



## COMENTARIOS FLASCYM

N° 2. Junio 2019

### Dr. José Pacheco R.

MD, PhD, MSc, FACOG  
Profesor Extraordinario Experto, Universidad Nacional  
Mayor de San Marcos de Lima, Perú  
Académico Honorario, Academia Peruana de Cirugía  
Director, Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia



Ann Intern Med. 2019 Apr 23. doi:10.7326/M19-0533.

# Tratamiento farmacológico a largo plazo, discontinuación y períodos de interrupción (“holidays”) para la prevención de fracturas osteoporóticas. Una revisión sistemática

Fink HA, MacDonald R, Forte ML, Rosebush CE, Ensrud KE, Schousboe JT, Nelson VA, Ullman K, Butler M, Olson CM, Taylor BC, Brasure M, Wilt TJ.

## Resumen

**Antecedentes.** Se desconoce el tratamiento farmacológico óptimo a largo plazo para la osteoporosis.

**Propósito.** Resumir los efectos a largo plazo del tratamiento con medicamentos para la osteoporosis (TMO), su discontinuación e interrupciones.

**Fuentes de datos.** Bases de datos bibliográficas electrónicas (enero de 1995 a octubre de 2018) y bibliografía de revisiones sistemáticas.

**Selección del estudio.** Cuarenta y ocho estudios -que involucraban a hombres o mujeres posmenopáusicas de 50 años de edad o mayores investigadas o tratadas para prevenir fracturas- compararon el TMO usado por largo plazo (> 3 años) versus control o la continuación versus discontinuación del TMO; informaron sobre las fracturas incidentales (en los ensayos clínicos) o los efectos nocivos (en ensayos y estudios observacionales), y tuvieron riesgo de sesgo mediano o bajo (RDS).

**Extracción de los datos.** Dos revisores estimaron independientemente el RDS y la fuerza de la evidencia (FDE). Uno de ellos extrajo los datos, y el otro verificó la precisión.

**Síntesis de los datos.** Treinta y cinco ensayos (9 estudios singulares) y 13 estudios observacionales (11 estudios singulares) tuvieron RDS bajo o mediano. En

mujeres con osteoporosis, 4 años de uso del alendronato redujo las fracturas clínicas (proporción de riesgo [HR], 0,64 [IC del 95%: 0,50 a 0,82]) y las fracturas vertebrales por radiografía (ambas con FDE moderada), mientras que el uso por 4 años de raloxifeno redujo las fracturas vertebrales, pero no así las no vertebrales. En las mujeres con osteopenia u osteoporosis, 6 años de uso de ácido zoledrónico redujo las fracturas clínicas (HR, 0,73 [IC95%, 0,60 a 0,90]), incluso las fracturas no vertebrales (FDE alta) y las fracturas vertebrales clínicas (FDE moderada). El uso de bifosfonatos por largo plazo aumentó el riesgo de dos efectos nocivos raros: fracturas femorales atípicas (FDE baja) y osteonecrosis de la mandíbula (generalmente con FED baja). En las mujeres con estado de osteoporosis no especificado, la terapia hormonal por 5 a 7 años redujo las fracturas clínicas (FDE alta), incluso las fracturas de cadera (FDE moderada), pero aumentaron los daños graves. Después de 3 a 5 años de tratamiento, la continuación del bifosfonato versus su discontinuación redujo las fracturas vertebrales radiográficas (ácido zoledrónico; FDE baja) y las fracturas vertebrales clínicas (alendronato; FDE moderada), pero no las fracturas no vertebrales (FDE baja).

**Limitaciones.** Ningún ensayo estudió a los hombres, la información sobre fractura clínica fue escasa, los métodos para estimar los efectos nocivos fueron heterogéneos, y ningún ensayo comparó los tratamientos secuenciales o la duración variada de interrupción de los medicamentos.

**Conclusiones.** El tratamiento a largo plazo con alendronato y ácido zoledrónico reducen el riesgo de fractura en mujeres con osteoporosis. El tratamiento a largo plazo con bifosfonatos puede aumentar el riesgo de eventos adversos raros, y la continuación del tratamiento más allá de los 3 a 5 años puede reducir el riesgo de fracturas vertebrales. La terapia hormonal a largo plazo reduce los riesgos de fractura de cadera, pero causa daños graves.

### COMENTARIO

La revisión sistemática se refiere al tratamiento farmacológico prolongado de la osteoporosis, necesario para prevenir las fracturas en la mujer de edad mayor y las consecuencias de limitación física, incapacidad funcional, alteración del bienestar y el acortamiento de la expectativa de vida.

Fink y col. revisaron MEDLINE, Embase y la Biblioteca Cochrane, entre 1955 y 2018, así como estudios sistemáticos desde 2012 y Clinical Trials.gov, determinando la elegibilidad, solucionando discrepancias y resolviendo los riesgos de sesgo. De 8 356 artículos singulares, 61 llenaron los criterios de elegibilidad; de los 48 artículos con riesgo de sesgo, 35 fueron ensayos y 13 estudios observacionales. Solo un estudio se refirió a las interrupciones 'vacacionales', por lo que fue incluido en uno de los otros grupos.

En estudios controlados con placebo, en mujeres con osteoporosis que recibieron alendronato por 4 años se redujeron las fracturas vertebrales y no vertebrales; el ácido zoledrónico durante 6 años redujo dichas fracturas en pacientes con osteopenia u osteoporosis. Estudios observacionales sugieren que el tratamiento con bifosfonatos a largo plazo puede aumentar el riesgo poco frecuente de osteonecrosis mandibular (ONM), fractura femoral atípica (FFA) y fracturas subtrocantérea y diafisaria del fémur (ST/FDF), riesgos que pueden aumentar con uso más prolongado, pues se inhibiría la reparación normal del microdaño óseo. En mujeres con osteoporosis, el raloxifeno durante 4 años redujo las fracturas vertebrales, pero no las fracturas no vertebrales, y aumentó el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Los SERMs han sido asociados con riesgo de cáncer (1). En mujeres con osteopenia u osteoporosis desconocida, la hormonoterapia oral durante 5 a 7 años redujo las fracturas clínicas y las fracturas de cadera en comparación con placebo, pero aumentó el riesgo de enfermedad cardiovascular y de deterioro cognitivo; la combinación estrógeno-progestina incrementó el riesgo de cáncer de mama invasivo. Se ha publicado la asociación de la TH posmenopáusica con riesgo de enfermedad de Alzheimer (2). Suponemos que la situación cambiará con el uso de fármacos más parecidos a los estrógenos naturales.

En la revisión, no se llegó a conocer qué ocurre con las pacientes que interrumpen su tratamiento temporalmente (drug holiday = 'vacaciones' en toma del fármaco) para minimizar los efectos adversos. Tampoco se observó la efectividad de otros medicamentos para osteoporosis aprobados por la FDA. No se pudo determinar si las diferencias de resultados en los ensayos clínicos se debían a diferentes características de la población estudiada o de su calidad ósea. Y es preocupante que la información sobre fractura clínica fuera escasa.

¿Las fracturas solo se deben a osteoporosis? Un estudio reciente con 3 700 participantes mayores de 50 años, 21% de las mujeres y 11% de los hombres tenían densidad de masa ósea (DMO) osteoporótica; sin embargo, solo 21% y 16% del total de las fracturas en mujeres y hombres, respectivamente, fueron atribuibles a la osteoporosis. La osteoporosis sumada a la edad > 70 años fueron responsables de 34% y 35% de las fracturas en mujeres y hombres, así como de ~60% de las fracturas de cadera. Cerca de 99% y 66% de la mortalidad posfractura en mujeres y hombres, respectivamente, fueron atribuidas a la edad avanzada, la osteoporosis y la fractura; sin embargo, la mayor parte se debió a la edad avanzada. Es decir, una importante carga de fractura ocurre en personas con < 70 años y/o sin osteoporosis, sugiriendo que el tratamiento de las personas con osteoporosis es poco probable que reduzca gran cantidad de fracturas en la población general (3).

El envejecimiento (y nuestros genes y la epigenética) altera las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis, con consecuente pérdida de hueso, masa muscular y fuerza, situación que empeora cuando se asocia a enfermedades crónicas, inflamación y malnutrición (4), como ocurre en nuestra región. Los médicos hemos aprendido que la nutrición adecuada y el ejercicio físico permanente y desde la niñez son armas indispensables para prolongar la vida y la salud ósea y general, como lo son también combatir las enfermedades asociadas, evitar las caídas y prevenir procesos que puedan afectar la producción hormonal, como la ooforectomía temprana (5), la histerectomía (6), la combinación de ambas o la exposición a químicos o factores ambientales que afectan las hormonas reproductivas (7).

### Referencias bibliográficas

1. Hsiao FY. Jpn J Clin Oncol. 2017 Oct 1;47(10):935-941.
  2. Savolainen-Peltonen H. BMJ 2019; 364:1665.
  3. Mai HT. J Clin Endocrinol Metab. 2019. pii: jc.2018-02614.
  4. van den Beld AW. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;647-658.
  5. Vermeulen RFM. Climacteric. 2017; 20(3):212-221.
  6. Choi HG. Am J Obstet Gynecol 2019 pii: S0002-9378(19)30359-X. doi: 10.1016/j.
  7. Ho S-M. Reprod Toxicol. 2017 Mar; 68: 85-104.
-