



## EDITORIAL

### ¿Qué hacemos con el consumo crónico de bifosfonatos? A propósito de fracturas y de fibrilación auricular

### What can we do about the long-term use of bisphosphonates? Fractures and atrial fibrillation

Gemma Rodríguez Palomar<sup>a,\*</sup> y M. Àngels Pellicer Jacomet<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Atención Primaria, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Atención Primaria, Girona Nord, Olot, España

Disponible en Internet el 29 de junio de 2011

La osteoporosis (OP), factor de riesgo natural, constituye un importante problema de salud pública por la morbimortalidad y utilización de recursos sanitarios asociados a ella. Los bifosfonatos, fármacos más ampliamente utilizados en la prevención de las fracturas por fragilidad asociadas a la OP, presentan una eficacia modesta en la reducción de las mismas: en mujeres posmenopáusicas con una densidad mineral ósea (DMO) baja y un antecedente de fractura, el alendronato ha demostrado evitar alrededor de 3 fracturas vertebrales sintomáticas y una fractura de fémur por cada 100 pacientes tratadas durante 3 años. En prevención primaria únicamente ha demostrado reducir dos fracturas vertebrales asintomáticas por cada 100 pacientes tratadas durante 3-4 años<sup>1</sup>. Aun así, los bifosfonatos son los fármacos más eficaces y de elección en la prevención y el tratamiento de la OP, siendo el alendronato, asociado a un aporte suficiente de calcio y vitamina D, el más coste-eficiente.

Desde hace varios años la seguridad derivada del uso prolongado de los bifosfonatos es motivo de controversia tras la publicación de casos de osteonecrosis del maxilar, dolor musculoesquelético grave, cáncer de esófago, fibrilación auricular (FA) y fracturas atípicas en pacientes tratados con estos fármacos<sup>2</sup>. En este editorial nos centraremos en los dos últimos.

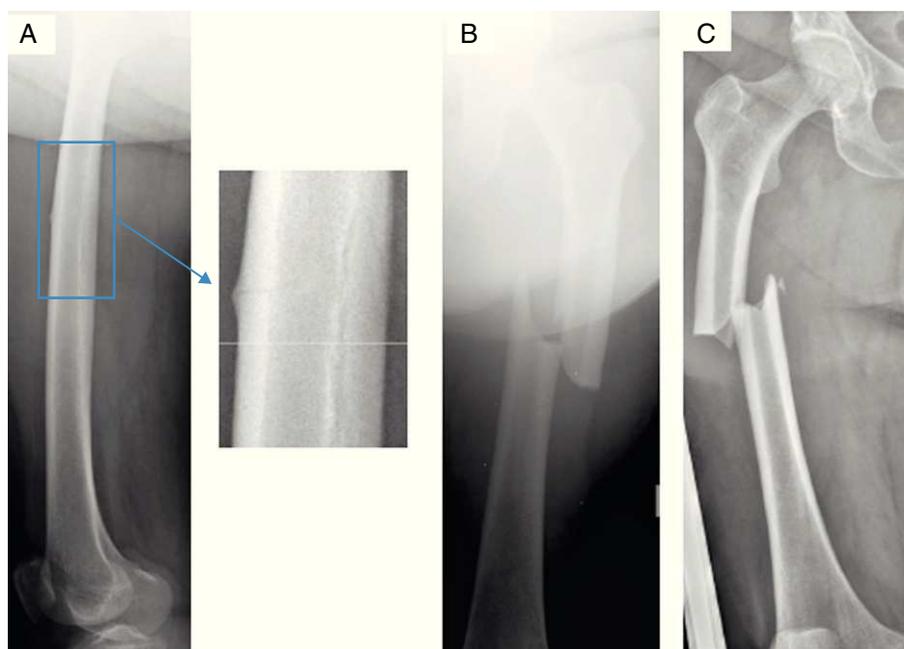
\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [grodriguez.cp.ics@gencat.cat](mailto:grodriguez.cp.ics@gencat.cat)  
(G. Rodríguez Palomar).

### ¿Qué sabemos de las fracturas atípicas?

En 2005 se describen los primeros casos de fractura espontánea de fémur en 9 pacientes tratadas con alendronato durante más de 3 años. Desde entonces y hasta la actualidad se han ido publicando casos similares en mujeres de edad avanzada tratadas durante años con alendronato para la OP<sup>2,3</sup>. Se trata de fracturas de bajo impacto o de estrés subtrocantéreas y de diáfisis femoral que aparecen de forma espontánea o tras un traumatismo mínimo, pudiendo ser bilaterales y a menudo precedidas por dolor en la zona afectada. Presentan un patrón radiológico típico de fractura horizontal del fémur con engrosamiento en la zona cortical de la diáfisis, ocurriendo de forma independiente de los valores de densidad mineral ósea (fig. 1). Se postula que dado que los bifosfonatos disminuyen la resorción ósea, en algunos pacientes el tratamiento prolongado podría originar una alteración de la mineralización y dar lugar a un hueso frágil y quebradizo, a pesar del aumento de la DMO. Así mismo, la administración simultánea con otros fármacos que inhiben el remodelado óseo, como los corticoides, podría aumentar el riesgo de sufrir una fractura atípica.

En 2009 la European Medicines Agency (EMA) se posicionó recomendando la suspensión de la terapia con bifosfonatos en pacientes con fracturas subtrocantéreas. Por su parte, la Food and Drug Administration (FDA) emitió en 2010 una nota en la que obligaba a introducir esta información como advertencia en la ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos. El mismo año la American Society



**Figura 1** Radiografías de una mujer de 75 años. Entre sus antecedentes destaca tratamiento con alendronato durante 8 años y corticoides para el asma. La imagen A (fémur derecho) se hizo porque la paciente refería dolor muscular y en ella se observa una fisura con una callosidad. A los dos meses sufre una fractura diafisaria del fémur izquierdo (imagen B) y a los dos meses de la anterior se fractura la diafisis del fémur derecho (imagen C). (Imágenes cedidas por el Dr. Muñoz Vives del Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta).

for Bone and Mineral Research publicó los resultados de una revisión sistemática, incluyendo 310 casos clínicos de notificaciones de fracturas atípicas secundarias a la administración prolongada de bifosfonatos (período medio de 7 años) recomendando no iniciar tratamiento en pacientes con bajo riesgo de fractura osteoporótica, realizar evaluaciones anuales cuando la duración se prevea superior a 5 años y considerar una interrupción temporal del tratamiento si el riesgo de fractura es moderado<sup>4</sup>.

Los resultados de un estudio de casos y controles publicado recientemente constatan un incremento del riesgo de fractura femoral atípica en mujeres tratadas con bifosfonatos durante más 5 años (OR 2,74; IC 95% 1,25-6,02), si bien el riesgo absoluto fue bajo (0,13% durante el año siguiente y 0,22% en los 2 años siguientes), observándose a la vez un menor riesgo de fracturas osteoporóticas típicas en este grupo de mujeres. Los mismos autores concluyen en la necesidad de más estudios para establecer el pronóstico de estas fracturas en personas de edad avanzada, identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de presentarlas y evaluar si las interrupciones temporales reducen el riesgo de fracturas atípicas a largo plazo<sup>5</sup>.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publica en abril de este año una nota informativa al respecto recomendando la suspensión del tratamiento ante la sospecha de fractura atípica, así como la reevaluación periódica de éstos, especialmente tras 5 años de duración<sup>6</sup>.

### ¿Qué sabemos de la fibrilación auricular?

En el 2007 se publicó el ensayo clínico HORIZON con ácido zoledrónico intravenoso anual donde se observó un

inesperado aumento en el riesgo de arritmias cardíacas, principalmente fibrilación auricular (FA) grave (1,3 frente a 0,5%,  $p < 0,001$ )<sup>1</sup>. Posteriormente, un análisis *post hoc* del ensayo con alendronato *Fracture Intervention Trial* (FIT) reportó una tendencia no significativa hacia un aumento del riesgo de FA grave<sup>1</sup>. La principal limitación de estos resultados es que los estudios no fueron diseñados para detectar este efecto adverso. Con estos datos y con las notificaciones espontáneas la FDA publicó una alerta.

Para intentar verificar esta asociación se han realizado varios estudios observacionales. Mientras 2 estudios, uno de cohortes y uno de casos y controles, han encontrado una asociación positiva, otros 6 estudios no la han encontrado<sup>7</sup> e incluso en un estudio de cohortes, recientemente publicado, realizado en población coreana, se ha encontrado un efecto protector<sup>8</sup>. Las variables elegidas en estos estudios fueron muy distintas y, si bien la mayoría intentaron controlar los factores de confusión, en ninguno de ellos se controló el tabaquismo<sup>7</sup>.

Debido a la baja incidencia de FA se han realizado cuatro meta-análisis con la intención de aumentar el tamaño de la muestra. Una vez más, los resultados han sido inconsistentes, dos a favor de la asociación y dos en contra<sup>7</sup>.

Actualmente se desconoce el mecanismo que explicaría un mayor riesgo de arritmias en los pacientes tratados con bifosfonatos. Se han propuesto varios posibles, incluyendo un estado inflamatorio activo, alteración de electrolitos que afectan la conducción cardíaca y cambios estructurales auriculares a largo plazo. Aunque no debemos olvidar que los bifosfonatos se usan en una población de edad avanzada donde el riesgo inicial de la FA también está aumentado.

Hasta que dispongamos de evidencia definitiva, lo prudente es considerar que los bifosfonatos pueden aumentar

el riesgo de FA y por lo tanto se deberían evitar en las mujeres con un riesgo moderado de fracturas y con factores de riesgo para sufrir FA, como diabetes mellitus, enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca<sup>9</sup>.

Si bien faltan más datos para establecer la relevancia de estos efectos adversos, no debemos olvidar que, tal y como ponen de manifiesto estudios recientes, en nuestro entorno la adecuación de la prescripción de los medicamentos para el tratamiento de la OP es baja<sup>10,11</sup>, y que el aumento de la prescripción de este tipo de medicamentos no se ha traducido en una reducción en la incidencia de fracturas patológicas de cadera<sup>12</sup>. Esto último es coherente con el hecho de que la mayoría de fracturas ocurren tras una caída en mujeres que no presentan OP en la densitometría, de ahí que actuar sobre la DMO evita muy pocas fracturas, siendo más importante centrarse en la reducción del riesgo ambiental de caídas<sup>13</sup> y en asegurar una correcta ingesta de calcio hasta los 30 años, edad en la que se establece el pico de masa ósea.

Para maximizar la relación beneficio-riesgo de los bifosfonatos hay que optimizar la selección de pacientes candidatos a recibir tratamiento. Así pues, teniendo presente que los beneficios se relacionan con la reducción de las fracturas por fragilidad, los pacientes con mayor riesgo de sufrirlas serían aquellos que más se beneficiarían del tratamiento. Una reciente publicación del Ministerio de Ciencia e Innovación concluye que el alendronato puede considerarse una opción coste-útil si se inicia a los 69 o más años de edad<sup>14</sup> asociado a un aporte suficiente de calcio y vitamina D. Por lo que recomendamos no iniciar tratamiento en pacientes con bajo riesgo de fractura osteoporótica y valorar su interrupción a los 5 años de tratamiento si el riesgo de fractura es moderado.

## Bibliografía

1. Prescrire Rédaction "20-2. Patients ayant une ostéoporose". *Rev Prescrire*. 2010;30 Suppl 326:908–10.
2. Anónimo. Bifosfonatos: una relación beneficio-riesgo dudosa. *Butll Groc*. 2009;22:2–12.
3. Erviti J. Problemas óseos asociados al uso de bifosfonatos: ¿evitan o producen fracturas? *BIT Bol Inf Farmacoter Navar*. 2009;17:65–75.
4. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TB, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Mineral Res*. 2010;25:2267–94.
5. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawler GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 2011;305:783–9.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur. Nota informativa: MUH (FV) /04/2011. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/04-2011.NI.MUH.htm>.
7. Prescrire Rédaction. Diphosphonates et fibrillation auriculaire: les résultats de quelques essais incitent à la prudence. *Rev Prescrire*. 2010;30:908–10.
8. Rhee CW, Lee J, Oh S, Choi NK, Park BJ. Use of bisphosphonate and risk of atrial fibrillation in older women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011. PubMed PMID: 21431993.
9. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of Alendronate and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women. *Arch Intern Med*. 2011;168:826–31.
10. Amaya MC, Gómez MM, Martínez MJ, Lendínez JM. Adecuación del tratamiento preventivo de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. *Semergen*. 2010;36:121–7.
11. de Felipe R, Cáceres C, Cimas M, Dávila G, Fernández S, Ruiz T. Características clínicas de los pacientes con tratamiento para la osteoporosis en un centro de Atención Primaria: ¿a quién tratamos en nuestras consultas? *Aten Primaria*. 2010;42:559–63.
12. Guerra MM, Rodríguez JB, Puga E, Charle MA, Gomes CS, Prejígüeiro A. Incidencia de la fractura de cadera osteoporótica en Galicia en relación con la dispensación de medicamentos con indicación en su prevención y tratamiento. *Aten Primaria*. 2011;43:82–8.
13. Maestri E, Marata AN, Capelli O, Magnano L, Formoso G, Magrini N. Vecchi e nuovi bisfosfonati nella prevenzione delle fratture legate ad osteoporosi. *Informazioni Sui Farmaci*. 2008;32:94–101.
14. Imaz Iglesia I, Rubio González B, López Delgado ME, Amate Blanco JM, Gómez Pajuelo P, González Enríquez J. Análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en España. *IPE 63/2010*. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)-Instituto de Salud Carlos III; 2010.