

NUEVA DOSIFICACIÓN DE UN BIFOSFONATO PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA

E. NIETO-ANDUEZA

GRUPO DE INVESTIGACIÓN DEL METABOLISMO ÓSEO (GIMO).
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES. MÉRIDA. VENEZUELA.

En la terapia de la osteoporosis posmenopáusica se hace necesario que el paciente tome en cuenta la necesidad de la adherencia al tratamiento indicado por su médico. En el caso particular de los bifosfonatos se ha evidenciado que después de un año el paciente deja de consumir la medicación, sea diaria o semanal; es por esta razón que una dosis mensual pudiera incrementar la fidelidad terapéutica. Está a disposición de los médicos interesados en el tema el ibandronato, un potente bifosfonato nitrogenado, para ser dosificado una vez al mes a la dosis de 150 mg, con eficacia y tolerabilidad comprobada en estudios multicéntricos del tipo A1, porque incrementa la densidad mineral ósea (tanto en cadera como en columna), produce descenso significativo desde la línea de base de los marcadores del recambio óseo, al disminuir la cadena α del telopeptido C terminal en suero y orina y al reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales. Es de importancia señalar que un grupo de pacientes prefieren esta nueva modalidad de dosificación.

PALABRAS CLAVE: bifosfonato, ibandronato, dosis mensual, riesgo de fractura vertebral.

En el manejo de las enfermedades crónicas y sobre todo en aquellas denominadas silenciosas, como la hipertensión, dislipidemias, osteoporosis, etc., es necesario que el paciente tenga la capacidad de entender la magnitud de su problema y, de alguna manera, que él sea el idóneo para manejarlo y para cumplir de la forma más estricta las indicaciones de su facultativo. En este sentido la relación médico/paciente es fundamental, y de alguna manera debe ser mucho más estrecha y continua, tal y como se viene insistiendo desde hace algunos años¹.

Una variedad de términos se han utilizado para describir este automanejo o autocuidado (adherencia, conformidad, concordancia, fidelidad, persistencia, etc.). La conformidad (*compliance*, como aparece en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos) es el término médico usado en la literatura para describir que se está

consumiendo la dosis indicada del medicamento². La Organización Mundial de la Salud, en cuanto a los trastornos crónicos, ha promovido el término «adherencia» y lo define como: «la regularidad con la cual una persona toma su medicación, sigue una dieta o cambia su estilo de vida, en un todo de acuerdo a las indicaciones de su médico»³. A nuestro entender, la adherencia a un medicamento sería el reflejo del total de días de terapia consumida en un período determinado y traduce la persistencia, que no es más que la toma de sus dosis de acuerdo a las indicaciones y todo el tiempo que sea posible y de su conformidad, es decir, que entiende, de manera suficiente, su patología y que el producto farmacéutico que se le está suministrando va a prevenir complicaciones mediatas o tardías, incluyendo un incremento de la mortalidad⁴.

Es una prioridad mejorar la calidad de la información, la educación y la relación paciente-médico; todo ello asociado a la simplificación del régimen de tratamiento con el objetivo de minimizar, entre otros, los efectos secundarios. Si se asesora al paciente la adherencia se incrementará y se logrará evitar los cambios innecesarios de regímenes terapéuticos, o lo que es más

In postmenopausal therapy of osteoporosis, the patient must become aware of the need for treatment adherence indicated by his/her doctor. In the specific case of bisphosphonates, it has been seen that after one year, the patient stops taking the medication regardless of whether this is daily or weekly. That is why a once-monthly dose may increase therapeutic compliance. Those doctors interested in the subject can use Ibandronate, a potent nitrogen-containing bisphosphonate that has been approved for use with 150 mg as a once-monthly regimen, with proven efficacy and tolerability in type A1 multicenter studies because it increases bone mineral density (both in the hip and the lumbar spinal), produces significant decrease from the baseline of the biochemical markers of bone turnover as it decrease serum and urinary C-telopeptide of the α -chain of type 1 collagen (CTX) and reduces new vertebral fracture risk. The majority of patients preferred once-monthly ibandronate.

KEY WORDS: bisphosphonates, ibandronate, once-monthly, vertebral fractures risk.

grave, las complicaciones relacionadas con la patología.

Para el tratamiento de la osteoporosis, hasta el día de hoy los bifosfonatos son los que ofrecen las mejores ventajas, porque incrementan la densidad mineral ósea (DMO) entre el 7-8%, descienden los marcadores de resorción ósea del 60-70% y reducen, en el caso del alendronato y risedronato, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales^{5,6}.

La no adherencia a los bifosfonatos pudiera estar relacionada con las características del medicamento, pues debe ser ingerido con el estomago vacío y el paciente debe permanecer de pie; media hora después puede tomar otros medicamentos, líquidos y alimentos; sólo es biodisponible aproximadamente un 0,62% y una vez en el sistema circulatorio se deposita a nivel del hueso, de manera rápida, entre el 20 y 80%, y el resto se elimina por la orina. Son frecuentes los problemas adversos, sobre todo los gastroesivos, que de alguna manera pudieran contribuir a largo plazo a una no persistencia en su ingesta, con los problemas de salud que este hecho origina⁷.

En el caso particular de los bifosfonatos, estudios en diferentes países han demostrado

Correspondencia:

Correo electrónico: ejnieto@ula.ve

que la dosis semanal mejora la adherencia al tratamiento comparada con la diaria. A pesar de ello, no es todo lo óptimo que se desea, pues menos de la mitad de los pacientes continúan con el tratamiento después del año, y este hecho origina un descenso en el recambio óseo, no incrementando la DMO, y por supuesto, aumentando el riesgo de fracturas. Es por tal motivo que una dosis menos frecuente pudiera proporcionar una oportunidad para mejorar el uso continuo de la terapia con bifosfonatos^{1,3,8-14}. Con el objetivo de incrementar el tiempo entre las dosis se ha puesto a la disposición del terapeuta, el ibandronato en la presentación de 150 mg una vez al mes (Boniva®. Roche. GSK). Se trata de un potente bifosfonato nitrogenado, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) desde marzo del 2005, en su forma oral, para ser utilizado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopausica¹⁵.

Los análisis relacionados con esta nueva forma de medicación antirresortiva están disponibles desde 1991¹⁶⁻¹⁸, y es a partir de 1996 que se hacen públicas las experiencias, con este producto, en dosis diarias e intermitentes tanto en animales como en seres humanos¹⁹⁻²¹. En el 2002 el ibandronato es aprobado por la FDA para ser utilizado en osteoporosis posmenopausica a la dosis de 2,5 mg diarios. Con este producto se demuestra su efectividad con una reducción significativa del 59% de nuevas fracturas vertebrales, comparadas con el placebo, en un estudio a tres años de 1.964 mujeres, todas entre 55 y 80 años, con un lapso igual o mayor a 5 años después de la menopausia¹⁸.

De manera simultánea con el lanzamiento diario se inicia un protocolo de estudio de prevención de fracturas vertebrales, del tipo A1, es decir doble ciego, placebo controlado, a tres años, de grupos paralelos (73 centros), con dosis diarias e intermitentes conocido como BONE (*oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe*) de 2.946 mujeres, entre 50-80 años de edad (menopausia ≥ 5 años), con osteoporosis (*score T -2 \leq 1 vértebra lumbar o entre 1-4 fracturas vertebrales prevalentes*). El plan terapéutico se realizó con dosis de 2,5 mg diarios a 982 personas, dosis intermitentes que consistían en dar el primer mes a 982 individuos 20 mg día por medio por 12 dosis (240 mg)

luego dos meses sin ibandronato y placebo a otros 982 elementos. Todos los participantes recibieron por vía oral calcio (500 mg) y vitamina D (400 UI)^{22,23}.

El estudio BONE tuvo una eficacia significante y consistente tanto en Norte América, donde se redujo la presencia de nuevas fracturas vertebrales (incluyendo las agudas) en el 60% para la dosis diaria y el 54% para las intermitentes, como en Europa, donde se redujo en el 50% y 48% de manera respectiva. En tres años el porcentaje de las nuevas fracturas vertebrales sintomáticas descendió (confirmadas por radiografías) del 5,3% al 2,8%, es decir una reducción absoluta de riesgo del 2,3% y un número necesario de tratar de 43 (fig. 1)²²⁻²⁴.

De la misma manera, en Norteamérica se incrementó la DMO desde la línea de base en columna en un 5,4% y 4,4% con las dosis diarias e intermitentes y en Europa un 7,1% y 6,3%, y en lo que respecta al fémur proximal BONE mostró que el incremento asciende en el grupo norteamericano y europeo de 2,6% y 3,7% para la diaria y 2,5% y 3,1% para la intermitente, de manera respectiva (fig. 2)^{22,23}.

El mencionado estudio BONE puso en evidencia un descenso significativo del marcador del recambio óseo, la cadena alfa del telopeptido C terminal (CTX), tanto en suero como orina, de 53,5 y 67,1% para el diario y 50,0 y 53,8% para la intermitente tanto en norteamericanos como en europeos ($p < 0,004$ comparado con el placebo) (fig. 3)^{22,23}.

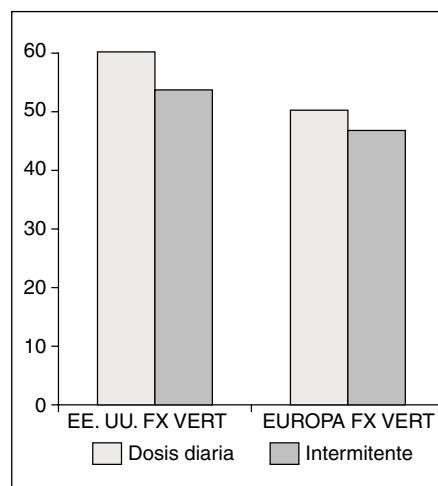


Fig. 1. Resultados del estudio multinacional BONE (USA-Europa). Reducción de las fracturas vertebrales (FX VERT) tanto en Estados Unidos de América (EE. UU.) como en Europa.

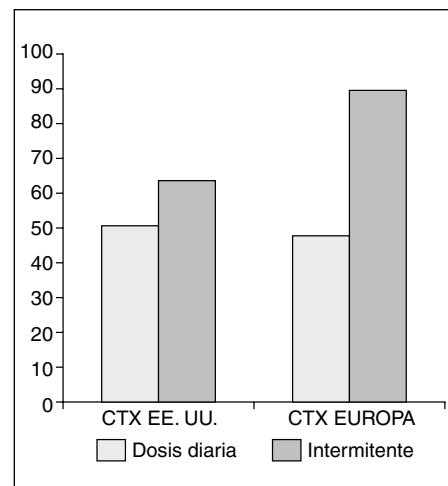


Fig. 3. Resultados del estudio multinacional BONE. Se evidencia la reducción del telopeptido C terminal (CTX).

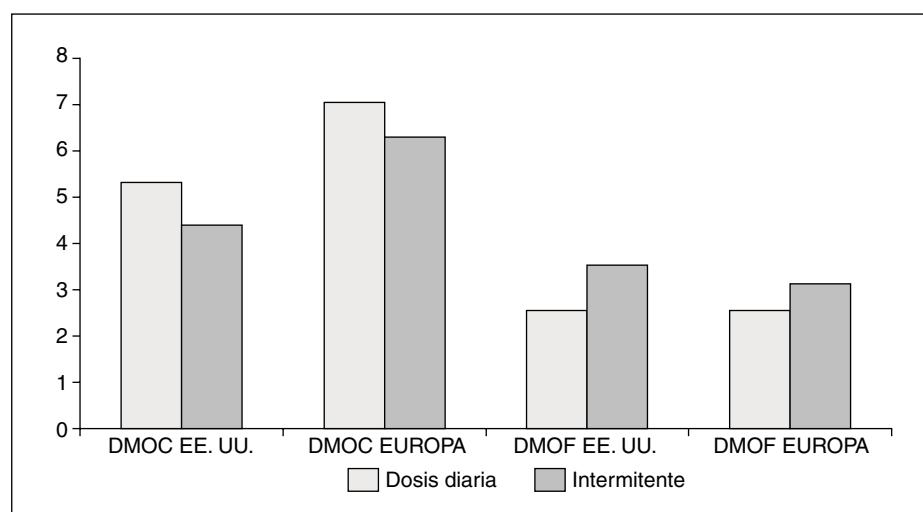


Fig. 2. Resultado del estudio multinacional BONE. Se evidencia incremento de la densidad mineral ósea tanto en cadera (DMOC) como en fémur (DMOF).

El informe final BONE determinó que el producto fue bien tolerado en ambos grupos, con un perfil de seguridad similar al placebo. A pesar de que el protocolo no fue diseñado para fracturas no vertebrales, la incidencia fue similar al grupo placebo (9,1% para el diario, 8,9% para el intermitente y 8,2% para el placebo); sin embargo, análisis posteriores (que deben ser evaluados con mucha cautela) de un grupo muy especial con una DMO en cuello femoral ≤ 3 ST evidenció que la dosis de 2,5 mg redujo los riesgos de fracturas no vertebrales en un 69% con una $p = 0,012$; se estima que este resultado estimulará futuros protocolos para la prevención de fracturas no vertebrales, incluyendo la cadera (fig. 1)^{22,23}.

Al probarse que con dosis intermitentes se podían reducir las fracturas vertebrales se planificó un nuevo protocolo, conocido como estudio MOPS (*Monthly Oral Pilot Study*), el cual era aleatorio, doble ciego, placebo controlado, fase 1, dosis diferentes y se seleccionaron 144 mujeres entre 55-80 años con un lapso de 3 años después de la menopausia, y se les suministraron dosis mensuales de 50 mg, 50/50 mg (cada 15 días), 100 mg y 150 mg. Con la dosis de 150 mg la farmacodinamia comprobó una mayor disminución del CTX en suero y orina y la farmacocinética demostró que son mayores los valores bajo la curva²⁵.

Este estudio fue la plataforma para otro nuevo protocolo, conocido como MOBILE (*Monthly Oral iBandronate In LadiEs*), estudio multinacional, a dos años, doble ciego, aleatorio, fase 3, de 1.290 mujeres entre 55 y 80 años, con un lapso de 5 años después de la menopausia, con osteoporosis de columna lumbar (L2-L4), es decir, con DMO entre $< -2,5$ y $\geq -5,0$ ST. Los resultados pusieron en evidencia que la dosis de 150 mg es superior a la diaria ($p < 0,001$), con descenso similar del CTX en suero y orina a partir de los tres meses (mantenido durante todo el estudio) y un incremento de la DMO en columna lumbar del 6% y en cadera del 3% ($p < 0,05$ comparado con el tratamiento diario). No existen datos hasta el momento que informen del porcentaje de reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales²⁶⁻²⁹. En Norte América se ha comparado la respuesta de los pacientes con esta nueva dosis mensual de ibandronato y la semanal

de alendronato, en un estudio a 6 meses de 342 mujeres posmenopáusicas, y los resultados han sido favorables a 150 mg una vez al mes en cuanto a preferencia (71% frente a 29%) y conveniencia (75% frente a 25%) y las razones y preferencias se relacionan, con la facilidad para seguir el régimen terapéutico (61,2% frente a 25,4%) y su mejor adaptación a su estilo de vida (55% frente a 21%). Por otro lado, el 17% (frente al 4,3% de alendronato), manifestó que prefería la dosis mensual porque de esta manera se restringían los efectos colaterales. En este estudio, en particular, y de manera significativa ($p < 0,0001$) las mujeres prefieren el régimen mensual de ibandronato por ser más conveniente³⁰.

Por otro lado, el estudio PERSIST, realizado en el Reino Unido, a 6 meses, evidenció que la persistencia con la dosis mensual de ibandronato era del 56,6% (306/541), mientras que con el alendronato semanal era del 38,6% (198/513). En total, comparado con el alendronato, un 47% más de mujeres osteoporóticas posmenopáusicas persistían con la ingesta del ibandronato; esto pudiera ser el reflejo del programa PSP (*Patient Support Program*), que de manera frecuente llama por vía telefónica a los pacientes para investigar si se están tomando la dosis. Es factible que esta dosificación, de 150 mg mensual, incremente la evolución satisfactoria y disminuya los problemas económicos que se generan como consecuencia de las fracturas vertebrales³¹.

Se está desarrollando un estudio multinacional en 1.800 mujeres, entre 55 y 84 años, todas con un lapso de 5 años desde la menopausia, con osteoporosis posmenopáusicas y con un score T lumbar entre $< -2,5$ y -5 , asociando 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D. El objetivo de este protocolo es demostrar que el ibandronato no es inferior al alendronato en los cambios de la DMO en columna y cadera total³². El ibandronato administrado por vía oral puede causar diversos y bien conocidos trastornos del tracto gastrointestinal superior (disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas y gástricas), con la dosis de 2,5 mg/día se producen 22,8% y la de 150 mg mensuales origina un 22,5% de eventos adversos. Mientras que los trastornos sistémicos incluyen lumbalgias, dolor de cabeza, bronquitis y

mialgias son del 32,4% en el grupo de 2,5 mg/día y 36,9% en los de 150 mg mensuales, menos frecuentes las inflamaciones oculares (uveítis y escleritis). No se ha recomendado su uso en hipocalcemia, en insuficiencia renal grave (aclaración de creatinina < 30 ml/min), no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y la FDA lo ha clasificado como categoría C para usar durante el embarazo (sólo si los beneficios son superiores a los riesgos para la madre y el feto)^{15,33}.

Con los bifosfonatos se han visto casos de necrosis de la mandíbula, sobre todo con la formulación intravenosa, más frecuente en pacientes con riesgos como cáncer, terapias concomitantes (quimioterapia, corticosteroides y radioterapia) o enfermedades asociadas (anemia, coagulopatía, infecciones y enfermedades dentales pre-existentes); en esta situación se impone el juicio clínico para estimar el riesgo/beneficio^{15,34}.

El ibandronato a dosis de 150 mg mensuales debe ser consumido con las mismas precauciones que otros bifosfonatos, es decir, en ayunas (≥ 6 horas), con agua (240 ml), permanecer de pie y consumir otro medicamento, líquidos o comer una hora después^{15,35}.

Esta nueva dosificación del ibandronato ha evidenciado que mejora los indicadores de resorción ósea y disminuye las fracturas vertebrales, por lo tanto se espera que en osteoporosis posmenopáusica la tabletta de 150 mg ofrezca ventajas en términos de conveniencia, por tener que seguir la dosificación una vez al mes en vez de la diaria o la semanal; en cuanto a la tolerabilidad, se estima que reducirá la irritación, que puede resultar de la frecuente exposición al bisfosfonato, y por supuesto la persistencia en las tomas. La conveniencia, persistencia y tolerabilidad pueden incrementar la adherencia a la terapia y, por lo tanto, mejorar los resultados terapéuticos a largo plazo²⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA*. 1989;261:3273-7.
2. Feinstein AR. On white coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch Intern Med*. 1990;150:1377-8.

3. World Health Organization: Report on Medication Adherence. Geneva: WHO; 2003.
4. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333:18-9.
5. Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis *Clin Ther*. 2006;28:151-73.
6. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: The risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int*. 2007;18:25-34.
7. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. San Diego: Academic Press; 2000.
8. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int*. 2004;15:1003-8.
9. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1117-23.
10. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1453-60.
11. Cramer JA, Silverman S. Persistence with bisphosphonate treatment for osteoporosis: finding the root of the problem. *Am J Med*. 2006;119 Suppl 1:S12-7.
12. Sambrook P. Compliance with treatment in osteoporosis patients—an ongoing problem. *Aust Fam Physician*. 2006;35:135-7.
13. Siris E, Rosen CJ, Harris ST, Abbott TA III, Barr CE, Silverman SL. Adherence to bisphosphonate therapy: relationship to bone fractures at 24 months in women with post-menopausal osteoporosis. Presented at the National Osteoporosis Foundation 6th International Symposium on Osteoporosis. Washington, DC: April 6-9, 2005.
14. Yood S, Emani JI, Reed BE, Lewis M, Charpentier E. Lydick, Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2003;14:965-8.
15. http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021455_s001lbl.pdf.
16. Monier-Faugere MC, Friedler RM, Bauss F, Malluche HH. A new bisphosphonate, BM 21.0955, prevents bone loss associated with cessation of ovarian function in experimental dogs. *J Bone Miner Res*. 1993;8:1345-55.
17. Muhlbauer RC, Bauss F, Schenk R, Janner M, Bosies E, Strein K, et al. BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. *J Bone Miner Res*. 1991;6:1003-11.
18. Rizzoli R, Caverzasio J, Bauss F, Bonjour JP. Bisphosphonate BM 21.0955 is not associated with an alteration of the renal handling of calcium. *Bone*. 1992;13:321-5.
19. Fleisch H. The bisphosphonate ibandronate, given daily as well as discontinuously, decreases bone resorption and increases calcium retention as assessed by 45Ca kinetics in the intact rat. *Osteoporos Int*. 1996;6:166-70.
20. Monier-Faugere MC, Geng Z, Paschalis EP, Qi Q, Arnala I, Bauss F, et al. Intermittent and continuous administration of the bisphosphonate ibandronate in ovariohysterectomized beagle dogs: effects on bone morphometry and mineral properties. *J Bone Miner Res*. 1999;14: 1768-78.
21. Riis BJ, Ise J, Von Stein T, Bagger Y, Christiansen C. Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2001;16:1871-82.
22. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19: 1241-9.
23. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:391-401.
24. Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G, Wilson K, Schimmer RC, Papapoulos SE. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 2005;37:651-4.
25. Reginster JY, Wiese C, Dumont E, Barrett J, Wilson K, RC Schimer. Oral Monthly ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the Monthly Oral Pilot Study (MOPS). IOF WCO 2004. Base de datos de Roche-GSK.
26. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study *J Bone Miner Res*. 2005;20:1315-22.
27. Reid DM. Once-monthly dosing: an effective step forward. *Bone*. 2006;38 Suppl 1:S18-22.
28. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:654-61.
29. Reginster JY, Felsenberg D, Cooper C, Stakkestad JA, Miller PD, Kendler DL, et al. A new concept for bisphosphonate therapy: a rationale for the development of monthly oral dosing of ibandronate. *Osteoporos Int*. 2006;17:159-66.
30. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, Devas V, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1895-903.
31. Cooper A, Drake J, Brankin E. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study*. *Int J Clin Pract*. 2006;60:896-905.
32. Cosman T, McClung M, Rosen C, Epstein S, Devas V, El Azzouzi B, et al. Racional and design of the MOTION study (Monthly Oral Therapy with Ibandronate for Osteoporosis iNtervention). *J Bone Miner Res*. 2005;20 Suppl 1:s398 (abstract M359).
33. Pyon EY. Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen. *Clin Ther*. 2006;28:475-90.
34. Ference JD, Wilson SA. Ibandronate (Boniva) for treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Am Fam Physician*. 2006;73:305-6.
35. www.boniva.com