

Fibrilación auricular y ácido zoledrónico en la enfermedad de Paget

Sr. Editor: Recientemente se ha publicado en el *New England Journal of Medicine* el estudio HORIZON¹. Un estudio internacional, multicéntrico, asignado al azar, doble ciego y controlado con placebo, en el que se describe la eficacia y la seguridad de la administración anual de 5 mg de ácido zoledrónico por vía intravenosa en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. En ese estudio se incluyó un total de 7.765 pacientes.

En el estudio de eficacia se demostró que a los 3 años había una reducción del 70% de fracturas vertebrales, un 41% de fracturas de cadera y un 25% de fracturas no vertebrales en el grupo de pacientes tratados con ácido zoledrónico; de este modo se demostró la eficacia del fármaco respecto al placebo en la reducción del riesgo de fracturas.

En el estudio de seguridad se observó un mayor número de reacciones tras las infusiones en el grupo de tratamiento respecto del grupo placebo. Estas reacciones aparecieron dentro de los 3 días posteriores a la administración del fármaco, y todos ellos fueron efectos adversos leves que incluyeron: síndrome pseudogripal, fiebre, mialgias, cefalea y artralgias. Se detectó un descenso transitorio y leve de las cifras de calcemia en el grupo de tratamiento. La incidencia de osteonecrosis de mandíbula fue igual en ambos grupos, con 1 caso en el grupo de tratamiento y 1 caso en el grupo placebo.

De forma sorprendente, se detectó un aumento de la incidencia de arritmias en el grupo de tratamiento respecto del grupo control (el 6,9 frente al 5,3%; $p = 0,003$). En un 1,3% (50 pacientes) del grupo de tratamiento estas arritmias se manifestaron en forma de fibrilación auricular grave comparado con un 0,5% (20 pacientes) en el grupo placebo ($p < 0,001$). En el grupo de tratamiento, 47 de los 50 casos de fibrilaciones auriculares graves aparecieron a partir de los 30 días de la administración del fármaco. Entre los pacientes que completaron los 3 años de tratamiento se seleccionó un subgrupo en el que se realizó un estudio electrocardiográfico previo a la administración del tratamiento, sin observar diferencias en la prevalencia de fibrilación auricular entre los 2 grupos.

La causa que origina la aparición de esta fibrilación auricular se desconoce. No se considera que la disminución leve, precoz y transitoria de la calcemia pueda ser la causa del proceso. A partir de los 30 días de la administración del fármaco, que es cuando con mayor fre-

cuencia aparece este efecto adverso, las concentraciones del fármaco en sangre son indetectables.

Con anterioridad, en 1997, se realizó el estudio Fracture Intervention Trial (FIT)², un estudio en el que se comparó la eficacia del tratamiento con alendronato oral contra placebo en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en 6.459 mujeres. En ese estudio ya se observó una mayor incidencia de fibrilación auricular grave en los pacientes que recibieron alendronato (1,5%) frente a los pacientes que recibieron placebo (1%) durante los 4 años que duró el estudio.

En septiembre de 2005, Reid et al³ publicaron en el *New England Journal of Medicine* un estudio aleatorizado, doble ciego, de 6 meses de duración, en el que se comparó la eficacia del ácido zoledrónico con la del risedronato en el control del recambio óseo en la enfermedad de Paget. Se comparó una única infusión de ácido zoledrónico por vía intravenosa con risedronato oral a dosis de 30 mg/día durante 60 días, y se observó una mayor respuesta terapéutica (definida por una normalización de las concentraciones de fosfatasas alcalinas o una reducción de al menos el 75% en el exceso total de fosfatasas alcalinas) en el grupo tratado con ácido zoledrónico (el 96 frente al 74,3% de los pacientes tratados con risedronato). Asimismo, se observó una mayor rapidez en la respuesta terapéutica, con mayor duración, en el grupo de pacientes con enfermedad de Paget tratados con ácido zoledrónico.

En ese estudio se observó una mayor tasa de efectos adversos en el grupo de pacientes tratados con ácido zoledrónico. La mayoría de estos efectos aparecieron en los primeros 3 días tras la infusión y se describieron como síntomas pseudogripales de intensidad leve o moderada. También se observó una mayor tasa de hipocalcémias en el grupo de pacientes tratados con ácido zoledrónico. No se describió la aparición de ningún efecto cardíaco en ese estudio³.

Recientemente, Hosking et al⁴ han publicado un estudio que compara la capacidad del ácido zoledrónico para mantener el control a largo plazo del recambio óseo con la del ácido risedrónico, y demuestran la mayor eficacia del ácido zoledrónico a los 2 años de tratamiento. En ese estudio tampoco se describió la aparición de alteraciones del ritmo cardíaco.

El 17 de septiembre de 2007 se publicó en la edición online de la revista *The New England Journal of Medicine* un estudio doble ciego, controlado con placebo, asignado al azar, en el que se administró ácido zoledrónico a dosis de 5 mg o placebo, según asignación aleatoria, a pacientes que habían sufrido una fractura de cadera. El tratamiento se administró en los 90 días siguientes a la intervención quirúrgica de la cadera y se repitió cada 12 meses. En ese estudio se observó una disminución del 35% en el riesgo de nuevas fracturas en el grupo de pacientes tratados con ácido zoledrónico comparado con el grupo placebo. En el

grupo de ácido zoledrónico hubo más frecuencia de mialgias, artralgias y fiebre; sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos respecto a la aparición de fibrilación auricular. No se observó ningún caso de osteonecrosis de mandíbula⁵.

No conocemos ningún caso descrito de fibrilación auricular grave en pacientes con enfermedad de Paget tratados con ácido zoledrónico; sin embargo, a principios de enero de 2007 un paciente diagnosticado de enfermedad de Paget, que recibió tratamiento con 5 mg de ácido zoledrónico para control de la enfermedad de base, consultó a la unidad de arritmias por presentar una fibrilación auricular grave que se inició a los 30 días de la administración del fármaco.

Ante este efecto secundario grave, el Servicio de Reumatología del Hospital San Rafael de Barcelona ha incluido, en el protocolo de actuación, la realización de un estudio electrocardiográfico antes de la primera infusión, al mes, a los 3, 6, 12 y 18 meses tras la infusión

a los pacientes con enfermedad de Paget que reciban tratamiento con ácido zoledrónico.

Alba Erra, Estefanía Moreno e Isabel Rotés

Servicio de Reumatología. Hospital San Rafael. Barcelona. España.

Bibliografía

1. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-22.
2. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barret-Connor E, Musliner TA, et al. 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;280:2077-82.
3. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser WD, Brown JP, Saidi Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med.* 2005;353:898-908.
4. Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, Miller P, Curiel MD, et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res.* 2007;22:142-8.
5. Lyles K, Colon-Emeric C, Magaziner J, Adachi J, Pieper C, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-809.