

Osteoporosis -bisfosfonatos y efectos adversos

STUART L. SILVERMAN, MD, FACP, FACR

Una mujer blanca de 64 años fue presentada a mi oficina para su examen *well-woman*. Trajo su archivo médico de su proveedor de atención primaria, y revisé su reciente resultado de su examen de rayos x de absorción dual (DXA).

El T-score de su cadera izquierda era -2,7; su columna lumbar era -3,0. Ella ha tenido un DEXA scan cada 2 años desde su menopausia, a los 52 años de edad. Nunca ha tomado terapia hormonal. Los T-scores han disminuido progresivamente en los últimos 10 años. No tiene antecedentes médicos significativos y no recibe medicamentos recetados. Toma un multivitamínico que incluye calcio y vitamina D y se ejercita de tres a cuatro veces a la semana. Nunca ha fumado y bebe de tres a cuatro unidades a la semana. Tiene un índice de masa corporal de 28,50 kg/m². Le dije que tiene osteoporosis y debería estar tomando medicación recetada. Ella la rechazó porque su proveedor de salud anterior le dijo que daba muchos efectos secundarios. Además, debido a que la absorción gastrointestinal (GI) de bisfosfonatos puede presentar problemas.

¿Las opciones genéricas son equivalentes a las terapias de marca? ¿Existen medicamentos que pueden ser efectivos y tener menos efectos adversos (EAs) que los bisfosfonatos?

El objetivo principal de la terapia es prevenir la primera fractura. Esperar a ver si un paciente sufre una fractura es una medida inadecuada para la efectividad de un medicamento genérico?

Caso sugerido por Mark Firestone, MD, FACOG, NCMP, Aventura, Florida

Comentario

El tratamiento farmacológico se recomienda para las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, definida ya sea por una densidad mineral o sea (DMO) T-score de -2,5 o menos en el

cuello femoral, cadera total, o columna lumbar o por la presencia de una fractura, trauma leve de cadera o fractura vertebral. Además, el tratamiento se recomienda en aquellas con una DMO baja (T-score entre -1 y -2,4, con una probabilidad de fractura de cadera de 10 años del 3% o 10 años probabilidad de fractura relacionada con osteoporosis- mayor del 20%, basado en el algoritmo adaptativo estadounidense de riesgo de fractura- [FRAX]). Esta paciente tenía T-scores de -2,5 o menos tanto en la columna vertebral como en la cadera. Debería comenzar con la terapia de osteoporosis. No ha tenido una primera fractura por fragilidad, y nuestro objetivo es prevenir una primera fractura.

La mayoría de las recomendaciones sugieren que el tratamiento inicial de la osteoporosis debe incluir un bisfosfonato (alendronato, risedronato, ibandronato o ácido zoledrónico) o un inhibidor de ligando RANK (denosumab). Mi comentario se centrará en el uso de bisfosfonatos. Esta mujer no es única en sus preocupaciones acerca de EAs con terapias de osteoporosis. Hay una percepción por muchas pacientes de que los medicamentos para la osteoporosis son peligrosos, porque un medicamento que uno debe dejar de tomar a los 5 años para unas «vacaciones» de la droga debe ser peligrosa.

Las pacientes a menudo no entienden que el beneficio de reducir el riesgo de fractura es mucho mayor que el riesgo de EAs. La consecuencia es que la prevalencia del uso del bisfosfonato ha disminuido en aproximadamente un 50% desde 2008. Desafortunadamente y posiblemente relacionado con esto, la disminución constante de la fractura de cadera en los últimos 25 años se detuvo en el 2012.

En un estudio de Kaiser mirando los registros médicos en los que no había ningún costo para las pacientes para llenar su prescripción de

bisfosfonato, aproximadamente un tercio de las pacientes con osteoporosis no llenaron sus recetas de bisfosfonato.¹ El problema es que los EAs principales, asociadas con bisfosfonatos como son fractura femoral atípica y osteonecrosis de la mandíbula, han recibido considerable atención de los medios de comunicación y han generado una preocupación significativa de las pacientes. Estos EAs son percibidos como hechos por el hombre y además catastróficos.

La fractura femoral atípica tiene una incidencia de entre 2 y 78 casos por cada 100.000 personas-año con 2 y 8 años de bisfosfonatos orales, respectivamente.² La osteonecrosis de la mandíbula tiene una incidencia estimada de 10 casos por 10.000 personas-año en pacientes con osteoporosis que toman bisfosfonatos orales, que pueden aumentar a 21 casos por cada 10.000 personas-año con más de 4 años de exposición oral al bisfosfonato.³ El riesgo de fracturas futuras en esta paciente es mucho mayor que la incidencia de estos EAs importantes. Los EAs comunes con bisfosfonatos incluyen los del tracto gastrointestinal superior tales como dispepsia o dolor abdominal.⁴ El nivel más alto de evidencia en ensayos controlados aleatorios sugiere poco o ningún aumento en los problemas gastrointestinales (GIs) superiores si los bisfosfonatos son administrados adecuadamente.⁵ Los eventos GIs superiores también pueden reducirse disminuyendo la frecuencia de la dosis, como dosis mensual o uso de ácido zoledrónico anual en pacientes con reflujo severo.

Será importante para esta mujer que está en mayor riesgo de fractura futura ser evaluada para el equilibrio y el riesgo de caída. Se debe animar a la mujer a continuar el ejercicio regular de peso y fortalecimiento no solo para mejorar la fuerza, sino también para reducir el riesgo de caída. Algunas pacientes pueden tener miedo de hacer ejercicio después de que se les diga que están en mayor riesgo de fractura y deben ser aconsejadas en consecuencia. La modificación del estilo de vida incluye el cese del tabaco y el exceso de consumo de alcohol. Como médico, la educaría sobre la osteoporosis y el riesgo de fracturas relacionadas, particularmente las fracturas de cadera y vertebral que se han asociado con la mortalidad excesiva. También es impor-

tante la asesoría nutricional para el consumo adecuado de calcio y vitamina D. Su plan de seguro solo puede pagar un bisfosfonato genérico. Los bisfosfonatos genéricos son muy equivalentes en eficacia a los bisfosfonatos de marca.^{6,7} Los bisfosfonatos genéricos y de marca producen ganancias similares en DMO y reducción en marcadores de rotación ósea pero, dependiendo de la formulación genérica, pueden tener mayores EAs GIs (posiblemente debido a las diferencias de forma de la píldora-falta de recubrimiento de cera). De hecho, algunas pacientes que están yendo bien con bisfosfonatos de marca pueden mostrar intolerancia cuando se cambia a los genéricos.

Dr. Stuart L. Silverman, MD, FACP, FACR
Clinical Professor of Medicine Cedars-Sinai
Medical Center and UCLA School of Medicine
Medical Director, OMC Clinical Research Center
Beverly Hills, California.

Referencias

1. Reynold K, Muntner P, Cheetham TC, et al. Primary non-adherence to bisphosphonate in an integrated healthcare setting. *Osteoporos Int.* 2013;24(9):2509-17.
2. Dell R, Greene D, Ott S, et al. A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009 [abstract]. *J Bone Miner Res.* 2010;25(suppl 1):Abstract 1201.
3. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, et al; Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2): 243-53.
4. Cryer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc.* 2002;77(10):1031-43.
5. Eisman JA, Rizzoli R, Roman-Ivorra J, et al. Upper gastrointestinal and overall tolerability of alendronate once weekly in patients with osteoporosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(5):699-705.

6. van den Bergh JP, Bouts ME, van der Veer E, et al. Comparing tolerability and efficacy of generic versus brand alendronate: a randomized clinical study in postmenopausal women with a recent fracture. *PLoS One*. 2013;8(10): e78153.
7. Unnanuntana A, Jarusriwanna A, Songcharoen P. Randomized clinical trial comparing efficacy and safety of brand versus generic alendronate (Bonamax®) for osteoporosis treatment. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180325.

Conflicto de intereses: Dr. Silverman informa ser ponente de Lilly; y ponente y consultor de Amgen, Radius.