

Posted by Dr. Sergio Brantes

Comentario de Artículo de Investigación

Eficacia y seguridad de ácido Zoledrónico a lo largo de cinco años.

Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis

J. P. Devogelaer & J. P. Brown & P. Burckhardt & P. J. Meunier & S. Goemaere & K. Lippuner & J. J. Body & G. Samsioe & D. Felsenberg & T. Fashola & L. Sanna & C. E. Ortmann & U. Trechsel & J. Krasnow & E. F. Eriksen & P. Garnero.

Osteoporosis Int. Epub ago 2007 DOI 10.1007/s00198-007-0367-3

JP Devogelaer publica en Osteoporosis Int de agosto de 2007, un estudio prospectivo de 5 años de tratamiento con ácido zoledrónico, que aporta datos sobre seguridad y eficacia. En el estudio participan conocidos expertos menopausólogos como Meunier, Lippuner, Samsioe y otros. La serie no es grande, ya que participan 119 mujeres posmenopáusicas, por lo tanto no tiene suficiente poder estadístico como para sacar conclusiones sobre seguridad, pero entrega datos muy interesantes.

Quien lea el artículo original tendrá que examinar con cuidado la composición de los grupos de estudio, ya que los dos grupos: tratado y placebo son en realidad 8 subgrupos, si se dividen por dosis administrada, o 3 si se agrupan por duración de la intervención.

Intervenciones

Placebo

El testigo placebo solo está presente por espacio de un año y solo en un subgrupo, denominado “2 años”, que recibió placebo el primer año y luego tratamiento activo por un segundo año. Aunque parezca exagerado repetir: es en realidad el único grupo asignado a placebo + calcio, y solo durante el primer año. Al término de este reciben 2 o 4 mg de zoledronato por año. Todos los demás reciben terapia activa + calcio.

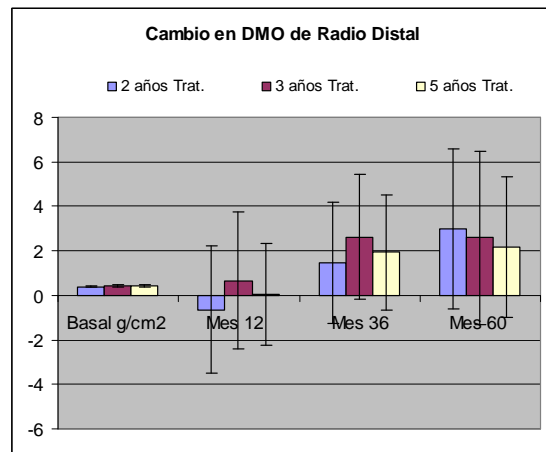
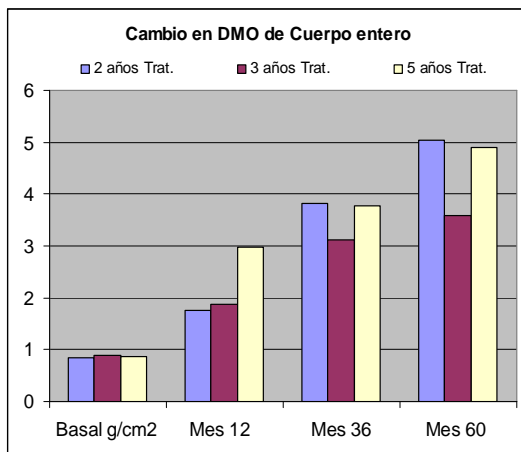
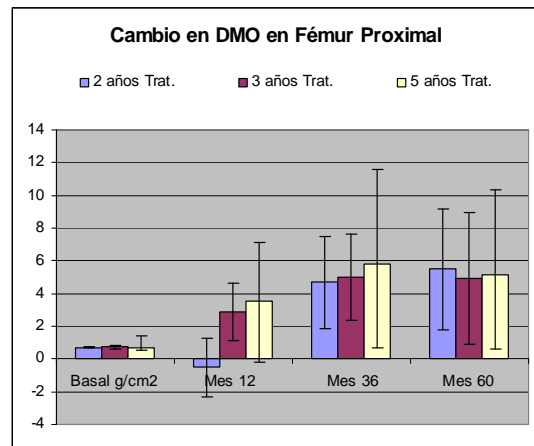
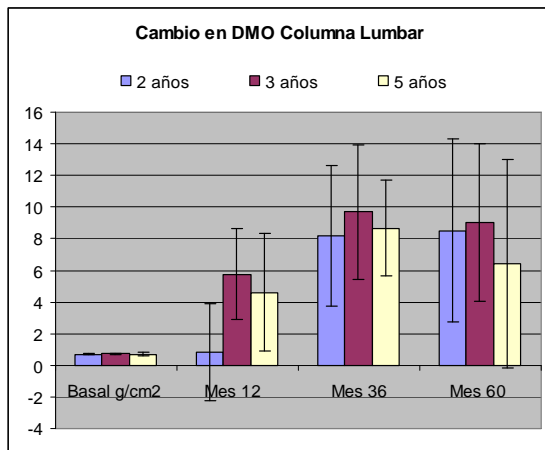
Grupo “3 años”

97 pacientes reciben tratamiento con diversas dosis hasta por 3 años, y 19 de ellos estuvieron en el grupo placebo + calcio durante el primer año. Pasan entonces dos años sin terapia activa y son reevaluados al quinto año. 16 casos reciben los 4 mg en una sola dosis anual, en tanto que el resto se distribuye en diversos fraccionamientos. Este grupo permitirá, teóricamente, evaluar el efecto residual del ácido zoledrónico hasta un año después de supuestamente extinguido su efecto.

“Grupo 5 años”

Otros 22 reciben terapia activa + calcio a lo largo de los 5 años. 11 de ellos utilizaron 4mg en dosis única anual, el resto consiguió la misma dosis pero con diversos fraccionamientos, por ejemplo 2 mg cada 6 meses. Este grupo debería demostrar el efecto a largo plazo de una terapia mantenida.

Es indispensable tener presente estos datos para comprender los gráficos presentados en el estudio, que muestran el efecto sobre los marcadores bioquímicos y los que ilustran el efecto sobre las densitometrías que no vienen en el texto original, pero que hemos confeccionado a partir de las tablas publicadas en el manuscrito.



El valor negativo al término del primer año corresponde al grupo control con placebo. Las columnas celestes corresponden a los pacientes que recibieron terapia por dos años, las rosadas al grupo tratado por tres años y las blancas a la terapia durante cinco años.

Resultados Densitométricos

Como se aprecia en los gráficos, los mejores resultados densitométricos se obtienen en la terapia por dos años, y su efecto se conserva durante los tres años siguientes, en todos los sitios estudiados. Pareciera que agregar un tercer año de tratamiento no produce cambios densitométricos, pues no hay diferencias entre los meses 36 y 60, sin embargo, este resultado podría interpretarse como una prueba de pérdida de eficacia más allá del segundo año.

El grupo que recibe zonedronato durante cinco años seguidos tampoco tiene mejores resultados después del tercer año de tratamiento.

¿Impiden los bisfosfonatos la renovación de hueso fatigado?

Estas observaciones no despejan la duda planteada desde hace algunos años con respecto a un posible deterioro del efecto de los bisfosfonatos con el tiempo por persistencia de la acción antiresortiva, que no obstante permitiría la aposición de hueso nuevo, podría afectar la reparación de hueso fatigado a lo largo de los años.

Efectos sobre marcadores de resorción y formación de hueso.

Los autores grafican el efecto observado sobre los marcadores bioquímicos de formación y resorción, en los grupos de estudio. Por supuesto el grupo placebo muestra mantención de niveles relativamente elevados de marcadores hasta la instauración de tratamiento activo, luego se comportan exactamente igual los tres grupos.

Zoledronato disminuye moderadamente los niveles de marcadores de formación y resorción:

Tanto las pacientes tratadas por dos años como las que recibieron zoledronato por tres o cinco años, muestran intensa reducción de ambos marcadores bioquímicos, de resorción y de formación, apenas se inicia el tratamiento, luego se ve una gradual pérdida de efecto, pero a los 6 meses vuelven a mostrar potencia antiresortiva, ya sea que se administró mas dosis en los grupos fraccionados o, como acontece en los grupos de dosis única anual, sin mediar nueva administración. Ningún comentario en el texto se refiere a este fenómeno, que parece indicar un efecto bimodal, primero por efecto de la infusión misma y mas tarde, un efecto que parece depender del reciclaje de zoledronato como fármaco activo después de haber estado adherido al hueso como sal mineral.

Efecto a lo largo del tiempo

Después del primer año, el efecto es bastante estable y tiende a una muy gradual pérdida de la eficacia antiresortiva, pero siempre dentro de rangos similares a los observados en mujeres premenopáusicas. Lo mismo pasa con los marcadores de formación que están menos deprimidos hacia el final del estudio.

Este hecho es puntualizado por los autores en su discusión, ya que a su juicio estaría diferenciando al ácido zoledrónico del alendronato por cuanto este último ha mostrado efecto residual anti-formación, hasta por 10 años, con un nadir (momento de máxima reducción de marcadores) a los cuatro años, y no a los dos años como se muestra en este estudio de zoledronato.

Conclusiones

Si bien el argumento con respecto a la tendencia a la normalización de los marcadores en el tiempo es válido como prueba de efecto relativamente moderado del zoledronato, no concuerda necesariamente con lo observado en las densitometrías, que parecen mostrar una detención o equilibrio en la rotación de hueso, desde el segundo o tercer año en adelante.

El estudio demuestra un efecto tal vez mas moderado y al mismo tiempo mas sostenido comparado con otros bisfosfonatos, lo que puede explicar su eficacia a corto y mediano plazo, para reducir fracturas vertebrales, y según demostración reciente, también en cadera.

Sin embargo no permite establecer la seguridad del fármaco a largo plazo, y no solo no descarta la posibilidad de baja renovación ósea a futuro por quiescencia de la remodelación, la evolución densitométrica mas bien parece sugerir la existencia de este fenómeno. ■

Dr. Sergio Brantes
Sociedad Chilena de Climaterio