

sujetos desarrollaron cáncer premenopáusicamente, 26.2% de todas las mujeres fueron a ooforectomía y un número sustancial de mujeres no tenían estado menopáusico conocido, por lo tanto, una gran cantidad de mujeres no pudieron ser incluidas en el análisis de menopausia natural. Este estudio usa un amplio barrido para cubrir el supuesto de la exposición de estrógenos y/o la actividad ovárica y su impacto en el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones genéticas conocidas como que incrementan el riesgo de cáncer de mama. Puesto que el comportamiento del cáncer de mama en las portadoras de BRCA1 es tan diferente del de la

población general, nosotros necesitamos de investigación básica más que estudios epidemiológicos que nos den respuestas sobre los factores biológicos asociados a las mutaciones genéticas que afectan el riesgo de cáncer de mama.

Esther Eisenberg, MD, MPH
Professor of Obstetrics and Gynecology
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, TN

MENOPAUSIA AL DÍA

La infusión de bisfosfonato de ácido zoledrónico una vez al año reduce el riesgo de fractura
For the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809-1822.

BLACK DM, DELMAS PD, EASTELL R, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

La infusión anual de 5 mg de ácido zoledrónico reduce significativamente el riesgo de fractura en mujeres menopáusicas con osteoporosis en sitios claves de fracturas, reporta el estudio Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial. El estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo midió el efecto de la infusión anual de ácido zoledrónico en fracturas en un período de tres años. Un total de 3.889 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (edad promedio 73 años, rango 65- 89 años) se asignaron aleatoriamente a recibir una infusión simple de 5 mg en 15 minutos de la droga basalmente, a los 12 y 24 meses. Un total de 3.876 mujeres recibieron placebo.

Aproximadamente la mitad de las mujeres fueron de Europa y la otra mitad de Suramérica y Asia. Todas las mujeres recibieron oralmente calcio (1.000- 1.500 mg) y vitamina D (400-1.200 IU), y todas fueron monitoreadas por 36 meses. Además, las mujeres se estratificaron en dos grupos —aquellas que no usan otra medicación para osteoporosis (estrato 1), y pacientes que usan una medicación permitida (estrato 2). Las medicaciones permitidas concomitantemente fueron terapia hormonal, raloxifeno, calcitonina, tibolona, tamoxifen, dehidroepiandrosterona, ipriflavona y medroxiprogesterona.

El uso previo de bisfosfonatos se permitió si hubo un adecuado período de lavado (p. ej. Uso previo de 48 semanas requirió un periodo de lavado de dos años). Los objetivos primarios fueron nuevas fracturas vertebrales en estrato 1 y fracturas de cadera en ambos estratos. Los objetivos secundarios incluyeron cualquier fractura no vertebral; cualquier fractura clínica; fractura clínica vertebral; cambios en la densidad mineral ósea de la cadera, cuello femoral y espina lumbar;

y cambios en los marcadores de resorción y formación ósea. Un total de 6.260 mujeres recibieron las tres infusiones.

El riesgo de fractura vertebral se redujo en el grupo de tratamiento en el 70% en los tres años, comparado con el grupo placebo. El riesgo de fractura de cadera se redujo en 41% (1.4% o 52 mujeres en el grupo de ácido zoledrónico y 2.5% de 88 mujeres en el grupo placebo). Las fracturas clínicas no vertebrales y las fracturas clínicas vertebrales se redujeron en el 25%, 33%, y 77% respectivamente ($p < 0.001$ para todas las comparaciones). En el grupo de ácido zoledrónico, la densidad ósea se mejora significativamente en la cadera, la columna lumbar y cuello femoral comparado con el grupo placebo ($p < 0.001$ para todas las comparaciones de tres marcadores separados de metabolismo óseo) (telopéptido C colágeno tipo I, fosfatasa alcalina específica del hueso, propéptido N Terminal de colágeno tipo I) se redujeron significativamente en el grupo de tratamiento también, comparado con las que tomaban placebo ($p < 0.001$ para todas las comparaciones).

Comentario. El estudio de Black y sus colegas documenta la efectividad del ácido zoledrónico endovenoso, un bifosfonato potente, en reducir los índices de metabolismo óseo, y el riesgo fracturas importantes clínicamente en mujeres con osteoporosis menopáusica. Si se aprueba para uso clínico, este régimen será atractivo como alternativa para pacientes con (o que se crea tener) intolerancia gastrointestinal alta a los bifosfonatos orales y para pacientes con regímenes médicos complejos en quienes la logística de bisfosfonatos orales es difícil (p. ej. pacientes en ancianos). La adherencia a la terapia se mejorará al menos durante el primer año.

La relevancia clínica de la observación de eventos adversos serios relacionados con fibrilación atrial con la terapia de ácido zoledrónico no es clara. No hubo diferencia en la

frecuencia de fibrilación atrial entre el grupo de tratamiento y de placebo. Los eventos adversos serios no se acumularon en los días o semanas inmediatas después de la medicación, y efectos similares no han sido observados en otros estudios con ácido zoledrónico o los grandes programas clínicos con bisfosfonatos orales.

Antes de prescribir un potente bisfosfonato endovenoso, los clínicos deben documentarse que las concentraciones de calcio y especialmente vitamina D sean adecuadas. De otra forma, existe el riesgo de desarrollar hipocalcemia sintomática. Adicionalmente, síntomas como de gripa ocurrieron en el 30% de los pacientes en los primeros días después de la infusión. Mientras ellos fueron generalmente leves, y la inten-

sidad se disminuyó con antipiréticos, los pacientes necesitaban información acerca de esos síntomas antes de la primera infusión. Para evitar la nefrotoxicidad la infusión no debe ser en menos de 15 minutos. La dosis anual fue evaluada. Puesto que no sabemos cuánto dura el efecto de una dosis simple en un paciente individualmente, es posible que intervalos mayores en las dosis sean posibles y, aun más, apropiados para algunos pacientes.

, Michael McClung, MD, FACP
Founding Director
Oregon Osteoporosis Center
Portland, OR

MENOPAUSIA AL DIA

La hormona paratiroidea reduce las fracturas vertebrales en mujeres osteoporóticas

For the Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146: 326-339.

GREENSPAN SL, BONE HG, ETTINGER MP, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

La hormona paratiroidea (PTH 1-84) reduce el riesgo de nuevas o peores fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, de acuerdo a los datos del estudio Treatment of Osteoporosis with Parathyroid hormone (TOP). El TOP fue un estudio randomizado doble ciego controlado con placebo de 18 meses de 2.532 mujeres con DMO baja en la columna y la cadera. Fue hecho en 168 centros en nueve países. El objetivo primario medido fue nuevas o peores fracturas vertebrales, y los secundarios fueron cambios en la DMO y la seguridad. El estudio investigó la seguridad de la PTH recombinante y sus efectos sobre la incidencia de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Las participantes del estudio fueron mujeres posmenopáusicas entre 45 y 54 años con DMO 3.0 desviaciones estándar (T scores = -3.0) o más bajo de pico de masa ósea de la mujer adulta joven en la columna lumbar, cuello femoral, o cadera total y con fracturas no vertebrales antes del ingreso al estudio, o un T score de DMO de -2.5 y una a cuatro fracturas vertebrales antes del ingreso.

Las mujeres posmenopáusicas de 55 años o más fueron incluidas si su T score de DMO fue -2.5 y no tenían fracturas vertebrales, o si su T score fue de -2.0 y tenían de una a cuatro fracturas vertebrales antes del reclutamiento. Fueron incluidas las mujeres con hipercalcemia leve o hipercalcemia; aquellas que habían usado recientemente bisfosfonatos, es-

trógenos, o PTH o un análogo, fueron excluidas. También se excluyeron mujeres con historia de enfermedad metabólica ósea, nefrolitiasis, enfermedad renal o hepática, o aquellas que tomaban medicamentos que se sabía afectaban el metabolismo mineral óseo.

Las mujeres recibieron 100 ug de PTH humana recombinante diariamente o placebo y también calcio (700 mg/día) y vitamina D3 (400 IU/día).

La PTH redujo el riesgo de nuevas o peores fracturas vertebrales, pero la magnitud de la reducción es afectada tomando en cuenta que 67.2% de las mujeres que recibieron PTH completaron el estudio. Asumiendo que las mujeres que no completaron el estudio no tenían fracturas, la reducción en el RR para fracturas vertebrales fue de 0.42 (IC 95% 0.24-0.72, p=0.001). Asumiendo que aquellas que no completaron el estudio tenían la misma incidencia de fracturas que las observadas en las que sí lo completaron, la reducción del RR fue de 0.60 (IC 95%, 0.36-1.00; p=0.05). Las mujeres que recibían PTH tenían un aumento en DMO promedio de la columna de 6.9% (IC 95%, 6.4-7.4%) y en la cadera de 2.1% (IC 95%, 1.7-2.5%). Los eventos adversos incluyeron una incidencia aumentada de hipercalcemia, hipercalcemia y náusea.

Los datos dan evidencia de prevención de la primera fractura vertebral en mujeres con baja DMO, que algunos estudios previos no habían examinado. Los hallazgos sugieren que la PTH puede ser considerada como una opción terapéutica para la prevención de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis. Una limitación del estudio es que los niveles