



Uso prolongado de bifosfonatos y fracturas de fémur atípicas: resultados del estudio de la American Society for Bone and Mineral Research

La seguridad del uso prolongado de bifosfonatos es motivo de controversia desde hace varios años. En 2005 agencias reguladoras como la [Agencia Española de Medicamentos](#)¹, alertaban de la aparición de osteonecrosis del maxilar tras su administración intravenosa. En 2009, esta advertencia se hacía extensiva a las [formas orales](#)².

A este efecto adverso se ha unido posteriormente el posible aumento de las fracturas de fémur atípicas en pacientes con osteoporosis. El pasado mes de octubre la [FDA](#)³ obligaba a introducir en la ficha técnica de estos medicamentos información sobre esta asociación. Paralelamente, la [EMA](#)⁴ hacía pública su intención de realizar una revisión de la información disponible para determinar hacia qué lado se decanta la balanza en la relación beneficio/riesgo de estos fármacos.

Con el mismo propósito, la American Society for Bone and Mineral Research ha realizado una [revisión sistemática](#)⁵ cuyos resultados acaban de publicarse en el Journal of Bone and Mineral Research. Como material de estudio, se han incluido además casos clínicos de notificaciones de **fracturas atípicas secundarias a la administración prolongada de bifosfonatos**.

Entre los objetivos se ha pretendido dar respuesta a cuestiones como qué se conoce con exactitud de la asociación bifosfonato y fractura atípica, recomendar pautas que faciliten el diagnóstico de este tipo de fracturas y determinar el abordaje terapéutico más adecuado. En el apartado de resultados se describen ampliamente variables de estudio definidas por los autores para evaluar los efectos que podrían desarrollarse, tras la administración prolongada de los bifosfonatos, sobre algunos elementos del hueso (matriz orgánica, densidad mineral, remodelación y acumulación óseas).

Centrándonos en los aspectos farmacológicos, las fracturas de fémur atípicas se detectan principalmente en mujeres con osteoporosis (en 286 de los 310 casos), aunque también se han notificado casos en pacientes en tratamiento oncológico. En 160 de los 189 tratamientos en monoterapia, el alendronato oral es el principal implicado, lo que no sorprende si se considera que es el bifosfonato más utilizado.

Respecto a la duración de los tratamientos, los pacientes habían tomado algún bifosfonato durante un periodo medio de 7 años (rango 1,3 a 17 años). Con estos datos los revisores no establecen un límite del tiempo de tratamiento concreto, aunque apuntan que el riesgo aumenta proporcionalmente al periodo de exposición. Estudios realizados, únicamente con alendronato y risedronato, muestran que los pacientes que han sufrido fracturas atípicas llevaban más de 3 años en tratamiento con alguno de estos medicamentos.

Otro aspecto a mencionar es el de la medicación concomitante. 76 de los 310 pacientes tomaban además glucocorticoides. De éstos, en un 34% (26 de los 76) se incrementó el riesgo de fractura atípica (concretamente de fractura de subtrocánter).

Resulta también interesante el análisis de la adecuación de las DEXA (Absorciometría Dual de rayos X) realizadas. 67 de los 310 pacientes en tratamiento con bifosfonatos presentaban valores de T-score que los clasifican en la categoría de osteopenia o incluso de situación normal.

Resumiendo y como conclusiones de los autores...

- 1.- En pacientes **con bajo riesgo de fractura osteoporótica** no se recomienda iniciar **tratamiento** con estos medicamentos.
- 2.- Se **desconoce** la **duración óptima del tratamiento**. Estudios realizados con alendronato y risedronato han mostrado eficacia en la prevención de fracturas durante un plazo de 5 años. Si la duración del tratamiento va a ser mayor, se recomienda realizar evaluaciones anuales.
- 3.- En pacientes con **riesgo de fractura moderado** debe valorarse cautelosamente la prolongación del tratamiento. En caso de ser necesaria, se recomienda una interrupción temporal del tratamiento ("**drug holidays**"). En esta situación, no se sabe durante cuánto tiempo debería el paciente de dejar de tomar la medicación.
- 4.- Resulta necesaria la realización de más estudios que permitan determinar la eficacia real de estos medicamentos a largo plazo.

Mientras tanto, y vistos los resultados del [ranking](#)⁶ que hace poco presentábamos en *Hemos Leído*, no parece que estas recomendaciones sean tenidas muy en cuenta. No está de más recordar que **la decisión de instaurar un tratamiento con bifosfonatos debe ser posterior a la valoración individual de los beneficios y riesgos que puedan derivarse de su administración**. La valoración del riesgo de fractura puede realizarse con la [herramienta FRAX](#)⁷, que permite la determinación de factores de riesgo para cada país (incluido España).

1.- [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. \(Noviembre 2005. Bifosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. 2005/17.](#)

2.- [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 25 de Septiembre de 2009. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. 2009/10.](#)

3.- [FDA Drug Safety Communication: Safety update for osteoporosis drugs, bisphosphonates, and atypical fractures. October 2010.](#)

4.- [European Medicines Agency. Press release. September 2010. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\). Review of bisphosphonates started.: 1-5.](#)

5.- [Shane E, Burr D, Ebeling P.R. et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the american society for bone and mineral Research. Nov 2010. Journal of Bone and Mineral Research; 25\(11\): 2267-94.](#)

6.- [MGM. Variabilidad en el uso de medicamentos en 14 países desarrollados: ¿Dónde se sitúa España en el ranking?. 18 Oct 2010. www.hemosleido.es](#)

7.- [World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. FRAX. Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud \(OMS\).](#)

Hace poco más de un año, la AEMPS autorizó la comercialización de prasugrel ([Efient®](#)¹) para su administración, junto al ácido acetil salicílico (AAS), en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto de miocardio (IM) sin elevación del segmento ST o IM con elevación del segmento ST) sometidos a intervención coronaria percutánea primaria o aplazada

El ensayo clínico pivotal en el que se basó la autorización fue el [TRITON-TIMI 38](#)², un estudio multicéntrico randomizado con 13.608 pacientes que mostró un 19% de reducción del riesgo relativo en el resultado combinado de infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal y muerte cardiovascular con prasugrel en comparación con clopidogrel. Sin embargo, y a pesar de haber excluido los pacientes con alto riesgo de sangrado, prasugrel incrementó en un 50% el riesgo de hemorragia grave y 4 veces el riesgo de hemorragia mortal.

Un artículo publicado ahora en [Arch Intern Med](#)³ sobre prasugrel y posible riesgo aumentado de cáncer hace que, en la balanza beneficio-riesgo, el platillo del riesgo pese más, ya que además de un mayor sangrado, se añade el posible riesgo de promover cáncer.

El informe inicial publicado del TRITON-TIMI 38 mencionaba brevemente un incremento estadísticamente significativo de cáncer de colon en los pacientes con prasugrel en comparación con los que recibieron clopidogrel (13 vs 4 pacientes; $p=0,03$). Sin embargo, los autores del presente artículo recogen y estudian los datos de un análisis más detallado del TRITON-TIMI 38, realizado posteriormente por la FDA, que **reveló un incremento en múltiples tipos de tumores sólidos en los pacientes con prasugrel**.

En el inicio del estudio, los pacientes con cánceres malignos estaban igualmente distribuidos en ambos grupos (174 en el grupo con prasugrel y 175 con clopidogrel). Tras la randomización, excluyendo cánceres de piel no melanomas y tumores cerebrales, se detectaron 92 nuevos cánceres sólidos (1,4%) en los pacientes con prasugrel y 64 (0,9%) en el grupo de clopidogrel (RR:1,44; $p=0,02$). Puesto que la progresión de los cánceres sólidos suele ser un proceso largo y además, la mayoría de los cánceres nuevos detectados estaban probablemente presentes en la randomización, los cánceres recurrentes que provocaron un nuevo evento canceroso o una intervención también fueron sumados a los cánceres nuevos detectados. Agrupados de esta forma, en el grupo con prasugrel hubo 112 (1,6%) pacientes con cánceres sólidos vs 69 en el grupo del clopidogrel (1,0%) (RR:1,62; $p=0,001$).

El promotor inicialmente arguyó que las diferencias en las tasas de cáncer podían deberse a un sesgo de averiguación (*ascertainment bias*), motivado porque el mayor sangrado en los pacientes con prasugrel hacía que se detectaran en éstos más cánceres ocultos. Esto es rebatido por los autores del artículo argumentando que cuando se excluyen los cánceres detectados por el sangrado del paciente, las diferencias entre las tasas de cánceres en ambos grupos persisten (RR:1,4).

Para ver si la carcinogenicidad o la promoción de cáncer podía ser un efecto de clase de las tienopiridinas, los autores revisaron los ensayos clínicos que compararon clopidogrel con placebo o AAS y que tuvieron una duración adecuada. En el [CAPRIE](#) las

tasas de nuevos cánceres sólidos fueron similares en ambos grupos, y en el [CHARISMA](#) hubo menos cánceres en el grupo con clopidogrel que en el grupo placebo. Y además, ambos estudios tuvieron una duración mayor que el TRITON-TIMI 38.

Otro apunte interesante es que en el CHARISMA, las tasas de sangrado fueron mucho más altas con clopidogrel, lo que desmota la hipótesis de que el sesgo de averiguación (a más sangrado más detección de nuevos cánceres) podía ser la explicación de las diferentes tasas de cáncer entre los grupos.

Como causa de esta mayor tasa de cáncer el artículo sugiere que, **el alto y mantenido nivel de inhibición plaquetaria producido por prasugrel** (de 2,5 a 2,7 veces más potente como antiagregante que clopidogrel), **podría alterar las defensas naturales que proporcionan las plaquetas frente al crecimiento y diseminación tumoral**.

Para finalizar, los autores señalan que habrá que esperar a ver los resultados del ensayo TRILOGY-ACS (prasugrel vs clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo), ensayo al que la FDA le ha encargado que registre los casos de cáncer (previo y durante el estudio). Hasta que esta información esté disponible **recomiendan que los médicos consideren el riesgo potencial de cáncer antes de prescribir prasugrel, especialmente para uso prolongado y en pacientes que hayan padecido cáncer**.

El extenso [editorial](#)⁴ que acompaña al artículo, sin mostrarse tan rotundo como lo que concluyen los autores del trabajo, sí advierte que la evidencia disponible, aunque no sea lo suficientemente robusta como para bloquear el uso del medicamento, sí merece una advertencia específica ("black box warning"), en vez de estar simplemente descrito en el apartado de reacciones adversas en la ficha técnica (este posible riesgo está descrito en la [americana](#), porque en la española no se hace mención al respecto).

Y a la pregunta de: con esta información ¿**Qué decisión toma el clínico?**

Su respuesta: puesto que el beneficio de prasugrel se limita a la disminución de riesgo de IM no fatal sin efecto sobre la mortalidad global, puesto que su beneficio se produce en el primer mes de tratamiento, puesto que el riesgo de sangrado persiste durante todo el periodo de tratamiento, puesto que la tasa de eventos cardiovasculares disminuye con el tiempo y puesto que el riesgo de cáncer a largo plazo no está suficientemente aclarado, parece prudente **reservar el tratamiento con prasugrel para uso en tiempo corto** (aproximadamente unas 4 semanas).

[1.- Informes EPAR EMEA. Efient 5 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha Técnica de las Características del Producto. \[consulta 5 enero 2011\]](#)

[2.- Wiviott S.D, Brunwald E, McCabe C.H, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2007; 357:2001-2015](#)

[3.- Floyd J, Serebrny V.L. Prasugrel as a Potential Cancer Promoter: Review of the Unpublished Data. Arch Intern Med. 2010; 170\(12\): 1078-80.](#)

[4.- Kaul S, Diamond G.A. Prasugrel and Cancer: An Uncertain Association or a Credible Risk That Meaningfully Alters the Benefit-Risk Balance. Arch Intern Med. 2010;170\(12\):1010-12.](#)