

## MÁXIMA EVIDENCIA Y DE MEJOR CALIDAD EN METAANÁLISIS DE BIFOSFONATOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS

A. DE CASTRO

**Introducción.** Se han realizado numerosos metaanálisis de bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis, pero no se ha realizado una revisión sistemática de todos ellos.

**Objetivo.** Recoger y analizar los metaanálisis publicados con el objeto de conocer cuántos hay, con qué bifosfonatos, su calidad metodológica y conclusiones.

**Metodología.** Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE y Cochrane para los últimos 10 años restringiéndose por idioma. Se incluyeron 13 estudios de metaanálisis en los que se evaluaba la eficacia en la reducción de fractura vertebral (FV), no vertebral (FNV) o de cadera en alendronato y risedronato y FV y FNV para etidronato. Se obtuvo un metaanálisis de bifosfonatos combinados. Se evaluaron los datos resumidos de cada estudio y su calidad metodológica.

**Resultados.** Risedronato y alendronato han demostrado ser eficaces en la reducción de FV y FNV. Ninguno ha demostrado superioridad de eficacia, sólo un metaanálisis de alendronato obtuvo dicho resultado, pero utilizando datos no adecuados. En la reducción de fracturas de cadera los metaanálisis muestran a ambos eficaces, aunque risedronato es el único bifosfonato que lo ha demostrado a través de un ensayo clínico diseñado para ello.

**Conclusiones.** Existe un no despreciable número de metaanálisis de bifosfonatos de calidad metodológica aceptable. Aunque no todos se han realizado con máxima calidad, usando datos individuales de pacientes, la mayor parte de ellos son metodológicamente correctos habiéndose obtenido resultados similares entre ellos, siempre que se han realizado análisis por intención de tratar y se han incluido todos los estudios relevantes.

**PALABRAS CLAVE:** osteoporosis, bifosfonatos, metaanálisis, calidad metodológica.

**Introduction.** Many meta-analyses of bisphosphonates for the treatment of osteoporosis have been made. However, no systematic review of them has been performed.

**Objective.** Collect and analyze the meta-analyses published in order to know how many there are, with what bisphosphonates, their methodological quality and conclusions.

**Methodology.** Searches were made in MEDLINE, EMBASE and Cochrane for the last 10 years, restricting them by language. Thirteen meta-analysis studies were included, in which efficacy in the reduction of vertebral fracture (VF), non-vertebral fracture (NVF) or hip fracture for alendronate and risedronate and VF and NVF for etidronate was evaluated. A meta-analysis of combined bisphosphonates was obtained. The data summarized from each study and their methodological quality were evaluated.

**Results.** Risedronate and alendronate have been demonstrated to be effective in the reduction of VF and NVF. None have demonstrated superiority of efficacy and only one meta-analysis of alendronate obtained these results, but using inadequate data. In the reduction of hip fractures, the meta-analyses showed that both were effective, although risedronate is the only bisphosphonate that has demonstrated this through a clinical trial design for such purpose.

**Conclusions.** There is an important number of meta-analyses for bisphosphonates with acceptable methodological quality. Although not all of them have been conducted with a maximum quality, using individual data patients, most of them are methodologically correct. They have obtained similar results among them as long as intention to treat analysis had been conducted and all the relevant studies have been included.

**KEY WORDS:** osteoporosis, bisphosphonates, meta-analysis, methodology quality.

### INTRODUCCIÓN

Delmas et al<sup>1</sup> estudiaron los efectos de la selección de estudios en la elaboración de metaanálisis para evidenciar la relación entre el incremento de la densidad mineral ósea (DMO) y la reducción del riesgo de fracturas, realizando una crítica a la elección de los artículos a incluir en el metaanálisis. Hochberg et al<sup>2</sup> diseñaron un metaanálisis en el que se deja de incluir sin justificación pacientes del estudio FIT, concretamente los estudios de Black et al<sup>3</sup> y Cummings et al<sup>4</sup>. Por otro lado, un metaanálisis de Cranney et al<sup>5</sup> sobre la eficacia de alendronato prescinde de estos mismos estudios citados<sup>3,4</sup>

para valorar la eficacia de dicho fármaco en fracturas no vertebrales (FNV). Además Wehren et al<sup>6</sup> se sirven de los resultados de este metaanálisis para comparar la eficacia de distintos tratamientos para la osteoporosis, obteniendo datos erróneos, dado el sesgo de partida.

Boonen et al<sup>7</sup> han publicado un metaanálisis del efecto de los tratamientos para la osteoporosis en FNV en el que hacen una crítica al estudio de Cranney et al<sup>5</sup> mencionado anteriormente.

Dada la cantidad de metaanálisis realizados con bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis, las diferencias de metodología seguida para su elaboración y el uso de los resultados de los mismos, se planteó la recogida y análisis de éstos con el objeto de realizar una revisión sistemática de los mismos para conocer cuántos hay, para qué bifosfonatos y cuál es la ca-

lidad metodológica de cada uno de ellos. Disponer de esta información supondrá tener la máxima evidencia de calidad que guíe la práctica clínica en el manejo de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. El planteamiento para abordar esta tarea ha sido la realización de una revisión sistemática, para lo que se ha seguido la metodología propuesta por la Cochrane.

### METODOLOGÍA

Se incluyeron en la revisión los metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados con mujeres posmenopáusicas que presentaban osteoporosis. Al menos uno de los medicamentos evaluados debía ser un bifosfonato a cualquiera de las dosis posibles, indicado de forma preventiva o como tratamiento. Se permitió la ad-

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

ministración de calcio y/o vitamina D concomitante. No se incluyeron estudios de pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides o como consecuencia de metástasis asociadas a procesos tumorales. Se rechazaron también estudios sobre enfermedad de Paget o con paciente pediátrico. Las medidas de resultados valoradas fueron reducción de fracturas vertebrales (FV), FNV o de cadera.

Se realizó una búsqueda en noviembre de 2005 en MEDLINE, EMBASE y en la Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas para los años 1995-2005. Se restringió el idioma al inglés y español. La búsqueda se basó en las siguientes palabras clave: *risedronic acid, alendronate, etidronic acid, ibandronic, diphosphonates, biphosphonates, osteoporosis postmenopausal, bone density, fractures y meta analysis*.

Se obtuvieron un total de 59 estudios en EMBASE, 203 en MEDLINE y 26 en la Cochrane mediante las estrategias de búsqueda electrónica descritas anteriormen-

te. Se evaluaron los resúmenes que se obtuvieron para una potencial elegibilidad de los mismos, basada en los criterios de inclusión. Se recuperó la publicación completa de todos los resúmenes que parecían cumplir con los criterios de inclusión. En total se recuperaron 28 estudios de los obtenidos en EMBASE, 32 obtenidos a través de MEDLINE, un total de 12 estudios se encontraron en ambas bases de datos consultadas y 2 en la Cochrane, coincidentes ambos con estudios encontrados en las otras dos bases consultadas. Esta primera selección a partir de la lectura del resumen se hizo por un investigador, en función de los criterios establecidos en el protocolo de revisión.

Dos investigadores por separado decidieron los artículos a excluir de la revisión, recogiendo los motivos por los que no se incluyeron. En caso de discrepancia se valoró conjuntamente e intervino un tercer investigador cuando fue necesario. Cada estudio se evaluó por dos investigadores. No

se recibió especial entrenamiento para la evaluación de los estudios. En todos los artículos incluidos en la revisión, se evaluó la calidad siguiendo la plantilla facilitada por la red CASPe para la evaluación de metaanálisis, donde con 10 preguntas se evalúa la calidad teniendo en cuenta si se ha definido claramente el tema de la revisión, si se han introducido todos aquellos estudios relevantes, si se ha evaluado la calidad de los mismos, si se precisan con claridad los resultados y si éstos son aplicables. Tras establecer la calidad de los estudios incluidos se pusieron en común y se discutieron las diferencias.

## RESULTADOS

### DESCRIPCIÓN DE ESTUDIOS

Se revisaron un total de 50 estudios; se excluyeron 37. Los motivos de exclusión de artículos se han clasificado en dos grupos.

Tabla 1  
Características de los estudios con metaanálisis de alendronato

ALENDRONATO					
Estudio	N.º ensayos	Tratamiento /placebo de estudios	Tratamiento /placebo de metaanálisis	Población estudiada	Dosis
Karpf et al 1997 <sup>42</sup>					
Fractura no vertebral	5	1.162/590	1.020/590	Mujeres postmenopáusicas con osteoporosis $T\text{-score} \leq -2$	1-40 mg
Arbolea et al 2000 <sup>43</sup>					
Fractura vertebral	4	7.812	No definido	Mujeres postmenopáusicas con baja DMO columna lumbar o cuello de fémur	1-20 mg
Fractura no vertebral	6	9.931	No definido		1-40 mg
Fractura de cadera	3	7.453	No definido		5-20 mg
Cranney et al 2002 <sup>2</sup>					
Fractura vertebral	9 <sup>a</sup>	No definido	9.360	Mujeres postmenopáusicas	5-40 mg
Fractura no vertebral	7 <sup>a</sup>	No definido	3.723		10-40 mg <sup>b</sup>
Miller 2003 <sup>44</sup>					
Fractura de cadera	5	No definido	No definido	No definido	No definido
Haüselmann y Rizzoli 2003 <sup>45</sup>					
Fractura vertebral	4	3.926/3.711	3.711/3.926	DMO $T\text{-score} \leq -2$ o fractura vertebral morfométrica	No definido
Fractura de cadera	3	3.833/3.620	3.833/3.620		No definido
Papapoulos et al 2005 <sup>46</sup>					
Fractura de cadera	6	4.842/4.181	9,023	Mujeres con $T\text{-score} \leq -2$	5-20 mg
Fractura de cadera	6	4.842/4.181	6.084	Mujeres con $T\text{-score} \leq -2,5$	5-20 mg
Boonen et al 2005 <sup>7</sup>					
Fractura no vertebral	3	7.453	7.453	Osteoporosis	No definido
Stevenson et al 2005 <sup>47</sup>					
Fractura vertebral	4	No definido	ver tabla 6	Osteoporosis/osteoporosis severa/osteopenia	5-10 mg
Fractura no vertebral	3	No definido	ver tabla 6	Osteoporosis/osteoporosis severa/osteopenia	5-10 mg
Fractura de cadera	2	No definido	ver tabla 6	Osteoporosis/osteoporosis severa/osteopenia	5-10 mg

<sup>a</sup>Se incluyen datos de dos ramas de un mismo estudio. <sup>b</sup>Se eliminan las dosis de 5 mg. DMO: densidad mineral ósea.

1. No metaanálisis: revisiones de la literatura<sup>8-30</sup> (n = 23), estudios de evaluación económica<sup>31</sup> (n = 1), artículos metodológicos<sup>32,33</sup> (n = 2), *pooled* análisis<sup>6,34,35</sup> (n = 3), estudio prospectivo observacional<sup>36</sup> (n = 1).  
2. Metaanálisis: los objetivos no contestaban a la pregunta planteada en la revisión<sup>1,2,37-39</sup> (n = 5), estudios duplicados (n = 2)<sup>40,41</sup>. Los 13 estudios restantes<sup>5,7,42-52</sup> fueron incluidos para una revisión detallada. Todos ellos son metaanálisis de ensayos clínicos

randomizados en los que la población de estudio son mujeres posmenopáusicas, con osteoporosis severa, osteoporosis sin fractura u osteopenia. Las medidas de resultado principales evaluadas en los metaanálisis incluidos fueron la DMO, FV, FNV y de cadera. Los 13 estudios recogen un total de 19 metaanálisis, 8 de alendronato, 6 de risedronato y 4 de etidronato, de acuerdo al bifosfonato evaluado, y uno de bifosfonatos combinados. A su vez se presentan 33

metaanálisis según la variable evaluada: 13 de FV, 11 de FNV y 9 de cadera. En las tablas 1, 2, 3 y 4 se muestran las principales características de los estudios para cada uno de los metaanálisis realizados en los artículos incluidos. Se recogen las variables de resultado medidas, el número de pacientes de los estudios y el número de pacientes incluidos en el metaanálisis, las características de los sujetos y las dosis administradas.

**Tabla 2**  
*Características de los estudios con metaanálisis de risedronato*

RISEDRONATO					
Estudio	N.º ensayos	Tratamiento /placebo de estudios	Tratamiento /placebo de metaanálisis	Población estudiada	Dosis
Cranney et al 2002 <sup>5</sup>					
Fractura vertebral	5	2.983/1.487	2.604	Mujeres postmenopáusicas	2,5-5 mg
Fractura no vertebral	7	9.608/4.841	12.958		
Miller 2003 <sup>44</sup>					
Fractura de cadera	45	No definido	No definido	No definido	
Häuselmann y Rizzoli 2003 <sup>45</sup>					
Fractura vertebral	2	1.228/1.227	1.228/1.227	DMO <i>T-score</i> ≤ -2 o fractura vertebral morfométrica	No definido
Fractura de cadera	3	4.852/3.048	4.519/2.677		No definido
Adachi et al 2004 <sup>49</sup>					
Fractura vertebral	5	3.482/1.744	3.331	Al menos una fractura vertebral y <i>T-score</i> ≤ -2,5 cuello fémur	2,5-5 mg
Boonen et al 2005 <sup>7</sup>					
Fractura no vertebral	3	11.770	11.770	Osteoporosis	No definido
Stevenson et al 2005 <sup>47</sup>					
Fractura vertebral	2	No definido	1.040/1.022	Osteoporosis severa	5 mg
Fractura no vertebral	2	No definido	1.218/1.221	Osteoporosis severa	5 mg
Fractura de cadera	3	No definido	2.346/1.796	Osteoporosis severa	2,5-5 mg

DMO: densidad mineral ósea.

**Tabla 3**  
*Características de los estudios con metaanálisis de etidronato*

ETIDRONATO					
Estudio	N.º ensayos	Tratamiento /placebo de estudios	Tratamiento /placebo de metaanálisis	Población estudiada	Dosis
Cardona y Pastor1997 <sup>50</sup>					
Fractura vertebral	3	243	No definido	Osteoporosis postmenopáusica	2,5-5 mg
Cranney et al 2002 <sup>5</sup>					
Fractura vertebral	7	379/375	1.076 <sup>a</sup>	Mujeres postmenopáusicas	400 mg
Fractura no vertebral	7	390/390	867 <sup>a</sup>		
Häuselmann y Rizzoli 2003 <sup>45</sup>					
Fractura vertebral	2	138/138	125/124	DMO <i>T-score</i> ≤ -2 o fractura vertebral morfométrica	No definido
Stevenson et al 2005 <sup>47</sup>					
Fractura vertebral	2	No definido	135/126	Osteoporosis severa sin fractura	400 mg
Fractura no vertebral	4	No definido	305/205	Osteoporosis severa sin fractura	400 mg

<sup>a</sup>Mujeres agrupadas tratamiento y placebo. DMO: densidad mineral ósea.

Tabla 4  
Características de los estudios con metaanálisis de bifosfonatos combinados

BIFOSTONATOS					
Estudio	N.º ensayos	Tratamiento /placebo de estudios	Tratamiento /placebo de metaanálisis	Población estudiada	Dosis
Kanis et al 2002 <sup>52</sup>					
Fractura vertebral	8	No definido	5-150	Osteopenia, osteoporosis u osteoporosis establecida	Varias
Fractura no vertebral	17	No definido	6.951		

Para alendronato las dosis utilizadas van desde 1 hasta 40 mg al día y la población de estudio son mujeres posmenopáusicas con osteopenia, con osteoporosis u osteoporosis severa. Las dosis utilizadas para risedronato van desde 2,5 a 5 mg al día y la población de estudio son mujeres posmenopáusicas con osteopenia, con osteoporosis sin fractura o con osteoporosis severa. Para etidronato las dosis utilizadas son de 400 mg.

## CALIDAD METODOLÓGICA

Se evaluó la calidad de las publicaciones incluidas. En la tabla 5 se recoge la valoración de cada uno de los estudios y sus principales puntos fuertes y débiles.

Se consideraron en su conjunto de "calidad no aceptable" 5 estudios: Karpf et al<sup>42</sup>, Cardona y Pastor<sup>50</sup>, Kanis et al<sup>52</sup>, Hauselman y Rizzoli<sup>45</sup> y Miller<sup>44</sup>.

Entre las limitaciones presentadas por los metaanálisis de baja calidad destaca la falta de revisión sistemática de la literatura y la selección de artículos en Karpf et al<sup>42</sup> y Miller<sup>44</sup>. En el primero las conclusiones sobre FNV se basan en datos de estudios en los que la reducción de las mismas no era el objetivo del estudio, y además los ensayos clínicos de los que parte no todos son considerados de calidad. Otra limitación es que no se presenta de forma clara el tema de la revisión: población de estudio, intervención y resultados evaluados.

La limitación básica de Cardona y Pastor<sup>50</sup> es que éste es un estudio antiguo, los estudios incluidos presentan gran heterogeneidad y los criterios de inclusión y tiempo de seguimiento son muy variables. No

se presentan de forma clara los resultados del metaanálisis.

En Hauselman y Rizzoli<sup>45</sup> no se indican las bases bibliográficas consultadas y se desconoce si los datos en la revisión eran combinables. No se presentan de forma clara los resultados del metaanálisis, ya que éstos sólo se indican gráficamente.

Por último Kanis et al<sup>52</sup> se ha considerado de calidad no aceptable por combinar estudios de muy diferentes características, ya que combina resultados de diferentes bifosfonatos.

Del total de los 13 metaanálisis que presentaban resultados, 7 se consideraron de "calidad aceptable".

En general, y aunque se pueden citar determinadas carencias metodológicas para cada uno de los estudios considerados de calidad aceptable, la metodología seguida en cuanto a búsqueda de artículos, evaluación de los mismos, análisis de heterogeneidad y sensibilidad y presentación de resultados es en todos adecuada. A continuación se comentan las principales limitaciones y características de éstos.

El estudio de Arboleya et al<sup>43</sup> para la evaluación de la eficacia de alendronato es metodológicamente muy correcto: con búsqueda bibliográfica y evaluación de artículos correcta, población bien definida, test de homogeneidad y resultados bien presentados. Los riesgos relativos de cada estudio han sido calculados por intención de tratar, salvo en fracturas de cadera en el estudio de Liberman et al<sup>53</sup>.

El artículo de Cranney et al<sup>51</sup>, que evalúa etidronato, es metodológicamente correcto. Sin embargo, algunos de los estudios que incluye en el metaanálisis no son de calidad adecuada; en uno de ellos el análisis

no se hizo por intención de tratar, 7 no fueron doble ciego y algunos presentan pérdidas de seguimiento elevadas.

El artículo de Cranney et al<sup>5</sup>, que evalúa alendronato, es metodológicamente correcto. Presenta algunos aspectos limitantes a destacar. En comparación con otros estudios, éste es el único que presenta separados los resultados del estudio de Liberman et al<sup>53</sup>, tanto para FV como FNV. En el metaanálisis de FV los datos de Black et al<sup>3</sup> y Cummings et al<sup>4</sup> no se han calculado por intención de tratar. En el de FNV se añade un artículo no referenciado y no se incluyen los datos de Black<sup>3</sup> y Cummings et al<sup>4</sup>, mientras que otros metaanálisis sí lo hacen. El artículo de Cranney et al<sup>48</sup>, que evalúa risedronato, es metodológicamente correcto. El sistema de búsqueda de artículos fue adecuado a través de una revisión sistemática en las fuentes más habituales, pero destaca como limitación que 7 de los ensayos incluidos presentaron pérdidas de seguimiento mayores al 20%.

En el de Papapoulos et al<sup>46</sup>, que evalúa la eficacia de alendronato para la prevención de fracturas de cadera, no se menciona el método de selección ni de evaluación de artículos. Aparte de esto se trata de un metaanálisis metodológicamente correcto, con test de homogeneidad, análisis de sensibilidad y presentación de resultados correcta, haciéndose una distinción de la población de mujeres según el grado de osteoporosis.

El de Adachi et al<sup>49</sup> se ha considerado de calidad, aunque presenta alguna limitación. No se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, sino que se cogieron los estudios de registro de risedronato; tampoco se procedió a la evaluación de la calidad de los mismos, aun-

Tabla 5  
Calidad de los artículos incluidos

Cardona y Pastor 1997 <sup>50</sup> Calidad no aceptable	Puntos débiles Puntos fuertes	Resultados no presentados de forma clara Metodología seguida aceptable
Karpt et al 1997 <sup>42</sup> Calidad no aceptable	Puntos débiles Puntos fuertes	La selección de artículos no se indica adecuadamente. No se evaluó la calidad de los estudios incluidos y uno no fue cegado. Las conclusiones sobre fracturas no vertebrales se basan en datos de 5 estudios cuya variable principal era la DMO, y ninguno presentó eficacia en la reducción de fracturas Análisis ITT
Arbolea et al 2000 <sup>43</sup> Calidad aceptable	Puntos débiles Puntos fuertes	Se combinan resultados de estudios en los que la variable principal no era la misma que la del metaanálisis. Metodológicamente aceptable
Cranney et al 2001 <sup>51</sup> Calidad aceptable	Puntos débiles Puntos fuertes	Algunos estudios de partida de baja calidad, ninguno presentó eficacia para FV ni FNV. Se combinan resultados de estudios en los que la variable principal no era la misma que la del metaanálisis. Búsqueda exhaustiva de artículos. Metodología aceptable
Cranney et al 2002 (alendronato) <sup>5</sup> Calidad aceptable	Puntos débiles Puntos fuertes	Se combinan resultados de estudios en los que la variable principal no era la misma que la del metaanálisis. Elimina estudios del metaanálisis para FNV sin justificación aceptable e introduce un ensayo no mencionado con anterioridad entre los estudios seleccionados. Toma datos de dos ramas de un mismo estudio para realizar el metaanálisis sin comentarse Búsqueda exhaustiva de la literatura, metodología de elaboración aceptable
Cranney et al 2002 (risedronato) <sup>48</sup> Calidad aceptable	Puntos débiles Puntos fuertes	Se combinan resultados de estudios en los que la variable principal no era la misma que la del metaanálisis Búsqueda exhaustiva de la literatura. Metodología correcta
Haüselman y Rizzoli 2003 <sup>45</sup> Calidad no aceptable	Puntos débiles Puntos fuertes	Se desconoce el criterio para combinar los estudios. Se combina un estudio en el metaanálisis no comentado en la selección de artículos. Los objetivos primarios de los estudios combinados no siempre responden a la variable de análisis. Resultados no presentados claramente El análisis de FV para risedronato se hizo combinando estudios cuya variable principal en todos los casos fue FV y análisis ITT
Miller 2003 <sup>44</sup> Calidad no aceptable	Puntos débiles	No se presentan de forma clara los objetivos de la revisión. Metodológicamente flojo. Utiliza estudios donde la variable principal es FV.ITT o DMO para evaluar la incidencia de fractura de cadera
Adachi et al 2004 <sup>49</sup> Calidad aceptable	Puntos débiles Puntos fuertes	La selección intencionada de artículos. No se hizo análisis ITT Metodológicamente adecuado. Utiliza datos individuales de pacientes
Papapoulos et al 2005 <sup>46</sup> Calidad aceptable	Puntos débiles Puntos fuertes	Ninguno de los estudios incluidos valoraba como variable principal la fractura de cadera Realiza dos metaanálisis distintos para valores <i>T-score</i> diferentes. Metodológicamente adecuado
Boonen et al 2005 <sup>7</sup> Calidad aceptable	Puntos débiles Puntos fuertes	Sólo incluye los estudios de registro. Se combinan resultados de estudios en los que la variable principal no era la misma que la del metaanálisis Análisis ITT
Stevenson et al 2005 <sup>47</sup> Calidad aceptable	Puntos débiles Puntos fuertes	Los objetivos primarios de los estudios combinados no siempre responden a la variable de análisis Búsqueda exhaustiva de artículos. Esfuerzo por combinar estudios con definición de fractura, gravedad de osteoporosis y dosis similares. Metodología correcta
Kanis et al 2002 <sup>52</sup> Calidad no aceptable	Puntos débiles Puntos fuertes	Se desconoce qué datos han sido combinados. No se hace una prueba de heterogeneidad teniendo en cuenta los datos tan diferentes que se combinan. Se combinan datos de estudios cuyas variables principales no son las mismas que las del metaanálisis Búsqueda exhaustiva de artículos

DMO: densidad mineral ósea; FV: fracturas vertebrales; FNV: fracturas no vertebrales; análisis ITT: análisis por intención de tratar.

que ésta se puede presuponer al ser los de registro. Por el contrario, se evaluó apropiadamente la homogeneidad de los tratamientos y las características basales de los sujetos incluidos en el metaanálisis. Se realizó un análisis con datos de pacientes individuales y se llevó a cabo

una evaluación del tiempo transcurrido hasta la primera fractura. El artículo de Stevenson et al<sup>47</sup> es metodológicamente correcto en la elaboración de los metaanálisis. Evalúa alendronato, risedronato y etidronato. Realiza una búsqueda exhaustiva de artículos y combina

estudios con definición de fractura, gravedad de osteoporosis y dosis similares. No hace análisis por intención de tratar al evaluar subgrupos. El estudio Boonen et al<sup>7</sup>, que evalúa la eficacia de alendronato y risedronato en la prevención de FNV, tiene una calidad

aceptable, aunque sólo utiliza los estudios de registro para realizar el metaanálisis. Realiza un análisis por intención de tratar.

## DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS METAANÁLISIS DE CALIDAD ACEPTABLE

Las tablas 6, 7 y 8 recogen los resultados de los metaanálisis considerados de calidad.

### ALENDRONATO

Se obtuvieron los resultados de 5 artículos en los que se realizaba al menos un metaanálisis para alendronato. En dichos artículos se presentaron 11 metaanálisis que consideraron como variable de estudio las FV (3), FNV (4) y las de cadera (4).

#### Fracturas vertebrales

En los metaanálisis de Arbolea et al<sup>43</sup> y Cranney et al<sup>5</sup>, el alendronato resultó ser eficaz presentando un riesgo relativo (RR) global combinado similar de 0,54 (IC 95%: 0,45-0,66) y de 0,52 (IC 95%: 0,43-0,65) respectivamente. El primero incluye 4 estudios y el segundo un total de 9, dos de ellos de prevención y el resto de tratamiento. Al valorar sólo los estudios de tratamiento el RR es de 0,53 (0,31-0,65). Los resultados de Stevenson et al<sup>47</sup> sugieren que la disminución del RR de FV para el alendronato a dosis de 5-10 mg es mayor en mujeres con osteoporosis severa (RR 0,53, IC 95%: 0,42-0,67), siendo el RR en mujeres con osteopenia de 0,60 (IC 95%: 0,46-0,80).

#### Fracturas no vertebrales

Tres metaanálisis, el de Arbolea et al<sup>43</sup>, de Cranney et al<sup>5</sup> y de Boonen et al<sup>7</sup>, demuestran la eficacia de alendronato en la reducción de FNV presentando un RR de 0,81 (IC 95%: 0,72-0,92), 0,51 (IC 95%: 0,38-0,69) y 0,86 (IC 95%: 0,76-0,97).

Según los resultados de Stevenson et al<sup>47</sup>, el alendronato mostró un RR de FNV en mujeres con osteoporosis u osteopenia de 0,74 (IC 95 %: 0,52), 1,06 y de 0,81 (IC 95%: 0,66 - 0,98) en mujeres con osteoporosis severa a dosis de 10 mg.

#### Fracturas de cadera

La eficacia en la prevención de fracturas de cadera se evalúa en 4 metaanálisis. En el de Arbolea et al<sup>43</sup> se obtuvo un RR de 0,64 (IC 95%: 0,40-1,01) para todas las dosis combinadas. Los resultados de Papapoulos et al<sup>46</sup> muestran resultados para dos subgrupos según los valores de *T-score*, siendo más eficaz la disminución del riesgo de fracturas de cadera en mujeres con enfermedad más avanzada, RR de 0,45 (IC 95%: 0,28 - 0,71) ( $T \leq -2,5$ ) frente a 0,55 (IC 95%: 0,36-0,84) ( $T \leq -2$ ). Stevenson et al<sup>47</sup> en su metaanálisis obtiene un RR de 0,68 (IC 95%: 0,30-1,54) para mujeres con osteoporosis u osteopenia y de 0,46 (IC 95%: 0,23-0,91) para mujeres con osteoporosis u osteoporosis severa.

### RISEDRONATO

Se obtuvieron los resultados de 4 artículos en los que se realizaba al menos un metaanálisis para risedronato. En éstos se presentaron 7 metaanálisis que consideraron como variable de estudio las FV (3), FNV (3) y de cadera (1).

#### Fracturas vertebrales

El risedronato se presenta eficaz en la reducción de FV en el metaanálisis de Cranney et al<sup>48</sup> con un RR de 0,64 (IC 95%: 0,54-0,77). En el de Adachi et al<sup>49</sup>, que hace un análisis a partir de datos individuales de pacientes y se realizan por separado metaanálisis por dosis, duración del tratamiento y grado de osteoporosis, la mayor eficacia se obtiene en mujeres con osteoporosis severa (al menos una FV y *T-score*  $<-2,5$ ), RR de 0,36 (IC 95%: 0,24-0,54) con dosis de 5 mg/día durante un año y de 0,55 (IC 95%: 0,43-0,69) con la misma dosis durante tres años. En el de Stevenson et al<sup>47</sup> se obtiene para ri-

sedronato un RR en mujeres con osteoporosis severa de 0,62 (IC 95%: 0,50-0,77).

#### Fracturas no vertebrales

Los metaanálisis de Boonen et al<sup>7</sup> y Cranney et al<sup>48</sup> presentan un RR de 0,81 (95% IC: 0,71-0,92) y 0,73 (95% IC: 0,61-0,87) respectivamente. Boonen et al<sup>7</sup> incluyen los tres estudios que sirvieron de base de registro y Cranney et al<sup>48</sup> incluyen hasta 6 estudios de tratamiento y otro más de prevención. Los valores de RR individuales de cada uno de los estudios incluidos son diferentes entre ambos metaanálisis. En el de Stevenson et al<sup>47</sup> el risedronato a dosis de 5 mg día presenta un RR en mujeres con osteoporosis severa de 0,67 (IC 95%: 0,50-0,90).

#### Fracturas de cadera

La eficacia de risedronato en la prevención de fracturas de cadera se evalúa en el metaanálisis de Stevenson et al<sup>47</sup>. Se obtuvo un RR de 0,60 (IC 95%: 0,42-0,88).

### ETIDRONATO

Se obtuvieron los resultados de dos artículos en los que se realizaba al menos un metaanálisis para etidronato. En dichos artículos se presentaron 4 metaanálisis que consideraron como variable de estudio las FV (2) y FNV (2).

#### Fracturas vertebrales

Cranney et al<sup>51</sup> presentan un RR de 0,63 (IC 95%: 0,44-0,99) a partir de 6 estudios y Stevenson et al<sup>47</sup> de 0,43 (IC 95%: 0,20-0,91), a partir de dos.

#### Fracturas no vertebrales

Cranney et al<sup>51</sup> presentan un RR de 0,99 (IC 95%: 0,69-1,42), a partir de 6 estudios y Stevenson et al<sup>47</sup> de 1,04 (95% IC: 0,64-1,69), a partir de los estudios considerados de mayor calidad.

Tabla 6  
Resultados de los metaanálisis de alendronato

Variable de estudio del metaanálisis	Estudios incluidos	Variable principal del estudio	RR (IC 95%)
Arbolea et al 2000 <sup>43</sup>	Liberman et al <sup>53</sup>	DMO	
Fractura vertebral	Bone et al <sup>56</sup>	DMO	0,54 (0,45-0,66)
	Black et al <sup>3</sup>	FV morfométrica	
	Cummings et al <sup>4</sup>	Fractura clínica	
Fractura no vertebral	Liberman et al <sup>53</sup>	DMO	
	Adami et al <sup>57</sup>	DMO	
	Bone et al <sup>56</sup>	DMO	0,81 (0,72-0,92)
	Pols et al <sup>58</sup>	DMO	
	Black et al <sup>3</sup>	FV morfométrica	
	Cummings et al <sup>4</sup>	Fractura clínica	
Fractura de cadera	Liberman et al <sup>53</sup>	DMO	
	Black et al <sup>3</sup>	FV morfométrica	0,64 (0,40-1,01)
	Cummings et al <sup>4</sup>	Fractura clínica	
Cranney et al 2002 <sup>5</sup>	Adami et al <sup>57</sup>	DMO	
Fractura vertebral	Hosking et al <sup>59</sup>	DMO	
	McClung et al <sup>60</sup>	DMO	
	Bone et al <sup>56</sup>	DMO	
	Chesnut et al <sup>61</sup>	DMO	0,52 (0,43-0,65)
	Liberman et al (USA) <sup>53</sup>	DMO	
	Liberman et al (iNT) <sup>53</sup>	DMO	
	Black et al <sup>3</sup>	FV morfométrica	
	Cummings et al <sup>4</sup>	Fractura clínica	
Fractura no vertebral	McClung et al <sup>60</sup>	DMO	
	Adami et al <sup>57</sup>	DMO	
	Chesnut et al <sup>61</sup>	DMO	0,51 (0,38-0,69)
	Liberman et al (USA) <sup>53</sup>	DMO	
	Liberman et al (iNT) <sup>53</sup>	DMO	
	Pols et al <sup>58</sup>	DMO	
	Rosen	Artículo no localizado	
Papapoulos et al 2005 <sup>46</sup>	Liberman et al <sup>53</sup>	DMO	
Fractura de cadera	Pols et al <sup>58</sup>	DMO	
	Greenspan et al <sup>62</sup>	DMO	0,55 (0,36-0,84) <i>T-score</i> ≤ -2
	Black et al <sup>3</sup>	FV morfométrica	
	Cummings et al <sup>4</sup>	Fractura clínica	
Fractura de cadera	Bonnick <sup>63</sup>	Artículo no localizado	
	Liberman et al <sup>53</sup>	DMO	
	Pols et al <sup>58</sup>	DMO	
	Greenspan et al <sup>62</sup>	DMO	0,45 (0,28-0,71) <i>T-score</i> ≤ -2,5
	Black et al <sup>3</sup>	FV morfométrica	
	Cummings <sup>4</sup>	Fractura clínica	
	Bonnick <sup>63</sup>	Artículo no localizado	
Boonen et al 2005 <sup>7</sup>	Liberman et al <sup>53</sup>	DMO	
Fractura no vertebral	Black et al <sup>3</sup>	FV morfométrica	0,86 (0,76-0,97) <i>p</i> = 0,012
	Cummings et al <sup>4</sup>	Fractura clínica	
Stevenson et al 2005 <sup>47</sup>	Liberman et al <sup>53</sup>	DMO	0,53 (0,42-0,67) osteoporosis/osteoporosis severa
Fractura vertebral	Black et al <sup>3</sup>	FV morfométrica	
	Liberman et al <sup>53</sup>	DMO	
	Cummings et al <sup>4</sup>	Fractura clínica	0,63 (0,46-0,80) osteoporosis/osteopenia
	Dursun et al <sup>64</sup>	DMO	
Fractura no vertebral	Liberman et al <sup>53</sup>	DMO	
	Black et al <sup>3</sup>	FV morfométrica	0,74 (0,52-1,06) osteoporosis/osteopenia
	Pols et al <sup>58</sup>	DMO	
	Liberman et al <sup>53</sup>	DMO	0,81 (0,66-0,98) osteoporosis/osteoporosis severa
	Black et al <sup>3</sup>	FV morfométrica	
Fractura de cadera	Liberman et al <sup>53</sup>	DMO	0,68 (0,30-1,54) osteoporosis/osteopenia
	Cummings et al <sup>4</sup>	Fractura clínica	
	Liberman et al <sup>53</sup>	DMO	0,46 (0,23-0,91) osteoporosis/osteoporosis severa
	Black et al <sup>3</sup>	FV morfométrica	

FV: fractura vertebral; DMO: densidad mineral ósea; RR: riesgo relativo.



**Tabla 7**  
*Resultados de los metaanálisis de risedronato*

Variable de estudio del metaanálisis	Estudios incluidos	Variable principal del estudio	RR (IC 95%)
Cranney et al 2002 <sup>48</sup>			
Fractura vertebral	Clemmensen et al <sup>65</sup>	DMO	0,64 (0,54-0,77)
	Mortensen et al <sup>66</sup>	DMO	
	Fogelman et al <sup>67</sup>	DMO	
	Harris et al <sup>55</sup>	FV	
	Reginster et al <sup>54</sup>	FV	
Fractura no vertebral	Clemmensen et al <sup>65</sup>	DMO	0,73 (0,61-0,87)
	McClung et al <sup>68</sup>	DMO	
	Fogelman et al <sup>67</sup>	DMO	
	Harris et al <sup>55</sup>	FV	
	Reginster et al <sup>54</sup>	FV	
	McClung et al <sup>69</sup>	Fractura de cadera	
Adachi et al 2004 <sup>49</sup>			
Fractura vertebral	McClung et al <sup>70</sup>	DMO	0,50 (0,34-0,72) (2,5 mg 0-1 año)
	Fogelman et al <sup>67</sup>	DMO	
	Hooper et al <sup>71</sup>	DMO	
	Harris et al <sup>55</sup>	FV	
	Reginster et al <sup>54</sup>	FV	
Fractura no vertebral	McClung et al <sup>68</sup>	DMO	0,81 (0,71-0,92) p = 0,001
	Harris et al <sup>55</sup>	FV	
	Reginster et al <sup>54</sup>	FV	
Stevenson et al 2005 <sup>47</sup>			
Fractura vertebral	Harris et al <sup>55</sup>	FV	0,62 (0,50-0,77)
	Reginster et al <sup>54</sup>	FV	
Fractura no vertebral	Harris et al <sup>55</sup>	FV	0,67 (0,50-0,90)
	Reginster et al <sup>54</sup>	FV	
Fractura de cadera	Harris et al <sup>55</sup>	FV	0,60 (0,42-0,88)
	Reginster et al <sup>54</sup>	FV	
	McClung et al <sup>69</sup>	Fractura de cadera	

FV: fractura vertebral; DMO: densidad mineral ósea; RR: riesgo relativo.

**Tabla 8**  
*Resultados de los metaanálisis de etidronato*

Variable de estudio del metaanálisis	Estudios incluidos	Variable principal del estudio	RR (IC 95%)
Cranney et al 2001 <sup>51</sup>			
Fractura vertebral	Watts et al <sup>72</sup>	DMO	0,63 (0,44-0,99)
	Montessori et al <sup>73</sup>	DMO	
	Pacifici et al <sup>74</sup>	DMO	
	Storm et al <sup>75</sup>	DMO	
	Wimalawansa <sup>76</sup>	DMO	
Fractura no vertebral	Lyritis et al <sup>77</sup>	DMO	0,99 (0,69-1,42)
	Watts et al <sup>72</sup>	DMO	
	Meunier et al <sup>78</sup>	DMO	
	Pouilles et al <sup>79</sup>	DMO	
	Storm et al <sup>75</sup>	DMO	
	Wimalawansa <sup>76</sup>	DMO	
Stevenson et al 2005 <sup>47</sup>			
Fractura vertebral	Watts et al <sup>72</sup>	DMO	0,43 (0,20-0,91)
	Lyritis et al <sup>77</sup>	DMO	
Fractura no vertebral	Storm et al <sup>75</sup>	DMO	1,04 (0,64-1,69)
	Watts et al <sup>72</sup>	DMO	
	Lyritis et al <sup>77</sup>	DMO	
	Wimalawansa <sup>76</sup>	DMO	

DMO: densidad mineral ósea; RR: riesgo relativo.

## DISCUSIÓN

En general, ninguno de los metaanálisis que aquí se presentan combinan estudios cuya variable principal coincida con el objetivo de estudio del metaanálisis. En el caso de Papapoulos et al<sup>46</sup>, ninguno de los estudios presentaba como variable principal la reducción de incidencia de fracturas de cadera, ocurriendo lo mismo para los de etidronato, en los que los objetivos primarios de todos los estudios incluidos fue la DMO. Sólo el metaanálisis de Stevenson et al<sup>47</sup>, en el que se evalúa la eficacia de risedronato para FV, combina datos de estudios que compartían la variable principal de análisis con la del metaanálisis (Reginster et al<sup>54</sup> y Harris et al<sup>55</sup>). El de Boonen et al<sup>7</sup> es el único metaanálisis en el que se indica que el análisis de los datos se hizo por intención de tratar; en el de Arboleya et al<sup>43</sup>, aunque no se indica, en el metaanálisis de FV y FNV, el



análisis fue también por intención de tratar. Tan sólo Adachi et al<sup>49</sup> realizaron el metaanálisis a partir de datos individuales de pacientes y se llevó a cabo una evaluación del tiempo transcurrido hasta la primera fractura.

El alendronato ha demostrado su eficacia en la reducción de FV con riesgos relativos similares entre todos los metaanálisis evaluados. También ha resultado ser eficaz en la reducción de FNV, aunque en este caso los riesgos relativos difieren entre los distintos estudios. De los metaanálisis de mejor calidad que evalúan su eficacia sobre FNV, el de Bonnen et al<sup>7</sup>, que realiza un análisis por intención de tratar, presenta un RR similar a Stevenson et al<sup>47</sup>. El de Cranney et al<sup>5</sup> presenta un RR inferior, pero los datos utilizados de los estudios que incluye no se han calculado por intención de tratar y además se han eliminado del análisis los estudios FIT (Black et al<sup>3</sup> y Cummings et al<sup>4</sup>) que otros metaanálisis sí incluyen, obteniendo resultados muy diferentes y poniéndose en duda los obtenidos por Cranney et al<sup>5</sup>. El alendronato resulta ser eficaz en la reducción de fracturas de cadera en tres de los cuatro metaanálisis que aquí se presentan, sin embargo, ninguno de los estudios empleados analizaron como objetivo primario dicha variable.

El risedronato ha demostrado su eficacia en la reducción de FV con riesgos relativos similares en los trabajos de Cranney et al<sup>48</sup> y Stevenson et al<sup>49</sup> y superiores a los obtenidos por Adachi et al<sup>49</sup>, en el que se hace un metaanálisis a partir de datos individuales de pacientes en lugar de utilizar datos agregados. El de Stevenson et al<sup>47</sup> es el único metaanálisis que combina estudios cuyo objetivo primario coincide con la variable de estudio del metaanálisis realizado. La eficacia en FNV ha sido demostrada en tres metaanálisis, destacando que en Boonen et al<sup>7</sup> el metaanálisis se hizo a partir de un análisis de los datos por intención de tratar.

El risedronato es eficaz en la reducción de fracturas de cadera, como muestra el metaanálisis de Stevenson et al<sup>47</sup>. Este metaanálisis incluye el único estudio empleado en todos los metaanálisis evaluados que tenía como objetivo primario la reducción de fracturas de cadera.

Los dos metaanálisis que aquí se presentan para etidronato, si bien metodológicamente son aceptables, el análisis de efi-

cacia de éste en la reducción del riesgo de FV y FNV se hace a partir de estudios de calidad variable, en los cuales ninguno consideró alguna de estas variables como objetivo principal de estudio y en ninguno de ellos el etidronato resultó ser eficaz en la reducción de incidencia de éstas.

## CONCLUSIONES

Existen pruebas sólidas para apoyar el uso de risedronato y alendronato en la reducción de FV y FNV, no habiendo demostrado ninguno superioridad de eficacia frente al otro. Por el contrario, la eficacia sobre fracturas de cadera, si bien ha sido demostrada con varios metaanálisis para alendronato y risedronato, éste último es el único que ha constatado su eficacia a través de un ensayo clínico diseñado para ello.

Los resultados obtenidos entre los diferentes metaanálisis, a pesar de pequeñas diferencias en la metodología seguida, han presentado resultados similares. Sin embargo, no todos los resultados presentados en los metaanálisis evaluados en esta revisión pueden ser considerados de evidencia científica similar.

Idealmente sólo aquellos estudios que tienen como objetivo primario el mismo que la variable de análisis del metaanálisis deberían ser incluidos en éste. Entendida la dificultad, dado que pocos estudios podrían ser entonces incluidos bajo este criterio, debe tenerse en cuenta este aspecto a la hora de valorar la aplicación a la práctica clínica del resultado derivado del metaanálisis.

Los metaanálisis basados en datos individuales de pacientes son considerados metodológicamente más correctos que aquellos que se basan en análisis de datos agregados obtenidos a partir de la literatura. Además permiten un análisis de tiempo al evento.

Asumidas estas dos limitaciones comentadas, la gran mayoría de los metaanálisis no cumplen con estas premisas. No obstante, hay otros dos aspectos metodológicos que deberían ser seguidos, puesto que no implican la dificultad de las dos anteriores; realizar un metaanálisis a partir de un análisis por intención de tratar e incluir todos los estudios relevantes que se hayan de considerar.

## AGRADECIMIENTOS

*Nuestros agradecimientos al departamento de documentación de Sanofi-Aventis por las búsquedas bibliográficas realizadas y por la recuperación de artículos. A Health Outcomes Research Europe, por su colaboración en la recuperación de artículos, evaluación de los mismos y extracción de los datos para la elaboración de este informe de evidencia. Esta revisión ha contado con el apoyo de Sanofi-Aventis.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Delmas PD, Zhengqing LI, Cooper C. Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta-analysis. *J Bone Min Res.* 2004;19:330-7.
2. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller, P Thompson De E, Ross P D. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1586-92.
3. 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.
4. 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.
5. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Reviews.* 2002; 23:508-16.
6. Wehren LE, Hosking D, Hochberg MC. Putting evidence-based medicine into clinical practice: comparing anti-resorptive agents for the treatment of osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:525-31.
7. Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int.* 2005;16:1291-8. Epub 2005 Jun 29.
8. Adachi JD. Alendronate for osteoporosis. Safe and efficacious nonhormonal therapy. *Can Fam Physician.* 1998;44:327-32.
9. Blank RD, Bockman RS. A review of clinical trials of therapies for osteoporosis using fracture as an end point. *J Clin Densitom.* 1999; 2:435-52.
10. Epstein S. Postmenopausal osteoporosis: fracture consequences and treatment efficacy vary by skeletal site. *Aging Clin Exp Res.* 2000;12:330-41.

11. Hochberg M. Preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A review of recent controlled trials of antiresorptive agents. *Drugs Aging*. 2000;17:317-30.
12. Boothby LA. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. *P&T*. 2002;27:506-13.
13. No author listed. Alendronic acid in primary prevention. *Prescribe Int*. 2000;9:70-2.
14. Aoyagi K, Shiraki M, Ito M, Nakamura T. Statistical analysis for comparing antifracture efficacy among antiresorptive agents: alendronate versus alfacalcidol and calcitonin. *Clin Drug Invest*. 2001;21:415-22.
15. Dunn-C-J, Goa-K-L. Risedronate: A review of its pharmacological properties and clinical use in resorptive bone disease. *Drugs*. 2001;61:685-712.
16. Woo T, Adachi JD. Role of bisphosphonates and calcitonin in the prevention and treatment of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2001;15:469-81.
17. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002;23:570-8.
18. Miller E, Kalin MF. A review of combination regimens for osteoporosis - Prevention and treatment. *Int J Fertil Women's Med*. 2002;47:198-204.
19. García-Vadillo JA. Prevention of hip fracture in osteoporosis. *Sem Fund Esp Reumatol*. 2002;3:13-9.
20. Sickels JM, Nip CS, Rivera Miranda GC, Rudis M. Risedronate for the prevention of fractures in postmenopausal osteoporosis. *Ann Pharmacother*. 2002;36:664-70.
21. Guyatt GH, Cranney A, Griffith L, Walter S, Krolicki N, Favus M, et al. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis and the relationship between bone density and fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31:659-79.
22. Kherani RB, Papaioannou A, Adachi JD. Long-term tolerability of the bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis: A comparative review. *Drug Saf*. 2002;25:781-90.
23. Bolognese M. Effective pharmacologic interventions for the prevention of hip fractures. *Endocrinologist*. 2002;12:29-37.
24. Miller P. Analysis of 1-year vertebral fracture risk reduction data in treatments for osteoporosis. *South Med J*. 2003;96:478-85.
25. Lippuner K. Medical treatment of vertebral osteoporosis. *Eur Spine J*. 2003;12:132-41.
26. Pelayo M, Agra Y. Bisphosphonates for the prevention of osteoporosis in postmenopausal women with a low bone mass. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:304-10.
27. Pérez López FR. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. *Maturitas*. 2004;48:179-92.
28. Deal C. Osteoporosis therapies: Bisphosphonates, SERMs, PTH, and new therapies. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2005;3:125-41.
29. Hosking DJ, Geusens P, Rizzoli R. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence-based medicine into clinical practice. *QJM*. 2005;98:403-13.
30. Reginster JY. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *BMJ*. 2005;330:859-60.
31. Kanis JA, Borgstrom F, Johnell O, Jonsson B. Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women. *Osteoporosis Int*. 2004;15:862-71.
32. Cranney A, Tugwell P, Wells G, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. I. Systematic reviews of randomized trials in osteoporosis: introduction and methodology. *Endocr Rev*. 2002;23:496-507.
33. Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with antiresorptive therapy. *Bone*. 2004;34:599-604.
34. Taggart H, Bolognese MA, Lindsay R, Erttinger MP, Mulder H, Josse RG, et al. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:262-70.
35. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I, et al. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:542-9.
36. Sawka AM, Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, Brown JP, Hanley DA, et al. What predicts early fracture or bone loss on bisphosphonate therapy? *J Clin Densitom*. 2003;3:15-22.
37. Macedo JM, Macedo CR, Elkins H, De Oliveira IR. Meta-analysis about efficacy of anti-resorptive drugs in post-menopausal osteoporosis. *J Clin Pharm Ther*. 1998;23:345-52.
38. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:231-6.
39. Cummings SR, Karpf 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.
40. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Guyatt G, Krolicki N, Griffith L, et al. Etidronate para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis postmenopáusica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. 2006;1. Oxford: Update Software Ltd. disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2006;1).
41. Cranney A, Waldeger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A, et al. Risedronate para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. 2006;2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2006;2).
42. 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.
43. Arbolea LR, Morales-A, Fiter-J. Effect of alendronate on bone mineral density and incidence of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. A meta-analysis of published studies. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:79-84.
44. Miller E. Therapeutic options: An evidence-based approach to prevention and treatment of osteoporosis. *Int J Fertil Women's Med*. 2003;48:122-6.
45. Häuselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2003;14:2-12.
46. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005;16:468-74.
47. Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess*. 2005;9:1-160.
48. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrin Rev*. 2002;23:517-23.
49. Adachi JD, Rizzoli R, Boonen S, Li Z, Meredith MP, Chesnut CH 3rd. Vertebral fracture risk reduction with risedronate in post-menopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of individual patient data. *Aging Clin Exp Res*. 2005;17:150-6.
50. Cardona JM, Pastor E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of published clinical trials. *Osteoporos Int*. 1997;7:165-74.
51. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2001;12:140-51.
52. 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.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. Bone HG, Downs RW, Tucci JR, Harris ST, Weinstein R, Licata AA, et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporosis elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:265-74.
57. Adami S, Passeri M, Ortolani S, Broggin M, Carratelli L, Caruso I, et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 1995;17:383-90.
58. 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. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int.* 1999;9:461-8.
59. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338:485-92.
60. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Ann Intern Med.* 1998;128:253-61.
61. Chesnut CH 3rd, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med.* 1995;99:144-52.
62. Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, Miller PD, Schnitzer TJ, Bonin R, et al. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002;136:742-6.
63. Bonnick SL. Investigation of postmenopausal osteoporosis: alendronate vs. calcium trial. *Bone.* 1998;23 Suppl 5:476.
64. Dursun N, Dursun E, Yalcin S. Comparison of alendronate, calcitonic and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract.* 2001;55:505-9.
65. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997;7:488-95.
66. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC Jr. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:396-402.
67. 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. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1895-900.
68. McClung M, Bensen W, Bolognese M, Bonnick SL, Esinger MP, Harris ST, 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.
69. 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.
70. McClung MR, Bensen W, Bolognese MA, et al. Risedronate increases bone mineral density at the hip, spine, and radius in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res.* 1997;12 Suppl 1:169.
71. Hooper M, Ebeling P, Roberts A, D'Emden M, Nicholson G, Crusan C, et al. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women. 26th European Symposium on Calcified Tissues. Maastricht: The Netherlands; 1999.
72. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990;323:73-9.
73. Montessori ML, Scheele WH, Netelenbos JC, Kerkhoff JF, Bakker K. The use of etidronate and calcium versus calcium alone in the treatment of postmenopausal osteopenia: results of three years of treatment. *Osteoporos Int.* 1997;7:52-8.
74. Pacifici R, McMurtry C, Vered I, Rupich R, Avioli LV. Coherence therapy does not prevent axial bone loss in osteoporotic women: a preliminary comparative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:747-53.
75. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990;322:1265-71.
76. Wimalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four-year randomized study. *Am J Med.* 1995;99:36-42.
77. Lyrithis GP, Tsakalakos N, Paspatis I, Skarantavos G, Galanos A, Androulakis C. The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: a four-year study. *Clin Rheumatol.* 1997;16:354-60.
78. Meunier PJ, Confavreux E, Tupinon I, Hardouin C, Delmas PD, Balena R. Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double-blind, placebo-controlled study and 1-year follow-up). *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2784-91.
79. Pouilles JM, Tremollieres F, Roux C, Sebert JL, Alexandre C, Goldberg D, et al. Effects of cyclical etidronate therapy on bone loss in early postmenopausal women who are not undergoing hormonal replacement therapy. *Osteoporos Int.* 1997;7:213-8.