

## NUEVAS FRACTURAS VERTEBRALES Y NO VERTEBRALES EN 871 MUJERES /AÑO TRATADAS CON PAMIDRONATO ORAL Y SUPLEMENTOS DE CALCIO Y VITAMINA D

ZULEMA MAN, ALCIRA B. OTERO

*Centro de Endocrinología T.I.E.M.P.O., Buenos Aires.*

**Resumen** En una muestra de 871,3 pacientes/año, compuesta por 205 mujeres postmenopáusicas, con osteoporosis, se evaluó la modificación de la talla, las variaciones de densidad mineral ósea (DMO) y principalmente la detección de nuevas fracturas en relación a los 1.673 episodios de caída registrados. Todas las pacientes recibieron pamidronato oral a bajas dosis, 100mg/día y suplementos de calcio, 1g/día y vitamina D equivalente a 400-1.200 UI/día. En un subgrupo de pacientes, seguidos por 2 años, se registraron aumentos en la DMO de columna lumbar antero-posterior del  $5,3 \pm 1,0\%$  (n:48;  $p < 0,001$ ); y de cuello de fémur del  $6,3 \pm 7,0\%$  (n:32;  $p < 0,001$ ). El porcentaje de pacientes en quienes se observó un aumento en la DMO fue del 90 y 78% respectivamente. Considerando la totalidad de la muestra se halló disminución de la talla en solo 12 pacientes (5.9%). Durante el período de observación las fracturas fueron diagnosticadas radiológicamente y sus frecuencias, con respecto a los episodios de caída, fueron las siguientes: vertebrales 47 (2,8%), de antebrazo 29 (1,7%) y 2 fracturas de cuello femoral (0,12%). Al comparar la frecuencia de fracturas con la de un control histórico, de individuos no tratados (Cummings SR et al, 1994) se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) a favor de quienes recibieron el bisfosfonato.

**Palabras clave:** osteoporosis, pamidronato, fracturas esqueléticas.

A fines de la década pasada la aparición de bisfosfonatos con margen de seguridad probado entre la acción antirresortiva y la inhibición de la mineralización, aportó una nueva posibilidad para el tratamiento por vía oral de la osteoporosis, que hasta el momento sólo contaba con otro fármaco de uso oral y mecanismo antirresortivo: los estrógenos. Esta alternativa entusiasmó a los especialistas, y Argentina junto con Holanda y Bélgica fueron los primeros en utilizar pamidronato (APD) por vía oral, en forma de cápsulas entéricas<sup>1-3</sup>

A partir de 1988 comenzamos a administrar este tratamiento a las mujeres osteoporóticas. Por efectos adversos, en varias pacientes se reduje-

ron las dosis entonces recomendadas a 1 cápsula al día (100mg). En un grupo de pacientes, así tratadas durante algo más de 4 años, se pudieron efectuar las evaluaciones que constituyen el motivo de la comunicación.

En esta muestra de 871,3 pacientes/año, se evaluó la modificación de la talla, las variaciones de densidad mineral ósea y principalmente la detección de nuevas fracturas en relación a los episodios de caída registrados. Al comparar la frecuencia de fracturas luego de 51 meses de tratamiento con un control histórico se encontró una diferencia estadísticamente significativa con disminución de la incidencia de fracturas en el grupo tratado. Según nuestro conocimiento este es el primer informe que relaciona la aparición de nuevas fracturas con la incidencia de caídas en pacientes tratadas con un bisfosfonato.

**Dirección Postal:** Dra. Zulema Man, T.I.E.M.P.O., Azcuénaga 769, 1029 Buenos Aires, Argentina

## Material y métodos

Entre marzo de 1988 y marzo de 1995 intentamos el tratamiento de 538 mujeres osteoporóticas comenzando con las dosis entonces recomendadas de 200-300 mg/día. Se observaron efectos adversos que provocaron la discontinuación en 226 mujeres (42%). La mayoría fueron trastornos digestivos: flatulencia, náuseas, diarrea, constipación, hematemesis (1 paciente) y leucopenia (2 pacientes). Las restantes 312 pacientes (58%) toleraron el APD luego de que la dosis inicial fuera reducida. De este grupo, hemos podido evaluar los datos de 205 pacientes, tratadas con 100 mg (1 cápsula al día) durante algo más de 4 años.

Se efectuó un estudio seccional de 205 mujeres osteoporóticas, de edad promedio de  $64,5 \pm 18,2$  años, quienes durante  $51 \pm 12$  meses ( $X \pm DE$ ), rango: 28 - 84 meses, recibieron tratamiento con pamidronato. Las pacientes fueron estudiadas en un centro de endocrinología, para el diagnóstico de osteoporosis y los datos evaluados se tomaron de las respectivas historias clínicas. El criterio de diagnóstico fue radiológico, por la presencia de al menos una fractura no justificable por trauma o por la presencia de aplastamiento vertebral. Se descartaron de esta serie aquellas que presentaban otras patologías que pudiesen ocasionar osteoporosis secundarias y quienes habían recibido fármacos que pudiesen interactuar sobre el metabolismo fosfocálcico, en los 6 meses previos a la fecha establecida como de inicio del tratamiento.

Los controles efectuados fueron:

a - Examen clínico: Historia clínica de rutina, talla y BMI (peso/talla<sup>2</sup>) y registros de experiencias adversas, uso de otras drogas y episodios de caída. Todo ello fue realizado en la visita inicial, al mes, dos meses y luego cada 3 meses.

b - Exámenes de laboratorio: Se efectuaron para controlar la adhesión al tratamiento y el curso metabólico de la enfermedad. Séricos: calcio, fosfato, creatinina, fosfatasa alcalina y urinarios: los cocientes calcio/creatinina e hidroxiprolina/creatinina. Se efectuaron en la visita inicial, a los dos meses y luego cada seis meses.

c - Densitometría: Por razones económicas y/o disponibilidad, la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) se efectuó en un grupo de 80 pacientes. A 48 pacientes con edad de  $58 \pm 6$  años se les realizó DMO de columna lumbar anteroposterior (DMO-CLAP) basal y a los 24 meses de tratamiento, y a 32 pacientes con edad de  $72 \pm 7$  años se les efectuó DMO de fémur proximal (DMO-FP), en el miembro no dominante, en iguales tiempos. El estudio se realizó con un equipo Lunar DPX-L, calibrado de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

d - Exámenes radiológicos: Columna dorsal de perfil, columna lumbar de frente y perfil, y pelvis de frente. Las imágenes se obtuvieron en la visita inicial y luego se re-

pitieron anualmente. En el caso de antecedentes de caídas se incluyeron otros sitios ad-hoc. El diagnóstico de osteoporosis se basó en los hallazgos radiológicos en columna vertebral, considerando como patológica a una pérdida mayor del 20% en la altura de la vértebra, en cualquiera de sus ejes. De acuerdo con la clasificación actual de la OMS podemos asumir que estas pacientes se podrían clasificar como osteoporosis severa<sup>4</sup>.

El tratamiento consistió en: Pamidronato (3-amino-1-hidroxiopropilideno-1,1-bisfosfonato disódico, en solución oleosa; administrado en cápsulas de gelatina con cubierta gastro-resistente) 100 mg/día vía oral, 30 minutos antes del desayuno.

Calcio: 1 g/día, aportado por la dieta o completado con un suplemento de 1.250 mg de carbonato de calcio, antes de acostarse. Vitamina D: dosis equivalentes a 400-1200 UI/día, suministradas en gotas, vía oral, una vez por semana. A todas las pacientes se les sugirió el incremento de la actividad física al menos con caminatas.

Se efectuó el análisis estadístico de la incidencia de fracturas relacionada con los episodios de caída utilizando como control histórico los datos estimados por Cummings SR et al<sup>5</sup>, 1994 y aplicando la prueba de  $\chi^2$  (chi cuadrado) para comparación de poblaciones conocidas. La variación porcentual de DMO se evaluó por la prueba t de Student para muestras dependientes tomado como 0 el valor basal.

## Resultados.

a En el examen clínico, todos los pacientes refirieron algún grado de efecto analgésico, hecho que contribuyó a favorecer la adhesión al tratamiento prolongado. En cuanto a la disminución de la talla, se observó en 12 pacientes (5,9%). La media del descenso fue de 0,85 cm con un rango de 0,5-2 cm.

b - No se detectaron valores anormales de laboratorio fuera de las variaciones esperadas por el tratamiento antirresortivo.

c El valor basal medio de DMO-CLAP fue  $0,893 \pm 0,116$  g/cm<sup>2</sup>, y a los 24 meses se incrementó en el 90% de los pacientes a  $0,947 \pm 0,118$  g/cm<sup>2</sup> (incremento porcentual de  $5,3 \pm 1,0$ ; n:48; p<0,001). El valor basal medio de DMO-FP fue de  $0,667 \pm 0,197$  g/cm<sup>2</sup>, y a los 24 meses se incrementó en el 78% de los pacientes a  $0,748 \pm 0,111$  g/cm<sup>2</sup> (incremento porcentual de  $6,3 \pm 7,0$ ; n:32; p<0,001).

d En los 51 meses de seguimiento se produjeron en total 1.673 episodios de caídas y 78 fracturas. Se diagnosticaron 47 nuevas fracturas

vertebrales, 29 de antebrazo y 2 de cadera (cervicales). La frecuencia de fracturas en relación a la muestra de 871,3 pacientes/año fue de 53,9‰ vertebrales; 33,3‰ de antebrazo y 2,3‰ de caderas. Con respecto a los episodios de caída, las frecuencias fueron las siguientes: vertebrales 2,8%, de antebrazo 1,7 y de cuello femoral 0,12% (tabla 1). Esta última variable se comparó con un grupo control de individuos estudiados, sin tratamientos específicos, hallándose una diferencia estadísticamente significativa al comparar el grupo tratado con bisfosfonato y una población no tratada,  $p < 0,01$ . Efectivamente, en la población que recibió el pamidronato oral se produjeron un 25,4 % menos de las fracturas totales esperadas, especialmente en las fracturas de cadera que se produjeron en una incidencia 8,3 veces menor a la esperada. En la tabla 1 se describen también los 2 estudios previos que permitieron obtener los datos de Cummings et al<sup>2</sup>.

## Discusión

Este es un estudio seccional, de un grupo de pacientes tratados en forma abierta con pamidronato durante un tiempo prolongado, tota-

lizando una muestra de 871,3 pacientes/año. La dosis de 1 cápsula al día es bien tolerada en comparación con la posología antes recomendada y sumado a cierto mejoramiento sintomático permitió la continuidad a largo plazo de estas 205 pacientes. La dosis elegida está en el rango de absorción y efectividad para este bisfosfonato<sup>6</sup>.

Las variables de laboratorio no fueron utilizadas como criterio para la administración del pamidronato, por ejemplo en pacientes con cifras elevadas de los marcadores de resorción ósea, siendo el radiológico el único criterio de inclusión. De manera que las pacientes aceptadas para este estudio pueden presentar la misma heterogeneidad en su metabolismo fosfocálcico que la mayoría de los estudios clínicos publicados<sup>1,2,7</sup>.

Todos los puntos finales analizados, modificación de la talla, variación de la DMO y aparición de nuevas fracturas, mostraron una evolución favorable con el tratamiento. Así, la pérdida de estatura esperada en las pacientes osteoporóticas se produjo sólo en el 5,9% de las mujeres tratadas. Si bien esta es una variable sujeta a modificaciones por factores distintos a los sucesivos aplastamientos vertebrales, es característica en pacientes osteoporóticas no tratadas. Se han observado disminuciones promedio de alrededor de

Tabla 1: Incidencia de fracturas en relación a los episodios de caída (en porcentaje del total de caídas/año) observada en dos poblaciones: La primera (1) proviene de individuos sin tratamiento específico, de Cummings S.R. et al, estimada a partir de Tinetti M.E. et al y de Nevitt M.C. et al; y la segunda (2) corresponde a este estudio. Son mujeres osteoporóticas severas (según la clasificación actual de la OMS) tratadas con pamidronato oral, calcio y vitamina D.

| Grupo de observación           | Lugar     | Muestra (n) | Tipo de pacientes              | Pacientes /año | Edad (años) | Fracturas totales /año | Fractura de cadera /año |
|--------------------------------|-----------|-------------|--------------------------------|----------------|-------------|------------------------|-------------------------|
| Tinetti M.E. et al (1988)      | USA       | 336         | Inespecíficos                  | 336            | 79,5        | 6,0                    | 1,2                     |
| Nevitt M.C. et al (1989)       | USA       | 325         | Inespecíficos                  | 325            | > 60        | 3,9                    | 1,1                     |
| 1 - Cummings S.R. et al (1994) |           |             |                                |                |             | 6,25%                  | 1,00%                   |
| 2 Este estudio (1996)          | Argentina | 205         | Mujeres osteoporóticas severas | 871,3          | 64,8        | 4,66%                  | 0,12%                   |
| p (1 vs 2)                     |           |             |                                |                |             | <0,01                  | <0,01                   |

0,27 cm/año, y en mujeres normales de solo 0,22 mm/año<sup>6</sup>. La causa que principalmente debe haber influido para el mantenimiento de la talla en la mayoría de las pacientes de nuestro estudio debe atribuirse al tratamiento establecido.

La medición de la DMO sólo pudo efectuarse en un subgrupo. El incremento medio observado a los 24 meses fue el esperado para el tratamiento y ha sido descrito en otros estudios con pamidronato oral<sup>1,7</sup>. A diferencia de otros estudios hemos discriminado un porcentaje del 10% de fracaso para la posición de columna lumbar y de un 22% para la posición de fémur proximal, datos escasamente publicados en la literatura clínica de los bisfosfonatos. Es decir que si bien las cifras promedio son positivas, deben esperarse que en ciertos pacientes no se produzca una variación favorable en la DMO. Asimismo con el uso de los estrógenos podemos encontrar fracasos que van del 20 al 30 % y cuya causa de desconoce<sup>9</sup>. En algunos estudios clínicos se plantea que el aumento de la DMO regional, en pacientes tratados con pamidronato, se puede expresar solo si las condiciones del tejido esquelético pueden responder a los estímulos mecánicos de la formación ósea<sup>10</sup>.

Independientemente de las determinaciones efectuadas para valorar el estado metabólico del esqueleto, la incidencia de fracturas es la variable que más prudentemente permite valorar la utilidad de un tratamiento en osteoporosis.

En nuestra población estudiada hemos encontrado una incidencia baja de fracturas nuevas, tanto vertebrales como no vertebrales, y especialmente en las fracturas de cadera. A diferencia de otras publicaciones hemos registrado cuidadosamente los episodios de caídas a los que han estado expuestas estas pacientes, y la incidencia en relación a los episodios traumáticos señala un efecto más notable del tratamiento, más aún cuando se lo compara con la incidencia de otra población no tratada. Esta última comparación presenta varios sesgos, dados por la diferencia en edades, condición de fragilidad esquelética, regionalidad, etc.<sup>11,12</sup>, por lo que las diferencias halladas deben tomarse con precaución y confirmarse luego en estudios controlados.

Si bien se trata de un estudio seccional, donde los datos se han recopilado retrospectivamente, y abierto, el número de pacientes incluidas y el tiempo de tratamiento observado dan validez

a las siguientes observaciones: 1 - El pamidronato puede ser utilizado a largo plazo en una dosis oral de 100 mg/día, adecuadamente suplementado con calcio y vitamina D. 2 - A esta dosis prácticamente no hubo deserción de los pacientes por efectos adversos y 3 - Se demostró eficacia en lo que respecta a incremento de DMO y una baja incidencia de fracturas en relación a la cantidad de episodios traumáticos registrados.

## Summary

*New spine and non-spine fractures in 871 women/year treated with oral pamidronate plus calcium and vitamin D supplements*

A sample of 871.3 patients/year was conformed by 205 postmenopausal women, aged  $64.8 \pm 18.2$  years ( $X \pm SD$ ), followed up during  $51 \pm 12$  months. All have osteoporosis, diagnosis assessed through radiological findings of at least one atraumatic fracture or vertebral crush ("severe osteoporosis" according to the new WHO classification). Each woman received 100 mg/day oral pamidronate (enteric coated soft gelatin capsules), half an hour before breakfast. Additional calcium and vitamin D were supplemented as follows: Total daily calcium = 1g provided by diet and/or calcium carbonate. Vitamin D equivalent to 400-1200 IU/day. All patients were recommended to improve their physical activity, at least by walking exercise. Clinical examination radiological, bone mineral density (BMD) and biochemical studies were periodically performed. But, fracture incidence was the end-point of the study. Same was related to the 1,673 fall episodes recorded in the sample. In addition, height loss, lumbar BMD, proximal femur BMD, are also reported. Data has been cross-sectional collected in March 1995. All patients improved the symptomatology, specifically pain. This, and the good tolerability of the treatments proved to be considerably favorable for their compliance. Within the observation period, only 12 patients decreased their height (5.85%;  $X=0.85$  cm; range = 0.5-2.0 cm). Lumbar spine BMD increased in 90% of 48 women. Mean gain after 2 years was  $5.3 \pm 1.0\%$  ( $p < 0.001$ ). Proximal femur increased in 78% of other 32 women. Mean gain  $6.3 \pm 0.7\%$  ( $p < 0.001$ ) after 2 years. A total of 78 new fractures were recorded, 47 vertebral crush, 29 forearm fractures and 2 hip fractures. Its incidence related to the fall episodes was of 2.8; 1.7 and 0.12% respectively. When compared with a historical estimated data, from an untreated popu-

lation (Cummings SR et al, 1994), both, the total number of new fractures and the new hip fractures were significantly lower ( $p < 0.01$ ) in our treated population than the reference data. Pamidronate, in oral doses of 100 mg/day, adequately supplemented with calcium and vitamin D, proved to be effective and a well tolerated therapy. The low rate of height's loss, BMD significant increases in subgroups of patients and the low rate of new fractures, strongly support the use of the compound to treat severe osteoporotic women. To our knowledge, this is the first time that the new fracture incidence is related to the fall frequency reported in a bisphosphonate treated sample.

### Bibliografía

1. Fromm GA, Vega E, Plantalech L, Galich AM, Mautalen CA. Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involutional osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1994; 1:129-33.
2. Papapoulos SE, Landman JO, Bijvoet OLM, et.al. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Bone* 1992; 13: A41-49.
3. Nagant de Deuxchaisnes C, Devogelaer JP, Esselinck W, Depresseux G, Rombouts Lindemans C, Huaux JP. Non hormonal treatment of osteoporosis. *Br Med J* 1983; 286: 1647-8.
4. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, Ginebra, 1994.
5. Cummings SR, Nevitt MC. Falls. *N Engl J Med* 1994; 331: 872-3.
6. Hyldstrup L, Flesh G, Hauffe SA. Pharmacokinetic evaluation of pamidronate after oral administration: a study on dose proportionally absolute bioavailability, and effect of repeated administration. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 297-300.
7. Valkema R, Vismans FJ, Papapoulos SE, Pauwels EJK, Bijvoet OLM. Maintained improvement in calcium balance and bone mineral content in patients with osteoporosis treated with the bisphosphonate APD. *Bone Miner* 1989; 5: 183-92.
8. Davies KM, Recker RR, Stegman MR, Heaney RP. Tallness versus shrinkage: Do women shrink with age or grow taller with recent birth day? *J Bone Miner Res* 1991; 6: 1115-20.
9. Hillard TC, Lees B, Cust MP, Gangar KF, Whitehead ML, Stevenson JC. Identification of women who fail to respond to bone conserving doses of estrogens. En: Christiansen C, Overgaard K, eds. Osteoporosis, Vol 3. Copenhagen: Osteopress, 1990.
10. Barreira JC, Messina OD, Maldonado Cocco JA, Roldán EJA. Site-dependent bone mineral density response to oral pamidronate and calcium in postmenopausal osteoporosis: A preliminary report. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 1-7.
11. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 319: 1701-1707.
12. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. *JAMA* 1989; 261: 2663-8.