

## BISFOSFONATOS: semejanzas y diferencias

### *Bisphosphonates: Similarities and differences*

*Dras. María Susana Moggia, María Silvia Larroudé, Zulema Man*

*E-mail: moggiams@yahoo.com.ar*

#### Resumen

Los bisfosfonatos son análogos del pirofosfato, los cuales contienen una estructura central de fosfato-carbono-fosfato (P-C-P) que los direcciona hacia el hueso y les suministra resistencia a la degradación enzimática. La afinidad de unión y la potencia antirresortiva difiere entre los compuestos. Aunque están involucrados mecanismos complejos, las cadenas laterales influyen en la afinidad y la potencia antirresortiva.

Los bisfosfonatos son efectivos en la reducción del recambio óseo, aumentan la densidad mineral ósea y reducen el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La información de los ensayos clínicos randomizados controlados y de los estudios observacionales de bases de datos ha demostrado diferencias entre los bisfosfonatos en el alcance de la prevención de las fracturas. Los bisfosfonatos presentan algunas diferencias en la potencia y la velocidad del comienzo de acción. Estas diferencias significan que distintos agentes serían más ventajosos en ciertas situaciones.

**Palabras clave:** bisfosfonatos, fracturas, osteoporosis posmenopáusicas.

#### Abstract

*Bisphosphonates are pyrophosphate analogs which contain a phosphate-carbon-phosphate (P-C-P) core structure that targets them to bone and renders them resistant enzymatic degradation. Binding affinity and antiresorptive potency differ among the compounds. Although complex mechanisms are involved, the side chains influence affinity and the antiresorptive potency.*

*Bisphosphonates are effective in reducing bone turnover, increasing bone mineral density and reducing fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. Data from randomized controlled trials and observational database studies have demonstrated variation between bisphosphonates in the scope of fracture protection. They exhibit some differences in potency and speed of onset of action. These differences mean that different agents may be more advantageous in different situations.*

**Key words:** bisphosphonates, fractures, postmenopausal osteoporosis.

La osteoporosis es un importante tema de salud pública, ya que contribuye sustancialmente a la morbilidad y mortalidad de la población añosa. A medida que la población mundial envejece, la prevalencia de esta patología aumentará y la prevención de las fracturas será prioritaria<sup>1</sup>.

En las últimas décadas, dentro de los tratamientos desarrollados, son de resaltar los sustanciales progresos realizados por los bisfosfonatos, que han demostrado su eficacia en la prevención farmacológica de las fracturas osteoporóticas<sup>2</sup>.

Los bisfosfonatos se utilizan para el tratamiento de distintas enfermedades osteometabólicas como la enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta, displasia fibrosa, hipercalcemia maligna, metástasis óseas, y osteoporosis primaria y secundaria.

Constituyen en la actualidad la primera opción terapéutica en la osteoporosis posmenopáusica, y son las drogas más utilizadas en todo el mundo y de las que se tiene mayor experiencia de uso.

Los distintos bisfosfonatos son frecuentemente prescriptos como equivalentes, en cuanto a efectividad y seguridad, e incluso reemplazados indistintamente en las decisiones terapéuticas.

Estas moléculas están formadas por un núcleo central que surge de la unión de dos ácidos fosfónicos unidos a un carbono (P-C-P) y dos cadenas laterales designadas R1 y R2. Esta estructura tiene avidez por los cristales de hidroxiapatita de la superficie ósea, particularmente en los sitios de mayor remodelado<sup>3</sup>.

La afinidad de unión y la potencia antirresortiva difiere entre los distintos bisfosfonatos. Aunque los mecanismos involucrados son complejos, la cadena lateral R1 se relacionaría con la afinidad y la R2, con la potencia.

La introducción de un átomo básico de nitrógeno conduce a una generación de compuestos con una mayor potencia antirresortiva.

#### *Compuestos no nitrogenados*

Etidronato.

Clodronato.

Tiludronato.

### Compuestos nitrogenados

Pamidronato.  
Alendronato.  
Risedronato.  
Ibandronato.  
Zoledronato.

Su estructura química permite la unión del bisfosfonato a la superficie ósea mineralizada, seguida de su captación por los osteoclastos durante la resorción. Dentro de estas células, los bisfosfonatos nitrogenados inhiben enzimas clave en el camino del mevalonato (farnesilpirofosfato sintetasa). Los metabolitos intermedios en este camino son necesarios para la prenilación de proteínas intracelulares que controlan el paso de proteínas regulatorias de la membrana celular. La falta de prenilación lleva a la apoptosis del osteoclasto. Este proceso también ocurre en los precursores osteoclastóticos, bloqueando su desarrollo.

El orden de potencia de los distintos bisfosfonatos para inhibir la farnesilpirofosfato sintetasa es zoledronato > risedronato > ibandronato > alendronato<sup>4</sup>. En cambio, los bisfosfonatos no nitrogenados son metabolizados a compuestos análogos del adenosintrifosfato (ATP), que interfieren en la translocación mitocondrial de adenosindifosfato (ADP)/ATP y también producen la apoptosis del osteoclasto<sup>5</sup>.

Los bisfosfonatos se depositan en la superficie ósea y pueden permanecer por varios años, incorporándose a la matriz. Esta acción prolongada permite su administración intermitente, área que ha experimentado un importante desarrollo en los últimos años<sup>6</sup>.

Los cuatro bisfosfonatos nitrogenados más utilizados en la práctica clínica difieren en la fuerza de unión al hueso. El orden de afinidad de unión es zoledronato > alendronato > ibandronato > risedronato. Los bisfosfonatos con mayor afinidad se unirán con mayor avidéz a la superficie ósea pero la difusión ósea será más lenta y tendrán menos acceso a la red de osteocitos. Los bisfosfonatos de menor afinidad se distribuirán más ampliamente en el hueso y también tendrán un menor tiempo de residencia una vez finalizado el tratamiento. Clínicamente esto podría explicar la diferente velocidad de comienzo del efecto antifractura<sup>3</sup>.

Los bisfosfonatos pueden administrarse por vía oral (v.o.) o intravenosa (i.v.). Cuando se administran por vía oral, debe hacerse con un vaso de agua luego de un ayuno prolongado y mantenerlo por 30-60 minutos. En estas condiciones ideales, menos del 1% de la dosis administrada se absorbe. Si se toma con alimentos o cualquier sustancia que contenga cationes divalentes, la absorción es completamente bloqueada. No presentan metabolismo sistémico y la vida media plasmática

es corta. El 50% de la dosis absorbida se une al hueso, más ávidamente en los sitios de remodelado activo. La capacidad de unión del esqueleto es grande y los sitios de unión son virtualmente insaturables. El 50% restante se excreta rápidamente por vía renal<sup>2</sup>.

Los ensayos clínicos controlados y los estudios observacionales han encontrado diferencias en la eficacia para reducir las fracturas vertebrales y no vertebrales, así como en la velocidad para el comienzo del efecto. Las características de cada compuesto, mecanismo de acción, potencia, afinidad y distribución en sitios esqueléticos podrían explicar al menos en parte la disparidad en los resultados clínicos<sup>7</sup>.

Se ha estudiado también la respuesta de los marcadores de recambio óseo a los bisfosfonatos y se observó una rápida disminución (2-4 semanas) en los marcadores de resorción y una posterior disminución (3-6 meses) en los de formación. Comparativamente, el efecto de algunos bisfosfonatos en los marcadores de resorción ósea es más precoz, por ejemplo, el zoledronato tiene un efecto más rápido que el alendronato<sup>8</sup>. Esta rapidez en la acción es posiblemente causada por la vía de administración (intravenosa para el zoledronato y oral para el alendronato) y por la dosis administrada. Cuando el ibandronato es administrado a la dosis de 150 mg/mes vía oral, se observa una rápida reducción en los marcadores de resorción<sup>9</sup>. Además, algunos bisfosfonatos orales son más potentes que otros en su acción sobre los marcadores de recambio óseo. El alendronato en dosis de 70 mg/semana ha demostrado ser más potente que el risedronato 35 mg/semana en el *Fosamax Actonel Comparison Trial* (FACT)<sup>10</sup>. Pero por otra parte, presenta similar potencia que el ibandronato en el estudio *Monthly Oral Therapy with Ibandronate for Osteoporosis Intervention* (MOTION)<sup>9</sup>.

La densidad mineral ósea aumenta luego de 12 meses de tratamiento con bisfosfonatos y alcanza futuros incrementos hasta al menos 36 meses. Se han propuesto dos mecanismos para explicar estos aumentos<sup>11</sup>. En el primer año de tratamiento, la disminución en el recambio óseo se asocia con el relleno de las cavidades de remodelado óseo. Esto significa que existen menos sitios de remodelado al finalizar el primer año ya que muchos de ellos han sido rellenos. El segundo mecanismo se refiere a la mineralización secundaria. Así, el hueso que se ha formado durante el ciclo de remodelado óseo es incompletamente mineralizado ya que sólo ha sido sometido a mineralización primaria. En el transcurso de los próximos años, el tejido óseo estará más mineralizado y al disminuir la tasa de recambio óseo, una mayor proporción de hueso alcanzará la completa mineralización.

Todos los bisfosfonatos presentan una mayor respuesta densitométrica en la columna que en la cadera.

En los estudios “cabeza a cabeza”, como el estudio MOTION, el aumento de la densidad mineral ósea en columna lumbar luego de 12 meses de tratamiento con 150 mg/mes de ibandronato fue similar al observado con 70 mg/semana de alendronato (5,1% y 5,8% respectivamente)<sup>12</sup>. Sin embargo, en el estudio FACT, el cambio densitométrico a los 12 meses de tratamiento fue menor con 35 mg/semana de risedronato comparado con 70 mg/semana de alendronato<sup>10</sup>.

El efecto de los bisfosfonatos en la densidad mineral ósea en sitios periféricos está menos estudiado, pero los datos disponibles sugieren que sólo existen incrementos marginales en la densidad mineral ósea periférica. En los estudios que tienen como comparador al placebo, la densidad mineral ósea difiere entre el grupo tratado y el grupo placebo en el 1-3%, pero esto se debe más a la pérdida de masa ósea en el grupo placebo que al leve incremento en el grupo tratado con bisfosfonatos<sup>13</sup>.

Varias teorías tratan de explicar el diferente efecto de los bisfosfonatos a nivel de los sitios esqueléticos centrales y periféricos. El recambio óseo es mayor a nivel del esqueleto central y la captación de los bisfosfonatos está relacionada con la tasa de recambio óseo (y el flujo sanguíneo óseo). El esqueleto central contiene médula ósea roja, mientras que en el adulto, la mayoría de los sitios periféricos contienen médula ósea amarilla. La médula ósea roja actúa como una fuente de citoquinas que incrementan la tasa de recambio óseo. El esqueleto central también presenta una mayor proporción de hueso trabecular, donde las tasas de recambio óseo son mayores en relación con el hueso cortical.

La eficacia de estas drogas (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato) en la reducción de fracturas vertebrales está avalada por ensayos clínicos randomizados controlados. Pero no todas han demostrado eficacia en la disminución del riesgo de fracturas no vertebrales. Como los ensayos clínicos randomizados controlados difieren en aspectos de diseño y características basales de las pacientes, las comparaciones cruzadas entre los estudios se deben realizar con mucha cautela.

No existen comparaciones en estudios prospectivos “cabeza a cabeza” de los distintos bisfosfonatos en los que se haya evaluado la eficacia en la reducción de fracturas. Los estudios comparativos realizados a la fecha tomaron como objetivo primario los cambios en la densidad mineral ósea y en los marcadores de recambio óseo.

### Ensayos clínicos randomizados controlados

#### Fracturas vertebrales

La eficacia del alendronato en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales fue evaluada en el estudio *Fracture Intervention Trial* (FIT). Este estudio constó

de dos brazos: FIT<sub>1</sub> de 2027 mujeres posmenopáusicas de 55 a 81 años de edad, con fractura vertebral previa, cuya duración fue de 3 años; y FIT<sub>2</sub> de 4432 mujeres con osteoporosis pero sin fracturas vertebrales prevalentes, cuyo seguimiento se extendió durante 4 años. El tratamiento con alendronato redujo de manera significativa el riesgo de nueva fractura vertebral, definida por radiografía, en ambos grupos a los 36 meses (FIT<sub>1</sub>: 47%  $p < 0,001$ ; FIT<sub>2</sub>: 44%  $p < 0,001$ )<sup>14,15</sup>.

El risedronato demostró su eficacia en el estudio *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy trial* (VERT) que constaba de dos ramas, una norteamericana, VERT NA, y otra multinacional, VERT MN. El VERT NA incluyó 2458 mujeres posmenopáusicas menores de 85 años con una o más fracturas vertebrales previas, mientras que el VERT MN incluyó 1226 mujeres con antecedentes de dos o más fracturas vertebrales al inicio del ensayo. Luego de tres años de seguimiento, en la rama VERT NA, el riesgo de nuevas fracturas vertebrales se redujo el 41% ( $p = 0,003$ ) y el 65% al año. En la rama VERT MN la reducción fue del 49% ( $p = 0,001$ ) y del 61% respectivamente<sup>16,17</sup>.

El estudio BONE (*the oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe*) comparó la eficacia del ibandronato oral (2,5 mg/día e intermitente 20 mg/día por medio, 12 dosis cada 3 meses) con placebo, en 2946 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y fracturas vertebrales prevalentes. A los 3 años, el riesgo se redujo en el 50% con el régimen intermitente ( $p = 0,0006$ ) y el 62% con el régimen diario ( $p = 0,0001$ )<sup>18</sup>.

El estudio *Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid Once yearly-Pivotal Fracture Trial* (HORIZON-PFT) demostró la eficacia del zoledronato en 3889 mujeres posmenopáusicas tratadas con infusiones de 5 mg/año en comparación con 3876 mujeres que recibieron placebo. El tratamiento redujo el riesgo de nuevas fracturas morfológicas vertebrales en el 70% a los 3 años ( $p < 0,001$ ) y además se observó una disminución del 60% al año y del 71% a los dos años<sup>19</sup>.

#### Fracturas no vertebrales

La eficacia de los distintos bisfosfonatos en la reducción de las fracturas no vertebrales difiere entre los distintos compuestos, entendiéndose por éstas las fracturas ocurridas en clavícula, húmero, muñeca, pelvis, cadera y piernas.

La disminución del riesgo de cualquier fractura no vertebral con el uso de alendronato no alcanzó significación estadística en el estudio FIT<sub>1</sub><sup>14</sup>. Sin embargo, la combinación de los datos de ambas ramas (FIT<sub>1</sub> y FIT<sub>2</sub>) mostró una reducción del riesgo de fracturas no vertebrales del 27% ( $p < 0,001$ )<sup>20</sup>.

En el estudio VERT NA la incidencia acumulada de fracturas no vertebrales se redujo el 39% ( $p=0,02$ ) en el grupo tratado con risedronato<sup>16</sup>, pero en el VERT MN, los resultados no alcanzaron significación estadística<sup>17</sup>.

Un metaanálisis de los estudios clínicos randomizados controlados de alendronato y risedronato que analizó los datos de la población con intención de tratamiento demostró que ambos compuestos disminuyen significativamente el riesgo de fracturas no vertebrales ( $p=0,012$  y  $p=0,001$  respectivamente)<sup>21</sup>.

El ibandronato no ha demostrado eficacia en la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales en estudios prospectivos<sup>18</sup>. En un análisis *post hoc* se observó que el régimen diario disminuyó el riesgo de fracturas periféricas en el 69% ( $p=0,012$ ) cuando los datos se estratificaron de acuerdo con la densidad mineral ósea baja en cuello femoral ( $T\text{-score} < -3,0$ )<sup>18</sup>.

Dos metaanálisis, en uno de los cuales se evaluaron pacientes de los estudios BONE, *IV fracture prevention, Monthly Oral iBandronate In LadiEs* (MOBILE) y *Dosing Intra Venous Administration* (DIVA)<sup>22</sup>, sugieren que la exposición anual acumulada  $\geq 10,8$  mg de ibandronato, equivalente a 150 mg/mes v.o. o 3 mg i.v. cada 3 meses, podría reducir la aparición de fracturas no vertebrales. Los resultados de estos análisis, sin embargo, tienen las limitaciones de datos basales incompletos y la inclusión de algunos ensayos no controlados con placebo<sup>22,23</sup>.

En el estudio HORIZON PFT se demostró que el tratamiento con zoledronato disminuyó la incidencia de nuevas fracturas no vertebrales en el 25% ( $p=0,001$ )<sup>19</sup>.

La fractura de cadera es la más importante de las fracturas no vertebrales ya que está asociada con una significativa morbimortalidad. Sin embargo, pocos estudios prospectivos han sido diseñados para incluir la fractura de cadera como un objetivo primario.

En el estudio FIT<sub>1</sub>, cuando se agruparon los datos de fracturas de cadera y de muñeca, se demostró una significativa reducción del riesgo de fracturas en ambas localizaciones ( $p=0,047$  y  $p=0,013$  respectivamente) en el grupo tratado con alendronato<sup>14</sup>. Estos resultados fueron confirmados en el análisis *post hoc* de los datos combinados de los estudios FIT<sub>1</sub> y FIT<sub>2</sub> con una disminución significativa del riesgo de fractura de cadera en el 53% ( $p=0,005$ ) y de muñeca en el 30% ( $p=0,038$ )<sup>20</sup>.

El risedronato redujo el riesgo de fractura de cadera en el 40% ( $p=0,009$ ) en mujeres osteoporóticas de 70 a 79 años ( $p=0,009$ ) en el estudio *Hip Intervention Program*<sup>24</sup>.

En el estudio HORIZON PFT, el tratamiento con zoledronato se asoció a un descenso en el riesgo de fracturas de cadera del 41% ( $p=0,002$ )<sup>19</sup>.

Al día de hoy, el ibandronato no ha demostrado reducción del riesgo de fracturas de cadera en estudios clínicos randomizados controlados.

### Comienzo de la acción

Además de las diferencias existentes en la eficacia de los distintos bisfosfonatos, particularmente en la reducción de las fracturas no vertebrales, el comienzo de ésta no es una valoración preespecificada en los estudios y surge de análisis *post hoc*.

Los datos combinados del FIT demostraron una reducción significativa de las fracturas vertebrales al año y de las no vertebrales a los dos años del inicio de tratamiento con alendronato<sup>20</sup>.

El análisis retrospectivo de los estudios VERT mostró una disminución significativa de las fracturas vertebrales a los seis meses de tratamiento con risedronato<sup>25</sup> y un metaanálisis de 4 estudios clínicos randomizados controlados, una disminución del riesgo de fracturas no vertebrales también a los seis meses<sup>26</sup>.

El ibandronato mostró una disminución del riesgo de fracturas vertebrales, moderadas y severas, al año de iniciado el tratamiento en el análisis retrospectivo del estudio BONE<sup>27</sup>.

El zoledronato también demostró su eficacia en la reducción de nuevas fracturas vertebrales morfo-métricas luego de un año de tratamiento en el estudio HORIZON PFT<sup>19</sup>.

### Duración del efecto

Una controversia en el tratamiento de la osteoporosis es su duración. Existe preocupación acerca de las potenciales consecuencias de una supresión prolongada del remodelado óseo, que podría producir un aumento de la fragilidad ósea con fracturas atípicas de fémur<sup>28</sup>.

En el estudio *Fracture Intervention Trial Long-term Extension* (FLEX), las pacientes que recibieron 5 años de tratamiento con alendronato en el estudio FIT fueron randomizadas para recibir alendronato 5 mg/día, 10 mg/día o placebo durante 5 años. En el análisis final del FLEX, el riesgo de nueva fractura vertebral clínica se redujo en el 55% en las pacientes que recibieron alendronato por 10 años comparadas con aquellas que lo recibieron por 5 años, RR=0,45; 95% (CI 0,24-0,85). Luego de la discontinuación de 5 años de tratamiento con alendronato se observó una moderada disminución de la densidad mineral ósea y un gradual aumento de los marcadores bioquímicos pero no se observó un mayor riesgo de fractura, a excepción de las previamente mencionadas. Estos resultados sugerirían que para muchas mujeres, la discontinuación no parecería aumentar significativamente el riesgo de fractura. Sin embargo, aquellas con alto riesgo de fractura vertebral clínica se beneficiarían si continúan con el tratamiento<sup>29</sup>.

La explicación de este efecto continuo del alendronato y otros bisfosfonatos reside en su prolongada permanencia a nivel óseo, ya que los sitios de unión son

virtualmente insaturables<sup>2</sup>. Por otra parte, el monto eliminado es pequeño, ya que este depende en parte del recambio óseo y está disminuido en presencia del bisfosfonato. Se ha estimado que si el alendronato a la dosis de 10 mg/día (equivalente a 70 mg/semana) es suspendido luego de 10 años de tratamiento, la cantidad de alendronato liberada del hueso en el transcurso de los próximos meses o años sería el equivalente a la toma de un cuarto de la dosis habitual (2,5 mg/día o 70 mg/mes)<sup>30</sup>.

Un análisis *post hoc* del estudio FLEX mostró que aquellas mujeres con un *T-score* < -2,5 en cuello femoral al comienzo de la extensión presentaban una mayor disminución del riesgo de fractura no vertebral en comparación con las que tenían un *T-score* > -2<sup>31</sup>.

La extensión del estudio VERT-NA consistió en un año de seguimiento de las pacientes que completaron los 3 años del ensayo clínico randomizado controlado (risedronato 5 mg/día o placebo), pero continuaron recibiendo suplementos de calcio y vitamina D. Al año de la suspensión del tratamiento, la densidad mineral ósea disminuyó en las pacientes asignadas a la rama de risedronato, pero permaneció más alta que la basal y que la de aquellas que recibieron placebo. Los marcadores óseos aumentaron y no hubo diferencias con los que recibieron placebo. Sin embargo, el riesgo de nueva fractura vertebral se redujo en el 46% en quienes inicialmente recibieron risedronato comparado con placebo<sup>32</sup>.

Estos resultados observados con la supresión del risedronato contrastan con el lento cambio observado con la supresión del alendronato. No existe o es insuficiente la información con relación al cese de la acción del ibandronato luego de su suspensión.

Un trabajo recientemente presentado en la reunión anual de la *American Society for Bone and Mineral Research* 2010 mostró los datos del estudio de extensión del HORIZON-PFT. Se compararon los efectos de una infusión de 5 mg/año de zoledronato durante 6 años (Z6) con 3 años de zoledronato seguidos de 3 años de placebo (Z3P3). La densidad mineral ósea en cuello femoral fue significativamente menor (1,04%) a los 6 años en el grupo Z3P3 y los marcadores de recambio levemente mayores (pero menores que los basales) comparados con el grupo Z6. A los 6 años, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfológicas fue significativamente menor en el grupo Z6 comparado con el Z3P3 (RR=0,48, p=0,04), pero la incidencia de fracturas vertebrales clínicas, no vertebrales y de cadera no difiere entre los grupos<sup>33</sup>.

#### *Estudios de no inferioridad*

El alendronato administrado en dosis de 70 mg/semana, 35 mg/2 veces/semana o 10 mg/día fue equivalente en términos de incremento de la densidad mineral ósea en columna lumbar y cadera y reducción de los marcadores

de recambio óseo luego de 1 y 2 años de seguimiento. La tasa de incidencia de fracturas clínicas fue similar entre los grupos de tratamiento. Todos los regímenes fueron bien tolerados con similar incidencia de eventos adversos gastrointestinales altos. Por lo tanto, la dosis semanal es terapéuticamente equivalente a la dosis diaria<sup>34</sup>.

El risedronato administrado en dosis de 35 mg/semana, 50 mg/semana o 5 mg/día fue equivalente en la disminución de los marcadores de recambio óseo, el incremento de la densidad mineral ósea en columna lumbar, en la incidencia de eventos adversos, incluidos los eventos gastrointestinales altos y en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales relacionadas con osteoporosis a 1 y 2 años de seguimiento, cumpliendo los criterios de no inferioridad. La dosis de 35 mg/semana es considerada la óptima para el régimen semanal<sup>35</sup>.

El risedronato 150 mg/mes fue evaluado en el estudio MERIT-OP de 2 años de duración, que comparó la no inferioridad de este régimen con la dosis de 5 mg/día. No se encontraron diferencias significativas de la densidad mineral ósea en cualquier sitio entre los 2 grupos ni en los marcadores de remodelado óseo. El estudio no fue diseñado para examinar el riesgo de fractura, aunque las tasas de fractura eran similares y muy bajas en ambos grupos<sup>36</sup>.

El estudio *Monthly Oral ibandronate In LadiEs* (MOBILE), con una extensión de dos años, mostró un significativo incremento de la densidad mineral ósea lumbar y de cadera y una disminución en los marcadores de recambio óseo en todos los grupos tratados en forma oral con ibandronato 150 mg/mes, 50 mg/2 días por mes, 100 mg/mes y 2,5 mg/día. Como resultado de estos hallazgos, el régimen mensual de 150 mg fue aprobado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas ya que fue el más efectivo<sup>37</sup>.

El estudio *Dosing IntraVenous ibandronate Administration* (DIVA) fue realizado para comparar la no inferioridad del ibandronato administrado en dosis de 2 mg i.v. cada 2 meses y 3 mg i.v. cada 3 meses comparado con 2,5 mg/día v.o. La densidad mineral ósea de columna lumbar y de cadera en los regímenes parenterales fue significativamente superior a la de la dosis oral. Basados en estos resultados, se aprobó el uso de 3 mg de ibandronato i.v. cada 3 meses para el tratamiento de la osteoporosis<sup>38</sup>.

#### **Comentarios finales**

La osteoporosis posmenopáusicas es la consecuencia de un aumento en la frecuencia de activación y un desbalance entre la formación y la resorción ósea. El tratamiento con bisfosfonatos actúa disminuyendo la frecuencia de activación y, por lo tanto, posterga el deterioro

de la arquitectura ósea. Los bisfosfonatos son efectivos para reducir el recambio óseo y existen diferencias en el tiempo y magnitud de la respuesta, que dependen del tipo y vía de administración del fármaco.

La densidad mineral ósea aumenta como resultado del relleno de las cavidades de remodelado óseo y del aumento de la mineralización. Como consecuencia de esto, disminuyen el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Algunos bisfosfonatos (como el alendronato y el zoledronato) presentan un prolongado efecto luego de la suspensión, y otros como el risedronato, un comienzo de acción más temprano. Existirían situaciones en que una acción prolongada sería preferible y otras en que un rápido comienzo de acción sería lo indicado. El tiempo óptimo de tratamiento y “las vacaciones de la droga” siguen siendo un importante tema de controversia.

### Referencias

1. Grey A, Reid IR. Differences between the bisphosphonates for the prevention of osteoporosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006; 2(1):77-86.
2. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4):1555-1565.
3. Russell RG, Watts NB, Ebtino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19:733-759.
4. Rogers MJ. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:451-461.
5. Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Näpänkangas JP, Ylitalo KV, Mönkkönen J, Rogers MJ, Azhayev A, Näänänen HK, Hassinen E. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol* 2002; 61:1255-1262.
6. Bauss F, Russell RG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporos Int* 2004; 15:423-433.
7. Simon JA. Are all bisphosphonates the same? Potential reasons for clinical differences: A perspective. *Journal of Women's Health* 2010;19(4):719-727
8. Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women low bone mineral density. *Bone* 2007; 40:1238-1243.
9. Emkey R, Delmas PD, Bolognese M, Borges JL, Cosman F, Ragi-Eis S, Recknoi C, Zerbin CA, Neate C, Sedarati F, Epstein S. Efficacy and tolerability of once-monthly

oral ibandronate (150mg) and once-weekly oral alendronate (70mg): additional results from the Monthly Oral Therapy with Ibandronate for Osteoporosis iNtervention (MOTION) study. *Clin Ther* 2009; 31:751-761.

10. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, Kagan R, Chen E, Petruschke RA, Thompson DE, de Papp AE. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:141-151.
11. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338:736-746.
12. Miller PD, Epstein S, Sedarati F, Reginster JY. Once monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:207-213.
13. Eastell R, Walsh JS, Watts NB, Siris E. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2011; 49:82-88.
14. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JL, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-1541.
15. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JL, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280:2077-2082.
16. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3<sup>rd</sup>, Brown J, Erikson EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:1344-1352.
17. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.
18. Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Feisenberg D, Huss H, Gillbride J, Schimmer RC, Delmas PD. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-1249.
19. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid I, Boonen S, Cauley J, Cosman F, Lakatos P, Leung P, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jan-

- sen T, Krasnow J, Hue T, Sellmeyer D, Eriksen E. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-1822.
20. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Murlines T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanski S, Cummings SR. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4118-4124.
21. Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of nonvertebral fractures: Review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* 2005; 16:1291-1298.
22. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: Results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:237-245.
23. Cranney A, Wells GA, Yetisin E, Adami S, Cooper C, Delmas PD, Miller PD, Papapoulos S, Reginster JY, Sambrook PN. Ibandronate for the prevention of non-vertebral fractures: A pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 2009; 20:291-297.
24. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Beun WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344:333-340.
25. Roux C, Seeman E, Eastell R, Adachi J, Jackson RD, Felsenberg D, Songcharoen S, Rizzoli R, Di Munno O, Horlait S, Valent P, Watts NB. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:433-439.
26. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, Barton I, Boonen S. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 74:129-135.
27. Felsenberg D, Miller P, Armbrrecht 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; 37:651-654.
28. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R, Dempster D, Einhorn TA, Genant K, Gensens P, Lauschofer K, Koval K, Lane JM, McKiernan F, McKinney R, Ng A, Nieves J, O'Keefe R, Papapoulos S, Sen HT, van der Meulen M, Weinstein RS, Whyte M. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fracture: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25:2267-2294.
29. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Lewis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2927-2938.
30. Rodan G, Reszka A, Golub E, Rizzoli R. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1291-1300.
31. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, Wallace RB, Hochberg MC, Feldstein AC, Lombardi A, Black DM. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25:976-982.
32. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X, Grauer A. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2008; 19:365-372.
33. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Boonen S, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, Man Z, Cummings SR, Hue T, Ruzicky M, Martinez R, Su G, Bucci-Rechtweg C, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *ASBMR* 2010:s22.
34. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3<sup>rd</sup>, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, Folder AJ, Roux C, Levine MA, Ulberhart B, Santora AC 2<sup>nd</sup>, Kaur A, Peverly CA, Orloff JJ, for the Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1988-1996.
35. Harris ST, Watts NB, Li Z, Chines AA, Harly DA, Brown JP. Two-year efficacy and tolerability of Risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:757-764.
36. Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux C, Benhamou CL, Man Z, Eusebio RA, Beary JF, Burgio DE, Matzkin E, Boonen S. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2008; 42:36-42.
37. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stephan JJ, Silverman SL, Christiansen C, Rowell L, Mairon N, Bonvoisin B, Drezner MK, Emkey R, Felsenberg D, Cooper C, Delmas PD, Miller PD. Efficacy and tolerability of once-month oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: two year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:654-661.
38. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, Christiansen C, Civitelli R, Drezner MK, Recker RR, Bolognese M, Hughes C, Masanauskaitė D, Ward P, Sambrook P, Reid DM. Intravenous Ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the Dosing Intravenous iBandronate Administration Study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1838-1846.