

ACTUALIZACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS NO VERTEBRALES

A. CASTRO PÉREZ DE CASTRO

SERVICIO DE GINECOLOGÍA. HOSPITAL LA PAZ. MADRID. ESPAÑA.

Introducción. En la osteoporosis, las fracturas vertebrales son las más estudiadas; sin embargo las no vertebrales toman relevancia por su continuo incremento, la carga sociosanitaria y la alta morbilidad del paciente. Aun así, un bajo porcentaje de pacientes reciben tratamiento farmacológico adecuado. La revisión de la eficacia de estos tratamientos en las fracturas no vertebrales es el motivo de la presente actualización.

Material y métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, revisándose 26 artículos correspondientes a fármacos con autorización de registro en España para el tratamiento de la osteoporosis (17 ensayos clínicos y 9 metaanálisis). Los principios activos incluidos fueron bifosfonatos (alendronato, risedronato, etidronato, ibandronato), raloxifeno, ranelato de estroncio, calcitonina y teriparatida.

Resultados. Se observó heterogeneidad de los artículos, la mayoría ensayos no diseñados específicamente para evaluar fracturas no vertebrales aunque aportaban resultados al respecto. Sólo dos fueron diseñados específicamente para dicho fin (con risedronato y ranelato de estroncio). El alendronato parece ser eficaz durante los tres primeros años de tratamiento según los metaanálisis. También se constata la eficacia del risedronato desde los seis meses hasta los cinco años, en tres de los cuatro ensayos y los metaanálisis. El ranelato de estroncio mostró significación en uno de los dos ensayos y en grupos de alto riesgo a los tres años.

Conclusiones. Entre los tratamientos con autorización de registro en España para el tratamiento de la osteoporosis, sólo han demostrado efecto protector en fracturas no vertebrales el risedronato, el alendronato y el ranelato de estroncio.

PALABRAS CLAVE: risedronato, alendronato, raloxifeno, teriparatida, calcitonina, fracturas.

Introduction. Vertebral fractures are the most studied in osteoporosis. However non-vertebral ones have become more relevant due to their continuous increase, the burden on the social healthcare system and the high patient morbidity-mortality. In spite of this, the percentage of patients who receive suitable drug treatment is low. For this reason, the present review was proposed with the aim of offering an update on the efficacy of these drug treatments for non-vertebral fractures.

Material and methods. The sources of information used were scientific articles published in Pubmed. Twenty-six articles were reviewed, corresponding to drugs authorized in Spain for osteoporosis treatment (17 clinical trials and 9 meta-analysis). The active ingredients included in the review were bisphosphonates (alendronate, risedronate, etidronate, ibandronate), raloxifene, strontium ranelate, calcitonin and teriparatide.

Results. Heterogeneity of the reviewed articles was observed. Most of the trials were not specifically designed for non-vertebral fractures evaluation although they contributed results. Only two were specifically designed for this purpose (with risedronate and strontium ranelate). Alendronate seems to be efficacious for non-vertebral fractures during the first three years of treatment, according to the meta-analyses performed. The efficacy of risedronate for non-vertebral fractures was verified from six months to five years, in three of the four reviewed clinical trials as well as in the meta-analysis. Strontium ranelate was significant in one of the two clinical trials reviewed and in high-risk groups at three years.

Conclusions. From among the treatments authorized for osteoporosis in Spain, only risedronate, alendronate, and strontium ranelate have demonstrated a protective effect in non-vertebral fractures.

KEY WORDS: risedronate, alendronate, raloxifene, teriparatide, calcitonin, fractures.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad que permanece silente hasta la aparición de complicaciones, de ahí que sea difícil establecer su prevalencia real^{1,2}. En España se estima que 3 millones de personas sufren osteoporosis, y se calcula que esta patología es responsable de 2,3 millones de fracturas al año en Estados Unidos y Europa³.

A pesar de que las fracturas vertebrales (FV) son quizás las fracturas osteoporóticas más estudiadas⁴, las no vertebrales (FNV), especialmente las de cadera, han tomado especial relevancia debido al aumento de la esperanza de vida de la población, a la mayor carga sociosanitaria que represen-

tan y al hecho de que confieren un mayor riesgo al paciente de sufrir una nueva fractura en cualquier parte del esqueleto^{2,5-8}. Se estima que en España las fracturas de cadera representan aproximadamente el 20% del total de las fracturas osteoporóticas; en el estudio publicado por Herrera et al⁹, se muestra que la incidencia media de fractura osteoporótica de cadera a partir de los 65 años en el año 2002 fue de 6,94/1.000 hab/año (IC 95%, 6,07-7,82) y en 2003 de 7,20/1.000 hab/año. Hay un claro e incesante incremento anual medio y se espera que en Europa, en los próximos 50 años, la incidencia anual de fracturas de cadera aumente más del doble, de 414 mil a 972 mil^{2,10}.

También cabe destacar que las FNV, especialmente las de cadera, requieren en su inmensa mayoría (más del 95%) tratamiento quirúrgico, con una alta morbilidad del paciente. El 20% de los pacientes con este tipo de fracturas no so-

breviven al año, y casi el 50% de ellos sufren discapacidad permanente sin lograr una recuperación absoluta (estado previo a la fractura)^{11,12}. Las fracturas de cadera en España suponen unos 33 mil ingresos hospitalarios anuales, 31 mil intervenciones quirúrgicas y aproximadamente diez mil implantes protésicos¹³⁻¹⁶. Los costes de la hospitalización, los cuidados médicos y la rehabilitación se estiman en casi diez mil euros por paciente, sin tener en cuenta los costes derivados de la pérdida de autonomía y de la calidad de vida del paciente. En Europa el coste directo de la fractura de cadera durante el primer año es de 14.700 millones de euros^{17,18}.

A pesar de que en la actualidad se dispone de diferentes opciones terapéuticas y preventivas frente a las fracturas osteoporóticas¹⁹, en general siguen estando infratratadas²⁰. Herrera et al ponen de manifiesto esta realidad: muestran que del total

Correspondencia: A. Castro Pérez de Castro.
General Castaños 13.
28004 Madrid.
Correo electrónico: antonio4591@terra.es

de los pacientes atendidos por fractura de cadera a nivel hospitalario, de los que un 33% habían sufrido fractura previa, tan sólo el 18% había recibido tratamiento farmacológico para la osteoporosis y sólo en el 26% fue pautado al alta.

Se planteó la presente revisión referente a fracturas osteoporóticas no vertebrales debido a que suponen un alto coste sociosanitario y representan una gran morbimortalidad para los pacientes, y pese a todo ello un bajo porcentaje de los pacientes reciben tratamiento quizás por falta de protocolos de actuación consensuados. El objetivo, por tanto, fue ofrecer una actualización del abordaje terapéutico de los pacientes osteoporóticos para el tratamiento y prevención de las FNV, de forma que se identifiquen aquellos fármacos con autorización de registro en España y se muestre su eficacia frente a este tipo de fracturas expresada como disminución del riesgo relativo, no siendo objeto de la misma el análisis de seguridad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las fuentes de información utilizadas fueron artículos científicos publicados en revistas referenciadas en PubMed. Se realizó una búsqueda bibliográfica con palabras se-

leccionadas, las cuales fueron: «osteoporosis» y «fracture» junto con «nonvertebral» y «non-vertebral» obteniéndose 103 y 175 referencias respectivamente. Se realizó una revisión a través de los resúmenes y se tomaron en consideración tanto los ensayos clínicos y sus extensiones con diseño doble ciego y controlado, como los metaanálisis en los que la eficacia para disminuir el riesgo de FNV fue el objetivo primario o secundario o planteado como análisis post-hoc. También se incorporaron a revisión algunas de las citas bibliográficas reportadas en los artículos completos seleccionados. Se seleccionaron artículos correspondientes a fármacos autorizados en España, excluyéndose la terapia hormonal sustitutiva por no ser su principal indicación, y el calcio y la vitamina D por ser tratamientos coadyuvantes de muchos de los tratamientos farmacológicos con indicación para la osteoporosis.

Finalmente se incluyeron un total de 26 referencias tras la revisión del artículo completo.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 26 artículos, que cumplían los criterios de selección (tablas 2, 3 y 4).

Los principios activos que se incluyeron a revisión fueron los bifosfonatos (alendronato, risedronato, etidronato, ibandronato) el raloxifeno, el ranelato de estroncio, la calcitonina y la teriparatida. En la tabla 1 se detalla la forma de presentación, la dosis y las indicaciones especificadas en ficha técnica de estos fármacos.

Fueron revisados un total de 17 artículos de ensayos clínicos y sus extensiones, cuatro con alendronato, cuatro referentes a risedronato, uno con ibandronato, dos con ranelato de estroncio, tres con raloxifeno, uno con calcitonina y dos artículos con teriparatida. Se analizaron también los resultados de un total de nueve metaanálisis, uno de ellos con ranelato de estroncio y el resto referentes a los bifosfonatos, dos con varios de ellos, uno de etidronato, tres de alendronato y dos de risedronato.

BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos disminuyen la resorción ósea inhibiendo los osteoclastos. Los bifosfonatos con autorización de registro en España son: etidronato, alendronato, risedronato e ibandronato.

Han sido publicados un total de cuatro ensayos clínicos en los que se compara el alen-

Tabla 1
Dosis e indicaciones de los fármacos con autorización de registro en España para el tratamiento/prevención de la osteoporosis

Principio activo (Forma, presentación y dosis)	Tratamiento OP posmenopáusica, para reducir el riesgo de fractura vertebral	Tratamiento OP posmenopáusica, para reducir el riesgo de fractura de cadera	Prevención OP en mujeres posmenopáusicas	OP inducida por corticoides
Alendronato	x	x		
Comprimidos 10 mg/día				
Comprimidos 70 mg/semana				
Risedronato	x	x	x	x
Comprimidos 5 mg/día				
Comprimidos 35 mg/semana				
Etidronato	x			
Comprimidos 400 mg/día				
Ibandronato	x			
Comprimidos 150 mg/mes				
Raloxifeno	x		x	
Comprimidos 60 mg/día				
Ranelato de estroncio	x	x		
Granulado suspen. oral 2 g/día				
Calcitonina	x			
200 UI/día				
Teriparatida (PTH)	x			
Inyección subcutánea 20 mg/día				

OP: osteoporosis.

Tabla 2

Ensayos clínicos con principios activos con autorización de registro en España que incluyen valoración de eficacia en fracturas no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

Autor (año) (acrónimo)	Grupos comparativos	N, población incluida en el estudio Edad media T-score basal/osteoporosis % pacientes con fractura previa	Tratamiento adicional (dosis Ca/vitD)	Seguimiento	Datos referentes a la eficacia en FNV	
					RR- Riesgo Relativo (95% CI)	Significación estadística
Lieberman et al ²³ (1995)	Alendronato (Diferentes dosis)	994, Mujeres posmenopáusicas 64 años Osteoporosis	500/-	3 años	RR 0,79 (0,52-1,22)	ND
	Placebo	21% de pacientes con fractura previa				
Pols et al ²¹ (1999) (FOSIT)	Alendronato (10 mg/día)	1.908, Mujeres posmenopáusicas Edad media ND T-score < -2,0	500/-	1 año	RR 0,53 (0,30-0,90)	P = 0,021
	Placebo	% de pacientes con fractura previa ND				
Black DM et al ²² (1996) (FIT 1)	Alendronato (5-10 mg/día)	2.027, Mujeres posmenopáusicas T-score < -2,0 (-1,6 corregido) 71 años	500/250	3 años	RR 0,80 (0,63-1,01)	P = 0,063 (NS)
	Placebo	100% de pacientes con fractura previa				
Cummings et al ²⁴ (1998) (FIT 2)	Alendronato (5-10 mg/día)	4.432, Mujeres posmenopáusicas T-score < -2,0 (-1,6 corregido) 68 años	500/250	4 años	RR 0,88 (0,74-1,04)	P = 0,130 (NS)
	Placebo	0% de pacientes con fractura previa				
Harris et al ²⁹ (1999) (VERT-NA)	Risedronato (5 mg/día)	2.458, Mujeres posmenopáusicas 71 años T-score < -2,0	1.000/500	3 años	RR 0,60 (0,39-0,94)	P = 0,020
	Placebo	98% de pacientes con fractura previa				
Reginster et al ³² (2000) (VERT-MN)	Risedronato (5 mg/día)	1.226, Mujeres posmenopáusicas 69 años Osteoporosis	1.000/500	3 años	RR 0,67 (0,44-1,04)	P = 0,063 (NS)
	Placebo	78% de pacientes con fractura previa				
McClung et al ³⁰ (2001) (HIP ^a)	Risedronato (2,5-5 mg/día)	9.331, Mujeres posmenopáusicas 78 años Osteoporosis	1.000/500	3 años	RR 0,80 (0,70-1,00)	P = 0,030
	Placebo	30% de pacientes con fractura previa				
Sorensen et al ³¹ (2003)	Risedronato (5 mg/día)	265, Mujeres posmenopáusicas 72 años Osteoporosis	1.000/500	5 años	RR 0,63 (0,42-0,96)	P = 0,022
	Placebo	100% de pacientes con fractura previa				
Chestnut et al ³⁶ (2004) (BONE)	Ibandronato (2,5 mg/día)	2.929, Mujeres posmenopáusicas 69 años Osteoporosis	500/400	3 años	2,5 mg/día – RR 1,11 (0,83-1,48)	NS
	Placebo	94% de pacientes con fractura previa			20 mg/int – RR 1,09 (0,81-1,45)	NS
Reginster JY et al ³⁸ (2005) (TROPOS ^a)	Ranelato de estroncio (2 mg/día)	5.091, Mujeres posmenopáusicas 77 años T-score < -2,5	1.000/400-800	5 años (resultados a 3 años)	RR 0,84 (0,70-0,1,00)	P = 0,040
	Placebo	34% de pacientes con fractura previa				
Meunier et al ³⁹ (2004) (SOTI)	Ranelato de estroncio (2 mg/día)	1.649, Mujeres posmenopáusicas 70 años T-score < -2,5	1.000/400-800	3 años	RR 0,90 (0,69-1,17)	NS
	Placebo	100% de pacientes con fractura previa				

Tabla 2
(Continuación)

Autor (año) (acrónimo)	Grupos comparativos	N, población incluida en el estudio Edad media T-score basal/osteoporosis % pacientes con fractura previa	Tratamiento adicional (dosis Ca/vitD)	Seguimiento	Datos referentes a la eficacia en FNV	
					RR- Riesgo Relativo (95% CI)	Significación estadística
Delmas et al ⁴¹ (2002)	Raloxifeno (60-120 mg/día)	7.705, Mujeres posmenopáusicas 67 años T-score < -2,5 37% de pacientes con fractura vertebral previa	500/400-600	4 años	RR 0,93 (0,81-1,06)	NS
Siris et al ⁴³ (2005) (CORE)	Placebo Raloxifeno (60 mg/día)	4.011, Mujeres posmenopáusicas 66 años T-score < -2,5 36% pacientes con fractura vertebral previa	500/400-600	8 años	H.R en FNV 0,94 (0,84-1,06) H.R en FNV + Frecuentes 0,97 (0,84-1,12)	NS NS
Ettinger et al ⁴² (1999) (MORE)	Placebo Raloxifeno (60 mg/día)	7.705, Mujeres posmenopáusicas 66 años T-score < -2,5 37% de pacientes con fractura previa	500/400-600	3 años	0,90 (0,80-1,10)	NS
Neer et al ⁴⁴ (2001)	Placebo Teriparatida (20/40 µg) 21 mes media	1.637, Mujeres posmenopáusicas 69 años T-score -2,6 100% de pacientes con fractura previa	1.000/400-1.200	21 mes media	RR 0,47 (0,25-0,88)	P ≤ 0,05
Gallagher et al ⁴⁵ (2005)	Placebo Teriparatida (20/40 µg)	1.637, Mujeres posmenopáusicas 70 años T-score < -2,6 100% de pacientes con fractura vertebral previa	1.000/400-1.200	21 mes media		NS
Chestnut et al ⁴⁶ (2000) (PROOF)	Placebo Calcitonina (200 UI/día) Placebo	1.108, Mujeres posmenopáusicas Edad media ND T-score < -2,5 79% de pacientes con fractura previa	1.000/400	5 años	RR 0,88 (0,59-1,32)	NS

Todos los ensayos clínicos de la tabla eran aleatorizados doble ciego y multicéntricos.

^aEnsayos clínicos diseñados específicamente para estudiar eficacia en fracturas no vertebrales o cadera. ND: No disponible. NS: No estadísticamente significativo.

dronato frente a placebo y se analizan los resultados para las FNV²¹⁻²⁴. Sólo uno de ellos²¹, llevado a cabo con un total de 1.908 mujeres posmenopáusicas con un año de seguimiento, muestra significación en la disminución del riesgo de FNV (RR 0,53, 95%, IC 0,30-0,90, p = 0,021). La eficacia ha sido corroborada también a los tres años en un total de cuatro metaanálisis²⁵⁻²⁸. Cabe decir que uno de ellos²⁵ no demuestra la eficacia para la dosis de 5 mg pero sí para la de 10 mg. Se han analizado cuatro publicaciones con risedronato en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis²⁹⁻³². El ensayo clínico VERT-NA (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy)²⁹, realizado en población norteamericana, mostró una reducción del 40% de las FNV en tres años (p = 0,020).

El estudio HIP (Hip Intervention Program)³⁰, también con un seguimiento de tres años, único ensayo clínico diseñado para evaluar específicamente la eficacia en la prevención de la fractura de cadera, demostró una reducción del 30% de fracturas de esta localización en la población global evaluada (p = 0,030). El estudio VERT internacional³² no mostró diferencias significativas a los tres años (p = 0,063), sin embargo en una extensión del mismo³¹ sí se observaron diferencias significativas en la reducción del riesgo de FNV entre cero y cinco años (p = 0,022). También en los tres metaanálisis donde se analiza el risedronato se muestra una disminución estadísticamente significativa del riesgo de FNV^{28,33,34} y su eficacia se

demuestra precozmente, a los seis meses, y se mantiene al año y a los tres años. El etidronato es un bifosfonato de primera generación y fue uno de los primeros en utilizarse para el tratamiento de la osteoporosis. Este principio activo no demuestra reducir el riesgo de FNV³⁵. Tampoco el ibandronato demuestra disminuir la incidencia de las FNV, con resultados similares al placebo³⁶. Sólo en un subgrupo de pacientes con T-score < -3 en cuello femoral se observaron diferencias significativas frente a placebo con la dosis diaria (p = 0,013) aunque no con la dosis intermitente (p = 0,22)³⁶. El análisis bayesiano realizado por Nguyen et al³⁷ no asocia una reducción del riesgo de sufrir fractura de cadera para cada

Tabla 3

Metaanálisis con principios activos con autorización de registro en España que incluyen valoración de eficacia frente a las fracturas no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

Autor (año) (acrónimo)	Diseño del estudio	Fármaco	Seguimiento	Datos referentes a eficacia tratamiento en FNV	
				RR para FNV (95% CI)	Significación estadística
Cranney et al ³⁵ (2001) (ORAG)	Metaanálisis (13 EC)	Etidronato 400 mg/día	1-4 años	RR 0,99 (0,69-1,42)	NS
Karpf et al ²⁷ (1997)	Metaanálisis (5 EC)	Alendronato > 1 mg/día	> 2-3 años	RR 0,71 (0,50-0,99)	P = 0,048
Cranney et al ²⁵ (2002) (ORAG)	Metaanálisis (11 EC)	Alendronato 5 mg-≥ 10 mg	>1-3 años	Dosis 5 mg – RR 0,87 (0,73-0,1.02) Dosis ≥ 10 mg – RR 0,51 (0,38-0,69)	P = 0,09 (NS) P < 0,01
Black et al ²⁶ (2000) (FIT 1, FIT 2)	Metaanálisis (<i>pooled</i> análisis)	Alendronato 5-10 mg/día	1-3 años	Cadera – RR 0,47 (0,26-0,79) FNV – RR 0,73 (0,61-0,87) FNV (osteoporótica) – RR 0,64 (0,51-0,80)	P = 0,005 P < 0,001 P = 0,002
Harrington et al ³³ (2004) (VERT-MN, VERT-NA, BMD-NA ⁴⁷ , BMD-MN ⁴⁸)	Metaanálisis (4 EC)	Risedronato 5 mg	6 meses-3 años	6 meses – RR 0,66 (0,40-0,89) 1 año – RR 0,74 (0,37-0,90) 2 años – ND 3 años – RR 0,59 (0,27-0,77)	P = 0,048 P = 0,001 ES P = 0,002
Cranney et al ³⁴ (2002) (ORAG)	Metaanálisis (8 EC)	Risedronato ≥2,5 mg	> 1-3 años	RR 0,73 (0,61-0,87)	P ≤ 0,01
Nguyen et al ³⁷ (2006)	Metaanálisis (12 EC)	Etidronato 400 mg/día Alendronato 5-10 mg/día Risedronato 2,5-5 mg/día Clodronato 800 mg/día	≥ 3 años	RR 0,58 (0,42-0,80)	ES
Boonen et al ²⁸ (2005) (Liberman, FIT-1, FIT-2, VERT-MN, VERT-NA, HIP)	Metaanálisis (6 EC)	Alendronato Risedronato No especifican dosis	3 años	Alendronato – RR 0,86 (0,76-0,97) Risedronato-RR 0,81 (0,71-0,92)	P = 0,012 P = 0,001
Seeman et al ⁴⁰ (2006) (SOTI, TROPOS)	Metaanálisis (2 EC)	Ranelato de estroncio (2 mg/día)	1-3 años	1 año – RR 0,59 (0,37-0,95) 3 años – RR 0,69 (0,52-0,92)	P = 0,027 P = 0,011

NS: no estadísticamente significativo; ES: estadísticamente significativo; ND: no disponible; EC: ensayo clínico. FNV: fracturas no vertebrales; RR: riesgo relativo.

Tabla 4

Disminución significativa del riesgo de fractura no vertebral osteoporótica para los diferentes tratamientos en el tiempo

Principio Activo	6 meses	1 año	2 años	3 años	5 años
Alendronato	–	X ^{21,26}	X ²⁶	X ²⁸	
Risedronato	X ³³	X ^{28,34}	X ³³	X ^{28,29,30,34}	X ³¹
Etidronato	–	–	–	–	–
Ibandronato	–	–	–	X ^{36a}	–
Ranelato de estroncio	–	X ^{38b}	–	X ³⁸	
Raloxifeno	–	–	–	–	–
Calcitonina	–	–	–	–	–
Teriparatide	–	–	X ⁴⁴	–	–

^aSólo en pacientes de alto riesgo y con la dosis diaria de 2,5 mg.

^bSólo en pacientes mayores de 80 años.

uno de los bifosfonatos estudiados pero sí para el global.

RANELATO DE ESTRONCIO

Este fármaco reduce la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los osteoclastos y paralelamente aumenta la actividad osteoblástica.

Se evaluaron los resultados de los dos ensayos clínicos publicados referentes a este principio activo. En el estudio TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis)³⁸, el objetivo principal fue analizar la eficacia del ranelato de estroncio en la reducción del riesgo relativo de FNV y fueron reclutadas un total de 5.091 pacientes posmenopáusicas de edad avanzada y con alto riesgo de fractura (T-score $\leq -2,5$ y fractura de cadera previa o T-score $\leq -3,0$). A los tres años se demostró una reducción del riesgo de FNV del 16% ($p = 0,04$), aunque no fue significativa la reducción del riesgo de fractura de cadera. Sólo en el subgrupo de pacientes de mayor riesgo (≥ 74 años de edad con un T-score de cuello de fémur $\leq -3,0$) se observó una disminución estadísticamente significativa del riesgo de fractura de cadera del 36% ($p = 0,046$). En el estudio de Meunier et al³⁹ no se demostró eficacia en la prevención de las FNV.

Los resultados de un análisis *post-hoc* de los estudios SOTI y TROPOS mostraron una reducción de la incidencia de FNV en pacientes mayores de 80 años del 41% ($p = 0,027$) y 31% ($p = 0,011$) en el primer y tercer año respectivamente⁴⁰.

RALOXIFENO

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, que presenta una acción agonista sobre los receptores beta-estrogénicos (presentes en hueso y a nivel cardiovascular) y una acción antagonista sobre los receptores alfa-estrogénicos (presentes en mama y en útero), con lo que reduce el *turnover* óseo y aumenta la densidad ósea. En ninguno de los tres ensayos clínicos publicados (Delmas et al⁴¹, el ensayo clínico MORE⁴² (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) y en su extensión CORE⁴³ (Continuing Outcomes Relevant

to Evista) se pudo confirmar el efecto protector frente a las FNV.

TERIPARATIDA

La teriparatida es producida por E.coli mediante tecnología del ADN recombinante y es idéntica a la secuencia activa N-terminal de 34 aminoácidos de la hormona paratiroidea humana endógena. Estimula la formación de hueso por efecto directo sobre los osteoblastos y aumenta asimismo la absorción intestinal y la reabsorción tubular de calcio.

La teriparatida ha demostrado eficacia frente a las FNV en pacientes posmenopáusicas a los dos años de iniciado el tratamiento⁴⁴. En el estudio de Gallagher et al⁴⁵, publicado en 2005, no se demostró eficacia en la prevención de FNV.

CALCITONINA

La calcitonina es un polipéptido de 32 aminoácidos que actúa sobre los osteoclastos; inhibe su formación y actividad, y disminuye la resorción ósea.

El estudio PROOF (Preventive Recurrence of Osteoporotic Fracture) no demostró eficacia en la reducción de las FNV⁴⁶ en pacientes con un seguimiento durante cinco años.

DISCUSIÓN

El presente artículo ofrece una revisión de la eficacia de los diferentes fármacos con autorización de registro en España para el tratamiento de la osteoporosis en la prevención de las FNV.

Aunque los ensayos clínicos aleatorizados, controlados y con seguimiento dan una idea más robusta de la eficacia de los tratamientos, su lectura requiere precaución en cuanto al diseño, población y objetivo principal. En este sentido, la heterogeneidad de los artículos fue la principal limitación de la revisión.

La mayoría de ensayos realizados tenían como población diana las mujeres posmenopáusicas; existían variaciones en cuanto a la edad, años de evolución de la menopausia, antecedentes y número de

fracturas previas, FV incluidas (clínicas o morfométricas), localización de la FNV y número de factores de riesgo que presentaban los pacientes. Algunas publicaciones no detallan la severidad de la osteoporosis, los métodos diagnósticos y de seguimiento (radiografía, densitometría y lugar de medición del T-score) y la existencia o no de un evaluador independiente que verificase el diagnóstico. Otros artículos omiten los tratamientos concomitantes que tomaban los pacientes, lo que podría haber influido en la respuesta al tratamiento.

Quizás la falta de consenso y las variaciones en el manejo terapéutico del paciente osteoporótico a lo largo de los años, pueden ser uno de los motivos de esta diferencia de criterios de selección de los pacientes. Los fármacos habitualmente empleados para tratar la osteoporosis han demostrado eficacia en la prevención de las fracturas osteoporóticas vertebrales, aunque es más limitado el análisis para las FNV y no todos demuestran eficacia frente a este tipo de fracturas, a pesar de que están siendo utilizados con este fin. La gran mayoría de los ensayos revisados no fueron diseñados específicamente para la evaluación de FNV y aportan resultados a partir de la población con la intención de analizar subgrupos de pacientes. Sólo dos ensayos clínicos^{30,38} fueron diseñados específicamente para estudiar la eficacia en FNV, uno con risedronato y otro con ranelato de estroncio.

A pesar de que tan sólo se demuestra eficacia del alendronato para las FNV en uno²¹ de los cuatro ensayos clínicos revisados, su eficacia durante los tres primeros años tras el inicio del tratamiento se demuestra en todos los metaanálisis realizados a partir de los resultados de los ensayos clínicos disponibles con este fármaco²⁵⁻²⁸.

Se constata la eficacia del risedronato frente a las FNV desde los seis meses hasta los cinco años, con una disminución estadísticamente significativa frente a placebo en tres de los cuatro ensayos clínicos revisados²⁹⁻³¹ y también en los metaanálisis^{28,33,34}. También el ranelato de estroncio mostró significación en uno de los dos ensayos clínicos revisados y en grupos de alto riesgo a los tres años³⁸. En un análisis combinado de ambos ensayos, se mostró una reducción significativa de las FNV al año en pacientes mayores de 80 años⁴⁰.

La totalidad de los ensayos clínicos revisados son controlados con placebo; no se dispone de ensayos clínicos comparativos entre diferentes principios activos. Sólo en dos metaanálisis se comparan dos o más bifosfonatos^{28,37}. No hay resultados para el resto de grupos terapéuticos.

Es preciso que el médico evalúe correctamente el riesgo real del paciente y actúe en consecuencia con un abordaje terapéutico encaminado a la prevención de las fracturas que pueda desarrollar. Debido a que las FNV son frecuentes e importantes desde el punto de vista sociosanitario, es preciso proteger a los pacientes del riesgo de fractura con tratamientos farmacológicos que hayan demostrado su eficacia en este tipo de fracturas así como en las FV⁴⁹.

Tras la revisión realizada referente al manejo terapéutico de la FNV puede resumirse que entre los tratamientos que tienen la autorización de registro en España para el tratamiento de la osteoporosis, los que han demostrado este efecto protector en FNV son el risedronato, el alendronato y el ranelato de estroncio.

BIBLIOGRAFÍA

- Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Sociedad Española de Reumatología. Madrid; 2001.
- WHO Technical Report Series Prevention And Management of Osteoporosis. Report of a WHO. Scientific Group. Geneva; 2003.
- Espallargues M, Estrada MD, Parada I, García M, Rovira A. Cribado de la osteoporosis mediante densitometría por ultrasonidos frente a técnicas ionizantes por rayos X. Evaluación de la utilidad clínica y situación de uso en España. Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica Servei Català de la Salut Departament de Sanitat i Seguretat Social Generalitat de Catalunya; 2004.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 1996;11:1010-8.
- Osteoporosis Postmenopáusica. Guía de Práctica Clínica. SEIOMM. Disponible en: http://www.seiommm.org/documentos/osteoporosis_es_en.pdf
- Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C, Altadill A, Rodríguez Rebollar A, Cannata JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte de individuos mayores de 50 años en Asturias tras 6 años de seguimiento. *Med Clin*. 2000;115:650-3.
- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:86-8.
- Díaz-Curiel M, Turbíl C, Rapado A, García J. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis densitométrica en la población masculina española. *Rev Esp Enf Metab Óseas*. 1997;6:129-32.
- Herrera A, Martínez AA, Ferrández L, Gil E, Moreno A. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas en España. *International Orthopaedics (SECOT)* 2005.
- Osteoporosis en la Comunidad Europea: Plan de Acción. Informe del grupo de consultores de osteoporosis de la Unión Europea. Noviembre 2003.
- Siris ES, Brennan SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen YT, Sherwood LM, et al. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and Older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res*. 2004;19:1215-20.
- Chrischilles E, Butler C, Davis C, Wallace R. A model of the lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med*. 1991;151:2026-32.
- Cabases Hita JM, Carmona López G, Hernández Vecino R. Incidence, risk and evolution of osteoporotic hip fractures in spanish using a Markov type model. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:63-7.
- Altadill Arregui A, Gómez Alonso C, Virgos Soriano MJ, Díaz López B, Cannata Andia JB. Epidemiología de la fractura de cadera en Asturias. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:281-6.
- Díez Pérez A, Puig Manresa J, Martínez Izquierdo MT, Guelar Grimberg AM, Cucurull Canosa J, Mellibovsky Saidler L, et al. Aproximación a los costes de la fractura osteoporótica de fémur en España. *Med Clin (Barc)*. 1989;92:721-3.
- Arbolea LR, Castro MA, Bartolomé E, Gervás L, Vega R. Epidemiología de la fractura de cadera osteoporótica en la provincia de Palencia. *Rev Clin Esp*. 1998;198:186-7.
- Melton LJ, Gabriel SE, Crowson CS, Tosteson A, Johnell O, Kanis JA. Cost equivalence of different osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2003;14:383-8.
- Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd-Jones M. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2002;6:1-146.
- CPMP/EWP/552/95/Rev 2 Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. London, December 2005. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/055295en.pdf>
- Solomon DH, Morris C, Cheng H, Cabral D, Katz JN, et al. Medication use patterns for osteoporosis: an assessment of guidelines, treatment rates, and quality improvement interventions. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:194-202.
- Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Foramax International Trial Study Group. Osteoporosis Int*. 1999;9:461-8.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet*. 1996;348:1535-41.
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med*. 1995;333:1437-43.
- 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.
- Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23:508-16.
- 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.
- Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC Jr, Adami S, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. *Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. JAMA*. 1997;277:1159-64.
- Boonen S, Laan F, Barton I, Wats N. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention to treat studies. *Osteoporosis Int*. 2005;16:1291-8.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA*. 1999;282:1344-52.
- 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.
- Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, et al. Ongoing efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone*. 2003;32:120-6.

32. 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. *Osteoporos Int.* 2000;11:83-91.
33. Harrington JT, Ste Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for non vertebral fracture in women with established osteoporosis. *Calcif tissue Int.* 2004;74:129-35.
34. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weber B, Zytaruk N, Wells G, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002;23:517-23.
35. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, et al. Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG). A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2001;12:140-51.
36. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Oral ibandronate osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241-9.
37. Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-Hip fracture efficacy of bisphosphonates: A Bayesian analysis of clinical trials. *J Bone Miner Res.* 2006;21:340-9.
38. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2816-22.
39. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350:459-68.
40. Seeman E. Strontium ranelate: vertebral and non-vertebral fracture risk reduction. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18 Suppl 1:S17-20.
41. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3609-17.
42. 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.
43. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Díez-Pérez A, et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1514-24.
44. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-41.
45. Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, Vargas SJ, Krege JH. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1583-7.
46. Chestnut CH III, Silverman SL, Andriano K, Genant HK, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med.* 2000;109:267-76.
47. McClung M, Bensen W, Bolognese M, et al. Risedronate increases bone mineral density at the hip, spine and radius in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int.* 1998;8:111.
48. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1895-900.
49. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. Secondary prevention of osteoporosis: When should a non-vertebral fracture be a trigger for action? *QJM.* 2001;94:575-97.