

bg

Bifosfonats: una relació benefici-risc dubtosa

Des que es van conèixer els riscos del tractament hormonal substitutiu (THS), l'ús de bifosfonats per al tractament i la prevenció de l'osteoporosi postmenopàusica ha augmentat de manera considerable.¹ A més, a mesura que se n'amplien les indicacions i que molts pacients reben tractament prolongat, sorgeixen nous efectes adversos associats al seu ús, com el dolor greu, la fibril·lació auricular o les fractures atípiques. Aquests efectes han estat motiu de notícies a les revistes científiques i a la premsa general, i posen de manifest que alguns efectes indesitjats només són identificats després d'anys d'ús crònic.

Els principals efectes adversos dels bifosfonats per via oral són gastrointestinals, com la náusea, la dispèpsia, el dolor abdominal i l'erosió esofàgica. Els d'administració per via intravenosa poden produir febre, símptomes pseudogripals, reaccions a la zona d'administració i alteracions renals. També s'han descrit efectes adversos greus, com l'**osteonecrosi maxil·lar i trastorns inflamatoris oculars**.² El passat mes d'agost el laboratori fabricant d'alendronat es va enfrontar a un nou judici motivat per una demanda col·lectiva d'indemnització per uns 800 casos d'osteonecrosi mandibular atribuïts al fàrmac.³ El 2004 l'FDA va informar sobre aquest possible efecte advers, que va ser qualificat com a efecte de grup de tots els bifosfonats. Malgrat això, la companyia demandada nega que s'hagi demostrat una relació causal d'aquest efecte advers amb aquests fàrmacs.

Dolor ossi, articular o muscular

D'altra banda, el gener de 2008 l'FDA va alertar sobre un risc de **dolor ossi, articular i muscu-**

lar intens, de vegades generalitzat, en ocasions incapacitant, en pacients tractats amb bifosfonats, el qual pot aparèixer de dies a anys després d'iniciar el tractament.⁴ A diferència dels símptomes pseudogripals aguts relacionats amb l'administració inicial d'un bifosfonat per via intravenosa o de dosis setmanals o mensuals d'un bifosfonat per via oral, que s'acostumen a resoldre en uns dies amb l'ús continuat del fàrmac, aquest dolor habitualment es manté amb el tractament. Tot i que alguns pacients n'han experimentat millora completa en suspendre el tractament, en altres la resolució ha estat lenta o incompleta. No se'n coneixen els factors de risc ni la incidència.

Una enquesta en pacients tractats amb bifosfonats que van presentar aquest efecte advers revela que el dolor era intens en un 85% dels pacients, apareixia durant les primeres 24 hores en un 25% dels casos i en els primers sis mesos de tractament en gairebé un terç. En un 34% dels pacients el dolor havia durat més d'un any, i en un 60% dels casos els símptomes no s'havien atribuït al fàrmac.⁵

Dubtes sobre el risc de fibril·lació auricular

Els resultats de l'assaig HORIZON, publicat el maig de 2007, van mostrar que una dosi anual d'àcid zoledrònic per via intravenosa redueix el risc de fractures en dones postmenopàusiques amb osteoporosi.⁶ No obstant, s'hi va observar una incidència més alta de **fibril·lació auricular** greu entre les tractades amb àcid zoledrònic que entre les del grup placebo. Això va obligar a revisar els resultats de l'assaig FIT, i s'hi va veure que l'alendronat augmenta el risc de fibril·lació auricular en un 0,5% en termes absoluts (vegeu la figura 1).⁷

En una metanàlisi de quatre assaigs clínics amb bifosfonats es va observar un increment significatiu del risc de fibril·lació auricular greu, amb una incidència de 0,69% entre les no tractades, i d'1% entre les tractades amb bifosfonats.⁸

Bifosfonats i fractures atípiques

El 2005 es van descriure els primers **casos** de fractura espontània de fèmur amb retard de la resolució en nou pacients tractats amb alendronat durant més de tres anys.⁹ Des d'aleshores s'han publicat —i se segueixen publicant— casos similars.¹⁰ La majoria són dones d'edat avançada tractades durant anys amb alendronat per a una osteoporosi o una osteopènia, i que presenten una fractura de la diàfisi proximal de fèmur o subtrocanteriana.¹¹⁻¹³ Són fractures espontànies o que es produeixen després d'un traumatisme mínim. Alguns pacients han presentat fractura d'ambdós fèmurs.^{14,15} Les fractures acostumen a anar precedides de dolor a la cuixa afectada,¹⁶ tenen un patró radiològic típic de fractura horitzontal del fèmur amb hipertròfia de la diàfisi cortical, i moltes tarden a curar. En diverses **sèries** de casos s'hi han identificat pacients tractats amb alendronat durant anys que van presentar fractura de diàfisi del fèmur de causa inexplicable (vegeu el Quadre).¹⁷⁻²⁰

En un estudi es van examinar 51 mostres de biòpsia, obtingudes després d'un assaig clínic, de dones postmenopàusiques tractades amb alendronat durant tres anys. Els resultats van mostrar que el tractament prolongat amb alendronat s'associa a un augment proporcional a la dosi acumulada del nombre d'osteoclasts, entre

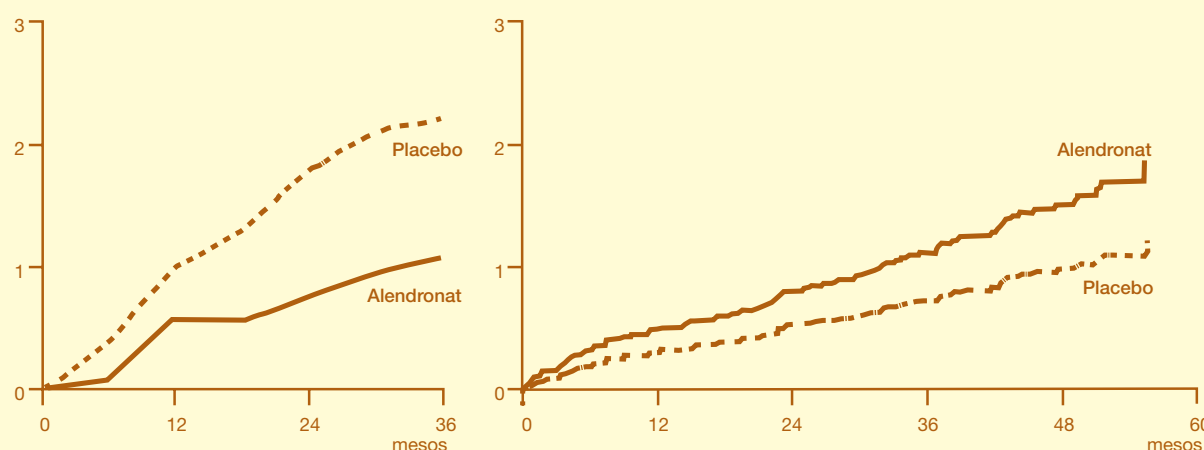
els quals hi ha osteoclasts diferenciats gegants, hipernucleats i amb apoptosi retardada.²¹ No es coneixen les implicacions clíniques d'aquesta troballa.²²

Fins a febrer de 2009, l'**Agència Europea del Medicament** (EMA) ha tingut coneixement de 115 casos notificats o publicats de fractures atípiques en pacients tractats amb alendronat durant 18 mesos a 10 anys.²³ En 84 casos la fractura era de diàfisi proximal i subtrocanteriana, es va produir de manera espontània o després d'un traumatisme mínim, i anava precedida de dolor unes setmanes o mesos abans. Algunes dades suggereixen que continuar prenent l'alendronat després d'una fractura implica un risc de retard o absència en la seva consolidació.

En alguns pacients el tractament prolongat amb bifosfonats pot causar supressió excessiva del recanvi ossi i donar lloc a un os fràgil i trencadís, malgrat l'augment de la densitat mineral òssia (DMO). Per això, alguns autors recomanen aturar el tractament amb bifosfonats després de 5 anys.²⁴ Tot i que no se sap si tots els bifosfonats comparteixen el mateix risc, els pacients tractats amb algun d'aquests fàrmacs durant un període prolongat s'haurien de considerar de risc.

En principi els bifosfonats **no s'haurien de considerar en pacients que es recuperen d'una fractura** recent, perquè poden interferir en la resolució de la fractura. A més, en els pacients que han presentat una fractura de la diàfisi femoral, seria recomanable fer una radiografia del fèmur contralateral per identificar si hi ha engruiximent cortical com a signe precoç del risc de fractura.

Figura 1. Esquerra: Incidència acumulada de casos de fractura de fèmur en l'assaig FIT (publicada l'any 1996). Dreta: Incidència acumulada de casos de fibril·lació auricular greu en l'assaig FIT. Els resultats relatius a l'augment del risc de fibril·lació auricular no van ser publicats fins al 2007. L'alendronat redueix la taxa de fractura de fèmur en 3 anys de 2,2% a 1,1%. En quatre anys i mig augmenta la de fibril·lació auricular d'1,2% a 1,8%. Gairebé es pot dir que una cosa va per l'altra.



- En una sèrie retrospectiva es van descriure 17 dones amb fractura subtrocanteriana tractades amb alendronat durant una mitjana de 4,4 anys, excepte una tractada amb risedronat durant 6 anys després de 4 anys amb alendronat. El patró radiogràfic era suggestiu de fractures d'estrès per insuficiència, tretze (76%) tenien dolor prodròmic i la meitat presentava fractures o reaccions bilaterals d'estrès.¹⁷
- En una altra sèrie, 15 dones postmenopàusiques tractades amb alendronat durant una mitjana de 5,4 anys van presentar fractures atípiques. Deu mostraven el patró radiològic de fractura transversal amb engruiximent cortical de la diàfisi femoral proximal; en aquestes la durada mitjana d'ús de l'alendronat havia estat de 7,3 anys, més llarga que la de les cinc pacients sense aquest patró (2,8 anys). Totes les pacients presentaven engruiximent cortical en el fèmur contralateral. Tres de les quinze pacients tenien antecedent de fractura del fèmur (totes del fèmur contralateral), però cap no tenia antecedent de fractura vertebral.¹⁸
- En una revisió retrospectiva de 70 casos de fractura de diàfisi femoral (inclosos els 15 esmentats anteriorment), n'hi havia 25 en persones que rebien alendronat; d'aquests casos, 19 (76%) havien presentat una fractura espontània o amb mínim traumatisme i un patró específic d'hipertròfia cortical. Només un no tractat havia presentat una fractura d'aquest tipus. La durada mitjana del tractament amb alendronat en pacients amb aquesta fractura havia estat de 6,9 anys; només un pacient amb aquest patró de fractura l'havia rebut durant menys de quatre anys.¹⁹
- En una sèrie de vuit pacients tractats amb bifosfonats (alendronat, ibandronat, pamidronat) amb fractura subtrocanteriana, tots presentaven el patró radiològic típic de fractura horitzontal del fèmur amb engruiximent cortical. Quatre pacients presentaven fractura completa del fèmur contralateral, i en dos la resolució de la fractura va ser especialment lenta. Set pacients també rebien tractament amb un inhibidor de la bomba de protons (IBP), que podria haver contribuït a augmentar el risc de fractura; quatre pacients rebien un IBP i un corticoide en tractament prolongat. Caldria avaluar la hipòtesi d'una possible interacció entre bifosfonats, IBP i corticoides, que podria donar lloc a debilitament ossi.²⁰

Prevenició de caigudes i fractures

L'osteoporosi no pot ser considerada com a una malaltia. El seu diagnòstic es basa en la comparació de la DMO amb les xifres normals en adults joves. Amb l'envelliment, l'estructura trabecular dels ossos es debilita. El grau de debilitament depèn en gran part de la DMO que s'hagi assolit cap als 30 anys d'edat. D'altra banda, l'edat mitjana de fractura de coll de fèmur en el nostre medi és de més de 80 anys, i hi ha 4-5 casos en dones per cada cas en homes. Per tant, és poc pràctic iniciar un tractament farmacològic conservador de la disminució de la DMO als 50 anys per prevenir fractures que ocorren majoritàriament uns 25-30 anys després. Fins i tot és dubtosa l'efectivitat del tractament farmacològic per prevenir fractures de coll de fèmur quan s'inicia en dones d'edat molt més avançada.

En la gent gran **es pot treure més profit de la prevenició de les caigudes que del tractament farmacològic de la disminució de la DMO**: cal assegurar que es fan revisions periòdiques de la vista, recomanar la retirada d'alfombres i altres obstacles allà on visquin, ajudar a familiaritzar-se amb els nous llocs de residència, evitar en la mesura que sigui possible els fàrmacs que augmenten el risc de caiguda (benzodiazepines i altres hipnosedants, antipsicòtics, antidepressius, antihipertensius), i evitar els fàrmacs que

disminueixen la DMO i incrementen el risc de fractura (inhibidors de la bomba de protons,²⁵ glitazones²⁶). El calci²⁷ i encara més els suplementes de vitamina D disminueixen el risc de fractura.²⁸ A més, la vitamina D té altres efectes beneficiosos sobre la salut.²⁹

Conclusions

Quan van ser comercialitzats per primera vegada fa 16 anys, se sabia que els bifosfonats poden produir efectes adversos sobre l'esòfag, que obliguen a suspendre el tractament en alguns pacients. L'osteonecrosi mandibular, el dolor generalitzat, les fractures atípiques i la fibril·lació auricular han estat identificats després d'anys d'ús prolongat d'aquests fàrmacs. El consum de bifosfonats ha augmentat extraordinàriament després que es fessin palesos els greus efectes indesitjats de l'ús crònic de THS. Tot això no implica que altres fàrmacs per a l'osteoporosi d'introducció més recent (raloxifè, PTH, teriparatida i ranelat d'estranci) no estiguin desproveïts de riscos; la seva experiència d'ús és més escassa que la dels bifosfonats. A més, l'eficàcia preventiva de tots aquests tractaments sobre la incidència de fractures és molt limitada, i per tant la relació benefici-risc de tots ells és incerta, però segurament molt escassa. En persones d'alt risc es pot treure més profit de les mesures tendents a prevenir les caigudes que d'intentar augmentar la densitat mineral òssia.

Bibliografia

1. Watson J, Wise L, Green J. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63:843-49.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80975>
2. Anònim. Butll Farmacovigilància Catalunya 2005;3:9-11.
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/bfvg032005.pdf>
3. Moynihan R. BMJ 2009;339:320-21.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86480>
4. FDA. 7 de gener de 2008.
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/bisphosphonates/default.htm>
5. DeMonaco HJ. Arch Intern Med 2009;169:1164-66.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86122>
6. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al, for HORIZON Pivotal Fracture Trial. N Engl J Med 2007;356:1809-22.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79934>
7. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. N Engl J Med 2007;356:1895-96.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80006>
8. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Drug Saf 2009; 32:219-28.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85695>
9. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1294-301.
10. Schneider JP. Geriatrics 2009;64:18-23.
11. Cheung RKH, Leung KK, Lee KC, Chow TC. Hong Kong Med J 2007;13:485-89.
12. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2948-52.
13. Ali T, Jay RH. Age Ageing 2009;38:625-26.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86247>
14. Sayed-Noor AS, Sjöden GO. Clin Orthop Relat Res 2009;467:1921-26.
15. Goddard MS, Reid KR, Johnston JC, Khanuja HS. Orthopedics 2009;32:607.
16. Lee P, van der Wall H, Seibel MJ. J Endocrinol Invest 2007;30:590-97.
17. Kwek EBK, Goh SK, Koh JSB, Png MA, Howe TS. Injury 2008;39:224-31.
18. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. N Engl J Med 2008; 358:1304-06.
19. Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorch DG. J Orthop Trauma 2008;22:346-50.
20. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, Suva D, Dayer P, Meter R. Drug Saf 2009;32:775-78.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86413>
21. Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. N Engl J Med 2009;360:53-62.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84937>
22. Glowacki J. N Engl J Med 2009;360:80-82.
23. Anònim. Rev Prescrire 2009;29(309):505.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86212>
24. Ott SM. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1897-99.
25. Anònim. Butll Groc 2009;22:1-2.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg221.09c.pdf>
26. Anònim. Butll Groc 2007;20:13-16.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg204.07c.pdf>
27. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Lancet 2007;370:657-66.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80794>
28. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. JAMA 2005;293:2257-64.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=73711>
29. Holick MF. N Engl J Med 2007;357:266-81.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80589>

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.cat>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butllé Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 17,50€; estranger 18,75\$.

Les peticions de subscripció d'estudiants que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.