



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE
PETRÓLEOS MEXICANOS

SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD

GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS

**“Ensayo clínico de no inferioridad de ácido
zoledrónico en infusión anual contra alendronato
semanal en mujeres postmenopáusicas con
disminución de la densidad mineral ósea del
Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos.
Evaluación de mayo 2008 a mayo 2014”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Dra. Mariana Moreno Ramírez

Tutor y asesor de tesis

Dr. Héctor Fabricio Espinosa Ortega

México, D.F. noviembre 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por ser mi pilar y mi ejemplo de vida

A mi padre, por ser mi ángel y su alma mi fortaleza

A mi hermano, por su hermosa presencia en mis días

A mi familia de sangre, mi familia política y amigos, por su apoyo incondicional en toda mi carrera, por ser mi guía, mi luz y la bendición de mi vida entera

A mis maestros y compañeros, por la motivación personal y profesional de cada día

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ

DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. HÉCTOR FABRICIO ESPINOSA ORTEGA

ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

Marco teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	12
Justificación.....	12
Pregunta de investigación.....	12
Hipótesis.....	13
Objetivos.....	13
Diseño del estudio.....	13
Universo.....	13
Criterios de inclusión.....	14
Criterios de exclusión.....	14
Criterios de eliminación.....	15
Material y métodos.....	15
Variables.....	16
Estrategia de análisis estadístico.....	16
Recursos y logística.....	17
Plan de protección de la información.....	18
Cronograma de actividades.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	26
Conclusiones.....	38

MARCO TEÓRICO.

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por pérdida de la densidad ósea, disrupción de la microarquitectura, fragilidad esquelética y riesgo alto de fracturas, únicamente en el año 2000, se registraron 9 millones de fracturas por osteoporosis, estimándose el 34.8% en mujeres europeas afectadas (1), siendo entonces un aproximado de 33.6 millones de personas que sufren de osteoporosis alrededor del mundo (2). Se ha estimado que 1.5 millones de personas sufren una fractura relacionada a enfermedad ósea al año, con un costo anual directo de cerca de \$18 billones y se predice que la prevalencia de fracturas incrementará para el año 2025 (3). La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) define a la osteoporosis cuando el T score es de -2.5 o menor, siendo la definición de osteopenia un T score de -1 a -2.5 (4). El T score es la diferencia entre un individuo y la DMO media de una población, y se expresa como desviación estándar. El Z score es usado para comparar un individuo con otros del mismo grupo de edad (4). Y es lo aceptado para diagnóstico de disminución de la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 70 años. El riesgo de fractura es también significativo en pacientes con osteopenia que entre pacientes con osteoporosis, significa que este grupo representa una porción sustancial de la población que tiene riesgo de fractura; por ejemplo en el National Osteoporosis Risk Assessment Study, el cual involucro 66,134 mujeres posmenopáusicas blancas, la mitad de ellas mayores de 65 años con seguimiento a un año, hubo más mujeres con osteopenia que con osteoporosis (39% vs 6%) en las que el numero de fracturas observadas fue mayor entre el grupo de mujeres con diagnóstico de osteopenia (5). En dicho estudio antes mencionado se identificaron 18 factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de osteoporosis entre los que destacan: factores genéticos, nutrición subóptima, deficiencia de calcio y vitamina D, estilo de vida, tabaquismo, disminución de la producción de hormonas sexuales y medicamentos que también contribuyen a la fragilidad esquelética (5)

Las consecuencias de una fractura asociada a osteoporosis son también de una importancia capital, se ha calculado que de cinco personas que sufren una fractura una de ellas morirá durante el primer año después de la fractura de cadera (6), calculándose un 10-20% de riesgo de mortalidad en el año subsecuente (6). El mismo antecedente de fractura es un factor de riesgo importante para una segunda fractura, se ha estimado que de los pacientes con fractura vertebral, aproximadamente el 19% tienen riesgo de una segunda fractura (7). Se calcula que la mortalidad dentro de los 90 días de la fractura en individuos mayores de 65 años es sustancialmente más alto de lo predicho, ya que el riesgo de muerte temprana incrementa cerca de 7 veces (8). La morbilidad que causa también es significativa dado que abarca un espectro desde únicamente dolor de espalda hasta deformidad, enfermedad pulmonar restrictiva, discapacidad y conjuntamente baja autoestima, ansiedad, temor, enojo (6)

La patogénesis de la osteoporosis involucra un balance entre el recambio óseo normal, el proceso de resorción y la formación ósea, en la cual los osteoclastos reabsorben hueso por medio de la acidificación y digestión proteolítica, y los osteoblastos secretan la matriz orgánica dentro de la cavidad de resorción. En las mujeres posmenopáusicas, el rango de recambio óseo incrementa dramáticamente y permanece elevado por más de 40 años después del cese de la función ovárica, conduciendo a una pérdida ósea progresiva y continúa, se ha calculado en este tipo de pacientes, una pérdida de aproximadamente 3-5 % al año. (6)

Aunque una densidad mineral ósea baja es un fuerte predictor de fracturas por osteoporosis, la mayoría de las fracturas ocurren fuera del rango definidas como osteoporosis por la OMS (mencionadas anteriormente), por lo que los factores de riesgo validados son independientes de la densidad mineral ósea (edad avanzada, fractura previa, uso de glucocorticoides por largo tiempo, peso menor de 58 kg, historia familiar o personal de fractura de cadera, tabaco, alcoholismo, bajo índice de masa corporal, artritis reumatoide, causas secundarias de osteoporosis; hipogonadismo, menopausia prematura, malabsorción, enfermedad crónica del

hígado, enfermedad inflamatoria intestinal, la presencia de cualquiera de estos factores de riesgo incrementa hasta un 70% el riesgo de fractura (9), todos ellos son indicaciones se realizar una densitometría ósea. En un estudio longitudinal de 140,000 mujeres, se reportaron fracturas nuevas durante un año en 2259 mujeres, pero solo un 6.4% tenían T-score que indicara osteoporosis (-2.5 DS) (10).

Como parte de los factores de riesgo, la American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) incluye a mujeres posmenopáusicas jóvenes con historia de fracturas clínicas no causadas por trauma mayor (ej, accidente automovilístico). La North American Menopause Society's (NAMS) incluye a mujeres premenopáusicas que hayan tenido fracturas por fragilidad con trauma bajo o bien causas secundarias de osteoporosis, ya mencionadas anteriormente (11).

La DEXA (Dual-energy x-ray absorptiometry) es la técnica estándar para medir la DMO ya que tiene alta precisión, no es cara y tiene una exposición modesta a la radiación, y es lo mejor para evaluar la densidad mineral ósea (específicamente columna y cadera). Típicamente, las medidas se hacen de 2 sitios, columna y cadera, y se reporta como T score y Z score. La DEXA es útil en el monitoreo de pacientes con terapia medica de osteoporosis, y los pacientes deben ser nuevamente escaneados usando DEXA central 2 años después de haber iniciado el tratamiento (10).

En la actualidad numerosas intervenciones farmacológicas y no farmacológicas pueden ser implementadas para reducir el riesgo de fracturas por fragilidad. En general estas intervenciones disminuyen la velocidad de pérdida ósea. Aunque la densidad mineral ósea es usada clínicamente para diagnosticar osteoporosis, el valor es limitado cuando se evalua el tratamiento farmacológico; el indicador primario de eficacia de tratamiento es la reducción del riesgo de fracturas (12). La DEXA (Dual-energy x-ray absorptiometry) es la técnica estándar para medir la DMO ya que tiene alta precisión, no es cara y tiene una exposición modesta a la radiación, y es lo mejor para evaluar la densidad mineral ósea (específicamente columna y cadera). La DEXA es útil en el monitoreo de pacientes con terapia

médica de osteoporosis, y los pacientes deben ser nuevamente escaneados usando DEXA central 2 años después de haber iniciado el tratamiento (6-10). El estudio HORIZON-PTF demostró que el tratamiento mejoró la densidad mineral ósea a la evaluación de tres años, siendo +4.1% de ganancia en densidad mineral ósea para el grupo de ácido zoledrónico contra una ganancia -1.9% en el grupo tratado con placebo (13).

Las recomendaciones de la NOF para iniciar tratamiento en hombres mayores a 70 años y mujeres postmenopáusicas son: DMO (densitometría ósea) con T scores de -2.5 en el cuello femoral, el total de cadera, o columna por DXA, después de una evaluación apropiada. Los pacientes con alto riesgo son los que probablemente se beneficien más. Hay diferentes guías para el tratamiento de la osteoporosis, las más aceptada en E.U. son las de The National Osteoporosis Foundation (NOF). La NOF hace particular énfasis en cuatro factores: historia personal de fractura de adulto, historia de fractura en un familiar de primer grado, tabaquismo activo y bajo peso. Pese a que estas guías no son específicas para mujeres no caucásicas o hombres, son útiles en la práctica clínica (8).

En el año 2008, la organización mundial de la salud introdujo el FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) que estima la probabilidad de riesgo de fractura por osteoporosis de cadera o múltiples fracturas en un paciente con baja densidad mineral ósea (cuello de fémur) y factores de riesgo, este riesgo estimado es para los próximos diez años. Dicho estudio fue compuesto de una cohorte observacional de mujeres y hombres de diferentes razas y regiones del mundo, ha sido validado en 11 estudios de cohorte de forma independiente. Identifica a aquellos pacientes que se benefician del tratamiento oportuno. Las guías internacionales recomiendan también el inicio del tratamiento en pacientes ancianos con T-scores bajos y riesgo alto de fracturas (14)

Los bifosfonatos constituyen el grupo de fármacos más usados en la actualidad. Son cuatro los bifosfonatos aprobados en EUA: alendronato, risendronato, ibandronato y ácido zoledrónico (15) (16) (13) (17) (18).

En el estudio Fracture Intervention Trial (FIT) en mujeres posmenopáusicas con antecedente de fracturas previas, se administró una dosis diaria de 5 mg de alendronato vs placebo, en el grupo de alendronato se encontró un 8% de fracturas nuevas y en el grupo placebo se encontró un 15% (reducción del riesgo del 47% y $p=0.0001$, se encontraron a su vez en el grupo de alendronato menos fracturas de cadera (2% vs 1%, con riesgo de reducción del 51% y una $p= 0.047$). Entre aquellos sujetos que no tenían antecedente de fractura previa se encontró un 4% de fracturas previas en el grupo placebo y un 2% de fracturas nuevas en el grupo de alendronato. Se registró a diez años, un incremento en la densidad mineral ósea de 13.7% en la columna lumbar y 10.3% en el trocánter, 5.4 % en el cuello femoral así como 6.7 % en el fémur proximal, el fármaco fue tolerado de forma adecuada. (16).

El estudio HORIZON-PFT (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid once yearly), es el estudio de referencia para demostrar la eficacia del ácido zoledrónico. Es un estudio de seguimiento a tres años, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado que comparo la eficacia de ácido zoledrónico 5 mg en infusión continua por 15 minutos comparado con placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Un número de 7,765 pacientes, con edad entre 65 y 85 años se asignaron a recibir 5 mg de ácido zoledrónico o placebo anual y calcio 1000 o 1500 mg y vitamina D 400 a 1200 mg IU. El punto primario fue nuevas fracturas y los puntos secundarios densidad mineral ósea, marcadores de recambio y seguridad. El tratamiento con ácido zoledrónico redujo el riesgo de fractura vertebral en un 70% en 3 años (RR 0.30, IC 95%, 0.24-0.38) y disminución del riesgo de fractura de cadera en un 41% (RR 0.54, IC 95%, 0.42-0.83). Fracturas no vertebrales, fracturas clínicas y fracturas vertebrales clínicas se redujeron por 25%, 33% y 77% con $p= <0.001$; también se asoció a mejoría de la densidad mineral ósea y marcadores de recambio. La densidad mineral ósea mejoró un 6% a nivel de cadera, 6.7% en columna lumbar y 5.1 % en cuello femoral (13).

En otro ensayo aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, 1065 pacientes que recibieron ácido zolendróico 5 mg anual y 1062 recibieron placebo dentro de los 90 días posteriores a la cirugía de reparación de fractura de cadera, se administró también calcio y vitamina D, se reportó la presencia de fracturas nuevas en el 8.6% del grupo de ácido zolendróico y 13.9% en el grupo placebo, con un 35% de reducción de riesgo con el ácido zolendróico ($p= 0.001$). Fracturas vertebrales nuevas fue de 1.7% con el ácido zolendróico y 3.8% con placebo ($p 0.02$), y los rangos de fracturas no vertebrales fueron de 7.6% y 10.7% con una $p 0.03$. En el análisis de seguridad 9.6% del grupo de ácido zolendróico murieron versus el 13.3% en el grupo placebo, con una reducción del 28% en muertes de cualquier causa (p de 0.01). Los eventos adversos más frecuentes fueron la fiebre, mialgia, dolor óseo y músculoesquelético (19).

Un estudio multicéntrico de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, demostró que una infusión de ácido zolendronico es más efectiva que administrar alendronato 70 mg via oral de forma semanal en pacientes con disminución de la densidad mineral ósea, comparándose el nivel basal de marcador urinario de resorción ósea llamado N-telopeptido de colágeno tipo 1, siendo la disminución mucho mayor en grupo de ácido zolendronico asociándose a su vez con un incremento en la densidad mineral ósea posterior a un año en columna lumbar (20)

En un estudio multicéntrico , aleatorizado, placebo-controlado, de no inferioridad, en 302 hombres afectados por osteoporosis, se administró 5 mg de ácido zolendróico de forma anual vs 70 mg via oral de alendronato, observando que 24 meses después los resultados en cuanto a eficacia fueron equivalentes, sin embargo la gran mayoría de los pacientes prefirieron la infusión de ácido zolendronico (21)

En México, nuestro grupo realizó a partir de un conjunto de pacientes seguidas a tres años, en quienes se administró 5 mg de ácido zolendróico en infusión anual vs alendronato 70 mg via oral de forma semanal, un estudio de costo-efectividad. El costo de atención fue de \$81,532 (US dólares) para el grupo del alendronato y

\$69,251 para el grupo de ácido zoledrónico. El costo por paciente fue reportado en \$1631 para el grupo de alendronato vs \$1358 para el grupo de ácido zoledrónico ($p < 0.0001$). El ácido zoledrónico ahorra a la institución 15% comparado con alendronato. Se encontró adicionalmente que existe una ganancia ósea en el grupo de ácido zoledrónico en comparación a su homólogo sin embargo, esto no fue evaluado de manera intencionada en tal estudio (22)

En el tratamiento de la osteoporosis los bifosfonatos orales no han sido asociados con efectos adversos sobre la función renal en pacientes con depuración de creatinina de 30 ml/min (23). Una dosis de 5 mg de zoledronato anual no se asoció a incremento de riesgo de efectos renales durante un periodo de 3 años comparado con placebo y no hubo casos de falla renal aguda (24). En una evaluación de 9 a 11 días posteriores a la primera infusión en una población de 5,500 pacientes, mostró que un pequeño pero significativo porcentaje de pacientes que recibieron zoledronato tuvieron un incremento de la creatinina sérica de al menos 0.5mg/dl comparado con placebo (1.2% vs. 0.4%, $P = 0.05$), solo después de la segunda infusión, los niveles volvieron a su nivel basal en todos los pacientes. En 3 años no hubo diferencias entre el grupo con ácido zoledrónico y placebo con respecto a la depuración de creatinina y los niveles de creatinina séricos (25). Otra asociación importante de mencionar es la osteonecrosis de mandíbula (ONM) y los bifosfonatos. La ONM es una condición de inicio subagudo, usualmente posterior a un procedimiento quirúrgico a nivel de cavidad bucal como extracción de diente, colocación de implantes o endodoncia (26).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es una enfermedad que causa una pérdida ósea silenciosa y progresiva, las fracturas se manifiestan aun sin conocimiento de los pacientes de que padecen osteoporosis, una fractura por la enfermedad antes mencionada conlleva a mortalidad y morbilidad importantes. La eficacia de los bifosfonatos no ha sido comparada frente a frente entre las distintas opciones en escenarios reales. Existen solo dos estudios que comparan dichos fármacos. Ningún estudio en la población mexicana ha comparado la persistencia del tratamiento así como la eficacia de dos estrategias con bifosfonatos y formas distintas de administración. Dado que la osteoporosis y la baja densidad mineral ósea es tratable y que los bifosfonatos son efectivos, es indispensable encontrar a beneficio del paciente la vía de administración más cómoda y de igual importancia.

JUSTIFICACIÓN

Existen dos estudios disponibles en la literatura médica que comparan la no inferioridad del ácido zoledrónico en infusión anual con alendronato vía oral y administrado de forma semanal, no mayores a tres años de seguimiento. En uno de ellos se utilizó como marcados de eficacia una molécula de densidad mineral ósea y el otro fue realizado en una cohorte de hombres (20,21). No existen estudios realizados con bifosfonatos ni estudios que comparen la eficacia clínica entre ácido zoledrónico en infusión mensual versus alendronato vía oral de forma semanal a cinco años de tratamiento, esperándose como beneficio incremento de la densidad mineral ósea y por tanto disminución del riesgo de fracturas

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El ácido zoledrónico administrado en infusión intravenosa es tan eficaz como el alendronato vía oral administrado de forma semanal en un grupo de mujeres

posmenopáusicas con disminución de la densidad mineral ósea a cinco años de tratamiento?

HIPÓTESIS

El ácido zoledrónico 5 mg intravenoso en infusión anual es igual o mejor para incrementar la densidad mineral ósea en columna y cadera (aumento del T-score en 5 %) que el alendronato 70 mg vía oral semanal a 5 años de tratamiento.

OBJETIVOS PRINCIPAL Y SECUNDARIOS

Objetivo Primario: Comparar la eficacia (no inferioridad) del ácido zoledrónico 5mg en infusión anual contra alendronato oral 70mg semanal determinada por el aumento en la desviación estándar del T score de masa ósea en columna lumbar y/o cadera a 5 años de tratamiento.

Objetivos Secundarios: adherencia cada uno los tratamientos, tolerancia a los fármacos y efectos adversos

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio de no inferioridad, abierto, longitudinal y prospectivo

UNIVERSO.

Se realizara revisión de expedientes con los diagnósticos de osteoporosis posmenopáusica sin fractura con CIE-10 M810 así como osteoporosis posmenopáusica con fractura con CIE-10 M800 y con tratamiento a cinco años ya sea con ácido zoledrónico IV 5 mg o bien alendronato 70 mg VO semanal, y que cumplan con los criterios de inclusión.

TAMAÑO DE MUESTRA:

Calculo de muestra en proporciones para evaluar si rechazar la hipótesis

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)}$$

N: 50 pacientes por cada grupo de tratamiento

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: en base a revisión de expedientes

- Revisión de expedientes con los diagnósticos de osteoporosis posmenopáusica sin fractura con CIE-10 M810 así como osteoporosis posmenopáusica con fractura con CIE-10 M800 a partir de mayo 2008 a mayo 2014 con ácido zoledrónico o bien alendronato
- Pacientes que continúen con tratamiento de alendronato 70 mg VO de forma semanal desde hace cinco años
- Índice de Karnofsky de 90-100 puntos
- Sin administración de moduladores selectivos de estrógenos
- Sin consumo de terapia hormonal de reemplazo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Criterios para no continuar el tratamiento:

Que se haya establecido diagnóstico de enfermedad ósea metabólica adicional a osteoporosis u osteopenia posmenopáusica

- Que se haya diagnosticado cáncer o recibido tratamiento para ello
- Que estén en tratamiento con prednisona o equivalentes en dosis > ó = 5 mg/día durante 3 o más meses (5 mg de prednisona equivalen a: 20 mg hidrocortisona, 4 mg metilprednisona, 4 mg triamcinolona, 0.75 mg betametasona, 0.75 mg dexametasona, 6 mg deflazacort)

- Que tengan insuficiencia renal (creatinina >1.5 mg/dl, o IFG calculado o medido < 35ml/min), insuficiencia cardíaca diagnosticada, enfermedad tiroidea sin tratamiento o enfermedad hepática crónica (con alteración de las PFH y datos clínicos).
- Que padezcan trastornos conocidos de la motilidad esofágica, estenosis, reflujo gastroesofágico grave (g III ó IV) o historia de hemorragia digestiva por úlcera gástrica

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Inicio de cualquier otra terapia anti-resortiva, teriparatide o cualquier droga experimental con el propósito de modificar el estado hormonal o la calidad de la masa ósea, durante el estudio o por violaciones al protocolo

MATERIAL Y MÉTODOS

Definición del universo: mujeres posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea, se obtendrá la muestra del registro de densitometría y de pacientes posmenopáusicas que acudan a la consulta de medicina interna y reumatología

Se realizara revisión de expedientes con los diagnósticos de osteoporosis posmenopáusica sin fractura con CIE-10 M810 así como osteoporosis posmenopáusica con fractura con CIE-10 M800 (con fractura) y con tratamiento a cinco años ya sea con ácido zoledrónico IV 5 mg o bien alendronato 70 mg VO semanal, en seguimiento por la consulta externa de reumatología y que cumplan con los criterios de inclusión.

Se revisaran los expedientes para verificar la administración del tratamiento de forma anual para el ácido zoledrónico o de forma semanal para el alendronato (notas en expediente, recetas médicas) Se revisará a su vez los expedientes para verificar la existencia de la densitometría ósea anual y se anotaran los resultados (densitometrías del 2008 y 2014)

Para la tolerancia se verificara: revisión de las consultas y tratamiento que se hayan otorgado en el periodo por médicos de la institución, y que sean registrados en el expediente clínico.

Todos los datos antes mencionados se vaciaran en una hoja de base de datos, dicha información será confidencial y únicamente manejada por los investigadores.

VARIABLES DEPENDIENTES:

Porcentaje de ganancia de masa ósea lumbar y de cadera.

Cambio absoluto en la densidad mineral ósea (g/cm³)

Cambio en desviación estándar (T score) en columna lumbar y cadera.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Tratamiento ácido zoledronico y alendronato

Edad

Comorbilidades

Tabaquismo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables se presentaran como medias (T score), las diferencias entre medias se harán aplicando la prueba t de student. Comparación del resultado total de cadera y columna con el mismo grupo al inicio, tres años y cinco años con prueba T para muestras pareadas. Se consideraran significativas las diferencias con $p < 0.05$. El paquete estadístico y análisis se harán con el SPSS.

RECURSOS Y LOGÍSTICA

Se emplearán la información de los expedientes electrónicos de la consulta externa de reumatología y medicina interna en seguimiento por dichas especialidades. La información será vaciada en una hoja estructurada para tal fin. Posteriormente, los datos se vaciarán en una hoja de cálculo de Excel y se analizarán con programa estadístico.

Plan de protección de la información

- Se iniciara la recolección de datos, al obtener la autorización por parte del comité de ética del HCSAE.
- Este estudio se considera como estudio sin riesgo para el paciente según el artículo 17 del reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud. Por lo que no requiere consentimiento informado, como lo señala el artículo 23 de la ley antes mencionada.
- La obtención de la información será mediante el expediente electrónico del sistema de salud de esta institución, los datos serán evaluados solo por el titular de la tesis, tutor y jefe de servicio.
- Los datos de los pacientes serán resguardados y no serán expuestos a terceros.
- Se asignara un folio para cada paciente para mantener la confidencialidad de la información.
- Se asignara una carpeta donde se agregaran las hojas de recolección de datos, la cual estará en posesión del titular de la tesis.
- Al realizar el análisis de la recolección de datos, no se usara la información personal, como el nombre o dirección de los pacientes incluidos en este proyecto.

- El uso de la información obtenida, será solo para uso científico y practica medica, sin fines de lucro.
- Las personas con acceso a esta información serán
- Nombre del responsable: Mariana Moreno Ramírez
- Nombre del tutor: Héctor Fabricio Espinosa Ortega
- Jefe de servicio: César Alejandro Arce Salinas

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Junio 2014: recolección de datos.

Julio 2014: análisis y discusión de resultados.

Agosto 2014: Presentación final de tesis.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 119 expedientes que cumplieran con los criterios de inclusión en el sistema electrónico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, 60 pacientes que iniciaron tratamiento con ácido zoledrónico en el año 2008 y 59 pacientes que iniciaron con alendronato en el año antes mencionado, se les dio seguimiento a cada una de ellas a través del expediente electrónico. Cinco años después de iniciado el tratamiento, 63 de las 119 pacientes no continuaban con la administración de zoledrónico anual IV o bien alendronato semanal VO (52.94%), con un total de 55 pacientes que completaron cinco años de tratamiento, 29 y 27 pacientes para alendronato y ácido zoledrónico respectivamente. Se agrupan en la siguiente tabla el número de pacientes que continuaban el tratamiento y el porcentaje de pérdidas de seguimiento por año, por el servicio de medicina interna o reumatología.

Años de tratamiento	Total pacientes (n)	Pérdida de seguimiento (%)
1 año	119	0
2 años	98	17.64
3 años	80	32.77
4 años	70	41.11
5 años	56	52.94

Para el análisis final de T-score, porcentaje y g/cm³ de ganancia de hueso de las 55 pacientes, se analizaron únicamente las pacientes que tenían densitometrías completas (columna lumbar y cadera) de los años 2008, 2011 y 2013-2014 y que completaron 5 años de tratamiento con ácido zoledrónico o alendronato.

El T-score basal de columna lumbar en grupo de alendronato fue de -2.14 (+/- 0.63), a los tres años fue de -1.97 (+/- 0.58), a los cinco años se reportó un T-score de -2.03 (+/-0.63). Para el grupo de ácido zoledrónico, el T-score basal de columna lumbar tuvo una media de -2.74 (+/- 0.68) con resultado a los tres años de T-score -2.38 (+/- 0.82), hacia el final del seguimiento las pacientes tenían una media de T-score de -2.31 (+/- 0.70). Se obtuvo un resultado estadísticamente significativo al inicio y a los tres años de tratamiento para ambos grupos, $p=0.004$ al inicio (tanto para alendronato como para ácido zoledrónico) y $p=0.071$ a los tres años para alendronato y $p=0.065$ para ácido zoledrónico, no así al completar los cinco años en donde se obtuvo una $p=0.179$ (alendronato) y $p=0.176$ (zoledronico), con resultados estadísticamente no significativos. La disminución del T-score de columna lumbar a los 3 años en caso de alendronato fue de 8%, mientras que a los 5 años fue del 5%, para ácido zoledrónico la disminución de T-score lumbar a los 3 años fue del 12% y a los 5 años fue del 10%, aun cuando a los cinco años estadísticamente los valores de T-score no resultaran significativas.

La ganancia de hueso en columna lumbar fue expresada como porcentaje y como g/cm², analizándose los resultados obtenidos de las densitometrías óseas del inicio y final de los cinco años de completo el tratamiento. La siguiente tabla muestra la media de ganancia ósea de hueso expresada como porcentaje, en el grupo de alendronato y de ácido zoledrónico. Encontrándose diferencias significativas al inicio del tratamiento en ambos grupos de pacientes, mismas diferencias que no resultaron significativas al término del seguimiento, dichos resultados se muestran en la siguiente tabla.

	DMO lumbar basal (%)	p
Alendronato	77.80 % (+/- 7.6)	0.006
Zoledrónico	71.74 % (+/- 6.1)	
	DMO lumbar 5 años	p
Alendronato	78.55 % (+/- 6.5)	0.176
Zoledrónico	75.57 % (+/- 7.5)	

Respecto a la ganancia de hueso expresada como gr/cm² en columna lumbar fue estadísticamente significativa a los tres y cinco años de tratamiento, los resultados se muestran en la siguiente tabla.

	DMO lumbar basal (g/cm²)	p
Alendronato	0.815 (+/- 0.076)	0.007
Zoledrónico	0.750 (+/- 0.073)	
	DMO lumbar 5 años (g/cm²)	p
Alendronato	0.834 (+/- 0.083)	0.080
Zoledrónico	0.790 (+/- 0.079)	

El T-score de cadera basal en el grupo de alendronato fue de -0.96 (+/- 0.83), a los tres años un T-score de -0.82 (+/-0.89) y a los cinco años de tratamiento el T-score reportado fue de -1.15 (+/-0.70). El T-score de cadera basal en grupo de zoledronico fue de -1.37 (+/-0.67), a los tres años se reportó un T-score de -1.14 (+/- 0.70) y a los cinco años de completar tratamiento un T-score de -1.10 (+/-

0.74). Para ambos grupos de tratamiento hubo significado estadístico al comenzar el tratamiento con una $p= 0.082$ para alendronato y $p= 0.087$ para zoledronico, sin embargo dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas a los tres años, $p= 0.190$ para alendronato y $p=0.198$ para zoledrónico, lo mismo sucedió durante el análisis de los cinco años. $p=0.807$ para alendronato y $p=0.806$ para zoledronico.

La disminución del T-score de cadera a los 3 años en caso de alendronato fue de 14%, a los cinco años la media de T-score aumento. Para ácido zoledrónico la disminución de T-score de cadera a los 3 años fue del 16 % y a los 5 años fue del 19 %, sin embargo los valores de T-score no resultaron significativos.

La ganancia de hueso en cadera, si bien no fue menor porcentaje ganado, no resulto estadísticamente significativa al término del seguimiento. Lo mismo sucedió al analizar los datos de ganancia de hueso expresado en g/cm². Los resultados se muestran a continuación

	DMO cadera basal (%)	p
Alendronato	85 % (+/- 9.6)	0.277
Zoledrónico	81.6 % (+/- 10.1)	
	DMO cadera 5 años	p
Alendronato	85.26 % (+/-10.6)	0.922
Zoledrónico	84.96 % (+/- 9.4)	

	DMO lumbar basal (g/cm2)	p
Alendronato	0.829 (+/- 0.097)	0.104
Zoledrónico	0.779 (+/- 0.098)	
	DMO lumbar 5 años (g/cm2)	p
Alendronato	0.822 (+/- 0.100)	0.978
Zoledrónico	0.821 (+/- 0.088)	

Causas de abandono

De las 119 pacientes, 63 abandonaron el tratamiento en algún momento de los años de seguimiento, todas por diversas causas, 32 pacientes (60.31%) con causas no consignadas en expediente clínico. El cambio de tratamiento (9.5%) ocurrió principalmente en el grupo de alendronato a ibandronato, todos por no existencia en sistema de resurtimiento de alendronato, no se especifica la causa en el caso de ácido zoledrónico. Durante el periodo revisado, dos personas en el grupo de zoledrónico fueron diagnosticadas con cáncer de mama, en el grupo de alendronato se identificaron los diagnósticos de uveítis anterior de repetición, neoplasia renal derecha e hiperparatiroidismo primario, todos los anteriores fueron motivos de suspensión del tratamiento (7.9%). Ocurrieron 3 defunciones durante el periodo de 5 años, dos de ellas por sepsis secundaria a colecistitis aguda complicada y una paciente por linfoma no Hodgkin de células grandes difuso (4.75%). El cambio de unidad de adscripción y pérdida de seguimiento ocurrió en 6 pacientes (9.5%). Tres pacientes manifestaron su deseo de no continuar el tratamiento, una paciente de alendronato por síndrome dispeptico y dos pacientes en el grupo de ácido zoledrónico por causas no especificadas (4.76%). Al segundo año se suspendió el tratamiento con ácido zoledrónico en dos pacientes por encontrarse con DMO normal. En 38 pacientes (60.31%) 22 del grupo de

alendronato y 16 del grupo de ácido zoledrónico, no se especifica la causa de abandono o bien la suspensión del tratamiento.

Las causas de abandono registradas en expediente clínico se agrupan en la siguiente tabla, todas con valor de p no estadísticamente significativo

Causa de abandono	Alendronato (n)	Zoledrónico(n)	% (n =63)
Cambio de tratamiento a otro antiresortivo	5	1	9.5
Diagnostico que contraindique el tratamiento	2	3	7.9
Defunción	2	1	4.76
Cambio de domicilio/unidad de adscripción	1	5	9.5
No desea continuar tratamiento	1	2	4.76
Suspendido por DMO normal	0	2	3.17
No especificado	22	16	60.31

Efectos adversos

Los efectos adversos fueron reportados durante los primeros 3 años, ninguno de ellos fue motivo de abandono del tratamiento. De los pacientes con ácido zoledrónico se reportaron 11 pacientes con síntomas gripales (18.3%), se dio tratamiento sintomático y durante la segunda aplicación no se presentó nuevamente. En el grupo de pacientes con alendronato, se reportaron síntomas

gastrointestinales (síndrome dispéptico) (18.6%) en 10 pacientes en los primeros tres años y un paciente en el cuarto año de tratamiento, todos los pacientes fueron tratados con inhibidores de bomba de protones con lo que cedió la sintomatología de forma importante.

Fracturas

Durante el seguimiento de 5 años se reportaron tres fracturas (2%) en el total de la población, las tres pacientes habían recibido tratamiento completo de 5 años (una paciente con alendronato y dos pacientes con ácido zoledrónico), todas por caída de su propia altura.

Fractura	Fármaco
Peróneo izquierdo (2011)	Ácido zoledrónico
Muñeca derecha (2013)	Ácido zoledrónico
Vertebra torácica (2012)	Alendronato

Para el reporte de fracturas antes mencionado se realizó una diferencia de proporciones para muestra independientes, obteniéndose una proporción de 1.69 para alendronato y 3.33 para ácido zoledrónico, dicha diferencia sin significado estadístico ($p= 0.9882$)

Progresión a osteoporosis

Del total de la población, fueron 56 las pacientes que completaron cinco años de tratamiento, por cuestiones ajenas al estudio, únicamente 43 pacientes de las antes mencionadas tenían densitometrías completas en sus registros. La progresión de dichas pacientes se menciona en la siguiente tabla

DMO (población 43 pac)	2008	2011	2013
Osteoporosis lumbar	21	15	14
Osteoporosis cadera	1	17	0
Osteopenia lumbar	32	28	29
Osteopenia cadera	42	26	43

DISCUSIÓN

La osteoporosis es una enfermedad sistémica que se caracteriza por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura de los huesos, lo que supone un aumento de la fragilidad y del riesgo de sufrir fracturas. Esta patología es asintomática y puede pasar desapercibida durante muchos años hasta que finalmente se manifiesta con una fractura. El uso de bifosfonatos ha sido aprobado como estrategia terapéutica en diversos ensayos clínicos, con excelentes resultados. Todas estas estrategias terapéuticas revierten el proceso de pérdida de hueso.

No existen estudios realizados de forma correcta que indiquen que alendronato o bien ácido zoledrónico sea superior al otro. La decisión en la elección del tratamiento debe basarse en la evidencia de eficacia, seguridad y costo. La presentación intravenosa del ácido zoledrónico 5 mg una vez de forma anual la hacen una estrategia terapéutica de gran atractivo, la duración del tratamiento y la seguridad del mismo a largo plazo comparada directamente con alendronato no ha sido estudiado del todo. Se sabe de la seguridad y eficacia de ambos fármacos utilizado por largos periodos de tiempo, el estudio HORIZON (ácido zoledrónico) en mujeres posmenopáusicas extendido a 6 años demostró seguridad en su uso

así como persistencia de eficacia a los seis años aun suspendiendo el tratamiento a los 3 años. (36)

En nuestro estudio se detectó una disminución del T-score lumbar a los 3 años de tratamiento con ambos fármacos, y no a los cinco años. La disminución de T-score de cadera, si bien no fue significativa en ambos grupos de tratamiento, tampoco se observó un empeoramiento de la misma a lo largo de los años. Aun cuando fue detectada ganancia de densidad mineral ósea o bien no empeoramiento de la misma, esta no fue estadísticamente significativa en ningún grupo a los cinco años, excepto en la expresada en g/cm² y únicamente en región lumbar.

La disminución del T-score de columna lumbar a los 3 años en caso de alendronato fue de 8%, mientras que a los 5 años fue del 5%, para ácido zoledrónico la disminución de T-score lumbar a los 3 años fue del 12% y a los 5 años fue del 10%, aun cuando a los cinco años estadísticamente los valores de T-score no resultaran significativos.

La disminución del T-score de cadera a los 3 años en caso de alendronato fue de 14%, a los cinco años la media de T-score aumento. Para ácido zoledrónico la disminución de T-score de cadera a los 3 años fue del 16 % y a los 5 años fue del 19 %, sin embargo los valores de T-score no resultaron significativos estadísticamente.

Los beneficios fueron demostrados con mayor claridad a los tres años de tratamiento, ya reportado en literatura médica anterior (36). No se demostró que ácido zoledrónico fuera inferior a cinco años en comparación con alendronato, si bien los beneficios a los cinco años no fueron significativos tampoco se demostró diferencias en el número de fracturas y ningún paciente abandono ninguno de los tratamientos por algún efecto adverso. La principal causa en el expediente clínico de no seguimiento del tratamiento fue desconocida o bien no especificada en el expediente electrónico, aunado a todos los demás pudieron influir de forma importante y significativa a lo encontrado a cinco años de tratamiento.

Ya con anterioridad en nuestra institución se ha llevado a cabo un estudio de costo-beneficio, en dónde se demostró que el costo con uso de ácido zoledrónico se reducía de forma importante.

CONCLUSIONES

Ácido zoledrónico 5 mg intravenoso de forma anual no es inferior a alendronato 70 mg vía oral en pacientes con osteopenia y osteoporosis. Sin embargo son requeridos estudios futuros entre estos dos fármacos usados a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17 (12):1726
2. Sundeep K, Joseph III M. Osteopenia. *N Engl J Med* 2007; 356:2293-30.
3. Clifford J. Rosen, M. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:595-603.
4. The International Society for Densitometry, 2013. <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>
5. Barrett-Connor E, Weiss TW. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int.* 2009 May;20(5):715-22
6. Nancy E. Lane. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis .*American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006. 194, S3–11.
7. Lindsay R, Silverman S. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285(3):320
8. Milisa K. Osteoporosis. *Prim Care Clin Office Pract* 33 (2006) 943–951.
9. Johnell O, Kanis JA . Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res.* 2004;19(5):764

10. Andrea Singer, MD. Osteoporosis, diagnosis and screening. *Clinical Cornerstone*. 2006;8[1]:9–18.
11. Hochberg M. Recommendations for Measurement of Bone Mineral Density and Identifying Persons to be Treated for Osteoporosis. *Rheum Dis Clin N Am* 32 (2006) 681–689.
12. Jeffrey P. Levine, MD. Pharmacologic and Nonpharmacologic Management of Osteoporosis. *Clinical Cornerstone*. 2006;8 (1): 40–53.
13. Black D, Delmas P, Eastell R, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
14. Leib E, Saag K, Adachi J, et al. Official Positions for FRAX clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX. *J Clin Densitom*. 2011 Jul;14(3):212-9.
15. Simon, L. Osteoporosis. *Rheum Dis Clin N Am* 33 (2007) 149–176.
16. Gold D. Introduction to osteoporosis: From pathogenesis to prevention and treatment strategies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2006) 194, S3–11.
17. Siris E. Selby P, Saag K, Borgström F, et al. Impact of Osteoporosis Treatment Adherence on Fracture Rates in North America and Europe. *JAMA* (2009) 122, S3–S13.
18. Dawson-Hughes B. A Revised Clinician's Guide to the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2008, 93(7):2463–2465
19. Jackson R, LaCroix A, Gass M. et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.

20. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip Fracture with Vitamin D Supplementation: Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2007, 92(4):1415–1423.
21. Bilezikian J. Efficacy of Bisphosphonates in Reducing Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. *JAMA* (2009) 122, S14–S21.
22. Bone H, Hosking D, Devogelaer J, et al. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
23. Lyles K, Colón-Emeric C, Magaziner J, et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
24. Recker R, Lewiecki M, Miller P, et al. Safety of Bisphosphonates in the Treatment of Osteoporosis. *JAMA* (2009) 122, S22–S32.
25. Wysowski D, Chang J. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med*. 2005;165:346-347.
26. Boonen S, Sellmeyer D, Lippuner K, et al. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int*. 2008;741:641-648
27. Favus M. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis and Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2007, 92(3):817–818.
28. Woo S, Hellstein J, Kalmar J. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Int Med* 2006,144:753–761.
29. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:1172–1175

30. Cramer J, Silverman S. Persistence with Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis: Finding the Root of the Problem. *JAMA* (2006) Vol 119 (4A), 12S-17S.
31. Siris E, Selby P, Saag K, et al. Impact of Osteoporosis Treatment Adherence on Fracture Rates in North America and Europe. *JAMA* (2009) 122, S3–S13.
32. Ronald D. Emkey, M, Ettinger, M. Improving Compliance and Persistence with Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. *JAMA* (2006) Vol 119 (4A), 18S-24S.
33. Saag K, Lindsay R. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2007; 40: 1238-43.
34. Orwoll E, Miller P, Adachi J. Efficacy and safety of a once-yearly IV infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70 mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res*. 2010;25 (10): 2239–2250
35. Chávez V, Arce A, Espinosa F. Cost-minimization study comparing annual infusion of zoledronic acid or weekly oral alendronate in women with low bone mineral density. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment and Management of Musculoskeletal Health*, 2014.
36. Black D, Reid I, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):243.