



## **Eficacia y seguridad comparativa entre ácido zoledrónico de 4 mg y 5 mg: ¿son diferentes?**

Br. Andrés Pereira, Dr. Stefano Fabbiani.

El ácido zoledrónico posee dos presentaciones disponibles en el país: una de 4 mg y otra de 5 mg, ambas de administración parenteral. A pesar de que la diferencia de concentración es de 1 mg, presentan diferentes indicaciones aprobadas y precio, siendo la de 5 mg considerablemente más costosa. A través de una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos se propone evaluar si existe una diferencia entre ambas presentaciones y en qué radican dichas diferencias.

El ácido zoledrónico es un bifosfonato inhibidor de la resorción ósea osteoclástica, cuyo mecanismo de acción preciso es poco claro. Presenta una elevada afinidad por el hueso mineralizado, en particular el de alto recambio, inhibiendo la resorción ósea sin perjudicar la síntesis, mineralización, ni las propiedades mecánicas del hueso. Se cree que se internaliza a través de la actividad endocítica de los osteoclastos, e inhibe la resorción ósea al inhibir la enzima farnesil pirofosfato sintetasa.(1)

El área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (AUC<sub>0-24h</sub>) de ácido zoledrónico es proporcional a la dosis de 2 a 16 mg. No se describen pico plasmático (C<sub>máx</sub>) ni tiempo hasta que se alcanza esta concentración (T<sub>máx</sub>), ni relación entre concentración plasmática y efecto. No se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Su vida media de eliminación son 146 horas, pero dado su analogía estructural al pirofosfato se produce una captación de ácido zoledrónico y otros bisfosfonatos por el hueso por un tiempo muy prolongado.(2,3)

La presentación de 4 mg está aprobada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea) en pacientes adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea, en el tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia inducida por tumor (HIT). Pacientes con mieloma múltiple, y en pacientes con tumores sólidos y metástasis óseas, en combinación con el tratamiento antineoplásico. (2,5)

La presentación de 5 mg está aprobada en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, hombres con riesgo elevado de fractura, asociada a tratamiento con glucocorticoides sistémico de larga duración y en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget en adultos. (3,4)

Como reacciones adversas se describen hipocalcemia, hipofosfatemia, taquicardia, fibrilación auricular, cefalea, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hiperemia ocular, pirexia y artromialgias. (2,3,4,5)



# BOLETÍN FARMACOLÓGICO

No se encontró en la literatura motivo que justifique las diferentes indicaciones aprobadas para cada presentación. No se describen diferencias en cuanto a su farmacocinética en las fichas técnicas para las distintas presentaciones.

Su farmacotecnia, presentaciones disponibles en nuestro medio e indicaciones aprobadas se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Presentaciones disponibles en Uruguay e indicaciones aprobadas de ácido zoledrónico. (2,3,6)

|                                             | Ácido zoledrónico 4 mg polvo liofilizado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ácido zoledrónico 5 mg solución inyectable                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Volumen de reconstitución                   | 5 mL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Vial ya listo para infusión conteniendo 100 mL                                                                                                                                                                                     |
| Concentración una vez reconstituido         | 0.8 mg/mL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Volumen dilución (NaCl 0.9% o glucosado 5%) | 100 mL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Concentración una vez diluido               | 0.008 mg/mL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0.05 mg/mL                                                                                                                                                                                                                         |
| Laboratorios*                               | Fármaco Uruguayo.<br>Novophar.<br>Blaufarmacéutica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Libra.<br>Densis - Eurofarma.<br>Osteogen - Libra.                                                                                                                                                                                 |
| Indicaciones aprobadas                      | Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea) en pacientes adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea. Tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia inducida por tumor (HIT). Pacientes con mieloma múltiple. Pacientes con tumores sólidos y metástasis óseas, en combinación con el tratamiento antineoplásico. | Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, hombres con riesgo elevado de fractura, asociada a tratamiento con glucocorticoides sistémico de larga duración. Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget en adultos. |
| Características de estudios pivotaes        | Estudio aleatorizado, doble ciego. Comparó 4 mg de ácido zoledrónico con placebo para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con cáncer de próstata.                                                                                                                                                                                                                             | Comparó ácido zoledrónico 5 mg anual durante 3 años consecutivos en mujeres posmenopáusicas de 65-89 años para el aumento de la densidad mineral ósea y la disminución de la incidencia de fracturas..                             |
| Posología                                   | Prevención de eventos en el esqueleto en pacientes con neoplasias: 4 mg cada 3 a 4 semanas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Osteoporosis: 5 mg una vez al año.                                                                                                                                                                                                 |

\*Datos extraídos del Farmanuario® 2023.



Se realizó una búsqueda en Pubmed con los términos "acromegaly" and "zoledronic acid" y "acromegaly" AND "bone disease" sin resultados.

Se realizó otra búsqueda en Pubmed con los términos "zoledronic acid" AND "osteoporosis", encontrando 1463 resultados, los cuales no fueron apropiados a la pregunta clínica formulada.

Se realizó una última búsqueda con los términos "zoledronic acid" AND "men" AND "women" arrojando 104 resultados. De estos se describe a continuación un metaanálisis que a criterio de los autores se considera el más relevante a analizar para este artículo.

Se trata de un metanálisis realizado en el año 2015 por Minyan Liu et al., cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del ácido zoledrónico 5 mg anual intravenoso para el riesgo de fractura vertebral y no vertebral tanto en hombres como mujeres. Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados cuyos pacientes tuvieran diagnóstico primario de osteoporosis, incluyendo a mujeres postmenopausicas o pacientes mayores a 50 años independientemente del sexo. Se excluyeron pacientes con osteoporosis relacionada a cáncer u otra patología o uso prolongado de glucocorticoides. Su variable primaria fueron fracturas y disponer de la densidad mineral ósea. De 52 artículos elegibles, se incluyeron en el análisis 3 que cumplieron los criterios de inclusión con un total de 10974 pacientes que compararon el uso de ácido zoledrónico con placebo. Todos los pacientes recibieron calcio y vitamina D. Se observó que el ácido zoledrónico disminuye las fracturas vertebrales con un RR de 0,24 (IC 95%; 0,15-0,40) en comparación con placebo. En cuanto a las fracturas no vertebrales las mismas fueron reportadas en dos de los tres estudios, observando una menor incidencia de las mismas con un RR de 0,76 (IC del 95%; 0,67-0,86). Los estudios no presentaron una heterogeneidad significativa. Los cambios en la densidad mineral ósea se midieron en cadera y columna lumbar, luego de un periodo de 24 meses desde haber recibido el tratamiento o placebo. Se describe un aumento en la densidad mineral ósea sin análisis estadístico.(7)

Otra búsqueda con los términos "zoledronic acid 4 mg" AND "osteoporosis" arrojó 5 resultados. Un estudio retrospectivo publicado en 2010 evaluó los cambios en la densidad mineral ósea (DMO) en hombres adultos mayores para el tratamiento de la osteoporosis con el uso de ácido zoledrónico de 4 mg. Se incluyeron 50 pacientes hombres que recibieron ácido zoledrónico de 4 mg al menos 6 meses antes de la inclusión. Se evaluó el cambio en la DMO en al menos 2 o 3 huesos medidos por densitometría ósea. La media de evaluación fue a los 2,2 años desde la infusión del fármaco, mientras que la media de infusiones en el período fue de 1,9. El total de pacientes que presentaron un aumento de la DMO fue 84%, 58%, 68%, 44% y 58%, para columna, cuello de fémur, cadera total, antebrazo y 1/3 distal del radio, respectivamente.(8)

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con los términos "Comparative efficacy AND zoledronic acid" arrojando 397 resultados, no encontrándose ningún estudio comparativo sobre la eficacia del ácido zoledrónico de 4 mg versus 5 mg.



En la Guía para la Prevención y Tratamiento de Osteoporosis del Instituto de Salud Británico (*National Institute for Health and Care Excellence*; NICE) se recomienda el uso de ácido zoledrónico como primera línea de tratamiento para la osteoporosis, tanto oral como parenteral, en dosis de 5 mg anuales. Las alternativas terapéuticas incluyen otros bisfosfonatos, denosumab, terapia de reemplazo hormonal, raloxifeno y ranelato de estroncio.(9)

Las Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre Osteoporosis recomienda el uso de ácido zoledrónico, sin discriminar la dosis, y reevaluar el riesgo de fractura luego de tres años de tratamiento.(10)

## Conclusiones

El preparado de ácido zoledrónico de 5 mg ha demostrado reducir el riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis. El estudio retrospectivo mencionado mostró eficacia con 4 mg en aumento de la densidad mineral ósea, sin evaluar fracturas. Estas diferencias no estarían vinculadas al principio activo sino a las características de los pacientes y a la fisiopatología que subyace a la osteoporosis. Esta condición puede hacer necesarias pautas posológicas distintas. No obstante, no se hallaron diferencias en el perfil farmacoterapéutico que justifiquen diferencias en el efecto, ni problemas farmacotécnicos que impidan adecuar las concentraciones de la presentación de 4mg para lograr las sugeridas de 5 mg cuando no sea posible contar con la misma.

## Cómo citar este artículo

Pereira A, Fabbiani S. Eficacia y seguridad comparativa entre ácido zoledrónico de 4 mg y 5 mg: ¿son diferentes?. Boletín Farmacológico. [Internet]. [citado: año, mes] 2024;15 (1).5p

## Bibliografía

- 1 - Dhillon S. Zoledronic Acid (Reclast®, Aclasta®): A Review in Osteoporosis. *Drugs*. 2016;76(17):1683-1697. doi:10.1007/s40265-016-0662-4.)
- 2 - Ficha técnica AEMPS. Ácido Zoledronico 4 MG/100 ML solución. Consultado Marzo de 2023. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78126/FT\\_78126.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78126/FT_78126.html)
- 3 - Ficha técnica AEMPS. Ácido Zoledronico 5 MG/100 ML solución. Consultado Marzo de 2023. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78125/FT\\_78125.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78125/FT_78125.html)
- 4 - Reclast® (zoledronic acid) Injection - Accessdata.fda.gov. Zoledronic Acid 5mg. Consultado Marzo de 2023. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021817s027lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021817s027lbl.pdf)
- 5 - ZOMETA (zoledronic acid) Injection Label - Accessdata.fda.gov. Zoledronic Acid 4 mg. Consultado Marzo de 2023. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/021223s028lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021223s028lbl.pdf)



**6** - Farmanuario 2022. Pág 773. Consultado Marzo 2023.

**7** - Minyan Liu, Lei Guo, Yu Pei, Nan Li, Mengmeng Jin, Lichao Ma, Yu Liu, Banruo Sun, Chunlin Li. Efficacy of zoledronic acid in treatment of osteoporosis in men and women-a meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2015;8(3): 3855-3861. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443118/#:~:text=The%20meta%2Danalysis%20carried%20out,both%20vertebral%20and%20nonvertebral%20fractures>.

**8** - Johnson DA, Williams MI, Petkov VI, Adler RA. Zoledronic acid treatment of osteoporosis: effects in men. Endocr Pract. 2010 Nov-Dec;16(6):960-7. doi: 10.4158/EP10059.OR. PMID: 20497935. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20497935/>

**9-NICE.**Osteoporosis.Disponible:

<https://www.nogg.org.uk/full-guideline/section-6-pharmacological-treatment-options>

**10** - Naranjo Hernández A. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. Sociedad Española de Reumatología. Reumatol Clin. 2019;15(4):188-210.