

ZOLEDRÓNICO INTRAVENOSO PARA LA OSTEOPOROSIS:

La incorporación de una enfermedad de atención primaria a un nuevo nivel asistencial

La osteoporosis es un problema de salud que, en nuestro medio, consume una elevada cantidad de recursos asistenciales debido, sobre todo, a las fracturas por fragilidad y la morbimortalidad que éstas conllevan.

En Baleares, se estima que hay 8.100 pacientes¹ tratados con bisfosfonatos orales, que se consideran de elección cuando está indicado el tratamiento farmacológico de la osteoporosis. Alendronato y risedronato presentan evidencias de eficacia basada en resultados clínicos, siendo el alendronato semanal el más coste efectivo y el recomendado en la Guía Farmacoterapéutica Interniveles de Baleares.² Recientemente, se ha comercializado el ácido zoledrónico (AZ) (*Aclasta*[®]), que es de uso hospitalario, siendo la dosis recomendada de 5 mg en perfusión intravenosa una vez al año.

Zoledrónico intravenoso: ¿cuál es su lugar en la terapéutica?

El AZ tiene indicación aprobada en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fractura, incluyendo fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, así como en la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

No se dispone de ensayos clínicos que comparen de forma directa AZ con otros bisfosfonatos y que, al mismo tiempo, midan variables clínicas relevantes, pero se puede considerar, por las evidencias indirectas y por estudios directos con variables intermedias, que AZ presenta una **eficacia equivalente a los bisfosfonatos orales** en el tratamiento de la osteoporosis.^{3,4} Los dos principales ensayos clínicos en el tratamiento de la osteoporosis se han hecho frente a placebo. En el ensayo realizado en mujeres posmenopáusicas, se obtuvo una reducción absoluta del 1,05% de la incidencia de fracturas de cadera⁵, mientras que en el ensayo en que se administró después de la reparación de una fractura de cadera, la reducción de fracturas no vertebrales fue del 3,3%.⁶

Por otro lado el coste anual directo de AZ es un 18% superior al de alendronato, pero deben tenerse también en cuenta los recursos adicionales, como el soporte asistencial para el seguimiento del paciente y los puestos en hospital de día para la administración de la infusión.

¿Zoledrónico simplifica el régimen terapéutico de la osteoporosis?

Su promoción comercial se basa en que la disminución del número de administraciones mejoraría la adherencia al tratamiento y evitaría algunos de los efectos secundarios digestivos asociados a la vía oral.

La adherencia al tratamiento es un problema importante ya que algunos estudios muestran que menos de la mitad de los pacientes a los que se prescribe medicación para la osteoporosis siguen cumpliendo el tratamiento al cabo de un año^{7,8}. El régimen posológico anual del AZ facilita la adherencia al tratamiento con bisfosfonatos, sin embargo no elimina la necesidad de administrar otros medicamentos para el adecuado abordaje de la osteoporosis, como son los suplementos orales diarios de calcio y vitamina D. Por tanto, la adherencia al tratamiento no puede ser un criterio absoluto que justifique su selección. Las

evaluaciones realizadas en las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales de Las Islas Baleares^{3,9} concluyen que el AZ estaría indicado como alternativa en los pacientes que no toleren o tengan contraindicados los bisfosfonatos orales.

¿Su perfil de seguridad es diferente al de los bisfosfonatos orales?

Las reacciones adversas (RA) más frecuentemente relacionados con los bisfosfonatos orales se producen a **nivel digestivo** (náuseas, dolor abdominal, dispepsia, disfagia, gastritis). Estas RA gastrointestinales se relacionan con el abandono del tratamiento, pero algunos estudios han demostrado que presentan una incidencia similar en bisfosfonatos orales y placebo. Las **esofagitis y las erosiones esofágicas** son menos frecuentes, pero pueden ser graves y se producen principalmente cuando la administración es inadecuada y no se mantiene la posición erguida durante los 30-60 minutos post-administración. El AZ no presenta este riesgo, por lo que podría ser una alternativa en pacientes que presenten esofagitis tras la administración de bisfosfonatos orales.¹⁰

Las RA más frecuentes de AZ son síntomas gripales, fiebre, mialgias y artralgias en los tres primeros días post infusión. Usualmente los presentan un tercio de los pacientes y puede paliarse con la administración de paracetamol. Este **síndrome pseudogripal** también se ha descrito aunque con menor frecuencia con el uso de bisfosfonatos orales, sobretodo al inicio del tratamiento¹⁰.

La RA más grave descrita para el AZ es la **disfunción renal**, generalmente reversible. Según recomendación de ficha técnica, AZ no se debe utilizar cuando el $\text{ClCr} < 35 \text{ ml/min}$. Es necesario monitorizar la función renal, asegurar una adecuada hidratación antes de la infusión y que la duración sea de al menos 15 minutos. Recientemente la FDA ha comunicado 24 casos de insuficiencia renal aguda, de los cuales 18 requirieron hospitalización y siete fallecieron¹¹.

El AZ se ha asociado con un mayor riesgo de **fibrilación auricular**, en base al ensayo clínico Horizon PFT⁵ Este efecto no se ha visto en otros ensayos con AZ, y no está bien definida su contribución al mismo. Algunos estudios también atribuyen este riesgo a alendronato y risedronato, igualmente sin una relación claramente definida,¹⁰ pero que podría asociarse a un efecto de clase.¹²

La **osteonecrosis de mandíbula** es una RA asociada a la administración de AZ a dosis elevadas en procesos oncológicos, con incidencias del orden del 1% al 12%. En los ensayos clínicos en osteoporosis no se ha detectado, pero no puede descartarse hasta tener datos más amplios del período postcomercialización. Con los bisfosfonatos orales, se ha comunicado que la incidencia puede ser de menos de un caso por 10.000 a 100.000 personas-año de exposición.^{10,13} Otros estudios señalan incidencias inferiores al 0,1%. Puesto que el riesgo de osteonecrosis está relacionado con la dosis acumulada, la incidencia puede ser mayor en el futuro, al aumentar la población con exposiciones prolongadas a bisfosfonatos.¹⁴ A pesar de que la evidencia de una relación causal directa es muy débil,¹³ actualmente en EEUU hay procesos judiciales abiertos que implican a alendronato semanal.

En general, se recomienda seguir una buena higiene buco-dental, realizar revisiones periódicas y si el paciente requiere de alguna intervención odontológica, hacerla previamente a la administración. En la reciente nota publicada por la AEMPS se exponen de forma muy detallada las precauciones y medidas preventivas recomendadas.¹⁴

Otras RA descritas son la hipocalcemia transitoria, más frecuente con el AZ parenteral, y la posibilidad paradójica de disminución de la reparación de microfracturas óseas y producción de fracturas atípicas.

El AZ, como todo medicamento recién comercializado, necesita de experiencia de uso para determinar su seguridad a largo plazo y confirmar si su perfil global riesgo-beneficio es similar al de otros bisfosfonatos de eficacia clínica demostrada. De hecho, a medida que hay más población expuesta y durante más tiempo a bisfosfonatos tanto orales como parenterales, van apareciendo nuevos problemas de seguridad y, según las más recientes revisiones, deberemos estar atentos a valorar su indicación de forma mucho más selectiva.¹²

Osteoporosis: ¿una enfermedad de atención primaria?

El tratamiento y seguimiento de los pacientes con osteoporosis se realiza mayoritariamente desde atención primaria, pero actualmente parece estar entrando en la senda de otras enfermedades en las que se requiere intensificar la siempre necesaria coordinación entre niveles asistenciales.

La aparición de nuevas alternativas terapéuticas, como el AZ, puede beneficiar a un grupo de pacientes seleccionado, siempre que se realice con garantías de seguridad. Para ello, se requiere que la prescripción y el seguimiento no vayan por caminos independientes. Se debe establecer un circuito de comunicación para evitar una posible duplicidad terapéutica, debido al riesgo de que se prescriba AZ intravenoso a nivel hospitalario y otro bisfosfonato oral en atención primaria. Por otro lado, es muy importante asegurar la administración de suplementos adecuados de calcio y vitamina D y su prescripción como parte del tratamiento de la osteoporosis.

La aparición de los bisfosfonatos parenterales y la prevista comercialización de una nueva generación de fármacos biológicos para el tratamiento de la osteoporosis, como el denosumab¹⁵, hacen cada vez más necesaria esta coordinación, en una entidad clínica de tan alta prevalencia. El acceso compartido entre atención especializada y primaria a una historia de salud única y la elaboración de protocolos terapéuticos interniveles, son dos de los puntos básicos para asegurar la continuidad y la calidad de la atención al paciente.

Francesc Puigventós Latorre. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Dureta
Laura Álvarez Arroyo, Raquel Rodríguez Rincón. Farmacéuticas de Atención Primaria del Sector Ponent, Hospital Universitario Son Dureta

BIBLIOGRAFÍA

¹ Gestor de la Prestación Farmacéutica GAIA-IB: Número de CIPs mediante receta del ib-salut de 05/2008 a 05/2009.

² Calvo C (coord) et al: Tratamiento farmacológico de la osteoporosis primaria posmenopáusica. En Guía Farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares. Abril-junio 2009.
<http://www.elcomprimido.com/GFIB/osteoporosis.htm> (consultado el 27/09/2009).

³ Hernández RG, Puigventós F. Ácido zoledrónico. Informe para la comisión de farmacia y terapéutica del H.U. Son Dureta. 24-11-2008.
http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EVALZOLEDRONATO_OSTEOPOROSIS92.doc (consultado el 27/09/2009).

⁴ Zoledronic acid for osteoporosis. Rational Assessment of Drugs and Research - RADAR. March 2009. National Prescribing Service Limited. En:
http://www.nps.org.au/health_professionals/publications/nps_radar/current/april_2009/zoledronic_acid (consultado el 27/09/2009).

⁵ Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356:1809-22.

- ⁶ Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007, 357:1799-809.
- ⁷ Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgström F, Herings RM, Silverman SL. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med* 2009;122 (Suppl 2): S3-S13.
- ⁸ Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008;28:437-43.
- ⁹ Calderón B. Zoledrónico en la osteoporosis postmenopausica. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del H Son LLàtzer. 08-12-2008
http://genesis.sefh.es/Documents/Zoledronico%20en%20Osteoporosis_HSSL_1208.pdf (consultado el 27/09/2009).
- ¹⁰ Kennel KA, Drake MT. Adverse effects of bisphosphonates: Implications for osteoporosis management. *Mayo Clin Proc* 2009;84:632-8.
- ¹¹ FDA: Zoledronic acid for osteoporosis. Renal impairment and acute renal failure. *Drug Safety Newsletter*. 2009;2:13-5.
- ¹² Anónimo. Bifosfonatos, una relación beneficio riesgo dudosa. *Butlletí Groc*, 2009. 22 (3): 9-12.
- ¹³ Khan AA, Sandor GKB, Morrison AD, Alsahli A, Amin F, Peters E et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2009;36:478-90.
- ¹⁴ AEMPS. Comunicación de riesgos de medicamentos: Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de maxilar asociada al tratamiento de bisfosfonatos. Ref 2009/10. 25 Sep 2009. En: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-10_bisfosfonatos.htm (consultado el 27/09/2009).
- ¹⁵ Khosla S: Increasing options for the treatment of osteoporosis. *N Eng J Med* 2009;361:818-20.