

Recomendaciones sobre la duración del tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos



Comité científico para el documento:

Jesús González Macías

Javier del Pino Montes

Esteban Jódar Gimeno

Adolfo Díez Pérez

La duración óptima del tratamiento de la osteoporosis no está definida, a excepción de lo que se refiere al uso de la teriparatida y la PTH 1-84, cuya administración está limitada a dos años. Para los restantes fármacos se sabe que debe ser mayor, pero no conocemos bien en qué criterios podemos basarnos para decidirla. Sin duda, éstos han de incluir la persistencia de la indicación terapéutica, pero deben tener también en cuenta otros aspectos, como por el ejemplo la aparición de efectos adversos con el tiempo de consumo del fármaco. En este sentido, es importante considerar la comunicación en los últimos años del desarrollo de fracturas atípicas de fémur en pacientes con tratamiento con bisfosfonatos (BSF), complicación cuya incidencia podría guardar relación con la duración del uso de los mismos¹.

En relación con ello, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos, tras valorar la información disponible al respecto, concluyó en el año 2011 que las referidas fracturas atípicas de fémur constituyen un efecto de clase de los BSF que efectivamente debe ser tenido en cuenta en el manejo terapéutico de los pacientes con osteoporosis². Para evitar interpretaciones inadecuadas, añade explícitamente que el balance riesgo/beneficio del uso de BSF es en general favorable. En línea con este planteamiento, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó en 15 de abril de 2011 una nota informativa en la que recomienda que los pacientes tratados con BSF sean evaluados periódicamente –particularmente después de los 5 primeros años–, para decidir si precisan o no continuar con ellos³.

Por razones difíciles de precisar, se ha ido extendiendo la idea de que el uso de BSF más allá de tres o cinco años (zoledronato y bisfosfonatos orales respectivamente) supone un riesgo de complicaciones superior al beneficio que proporciona. Como consecuencia de ello, numerosos médicos han comenzado a retirar el tratamiento con BSF a sus pacientes sin evaluar si dicha retirada es adecuada o no. Este hecho se traduce en la práctica en dejar sin protección terapéutica a un elevado número de enfermos con alto riesgo de fractura. La evidencia disponible sobre seguridad y eficacia de los BSF no justifica esta actitud terapéutica, cuyas consecuencias pueden ser graves a medio plazo, por el aumento de fracturas osteoporóticas a que va a dar lugar.

No existe ningún estudio que valore simultáneamente la disminución del riesgo de fractura osteoporótica y el aumento del riesgo de fractura atípica de fémur en tratamientos prolongados con BSF, por lo que no disponemos de información directa respecto a la relación entre ambos cuando la administración del fármaco es de duración superior a la de los ensayos clínicos de referencia con sus extensiones. Pero sí disponemos de varios trabajos que han

valorado los dos aspectos por separado, permitiendo su comparación. Así, las consecuencias de la retirada del tratamiento con BSF sobre el desarrollo de fractura osteoporótica ha sido analizada, en primer lugar, en una extensión del estudio HORIZON⁴. En él, la población que había recibido zoledronato durante los tres años del ensayo clínico de referencia, fue dividida en dos grupos, uno de los cuales continuó recibiendo zoledronato tres años más, mientras que el otro pasó a recibir placebo. La incidencia de fractura vertebral en este segundo grupo fue el doble que en el primero, y el examen individual de los datos permitió concluir que había dos factores que permitían predecir cuáles de las mujeres que habían dejado de recibir el BSF corrían más riesgo de fracturarse: las que tenían una densidad mineral ósea en cuello de fémur inferior a -2,5 T, y las que presentaban una fractura vertebral. Un segundo trabajo de diseño similar es el FLEX, en que mujeres que habían recibido alendronato durante cinco años fueron distribuidas en dos grupos, uno de los cuales continuó con tratamiento, mientras que el segundo pasó a recibir placebo durante otros cinco años⁵. Aún cuando el estudio tiene menos consistencia que el anterior, sus conclusiones son similares, y refuerzan las mismas.

El aspecto contrario –las consecuencias del mantenimiento del tratamiento con BSF sobre el desarrollo de fractura atípica de fémur– se ha abordado en estudios cuyo diseño es más débil desde el punto de vista metodológico, ya que se trata de estudios observacionales del tipo de casos y controles o del tipo de estudios de cohortes retrospectivos basados en registros de dispensación de medicamentos (alguno de los cuales tiene, en cambio, el especial interés de alcanzar los diez años de duración). Una debilidad adicional la supone el hecho de que estos estudios han sido muy heterogéneos en el tipo de grupo control elegido. Todo ello explica que los resultados alcanzados sean enormemente dispares. De todas formas, a pesar de esta variabilidad, parece que pueden concluirse tres hechos: primero, que la exposición a los BSF aumenta la incidencia de fractura atípica de fémur; segundo, que esta incidencia se incrementa con el tiempo de exposición al fármaco; tercero, que en cualquier caso, en enfermos con osteoporosis, la incidencia de fractura atípica de fémur es muy baja comparada con la de las fracturas osteoporóticas⁶.

La consideración de los trabajos anteriores permite deducir que el factor decisivo para decidir si un tratamiento con BSF debe mantenerse o no, lo constituye el riesgo de fractura osteoporótica que tiene el paciente en el momento en que se plantea la suspensión terapéutica. Si el riesgo es alto, el paciente no debe quedar sin tratamiento. Por el contrario, si el riesgo es bajo, el BSF debe retirarse. Se considera riesgo alto el que presenta un paciente que tiene una DMO en cuello de fémur inferior a -2,5 T, o que cuenta con el antecedente de una fractura osteoporótica previa (vertebral o de cadera).

Esta actitud terapéutica ha quedado particularmente clara a partir de la llamativa coincidencia en la misma de dos artículos publicados recientemente en el New En-

gland Journal of Medicine^{7,8} por dos grupos de autores con posturas sobre el tema consideradas opuestas, y a los que por esta razón el editor había solicitado tales artículos a fin de contrastarlas. Y ha cristalizado en las recomendaciones precisas y concretas que, en forma de tabla, recoge un artículo recientemente publicado en la revista American Journal of Medicine⁹. En ella se clasifica a los pacientes en tres categorías: a) alto riesgo (índice T en cadera < -2,5; fractura previa de cadera o vertebral; tratamiento con dosis altas de corticoides); b) riesgo moderado (índice T en cadera > -2,5; ausencia de fractura previa de cadera o vertebral); c) riesgo bajo (falta de criterios terapéuticos ya al comenzar el tratamiento; es decir: tratamiento impropio desde el principio). En los primeros no se consideran justificado retirar el tratamiento, sino reevaluar periódicamente la indicación terapéutica. En los segundos se aconseja considerar la retirada temporal ("vacaciones terapéuticas") tras 3-5 años de tratamiento. En los terceros, lógicamente, debe suspenderse el tratamiento.

De acuerdo con todo lo anterior, la SEIOMM, en consonancia con las recomendaciones de la AEMPS mencionadas al principio, aconseja que los pacientes tratados con BSF durante 3 (zoledronato) ó 5 años (alendronato, risedronato), sean evaluados al cabo de este tiempo para determinar la necesidad de continuar o no con el tratamiento. Tras dicha evaluación, aconseja mantener el tratamiento en aquellos pacientes que aún presenten un riesgo elevado de fractura. En cambio, en aquellos pacientes con DMO superior a -2,5 T en cuello femoral y sin antecedentes de facturas, aconseja la valoración individualizada de la suspensión temporal del tratamiento ("vacaciones terapéuticas"). La duración de este periodo de vacaciones no se conoce bien, pero probablemente se encuentre entre uno y tres años, dependiendo de la situación del paciente y del tipo de BSF recibido. Tras este periodo de descanso, los pacientes deben ser evaluados nuevamente, considerando la conveniencia de reintroducir el tratamiento.

Si por alguna razón, se desea retirar el tratamiento con BSF a un paciente que presenta todavía criterios de riesgo elevado de fractura osteoporótica, la actitud terapéutica no puede ser simplemente la de suspenderlo, sino la de sustituirlo por otro agente terapéutico que actúe de forma diferente. Este puede ser tal vez el caso de los enfermos que llevan en tratamiento con BSF más de diez años, ya que para estos periodos terapéuticos desconocemos la incidencia de las fracturas atípicas.

Nota: Recientemente se ha comunicado¹⁰ también algún caso de fractura atípica con denosumab aunque la experiencia con este fármaco aún es pequeña en este sentido.

Comité de expertos de Seiomm:

Josep Blanch Rubio	Manuel Muñoz Torres
Jorge Cannata Andía	Xavier Nogués Solán
Antonio Cano Sánchez	José Manuel Olmos Martínez
Cristina Carbonell Abella	Pilar Orozco López
Luis Corral Gudino	Ramón Pérez Cano
Manuel Díaz Curiel	José Luis Pérez Castrillón
Bernardino Díaz López	Pilar Peris Bernal
Alberto García Vadillo	J. Manuel Quesada Gómez
Carlos Gómez Alonso	José Antonio Riancho Moral
Nuria Guañabens Gay	Luis del Río Barquero
Federico Hawkins Carranza	Manuel Sosa Henríquez
Jorge Malouf	Antonio Torrijos Eslava
Ana Monegal Brancós	Carmen Valero Díaz de
M ^a Jesús Moro Álvarez	Lamadrid



Paseo de la Castellana, 135 (7^a plta) - 28046 Madrid
 Telf: +34-917906834 - Fax: +34-917906869
 e-mail: seiomm@seiomm.org
<http://www.seiomm.org>

© Copyright SEIOMM

Reservados todos los derechos. El contenido de este documento no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación del mismo.

Bibliografía

- 1.- Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010;25:2267-9.
- 2.- European Medicines Agency. European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. Fecha 15 abril 2011; actualizado 28 de octubre 2011. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/04/human_pharm_detail_000027.jsp&mid=WC0b01ac058001d126.
- 3.- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (EMPS). Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur. Fecha de publicación 15 de abril de 2011. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/usoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_04-2011.htm.
- 4.- Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON- Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27:243-54.
- 5.- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296(24): 2927-38.
- 6.- Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 2013 Feb 13. doi:10.1002/jbmr.1893. [Epub ahead of print].
- 7.- Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis--where do we go from here? *N Engl J Med*. 2012 May 31;366:2048-51.
- 8.- Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? *N Engl J Med*. 2012; 366:2051-3.
- 9.- McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: Benefits, Risks, and Drug Holiday. *American J Med* 2013;126:13-20.
- 10.- Riesgo de fractura atípica de fémur con Prolia® (denosumab). https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/DHPC_Prolia_Amgen-20-02-2013.pdf.