

Uso de alendronato y riesgo de fibrilación atrial

Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. Arch Intern Med 2008; 168: 826-831.
HECKBERT SR, LI G, CUMMINGS SR, SMITH NL, PSATY BM.

Nivel de Evidencia: II-2

Los datos del Group Health Atrial Fibrillation Study, un estudio en curso poblacional de casos y controles en mujeres de un gran sistema de cuidado de salud ambulatorio en el estado de Washington, se examinaron para ver si el uso de alendronato estaba asociado con riesgo de fibrilación atrial incidental (FA) en mujeres en un grupo de práctica clínica. El estudio identificó 719 mujeres que tenían FA entre octubre 1 de 2001 y diciembre 31 de 2004 (casos; promedio de edad 75 años) y las comparó con 966 mujeres seleccionadas aleatoriamente sin FA (controles; promedio de edad 71 años). Las participantes estaban entre 30 y 84 años, y tenían al menos cuatro visitas al control de salud antes de su fecha de ingreso. Para los casos, esta fue la fecha en que la FA llamó la atención clínica; para los controles fue asignada una fecha al azar. Las mujeres diagnosticadas con FA no tenían evidencia previa de FA, y fueron clasificadas como con FA transitoria, persistente/intermitente, o FA sostenida. Los casos y los controles nunca antes habían usado otro bifosfonato.

Más casos que controles habían usado alendronato (6.5%, n 47 frente a 4.1%, n 40; $p = 0.03$). Después de ajustar las variables comparadas, un diagnóstico de osteoporosis y cualquier enfermedad cardiovascular, los autores concluyeron que “el riesgo de FA incidente fue mayor en mujeres que habían usado alendronato que en las que nunca habían usado bisfosfonatos “(RR, 1.86; IC 95% 1.09-3.15)”. No hubo evidencia de diferencia en el riesgo de acuerdo al total de gramos de alendronato tomado o por el intervalo desde la primera prescripción de la droga. El uso de alendronato fue más fuertemente asociado con FA cuando esta fue sostenida que cuando fue transitoria o intermitente (FA sostenida: RR, 5.75; IC 95%, 2.50-13.25; FA transitoria: RR, 1.93; IC, 95%, 0.95-3.92; y FA intermitente: RR, 1.25; IC 95%, 0.64-2.44).

Comentario. La preocupación por una posible relación entre los bisfosfonatos y la arritmia cardíaca empezó cuando Black y col. observaron un inesperado e inexplicado aumento de incidencia dentro de los eventos adversos serios de FA¹, en uno de los estudios randomizados controlados con placebo más grandes con ácido zoledrónico intravenoso en pacientes con osteoporosis. En este estudio grande, la incidencia total de FA no influye significativamente entre los tratados y el placebo, y no hubo relación entre la ocurrencia de eventos adversos y la dosis dada de ácido zoledrónico, administrado una vez al año por tres años. Es importante anotar que un evento adverso es un término definido por la FDA que no necesariamente refleja la seriedad clínica de una condición. La mayoría de los eventos adversos son registrados cuando la experiencia adversa resulta en la hospitalización (tal como una respuesta ventricular rápida o falla cardíaca congestiva) o cuando ocurren en una paciente hospitalizada por cualquier otra causa (p. ej. exacerbación de una enfermedad obstructiva crónica).

En otro estudio RCT grande con ácido zoledrónico, Lyles y col.², en pacientes mayores que recientemente han experimentado fractura de cadera, no hubo diferencias en la incidencia de FA o eventos adversos secundarios debidos a fibrilación entre los dos grupos. En ambos estudios, el tratamiento esencialmente reduce el riesgo de fractura; en Lyles, el tratamiento fue asociado con un 28% de disminución en mortalidad. Ningún otro estudio con ácido zoledrónico ha observado una asociación con arritmias cardíacas, enfermedad cardíaca o SCV.

En una carta acompañando el estudio de Black y col., y otros coautores reportaron una “tendencia” no estadísticamente significativa hacia un aumento de FA que, como evento adverso, se observó en los grupos de alendronatos comparados con placebo en Fracture

Intervention Trial con alendronato³. De nuevo, no se observó aumento en la incidencia de FA con el tratamiento, y ningún otro estudio con alendronato ha sido asociado con signos relacionados con la seguridad cardíaca.

Adicionalmente una revisión de un estudio clínico completo de risedronato no notó efectos de la terapia en la frecuencia en eventos adversos cardíacos relacionados, arritmias, FA o ACV⁴.

Los RCTs están primariamente diseñados para evaluar la eficacia del tratamiento y no son suficientes para excluir problemas de seguridad que ocurren en un pequeño número de sujetos tratados.

Debido a que grandes estudios observacionales pueden dar datos útiles en problemas de seguridad, estudios tales como los publicados por Heckbert y col. son bienvenidos. El estudio de Heckbert observó que la frecuencia de tomar o el haber usado alendronatos previos fue modestamente más alta (6.5% frente a 4.1%) en pacientes con FA comparados con un grupo control sin arritmias. Menos de 1/16 de los pacientes con FA habían tomado alendronato, y las diferencias existieron solamente en pacientes que previamente tomaron alendronato y no aquellos que estaban tomando la droga. Es diferente que digan que la incidencia de FA es más alta en pacientes que toman alendronato que en aquellos que no.

Adicionalmente, el estudio de Heckbert incluyó menos pacientes que los estudios RCT de ácido Zoledrónico (Black, 7 765; Lyles, 2127) e incluyó solamente 87 pacientes que habían recibido alendronato. Además de las inherentes limitaciones debido a no ser randomizado y la naturaleza retrospectiva del estudio de casos y controles del diseño, hubo importantes diferencias entre los dos grupos de sujetos en este estudio; por ejemplo la edad promedio del grupo de FA fue cuatro años mayor que la del grupo control.

Este estudio, entonces, tiene de lejos un análisis más débil que un RCT del mismo tamaño; las conclusiones acerca de una relación causal entre el uso de bisfosfonato y la FA no se pueden sacar. Interesantemente, a pesar de la sobreposición de los autores mayores, este artículo de Heckbert

no citó un estudio mucho más grande de Dinamarca que compara 13.586 pacientes con FA con 68.054 controles (2.389 usuarias de bisfosfonatos), en el cual no se encontró evidencia de relación entre el uso de bisfosfonatos y las arritmias atriales⁵. Ese estudio tuvo medidas y respuestas más válidas a la mano. En mi opinión, el reporte de Heckbert no es una ayuda adicional fuerte a nuestra evidencia acerca de la seguridad cardíaca de la terapia de bisfosfonatos.

La nueva cobertura del estudio de Heckbert, enfocado solamente en el aumento del riesgo cardíaco con tratamiento con alendronato, no con "bisfosfonatos", con una muy efectiva reducción del riesgo de fractura en adultos mayores con osteoporosis^{6,8}, hizo que muchos pacientes suspendieran su terapia de osteoporosis debido a las muchas dudas en los médicos sobre la seguridad del alendronato. Desde esta perspectiva, las conclusiones de Heckbert pueden representar un riesgo para nuestros pacientes. Por esto es bueno que todos recordemos incluyendo los epidemiólogos, que no proveen análisis sofisticados, estar alertas en cuanto a las importantes limitaciones de los estudios observacionales en la determinación de las causas entre un marcador clínico y un resultado clínico y poner todos los datos nuevos en una apropiada perspectiva.

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

Referencias

1. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-1822.
2. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799-1809.
3. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356: 1895-1896.

4. Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 712-713.
5. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336: 813-816.
6. Black C. Fosamax is linked to heart ailment. *Seattle Post-Intelligencer* April 28, 2008. http://seattlepi.nwsource.com/health/360903_bonedrug2.html. Accessed June 2, 2008.
7. Boyd A. Osteoporosis drug fosamax doubles atrial fibrillation risk. April 29, 2008. http://www.efluxmedia.com/news_Osteoporosis_Drug_Fosamax_Doubles_Atrial_Fibrillation_Risk_16946.html. Accessed June 2, 2008.
8. Stiles S. Osteoporosis drug promotes atrial fibrillation in population-based study. *Heartwire* April 30, 2008. www.medscape.com/viewarticle/573743. Accessed June 2, 2008.

MENOPAUSIA AL DÍA

El ácido fólico y las vitaminas B no disminuyen los eventos cardiovasculares en las mujeres

Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. JAMA 2008; 299: 2027-2036.

ALBERT CM, COOK NR, GAZIANO JM, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Los suplementos de ácido fólico y vitaminas B no disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares importantes en mujeres en alto riesgo de esos eventos, aunque ellos bajen los niveles de homocisteína, fueron los hallazgos del estudio Women's antioxidant and Folic Acid Cardiovascular. El estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo (RCT), fue realizado en Boston y evaluó si la combinación de suplementos de ácido fólico (2.5 mg/d), vitamina B6 (50 mg/d) y vitamina B12 (1mg/d) reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres en riesgo alto en un período de 7.3 años de seguimiento. El estudio comenzó en 1988 cuando los componentes de vitamina B se agregaron al estudio Women's Antioxidant Cardiovascular y 5.442 mujeres se randomizaron a recibir ácido fólico y vitaminas B (n 2.721) o apareadas con placebo (n 2.721).

Las mujeres tenían 40 años o más de edad (promedio 62 años) y tenían historia de enfermedad cardiovascular (ECV; 64.2% de las participantes) o al menos tres factores de riesgo cardiovascular. ECV se definió como infarto del miocardio, IM, apoplejía, ACV, revascularización coronaria o periférica, angina de pecho o

ataque isquémico transitorio. Los factores de riesgo fueron hipertensión, colesterol alto, diabetes, historia familiar de IM prematuro, obesidad y fumar cigarrillo. El resultado primario medido fue una combinación de objetivos de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Los objetivos secundarios fueron los componentes individuales de eventos totales de IM, ACV y enfermedad cardíaca coronaria, ECC (IM, revascularización coronaria y muerte por ECC).

Durante los 7.3 años hubo una incidencia similar de eventos CV entre los grupos, con 406 mujeres en el grupo de tratamiento y 390 en el grupo placebo que experimentaron al menos un evento (226.9/10.000 personas al año frente a 219.2/10.000 personas al año; RR, 1.03, IC 95%, 0.90-1.19; p=0.65). Hubo riesgo similar entre los grupos para los objetivos secundarios de IM, ACV y mortalidad por ECV.

Comentario: Los efectos nulos del complejo de vitaminas B y ácido fólico de reducir los eventos CV a pesar de bajar significativamente los niveles de homocisteína en este trabajo RCT bien hecho de 7.3 años que reclutó mujeres en alto riesgo, pueden ser uno de varios. Los hallazgos son idénticos a los vistos en el estudio Heart Prevention Evaluation, el estudio No-