

¿ES POSIBLE LA COMPARACIÓN DE FÁRMACOS *HEAD TO HEAD* EN OSTEOPOROSIS?

X. NOGUÉS Y SOLÁN

UNITAT DE RECERCA EN FISIOPATOLOGIA ÓSEA I AURICULAR.
INSTITUT MUNICIPAL D'INVESTIGACIÓ MÈDICA (IMIM).
DEPARTAMENT DE MEDICINA INTERNA. HOSPITAL DEL MAR
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA. ESPAÑA.
BARCELONA. ESPAÑA.

La última definición de la osteoporosis incorpora la calidad y la resistencia ósea al concepto de cantidad de masa ósea. Ello conlleva que se considere como la principal y más importante consecuencia de la osteoporosis la fractura¹.

Así pues, el concepto de osteoporosis ha cambiado, y cuando se decide tratar una osteopenia o una osteoporosis definida mediante densitometría ósea (DMO) se prescribe un fármaco que sea capaz finalmente de prevenir una fractura, o bien evitar que se produzcan de nuevo, si es que ya existe una osteoporosis establecida.

Recientemente²⁻⁴ diversos autores han descrito que los incrementos de la masa ósea medidos mediante DMO solamente explicarían una parte de la reducción del riesgo de nuevas fracturas obtenido en los diferentes estudios realizados con antirresortivos. Así con raloxifeno los incrementos de la DMO sólo explicarían un 4% de la reducción de fracturas vertebrales, lo mismo ocurriría con alendronato, donde sólo se explicaría un 17% y para risedronato un 28%. Ello quiere decir que la disminución en el número de fractura se relaciona con otros parámetros, que no podemos medir hasta el momento y que se situarían dentro del concepto de calidad ósea. ¿Cuál es pues el efecto real de cada uno de esos fármacos? ¿Qué se pretende cuando se quiere tratar a una paciente con un antirresortivo? La respuesta parece obvia, lo que se pretende es evitar la fractura osteoporótica y, por lo tanto, lo que se solicita a un fármaco es que reduzca el riesgo de fracturas. La DMO se ha de

considerar como un elemento subrogado que nos identifica una parte del efecto de los fármacos, pero no todo.

La comparación de fármacos *head to head* o uno frente a otro en osteoporosis resulta prácticamente imposible; pues, tal y como el propio autor del estudio *Fosamax Actonel Comparison Trial* (FACT) referencía en la discusión del estudio, se requeriría incluir más de 50.000 pacientes para poder obtener resultados significativos, dado que los diferentes fármacos tienen resultados demasiados cercanos en cuanto a la reducción de fracturas⁵. ¿Para qué sirve pues comparar resultados subrogados como la DMO, si no podemos ver realmente la eficiencia real de los fármacos en cuanto a reducción de fracturas?

Cada uno de los fármacos antirresortivos ha demostrado por sí solo, en sendos estudios controlados aleatorizados, su eficiencia antifracturaria, independientemente del aumento de DMO⁶⁻⁹ que produce. Incluso recientemente, el alendronato, el bisfosfonato que según el estudio FACT aumenta más la masa ósea, ha demostrado que incluso con descensos de la DMO de hasta menos un 4% la eficacia antifracturaria persiste¹⁰. Ello puede interpretarse en el sentido de que realmente la DMO claramente no se relaciona con la eficacia antifracturaria, y que no es necesario incrementar más la masa ósea para conseguir el efecto deseado, porque lo realmente importante es la mejoría de esa calidad ósea. Con relación a la mejoría de la calidad ósea, existen diversos estudios sobre biopsias óseas en los que varios de los fármacos antirresortivos y formadores de masa ósea han demostrado mejoría de los parámetros histológicos y de microarquitectura ósea. Así, el risedronato ha demostrado claramente un incremento de la calidad ósea. Dufresne TE et al¹¹ demostraron, con biopsias al inicio del tratamiento y posterior-

mente al año, la mejoría de parámetros tan relevantes como el número y grosor de las trabéculas y el *star volumen* mediante el análisis de biopsias de cresta ilíaca en tres dimensiones con 3D-microQCT. Recientemente Borah B et al¹² han confirmado estos mismos datos a los tres años de tratamiento, demostrando la preservación de la arquitectura y mejorando los parámetros que comportarán mejor resistencia ósea a largo plazo. Respecto alendronato Bovin GY et al¹³ demostraron que el alto grado de mineralización secundaria que se produce en la administración del fármaco, por su mayor supresión del remodelado óseo, contribuye al incremento de la resistencia ósea y, en definitiva, al descenso en el número de fracturas. Este mayor grado de mineralización es probablemente el responsable del mayor incremento de la DMO respecto al risedronato, que suprime en menor grado el remodelado óseo, aunque el resultado en reducción de fracturas sea similar. Se podría especular que a pesar de ser dos bisfosfonatos y, por tanto, dos miembros de una misma familia de fármacos, con mecanismos de acción tisulares similares, su acción en cuanto a la resistencia del hueso es diferente. El risedronato mejora la calidad del hueso y disminuye la incidencia de fracturas gracias a la mejoría de los parámetros microarquitectónicos del hueso, mientras que el alendronato mineraliza más. El raloxifeno, como fármaco también de acción antirresortiva, ha demostrado mejorar el grado medio de mineralización ósea y conservar la heterogeneidad de su distribución¹⁴. La teriparatide, el único fármaco osteoformador que ha demostrado reducir el número de fracturas osteoporóticas, también ha demostrado mejorar la microarquitectura y aumentar la conectividad trabecular en la biopsia de pacientes incluidos en el *Fracture Prevention Trial*¹⁵.

Correspondencia: X. Nogués y Solán.
Hospital del Mar. Departamento de Medicina
Interna (IMIM).
Pg. Marítim, 25.
08003 Barcelona.
Correo electrónico: xnogues@imas.imim.es

Mejorar la calidad ósea y aumentar la masa ósea parecen importantes, pero lo que realmente se le ha de exigir a un fármaco es la reducción de fracturas a corto y largo plazo.

Si se consideran los resultados a largo plazo de cada uno de los fármacos implicados en el estudio FACT, en cuanto a reducción de fracturas, se puede observar que respecto al alendronato existen dos estudios, uno a siete años, en el que se recogen las fracturas como efectos adversos, y no se hallan diferencias en cuanto a la incidencia respecto placebo en los dos años de extensión tras 5 años de tratamiento¹⁶, y otro a 10 años, en el que también por el diseño del estudio se recogen las fracturas como efecto secundario y no hay diferencias significativas¹⁷. En el propio estudio FACT las fracturas siguen recogiendo como efectos adversos, a pesar de que está bien documentada la rapidez de acción de ambos bisfosfonatos, y por tanto en el diseño del mismo se podrían haber recogido datos de fractura, al menos vertebral, al año de tratamiento^{18,19}. En cambio el risedronato, el otro fármaco del estudio FACT, tiene datos sobre reducción de fracturas a 5 años en los que se mantiene la diferencia respecto placebo²⁰ y a 7 años donde la eficacia antifracturaria del fármaco persiste²¹.

Como conclusión respecto los estudios comparativos, se podría decir que es prácticamente imposible comparar dos fármacos *head to head* en cuanto su eficiencia antifracturaria, debido al elevadísimo número de pacientes que deberían incluirse para hallar diferencias significativas. Por otro lado, comparar fármacos mediante parámetros subrogados, como la DMO, tiene sus limitaciones. Rosen, investigador principal del estudio FACT, en un artículo de revisión de la calidad ósea, mencionó que la DMO es el mejor parámetro que se tiene hasta ahora, pero tiene serias limitaciones, como se ha demostrado en la discordancia entre el aumento de la DMO y la reducción de fracturas observada con los antirresortivos²². Por ello, los clínicos debemos evaluar con cautela cada uno de los datos sobre la eficacia y eficiencia de los diversos fármacos utilizados para prevenir fracturas, ser críticos con cada uno de ellos y analizarlos en su conjunto para tomar la decisión terapéutica más adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res*. 2002;17:1-10.
3. Cummings SR, Karf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med*. 2002;112:281-9.
4. Li Z, Meredith MP, Hoseyni MS. A method to assess the proportion of treatment effect explained by a surrogate endpoint. *Stat Med*. 2001;20:3175-88.
5. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, et al; Fosamax Aclononel Comparison Trial Investigators. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:141-51.
6. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999;282:637-45.
7. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-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.
8. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis Int*. 2000;11:83-91.
9. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344:333-40.
10. Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. The Fracture Intervention Trial. *Osteoporosis Int*. 2005;16:842-8.
11. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, Johnson TD, Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int*. 2003;73:423-32.
12. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, Johnson TD, Chines A, Manhart MD. Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Bone*. 2004;34:736-46.
13. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone*. 2000;27:687-94.
14. Boivin G, Lips P, Ott SM, Harper KD, Sarkar S, Pinette KV, et al. Contribution of raloxifene and calcium and vitamin D3 supplementation to the increase of the degree of mineralization of bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4199-205.
15. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen E. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1932-41.
16. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3109-15.
17. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350:1189-99.
18. Roux C, Seeman E, Eastell R, Adachi J, Jackson RD, Felsenberg D, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:433-9.
19. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al; Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4118-24.
20. Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A. Five years of treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2004;75:469-76.
21. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2004;75:462-8.
22. Chesnut CH 3rd, Rosen CJ; Bone Quality Discussion Group. Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. *J Bone Miner Res*. 2001;16:2163.