

- Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.
- Nivel II-1: Bien diseñado, y controlado pero sin randomización.
- Nivel II-2: Estudio de corte analítico de cohorte o casos-controles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.
- Nivel II-3: Series múltiples con o sin intervención (p. ej. estudios cross sectional e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia.
- Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité experto.

### El ácido zoledrónico está asociado con menores tasas de nuevas fracturas y muertes por todas las causas

*For the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. N Engl J Med 2007 Sep 26 [Epub ahead of print].*

LYLES KW, COLÓN EMERIC CS, MAGAZINER JS, ET AL.

#### Nivel de Evidencia: I

El tratamiento con ácido zoledrónico después de una fractura de cadera está asociado con la reducción de tasas de nuevas fracturas y muertes por todas las causas, de acuerdo al estudio internacional, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de pacientes con fracturas recientes: el estudio Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) Recurrent Fracture. Los pacientes con recientes fracturas de cadera de bajo trauma (edad promedio de 74.5 años) se asignaron a recibir anualmente una infusión de ácido zoledrónico (5 mg) o placebo dentro de 90 días después de la cirugía de la fractura de cadera. Un total de 1.065 pacientes recibieron ácido zoledrónico y 1.062 recibieron placebo. Los pacientes fueron seguidos por un promedio de 1.9 años, y todos recibieron calcio y vitamina D. El objetivo primario fueron nuevas fracturas clínicas; los objetivos secundarios incluyeron cambios en la densidad mineral ósea (DMO) y muerte en el análisis de seguridad de la droga.

Hubo fracturas clínicas nuevas en el 8.6% del grupo de tratamiento comparado con el

13.9% del grupo placebo ( $p=0.001$ ). Las tasas de nuevas fracturas clínicas vertebrales fueron 1.7% en el grupo de ácido zoledrónico y 3.8% en el grupo placebo ( $p=0.02$ ); las tasas de nuevas fracturas clínicas no vertebrales fue de 7.6% y 10.7% respectivamente ( $p=0.03$ ). La DMO de la cadera total aumentó en el grupo de ácido zoledrónico en 2.6% a los 12 meses, 4.7% a los 24 meses y 5.5% a los 36 meses, y disminuyó en el grupo placebo en 1.7%, 2.1% y 0.7% respectivamente ( $p<0.001$  para todas las comparaciones).

Hubo un 28% de reducción en el riesgo de muerte por cualquier causa en el grupo de ácido zoledrónico, comparado con el grupo placebo; 9.6% del grupo de ácido zoledrónico murió y 13.3% del grupo placebo también murió. El ácido zoledrónico pareció seguro sin aumento de efectos renales adversos o fibrilación auricular. No hubo tampoco efectos adversos en la cicatrización de la fractura y no hubo osteonecrosis de la mandíbula.

**Comentarios.** Estos hallazgos apoyan la idea del uso anual de infusión endovenosa del ácido zoledrónico con una opción de tratamiento en

\* Traducido del inglés por Gustavo Gómez Tabares

adultos mayores con fracturas de cadera de bajo trauma. Los bisfosfonatos orales, los cuales deben ser considerados la terapia de primera línea para esta población, pueden ser pobremente absorbidos o mal tolerados en los adultos mayores, y la adherencia con regímenes de medicación diaria o semanal pueden comprometer el beneficio. El ácido zoledrónico (Reclast) está ahora aprobado en los EUA para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

El estudio HORIZON fue apropiadamente ponderado para detectar una diferencia significativa en la recurrencia de fracturas y confirmó un alto riesgo de muerte en el primer año de los dos de seguimientos en esta población. La reducción de fracturas se vio en todos los sitios clínicamente importantes. Un T score de 1.5 o menos se notó aproximadamente en el 76% de los participantes al ingreso. No hubo análisis con relación a variables demográficas específicas o de base que podrían haber predicho beneficio con esta terapia. Hubiera sido interesante determinar si las pacientes en el más

bajo nivel de DMO podrían beneficiarse más del ácido zoledrónico que aquellas con DMO cerca del rango normal.

La prevención de frecuencia de fracturas y de muerte en los adultos mayores requiere de un esquema multifacético incluyendo educación, medidas metabólicas, y suplementación cuando esté indicado, prevención de caídas y antirresortivos u otros tratamientos farmacológicos. El tratamiento una vez al año es bien tolerado y esa reducción de fracturas y tasas de mortalidad podría estar incluida como parte de este enfoque multifacético en pacientes de alto riesgo.

Vanessa M. Barnabei, MD, PhD  
Professor of Obstetrics and Gynecology  
Medical College of Wisconsin  
Milwaukee, WI  
Member, NAMS Consumer Education  
Committee  
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

## MENOPAUSIA AL DÍA

### El reporte de eventos adversos serios de las drogas está en aumento

*Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. Arch Intern Med 2007; 167: 1752-1759.*

MOORE TJ, COHEN MR, FURBERG CD.

### Nivel de Evidencia: III

Desde que la FDA inició el Adverse Event Reporting System en 1998, ha habido un marcado aumento en las muertes reportadas y los eventos adversos serios asociado con la terapia con drogas, de acuerdo a este análisis de eventos serios de la droga y errores de medicación reportados desde 1998 hasta el 2005. Durante ese tiempo, ha habido casi tres veces un aumento en los reportes de eventos adversos de drogas y errores de medicación remitidos a la agencia por médicos o a través de los fabricantes de drogas. Los reportes de eventos adversos se han

incrementado a una tasa que es el cuádruple del número de prescripciones de pacientes externos escritas durante este tiempo, establece el estudio. El estudio examinó los extractos de eventos adversos que la FDA publica cuaternalmente. Los objetivos del estudio fueron medir el cambio en los números de eventos adversos e identificar las drogas que están frecuentemente implicadas.

En el período de ocho años, los eventos adversos serios por drogas aumentaron de 34.966 en 1998 a 89.842 en 2005, un aumento de 2.6 veces.