia incrementan el riesgo de fracturas, en especial en mujeres posmenopáusicas; asimismo, la aparición de fracturas de cadera incrementa en forma considerable el índice de mortalidad y se ha visto que en personas de menos de 85 años, dicho riesgo se mantiene hasta dos años después que ocurrió la fractura. En virtud de las consecuencias sobre la salud y económicas de la OP, desde octubre de 2004 se recomienda que todos los pacientes con el diagnóstico reciban tratamiento para inhibir la resorción ósea.

Las terapias que inhiben la resorción ósea incluyen los bifosfonatos, la terapia hormonal, los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (raloxifeno) y la calcitonina. Sin embargo, se considera que los primeros representan la primera línea de terapia para el tratamiento de la OP en mujeres posmenopáusicas. En la actualidad, en los Estados Unidos hay tres fármacos de esta clase aprobados por la *Food and Drug Administration*: alendronato, risedronato e ibandronato. El ibandronato (Ib) es un bifosfonato con nitrógeno comercializado en forma oral e intravenosa útil en el tratamiento de la OP, la hipercalcemia de las enfermedades malignas y los eventos esqueléticos asociados con cáncer de mama y con metástasis óseas. En 2003 se aprobó el uso de Ib en dosis de 2.5 mg por día para el tratamiento y la prevención de la OP en mujeres posmenopáusicas; en 2005 se aprobó el Ib una vez por mes. En esta revisión, el autor analiza la eficacia y la tolerancia de 150 mg de Ib, una vez por mes, en la prevención y el tratamiento de la OP posmenopáusica mediante una búsqueda de artículos al respecto en MEDLINE desde 1966 hasta 2005.

Bases racionales para la terapia intermitente

Todavía no se conoce con exactitud por qué los bifosfonatos siguen actuando cuando se los administra separados por intervalos semanales o mensuales, pero la eficacia parece relacionada con la dosis total acumulada en el transcurso de un determinado período y no con la frecuencia de

administración. En la mayoría de los casos, cuando se prolonga el intervalo entre las dosis, también es necesario aumentar esta última; en el caso de los bifosfonatos, esta relación tiene que ver con su potencia: los preparados de baja potencia deben administrarse en dosis más elevadas, una situación que, sin embargo, se acompaña por mayor riesgo de efectos adversos. Los estudios con animales mostraron que el Ib es 2, 10, 50 y 500 veces más potente que el risedronato, alendronato, pamidronato y clodronato, respectivamente; en hueso de ratas, la concentración de Ib se asocia más con la dosis total acumulada que con la frecuencia de administración. Asimismo, los estudios con animales confirmaron la eficacia del Ib, utilizado diariamente o en terapia intermitente, en la prevención de la pérdida de masa ósea y en el aumento de la DMO. Los resultados de trabajos preclínicos y clínicos también sugieren que la dosis total acumulada es un factor determinante esencial en la eficacia del fármaco.

Farmacocinética

El Ib se absorbe poco cuando se lo administra por vía oral. Su biodisponibilidad luego de la administración oral es cercana al 0.63% y la absorción se reduce aún más cuando se ingieren alimentos o líquidos poco después de la toma. Cuando el fármaco se ingiere con alimentos, la biodisponibilidad se reduce casi un 90%. Los estudios indicaron que es necesario que pasen al menos 60 minutos entre la toma de la medicación y la primera ingesta diaria. Los trabajos clínicos en fase I encontraron un aumento lineal en la concentración plasmática del Ib con dosis de hasta 50 mg. En un estudio, 144 mujeres fueron asignadas a tres esquemas de Ib mensual por vía oral: 50 mg, 50/100 mg (algunas de las pacientes recibieron 100 mg después del primer mes de tratamiento con 50 mg) y 150 mg. Después de la primera dosis, el área bajo la curva (AUC) fue de 37.5, 38.1, 84.1 y 208 h .ng/ml para las pacientes tratadas con 50, 50/100, 100 y 150 mg, respectivamente. La concentración máxima (C_{max}) fue de 10.7, 11.7, 22.8 y 49.7 ng/ml en el mismo orden. El Ib se absorbe con rapidez en el tracto gastrointestinal; el tiempo hasta la concentración máxima es de aproximadamente una hora, reproducible e independiente de la dosis evaluada. La eliminación en plasma ocurre en múltiples fases. Después de la exposición sistémica, la mayor parte del fármaco se une rápidamente al hueso o se excreta sin cambios por la orina. Se considera que entre el 40% y el 50% del Ib que se absorbe se distribuye en el tejido óseo. Los trabajos en fase I revelaron que después de la administración intravenosa de Ib, el 41% al 65% del fármaco se elimina sin modificaciones por la orina en el transcurso de las 24 horas. En virtud de su unión al hueso y de la excreción urinaria, la concentración plasmática se reduce de manera considerable: a las 3 horas de la administración intravenosa y 8 horas después de la ingesta, la C_{max} es del 10%. Tras la primera fase de depuración rápida hay una eliminación más lenta, atribuible a la redistribución del fármaco desde el hueso hacia la sangre. La vida media terminal aparente después de la administración de 150 mg por vía oral es de 37 a 157 horas; no obstante, los estudios con animales indican que el fármaco persiste en el hueso varios años, incluso después de una única inyección. Los estudios en fase I en conjunto sugieren que el Vd promedio del Ib, en dosis intravenosas de 0.5 a 6 mg, oscila entre 90 y 368 L. El Vd no parece depender de la dosis, de la enfermedad subyacente que motivó el tratamiento ni de la duración de la terapia. No se registraron diferencias entre varones y mujeres. No hay indicios de que en los seres humanos el Ib sufra metabolismo.

Trabajos clínicos

Un estudio piloto en fase III abarcó 2 946 pacientes con OP posmenopáusica asignadas aleatoriamente a Ib 2.5 mg por día; Ib intermitente (20 mg por día, 12 dosis, cada 3 meses) o placebo. El modelo de regresión de Cox ajustado reveló una reducción significativa del riesgo de nuevas fracturas vertebrales después de tres años de tratamiento en los dos grupos activos, con una reducción relativa del riesgo del 49% en las mujeres tratadas diariamente y del 48% en las que recibieron terapia intermitente. En una investigación de tres meses, doble ciego y controlada con placebo, se evaluó la posibilidad de terapia mensual con Ib, en mujeres con OP posmenopáusica. Las 144 pacientes de 55 a 80 años recibieron mensualmente Ib en dosis de 50 mg, 100 mg o 150 mg o placebo. Las enfermas debían tomar la medicación en ayunas con 240 ml de agua y permanecer de pie y sin ingerir alimentos ni líquidos por lo menos una hora. La principal variable farmacodinámica fue la modificación en la concentración sérica y urinaria del CTx (sCTx; uCTx, marcadores de resorción ósea) al día 91; además se evaluaron parámetros de eficacia y de seguridad. Hacia el día 91, en

todos los grupos activos se observó una reducción significativa en la concentración de sCTx y de uCTx respecto de los valores basales ($p < 0.001$) con excepción del grupo de 50 mg. La evaluación farmacodinámica entre el día 1 y el día 91 reveló una relación entre dosis y respuesta. No se observaron diferencias sustanciales en la incidencia global de efectos adversos. Se produjeron manifestaciones no deseadas relacionadas con la medicación en el 17%, 0%, 6%, 6% y 8% de las enfermas de los grupos 50, 50/100, 100, 150 y placebo, respectivamente. No se observaron efectos adversos graves. Alrededor del 44%, 33%, 47%, 44% y 56% de las mujeres en los mismos grupos presentaron síntomas similares a los de la gripe y se refirieron efectos gastrointestinales en el transcurso de los tres días que siguieron a la medicación en el 0%, 22%, 22%, 25% y 17% de los casos. Por lo tanto, el perfil de seguridad de los esquemas con Ib mensual fue muy similar al del placebo. El fármaco suprimió la resorción ósea.

Se efectuó un ensayo en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y en grupos paralelos para comparar la seguridad y la eficacia del Ib en dosis de 2.5 mg por día y de los esquemas de Ib mensual. La investigación abarcó mujeres de 55 a 80 años con OP posmenopáusica y no se excluyeron sistemáticamente pacientes con síntomas dispépticos controlados, con antecedente de úlcera péptica o enfermas que recibían medicación que puede ocasionar irritación del sistema digestivo. En cambio, no se incluyeron pacientes con enfermedad ulcerosa activa o recurrente, con patologías que interfieren en el metabolismo del hueso, mujeres que habían recibido tratamiento previo con bifosfonatos o con fluoruros en los 12 meses anteriores o pacientes con compromiso renal. Las participantes fueron asignadas a recibir Ib en dosis de 2.5 mg por día; Ib 50/50 mg por mes (dos dosis de 50 mg en días consecutivos); Ib, en dosis de 100 mg por mes o Ib, en dosis de 150 mg mensuales; todas recibieron además suplementos de calcio y de vitamina D. Después de un año de tratamiento se registraron incrementos semejantes en la DMO de columna lumbar en todos los grupos aunque la administración de 150 mg por mes se asoció con un aumento significativamente mayor de la DMO de columna lumbar en comparación con el esquema diario ($p = 0.002$). A los dos años de terapia, el incremento de la DMO de columna lumbar fue del 5%, 5.3%, 5.6% y 6.6% en las pacientes que recibieron Ib 2.5 mg por día, Ib 50/50 por mes, Ib, 100 mg por mes e Ib, 150 mg por mes, respectivamente. Según el análisis de "no inferioridad", todos los esquemas de administración mensual fueron igualmente eficaces que el régimen de terapia diaria. Asimismo, la administración de 150 mg por mes se acompañó por mayor incremento de la DMO de fémur proximal y los esquemas de 100 y de 150 mg mensuales indujeron elevaciones más importantes en la DMO de cadera total, cuello femoral y trocánter. El porcentaje de enfermas con un aumento del 6% o mayor en la DMO de columna lumbar fue más alto en los grupos de 100 y de 150 mg por día.

A los dos años, el nivel de CTx se redujo un 61.5%, 56.1%, 60.5% y 67.7% en las pacientes tratadas con Ib diario e Ib mensual en dosis de 50/50, 100 y 150 mg, respectivamente.

La frecuencia de efectos adversos fue del 32.4% en mujeres tratadas con Ib, 2.5 mg por día, 30.1% en las del grupo 50/50 mg por día, 36.1% en las que recibieron 100 mg por día y 36.9% en las tratadas con 150 mg diarios. Las manifestaciones no deseadas más frecuentes, independientemente de la causalidad, fueron hipertensión, dispepsia y artralgia, todas con una incidencia semejante entre los grupos. Se produjeron fracturas osteoporóticas en el 6.1%, 7.3%, 6.1% y 6.8% de las enfermas; la frecuencia de manifestaciones gastrointestinales fue similar (22.8%, 19.9%, 25.8% y 22.5% en igual orden) y se presentaron síntomas similares a los de la gripe en el 0.3%, 1%, 1.3% y 3.3% de las mujeres, respectivamente.

Eficacia comparativa

Un estudio actualmente en marcha tiene por finalidad comparar la eficacia de Ib en dosis de 150 mg una vez por mes y alendronato, 70 mg por semana durante un año en casi 1 900 mujeres con OP posmenopáusica. Los autores recuerdan que la aprobación de alendronato y de risedronato en esquemas semanales se basó en la demostración de la falta de inferioridad en relación con los correspondientes fármacos administrados diariamente y mediante la valoración de los cambios en la DMO lumbar como principal parámetro de evaluación. Así, en un estudio multicéntrico se confirmó la equivalencia terapéutica de 70 mg de alendronato una vez por semana y de 10 mg por día; se comprobó asimismo que 35 mg semanales de risedronato fueron igualmente útiles que 5 mg por día en lo referente al aumento de la DMO de columna lumbar.

Se estima que el Ib, en dosis de 2.5 mg por día, se asocia con una reducción relativa del 52% en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales al cabo de tres años de tratamiento ($p < 0.001$ en

comparación con placebo); por el contrario, el número de fracturas no vertebrales fue similar en las pacientes tratadas con Ib o con placebo. Sin embargo, señalan los expertos, la disminución relativa en el riesgo de fractura en asociación con los tres bifosfonatos no puede compararse directamente porque las poblaciones y la metodología difieren de un estudio a otro.

Eventos adversos

El perfil de seguridad del Ib por vía oral se estudió en más de 3 900 pacientes incluidas en estudios clínicos de hasta tres años de duración. La frecuencia de eventos adversos en las mujeres que recibieron 2.5 mg de Ib por día fue similar a la que se registró en el grupo placebo. Tampoco se observaron diferencias importantes en la incidencia de manifestaciones gastrointestinales entre las mujeres que recibieron Ib 2.5 mg diariamente, Ib en esquema intermitente o placebo. Los eventos adversos fueron leves o moderados y no se produjeron manifestaciones graves o muertes asociadas con la medicación. Ocurrieron manifestaciones digestivas en el 22.5% de las mujeres que recibieron 150 mg de Ib una vez por mes y en el 22.8% de las tratadas con 2.5 mg de Ib por día. La incidencia de estos efectos (entre un 23.6% y un 31.2%) fue más alta en las enfermas tratadas simultáneamente con antiinflamatorios no esteroides o aspirina. En las pacientes que recibieron 150 mg de Ib una vez por mes, los efectos adversos que aparecieron en más del 5% de los casos incluyeron dolor abdominal; hipertensión; artralgias; dispepsia; diarrea y náuseas. Al año se observaron manifestaciones similares a las de la gripe (en el transcurso de las 72 horas posteriores a la ingesta de la medicación y de no más de 7 días de duración) en el 8.3% de las enfermas asignadas a 150 mg de Ib por mes en comparación con el 2.8% de las tratadas con Ib, en dosis de 2.5 mg por día.

Contraindicaciones y precauciones

El Ib no debe administrarse en pacientes con hipocalcemia no corregida y en enfermas que no pueden permanecer una hora en posición de pie después de su ingesta. Tampoco está recomendado en enfermos con disfunción renal (depuración de creatinina por debajo de 30 ml/minuto).

En los últimos años se refirió un número considerable de osteonecrosis en asociación con el uso de bifosfonatos y en la actualidad se advierte sobre el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en asociación con el uso de estos fármacos. Si bien la mayoría de los casos se observaron en enfermos con cáncer tratados con fármacos por vía intravenosa, también ocurrió osteonecrosis en pacientes que recibieron bifosfonatos por vía oral (alendronato y risedronato). Otra manifestación adversa atribuible a la medicación es la inflamación ocular, no siempre reversible después del cese de la terapia.

Dosis y administración. Cumplimiento y adhesión a la terapia

El Ib, en dosis de 150 mg por día, se administra una vez por mes, sólo con agua; a diferencia del alendronato y del risedronato con los cuales se debe permanecer de pie 30 minutos, en el caso del Ib, este lapso es de 60 minutos.

Los resultados de los estudios en relación con el cumplimiento de la terapia varían considerablemente según la población evaluada, la medicación utilizada y el diseño del estudio. Aún así, no existen dudas de que cuanto menor es el índice de adhesión, más baja es la respuesta terapéutica. En un estudio de cumplimiento que abarcó más de 10 000 enfermas tratadas con alendronato, risedronato o raloxifeno, el porcentaje de pacientes que persistía con la terapia al año osciló entre un 16% y un 21%. En otro estudio se hallaron valores por debajo del 25% en relación con todas las terapias para OP. Los efectos adversos, los esquemas complejos de dosificación y la falta de comprensión son algunos de los factores que motivan la falta de adhesión al tratamiento y se comprobó que al prolongar el intervalo entre las dosis se incrementa la posibilidad de que los enfermos cumplan correctamente las indicaciones. Aún así, los índices no son los esperados. La administración de Ib una vez por mes tal vez permita mejorar este parámetro.

Consideraciones farmacoeconómicas

Se realizaron estudios de comparación de la relación entre costo y eficacia para Ib oral; ácido zoledrónico y pamidronato en pacientes con cáncer de mama metastásico. No obstante, estos resultados no son aplicables al tratamiento con Ib una vez por mes porque los estados de

enfermedad y los tratamientos difieren.

La persistencia en la terapia parece ser un factor importante para reducir los costos asociados con la aparición de fracturas, pero todavía no se tienen datos definitivos en relación con el Ib.

Discusión

Los bifosfonatos disponibles en la actualidad (alendronato, risedronato e ibandronato) son eficaces en la reducción del riesgo de fracturas. En virtud de que para detectar diferencias entre los tratamientos, los estudios comparativos deberían incluir un gran número de pacientes, la incidencia de fractura no es una variable práctica de análisis. Por este motivo, se utilizan mediciones sustitutas, como la DMO y la concentración de marcadores de recambio óseo. No obstante, todavía se desconoce si los datos relacionados con estos indicadores reflejan verdaderamente una disminución del riesgo de fracturas. De hecho, añaden los expertos, la disminución en la incidencia de fracturas que se logra con los agentes que inhiben la resorción ósea no es proporcional al aumento observado en la DMO; estos fármacos modifican otros componentes del hueso y reducen el riesgo de fracturas más allá del efecto sobre la DMO. Una revisión al respecto de ocho metaanálisis concluyó en la existencia de una correlación significativa entre el aumento de la DMO en la columna y la disminución del riesgo de fracturas vertebrales; pero no habría asociación entre este parámetro y el riesgo de fractura en localizaciones no vertebrales. Pese a ello, en un documento reciente, el *US Surgeon General* establece que la DMO es el mejor parámetro predictivo disponible en la actualidad.

Los trabajos controlados con placebo que evaluaron la reducción del riesgo de fracturas en asociación con el tratamiento con bifosfonatos en la OP posmenopáusica hallaron una disminución relativa del riesgo de eventos vertebrales y no vertebrales con alendronato y con risedronato. Con el ibandronato, en cambio, se detectó una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales aunque no en la de otras localizaciones, en la población global. Sin embargo, añade el autor, en virtud de que la incidencia de fracturas de cadera es aproximadamente un tercio de la de las vértebras se requiere un número considerablemente mayor de pacientes para detectar diferencias favorables a este nivel.

Cuando se utilizan dosis más altas de estos fármacos surge preocupación por la posibilidad de aparición de manifestaciones no deseadas, sobre todo, de efectos adversos gastrointestinales. Sin embargo, no se han encontrado diferencias sustanciales en la frecuencia de eventos adversos digestivos con ibandronato cuando se utilizan dosis de 2.5 mg por día (22.8%) o 150 mg por mes (22.5%). Asimismo, en pacientes con enfermedad ósea metastásica se emplearon dosis más elevadas aún de ibandronato por vía oral e intravenosa y en ambos casos, el fármaco se toleró bien, con un perfil de seguridad semejante al del placebo.

Conclusiones

El ibandronato es un fuerte bifosfonato con nitrógeno, eficaz para la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales, que incrementa la DMO de columna lumbar. Su perfil de seguridad cuando se lo administra una vez por mes parece similar al de los esquemas de aplicación diaria; sin embargo, este último abordaje sería mejor aceptado por las enfermas.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes esquemas de terapia con ibandronato es más eficaz en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica?

- A. Ibandronato, en dosis de 2.5 mg por día.*
- B. Ibandronato, en dosis de 100 mg una vez por mes.*
- C. Ibandronato, en dosis de 150 mg una vez al mes.*
- D. Todos los esquemas parecen igualmente eficaces y seguros.*

[Respuesta Correcta](#)

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