



EDITORIAL / *Editorial*

BIFOSFONATOS Y MORTALIDAD

Ariel Sánchez*

Centro de Endocrinología, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Los bifosfonatos son ampliamente usados para el tratamiento de la osteoporosis. Dado que esta es una enfermedad crónica, se ha acumulado experiencia que señala algunos riesgos del uso prolongado de los bifosfonatos (necrosis mandibular, fracturas atípicas). Precisamente por ello se aconseja no prolongar su indicación por períodos mayores de 5 años.^{1, 2}

Algunos estudios epidemiológicos sugieren otro efecto, pero este beneficioso: estas drogas disminuirían la mortalidad. En realidad, no solo los bifosfonatos tendrían esa virtud, sino también otros medicamentos antiosteoporóticos, como el estroncio y el denosumab, según un metanálisis.³ Este estudio sugiere, además, que la prolongación de la expectativa de vida sería mayor justamente en la población más añosa y con mayor fragilidad.

Es clásico el reporte de Lyles y cols. sobre la menor mortalidad en pacientes fracturados de cadera y tratados con zoledronato intravenoso anual en comparación con un grupo control.⁴

Dos estudios recientes aportan más datos en tal sentido. Uno es de cohorte y encontró mayor mortalidad en pacientes con osteoporosis que rehusaron ser tratados con bifosfonatos.⁵ El otro es una encuesta nacional de salud realizada en Taiwán: luego de sufrir fractura de cadera, los pacientes tratados hasta por 3 años con un bifosfonato tenían menor mortalidad, y el efecto era de mayor magnitud cuanto más duraba la exposición al medicamento.⁶

Un estudio chino publicado en 2016 reportó menor tasa de refractura de cadera y menor mortalidad en pacientes con ese tipo de fractura tratados con bifosfonatos.⁷

Un análisis de mediación usando los datos del estudio canadiense sobre osteoporosis (CaMOS) halló una relación entre la mejoría de la densidad mineral ósea y la mayor sobrevivencia en pacientes tratados crónicamente con bifosfonatos.⁸ Un reporte posterior del mismo grupo aclaró que el efecto positivo se produce con los aminobifosfonatos pero no con bifosfonatos no nitrogenados.⁹

Un estudio italiano con datos de unidades sanitarias locales encontró que la adherencia al tratamiento con bifosfonatos en sujetos fracturados no solo disminuía significativamente la tasa de refractura sino también disminuía la mortalidad.¹⁰

* E-mail: asanchez@circulomedicorosario.org

Otro estudio chino que realizó el seguimiento de pacientes con insuficiencia coronaria o cerebrovascular confirmó la disminución de mortalidad en los que tomaban bifosfonatos, aunque en ese grupo hubo mayor incidencia de fibrilación auricular.¹¹

Finalmente, un reciente estudio japonés, que analizó la eficacia del tratamiento con bifosfonatos en pacientes que habían sufrido fracturas vertebrales, también concluyó que esos medicamentos no solo son eficaces para tratar la enfermedad de base, sino además disminuyen la mortalidad.¹²

Las razones del impacto positivo de los bifosfonatos podrían ser multifactoriales, incluyendo el efecto antirresortivo de estos fármacos, las acciones inmunomoduladoras (particularmente sobre la respuesta inflamatoria) y su impacto sobre la fibrosis y la apoptosis.¹³

Sin embargo, deben mencionarse acá dos metanálisis que no confirman la disminución de mortalidad debida al uso de bifosfonatos: uno sugiere posibles errores metodológicos en algunos de los estudios¹⁴ y el otro atribuye a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas la posible confusión en las conclusiones alcanzadas.¹⁵

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de intereses.

Recibido: marzo 2022

Aceptado: abril 2022

Referencias

1. Sánchez A. Bifosfonatos: ¿por cuánto tiempo? *Actual Osteol* 2006;2:86-8.
2. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (B Aires)* 2013;73:55-74.
3. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1174-81.
4. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
5. Valero C, Olmos JM, Llorca J, et al. Osteoporotic patients treated with bisphosphonates do not show the increased mortality observed in those untreated. *J Bone Miner Metab* 2021; 39:876-82.
6. Tai TW, Li CC, Huang CF, Chan WP, Wu CH. Treatment of osteoporosis after hip fracture is associated with lower all-cause mortality: A nationwide population study. *Bone* 2022; 154:116216.
7. Peng J, Liu Y, Chen L, et al. Bisphosphonates can prevent recurrent hip fracture and reduce the mortality in osteoporotic patients with hip fracture: A meta-analysis. *Pak J Med Sci* 2016;32:499-504.
8. Bliuc D, Tran T, van Geel T, et al. Reduced bone loss is associated with reduced mortality risk in subjects exposed to nitrogen bisphosphonates:



- A mediation analysis. *J Bone Miner Res* 2019;34:2001-11.
9. Bliuc D, Tran T, van Geel T, et al. Mortality risk reduction differs according to bisphosphonate class: A 15-year observational study. *Osteoporos Int* 2019;30:817-28.
 10. Degli Esposti L, Girardi A, Saragoni S, et al. Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: Impact on re-fracture and mortality risk. *Endocrine* 2019; 64:367-77.
 11. Wu S-T, Chen JF, Tsai CJ. The impact of bisphosphonates on mortality and cardiovascular risk among osteoporosis patients after cardiovascular disease. *J Formos Med Assoc* 2021; 120:1957-66.
 12. Iida H, Sakai Y, Seki T, et al. Bisphosphonate treatment is associated with decreased mortality rates in patients after osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2022;33(5):1147-54. doi: 10.1007/s00198-021-06264-z.
 13. Center JR, Lyles KW, Bliuc D. Bisphosphonates and lifespan. *Bone* 2020;141:115566.
 14. Bergman J, Nordström A, Hommel A, Kivipelto M, Nordström P. Bisphosphonates and mortality: confounding in observational studies? *Osteoporos Int* 2019;30:1973-82.
 15. Cummings SR, Lui L-Y, Eastell R, et al. Association between drug treatments for patients with osteoporosis and overall mortality rates: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179: 1491-500.
-