Se mantiene menor riesgo de fractura después de cinco años de suspender el alendronato

For the FLEX Research Group. 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.

BLACK DM, SCHWARTZ AV, ENSRUD KE, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Cinco años después de suspender el bifosfonato alendronato, las mujeres tenían una moderada disminución en la densidad mineral ósea (DMO) en la cadera y la columna y un aumento gradual en los marcadores bioquímicos de recambio óseo. Sin embargo, no tenían un mayor riesgo de fractura, excepto para fracturas vertebrales clínicas, comparadas con mujeres que permanecían con alendronato por otros cinco años, encontró este estudio randomizado doble ciego, multicéntrico de mujeres que habían participado en el estudio FIT (Fracture Intervention Trial). Este estudio llamado Long-term Extensión of FIT (FLEX) pensó evaluar los efectos sobre la DMO de la continuación de alendronato por un total de 10 años o la suspensión de la droga después de cinco años de uso para tener información de la duración óptima del tratamiento.

Un total de 1.099 mujeres que participaron en el FIT y que tomaban alendronato los anteriores cinco años se randomizaron a alendronato 5 mg/día (n=329) o 10 mg/día (n=333) o placebo (n=437). Todas las mujeres tomaron también 500 mg de calcio y 250 m UI de vitamina D. El FIT estudió mujeres posmenopáusicas entre 55 y 81 años con DMO baja en cuello femoral (<0.68 g/cm2). El promedio de edad de las participantes del FLEX fue de 73 años. El resultado primario medido fue la DMO de la cadera, el secundario de la DMO de otros sitios y los marcadores bioquímicos del remodelado óseo. La incidencia de fracturas también se examinó. Las mujeres que permanecieron con alendronato mantuvieron alta su DMO de la cadera y la columna comparadas con las mujeres con placebo, pero todos los niveles se mantuvieron en o sobre los niveles de pretratamiento de diez años antes. El grupo de alendronato tenía un promedio de disminución de DMO de cadera de 1.02% comparada con 3.38% de las mujeres que descontinuaron la droga (diferencia promedio, 2.36%; IC 95%, 1.81%-2.90%; p<0.001). Para el grupo de alendronato, la DMO de la columna lumbar aumentó 5.26%; el grupo placebo tuvo un aumento también de 1.52% (p<0.001). Hubo cambios similares en la DMO del cuello femoral y trocánter entre los grupos de alendronato y placebo (diferencias promedio de 1.94% y 3.17%, respectivamente, p<0.001. Las diferencias promedio fueron similares entre los dos grupos para DMO de cuerpo total y antebrazo (1.28% y 2.01% respectivamente; p<0.001).

Las mujeres que permanecieron en alendronato mantuvieron más bajos niveles de marcadores de remodelado óseo, mientras que quienes suspendieron tenían un aumento gradual en los niveles. Sin embargo, todos los niveles permanecieron debajo de los niveles pretratamiento de 10 años antes. Los que descontinuaron la droga tenían un aumento de 55.6% (p<0.001) para C-telopéptido de colágeno tipo 1, y 28.1% (p<0.001) para fosfatasa alcalina. El riesgo acumulativo para fracturas no vertebrales no difiere entre los dos grupos (19% para placebo, 18.9% para alendronato, RR, 1.00; IC 95%, 0.76-1.32). Hubo un más bajo riesgo para fracturas vertebrales reconocidas clínicamente en las mujeres quienes continuaron alendronato (5.3% para placebo y 2.45 para alendronato, RR 0.45; IC 95%, 0.24-0.85), pero no una reducción significante en las fracturas vertebrales morfométricas.

Este estudio valida la teoría de la continuación de la eficacia clínica de alendronato, como que la suspensión de la droga a los cinco años no parece que aumente el riesgo de fractura de manera significativa. El efecto acumulativo de cinco años de alendronato seguido de cinco años de placebo es positivo comparado con el 5% a 10% de pérdida de masa ósea esperada para mujeres sin tratamiento, dicen los autores.

Comentario. El estudio FLEX, una extensión del estudio FIT, es uno de los primeros estudios que evalúan los efectos de prolongado uso "de la droga de los festivos" sobre la DMO y el remodelado óseo.

Los dos objetivos examinados en los sujetos del estudio, cambios en la DMO y marcadores de recambio óseo, permanecieron arriba de los niveles pretratamiento del FIT después de cinco años de placebo y no hubo aumento acumulativo del riesgo de fracturas en el grupo placebo, diferente a fracturas clínicas vertebrales evidentes.

El estudio da información importante a los clínicos enfrentados a la decisión de cuándo suspender los alendronatos y confirma, como otros lo han hecho, la seguridad y tolerabilidad de la terapia con bisfosfonatos a largo plazo. La osteonecrosis de la mandíbula, una alta preocupación reciente para muchos pacientes que toman bisfosfonatos, no se aumentó en el grupo de tratamiento de alendronato de diez años. La seguridad, la tolerabilidad y el ahorro en los costos, además de la ganancia sostenida de DMO y remodelado óseo, son causa para que los clínicos reconsideren la terapia a largo plazo con bisfosfonatos.

Clínicamente, las decisiones del tratamiento con bisfosfonátos se deben basar en el riesgo individual de fracturas y en la media de la relación riesgo/beneficio del tratamiento.

Se requiere diligencia en la monitoría de la DMO en aquellos pacientes en quienes se considera apropiado descontinuar la terapia. Además se debe dar un reforzamiento agresivo relacionado con el mantenimiento de la DMO con una ingesta adecuada de calcio y vitamina D y frecuente ejercicio de peso.

Con los datos del FLEX, los clínicos pueden comenzar a revaluar el beneficio continuado de los bisfosfonatos después de cinco años de tratamiento en una población específica, principalmente mujeres en quienes la DMO de base no es muy baja y/o están en bajo riesgo de fractura no traumática. Permanecen muchas preguntas y se necesitan estudios rigurosos antes de aplicar este enfoque a diferentes poblaciones tales como mujeres más jóvenes, hombres, grupos étnicos diferentes, y aquellos que usen otros bisfosfonatos. Este estudio no se aplica de ninguna manera a tratamientos alternativos de anti-resortivos aprobados por el gobierno.

Se necesitan más datos acerca de este enfoque y de la meta final de la terapia, de la osteoporosis, reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Marjorie R. Jenkins, MD
Associate Professor
Director, TTUHSC Center for Women's Health and
Gender-Based Medicine
Co-Director, TTUHSC Women's Health Research Institute
Texas Tech University Health Sciences Center
Amarillo, TX

Menopausia al día

Elevado riesgo de cáncer de mama después de uso por cinco años de algunos tipos de terapia con estrógenos solos

Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. Obstet Gynecol 2006; 108: 1354-1360.

LYYTINEN H, PUKKALA E, YLIKORKALA O.

Nivel de Evidencia: II-2

El uso de estradiol oral o transdérmico por menos de cinco años no aumentó el riesgo para cáncer de mama, pero el riesgo ocurre después de cinco años de uso y aumentó con mayor duración y dosis de acuerdo a este estudio finlandés de una cohorte representando la nación entera de la población menopáusica. El estudio evaluó el riesgo de cáncer de mama con terapia de solo estrógenos y si variaban las dosis, la constitución del produc-