

ÁCIDO RISEDROÓNICO FRENTE A ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

M. SOSA HENRÍQUEZ

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA.
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS.
HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR. UNIDAD METABÓLICA ÓSEA.
LAS PALMAS DE GRAN CANARIA. ESPAÑA

Recientemente se han desarrollado nuevos bifosfonatos cada vez más potentes para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. El risedronato es un aminobifosfonato que ha mostrado una reducción del riesgo de fractura tanto vertebral como no vertebral y de cadera. Tiene aprobada su utilización en la osteoporosis posmenopáusica, en la osteoporosis esteroidea y del varón. Habitualmente es bien tolerado y se administra por vía oral una vez a la semana, si bien existen estudios que permitirán su utilización en una única dosis una vez al mes.

El ácido zoledrónico también ha demostrado la capacidad de reducir del riesgo de fractura tanto vertebral como no vertebral y de cadera. Debe administrarse por vía intravenosa, pero el intervalo de administración es de una vez al año, por lo que mejorará mucho el problema de la adherencia. Aún no tiene indicación para la osteoporosis del varón ni la esteroidea. Se uso será exclusivamente hospitalario.

Ambos fármacos son muy eficaces, cómodos y seguros. La elección entre uno y otro dependerá de las propias circunstancias clínicas y de la opinión de cada paciente.

PALABRAS CLAVE: bifosfonatos, ácido risedrónico, ácido zoledrónico, osteoporosis, posmenopáusica, varón, esteroidea, fracturas, adherencia.

Recently, every time more potent new bisphosphonates, have been developed for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Risedronic acid is a aminobisphosphonate who has shown a reduction in the risk of vertebral fracture and also nonvertebral and hip fractures. It has been approved in Spain for its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis and also male and glucocorticoid induced osteoporosis. Usually it is well tolerated and it is administered in a weekly oral dose.

Zoledronic acid has also shown its capacity of reducing the risk of vertebral fracture and also nonvertebral and hip fractures. It must be administered by intravenous injection once a year. It has not been approved for its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis and also male and glucocorticoid induced osteoporosis yet. It can be prescribed only in Hospitals.

Both drugs are very safe, secure and valid for the treatment of osteoporosis. The election of one or another bisphosphonate depends on clinical circumstances and the opinion of every patient.

KEY WORDS: bisphosphonates, risedronic acid, zoledronic acid, osteoporosis, postmenopausal, male, fractures, adherence.

INTRODUCCIÓN. IMPORTANCIA DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en el hombre. Inicialmente fue definida por Fuller Albright como «demasiado poco hueso». Hoy en día, la definición aceptada por consenso es «enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas»^{1,2}. Los elementos esenciales de esta definición son la masa ósea baja y la alteración de la microarquitectura, que distinguen a la osteoporosis de otras enfermedades óseas. La alteración de la microarquitectura se caracteriza por la pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre trabéculas óseas, junto con una se-

rie de factores, como alteraciones en el remodelado óseo, la propia geometría del hueso, etc., que se han agrupado bajo el concepto de calidad ósea³. Todas ellas producen un deterioro de la integridad estructural del hueso y favorecen la fragilidad esquelética, lo cual conlleva a un incremento del riesgo de fracturas. Precisamente las fracturas y sus complicaciones son las manifestaciones clínicas de la osteoporosis⁴. Se consideran como típicas osteoporóticas las fracturas de la extremidad proximal del fémur, de la vértebra y de la muñeca⁵, aunque la mayor parte de los huesos son susceptibles de fracturarse.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS. OBJETIVOS

El principal objetivo en el tratamiento de la osteoporosis ha de ser evitar o reducir la aparición de fracturas osteoporóticas, ya sean por primera vez o refracturas, ya que estas lesiones constituyen su principal complicación y problema clínico⁶. Otras intenciones, como el aumento de la densidad mineral ósea o la modificación de los

marcadores bioquímicos de remodelado óseo, son secundarias.

Debe evitarse la idea de que el tratamiento de la osteoporosis consiste únicamente en la administración a largo plazo de un fármaco que reduzca el riesgo de fracturas. El tratamiento correctamente indicado requiere además una serie de actuaciones no farmacológicas, pero igualmente importantes.

CÓMO EVALUAR EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

En la actualidad disponemos de una gran variedad de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis. La mayor parte de ellos han demostrado su efectividad mediante ensayos clínicos realizados de acuerdo a los criterios de la medicina basada en la evidencia⁷⁻¹¹ y cuentan con la indicación para el tratamiento de la osteoporosis tanto en los Estados Unidos como en la Unión Europea. Hoy en día, los estudios con fármacos para el tratamiento de la osteoporosis se realizan con el objetivo principal de la reducción del riesgo de fractura, ya que consti-

Correspondencia: M. Sosa Henríquez.
C/ Espronceda, 2.
35005 Las Palmas de Gran Canaria. España.
Correo electrónico: msosa@ono.com

tuye la complicación clínica fundamental de la osteoporosis y la razón de su importancia^{5,12}. Desde un punto de vista práctico, se tiende a separar la reducción del riesgo de fractura vertebral del de otras fracturas, que se han agrupado empíricamente con el nombre de fracturas no vertebrales, aunque posiblemente esta clasificación no sea del todo afortunada¹³, puesto que como fracturas no vertebrales se agrupan fracturas muy diferentes, tanto desde el punto de vista de la sintomatología como de su mortalidad, como por ejemplo, una fractura de costilla y otra de cadera.

En el pasado, los estudios se realizaban tomando como objetivo principal evaluar los cambios de la densidad mineral ósea (DMO). Y aunque se sigue haciendo, su utilidad práctica es mucho menor, ya que se ha observado repetidamente que no existe una correlación entre los incrementos en la DMO y el descenso del riesgo de fractura¹⁴. Así, con aumentos en la DMO tan discretos como un 5,4%, se ha observado un descenso en el riesgo de fractura del 41% en el caso del risedronato¹⁵. Incluso en el estudio PROOF, realizado con calcitonina¹⁶, se observó que una subpoblación de pacientes presentó reducción del riesgo de fractura pese a que no se observaron modificaciones en la DMO. Estos hallazgos pusieron en evidencia el importante papel que juega la denominada calidad ósea, tanto en la fisiopatología de la osteoporosis como en la resistencia del hueso^{17,18}. También es una norma que los pacientes sean asignados de manera aleatorizada al grupo que recibe tratamiento o al de control, de manera tan rigurosa que posteriormente se comprueba que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en sus características basales, con la única excepción del tratamiento que recibe uno y otro. De esta manera, las diferencias que posteriormente observemos podemos atribuir las al fármaco. Sin embargo, aunque metodológicamente impecable, en este tipo de estudios los pacientes del grupo control (que, al igual que los casos, presentaban alto riesgo de sufrir fracturas) recibían hasta ahora únicamente calcio y vitamina D, además del placebo, lo que ha provocado problemas éticos.

Otra cuestión importante, requerida para los estudios sobre osteoporosis, es que el tamaño muestral sea grande. Ya han pa-

sado a la historia las conclusiones basadas en estudios efectuados con unas pocas decenas de pacientes. En la actualidad, los trabajos se realizan con tamaños muestrales de varios miles de pacientes, lo que, por una parte, tiene la ventaja de ofrecer un rigor estadístico mucho más sólido, pero por otra, el inconveniente de encarecer notablemente el presupuesto de los proyectos, los cuales en su práctica totalidad han de ser cooperativos multicéntricos. Cuando se manejan bases de datos con esta cantidad de pacientes, es posible efectuar estudios estadísticos robustos que permiten alcanzar conclusiones inequívocas y, además, permitirnos estudiar determinadas subpoblaciones que llegan a alcanzar un tamaño respetable e, incluso, obtener conclusiones válidas con análisis post-hoc. Los estudios suelen realizarse con una duración aproximada de 3 años. Cuando el seguimiento se prolonga más tiempo suele existir un importante número de casos perdidos y el tamaño muestral final puede llegar a disminuir tanto que llega a dificultar la valoración de los resultados¹⁶.

BIFOSFONATOS. MECANISMO DE ACCIÓN¹⁹⁻²⁷

Los bifosfonatos son análogos sintéticos estables del pirofosfato cuya acción principal es la de inhibir la resorción ósea mediada por osteoclastos. Son por lo tanto fármacos antirresortivos y difieren de los agentes anabólicos que favorecen la formación ósea. Los bifosfonatos se unen en la superficie ósea a sitios con remodelación activa y alteran la actividad osteoclástica. Se han propuesto dos mecanismos moleculares distintos responsables de los efectos de estos fármacos en la función osteoclástica. Los bifosfonatos que no contienen nitrógeno (etidronato, clodronato y tiludronato) alteran la función celular al metabolizarse a análogos ATP-bifosfonatos citotóxicos. Los miembros nitrogenados de la familia son más potentes (alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zoledrónico) e inhiben a la farnesilpirofosfatasa y otros pasos finales de la vía intracelular del mevalonato. La modificación postranslacional por prenilación impide la función normal de proteínas intracelulares reguladoras como Ras y Rho,

lo que inhibe el reclutamiento o la diferenciación de los precursores de osteoclastos, impide la función de varias enzimas intracelulares e induce la apoptosis de osteoclastos.

El resultado es una disminución del número de unidades remodeladoras activas y una disminución en el índice de reabsorción de cada unidad remodeladora. Dada la relación entre osteoclastos y osteoblastos por el sistema RANK-L, a largo plazo y más lentamente también disminuye la función osteoblástica. Se observa una reducción en el recambio óseo que es de beneficio clínico. La diferencia estructural en las dos cadenas laterales determina la potencia, duración de acción, efectos secundarios y otros parámetros clínicos u óseos de los distintos bifosfonatos. Tanto el risedronico como el zoledrónico son bifosfonatos aminados y potentes.

ÁCIDO RISEDRÓNICO (RISEDRONATO). ESTUDIOS

Analizamos en este artículo exclusivamente los trabajos en los cuales el objetivo principal haya sido la reducción de fracturas y omitimos intencionadamente aquellos en los que se haya analizado en primer lugar la densidad mineral ósea o los marcadores bioquímicos de remodelado óseo.

OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA

El estudio pivotal para el risedronato lo constituye el denominado Vertebral Efficacy with Risedronate Treatment (VERT). Este estudio constó de dos ramas, una norteamericana (NA)¹⁶ y otra europeo-australiana (EA)²⁸. Se incluyeron mujeres con al menos dos fracturas o bien una fractura vertebral y baja masa ósea (t-Score < -2 desviación estándar). El tratamiento lo recibieron durante 3 años. Los datos mostraron una reducción de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales demostrada por radiología morfométrica, que fue de un 41% en el VERT-NA y de un 49% en el VERT-EA (p < 0,01).

Posteriormente se publicó otro estudio cuyo objetivo principal fue analizar la reducción de fracturas de cadera. Fue deno-

minado Hip Intervention Program (HIP)²⁹ e incluyó a casi 10.000 mujeres seleccionadas mediante factores de riesgo de fractura de cadera, algunos independientes de la DMO. Los resultados demostraron que el risedronato disminuye la incidencia de las fracturas de cadera en un 30% (intervalo de confianza [IC] 95%; 10-40%) para osteoporosis demostrada por densitometría. Un metaanálisis reciente publicado por la Cochrane³⁰ evaluó la eficacia del risedronato en fracturas vertebrales en un total de cinco ensayos (n = 2.604). La estimación combinada del riesgo relativo, mediante un modelo de efectos aleatorios, para todas las dosis y todos los años fue 0,64 (IC 95%: 0,52-0,77; p < 0,01). El efecto del tratamiento fue similar entre los ensayos (heterogeneidad p = 0,89). Se agruparon todas las dosis (2,5 y 5,0 mg/día) y se utilizó la estimación que representaba la duración disponible más extensa de cada ensayo.

Al restringir el análisis a una dosis única de 5 mg, el riesgo relativo (RR) combinado fue 0,62 (IC 95%: 0,51; 0,76). Para ensayos de una dosis de risedronato de 5 mg, la tasa absoluta de fractura fue del 10,3%, comparada con el 16,7% para controles, lo que resultó en un beneficio absoluto del tratamiento del 6,4% y un número necesario a tratar (NNT) de 16.

En el mismo metaanálisis se evaluó la eficacia del risedronato en fracturas no vertebrales en un total de siete ensayos (n = 12.985). El RR ponderado, mediante un modelo de efectos aleatorios, para todas las dosis y todos los años fue 0,73 (IC 95%: 0,61-0,87; p < 0,01; heterogeneidad p = 0,81). Se combinaron las dosis y las duraciones del mismo modo que con las fracturas vertebrales. La tasa absoluta de fractura con risedronato fue del 2,9% comparada con el 4,6% para controles, que aportaron un beneficio absoluto del tratamiento de un 1,7% y un NNT de 58.

Cuando se combinaron solamente ensayos que utilizaron una dosis de 5 mg, la estimación combinada para el RR en cinco ensayos fue 0,66 (IC 95%: 0,51; 0,86), de acuerdo con una reducción del riesgo relativo del 34%. El beneficio absoluto del tratamiento fue del 2,8% (la tasa absoluta de fractura con risedronato fue del 5,4% comparada con un 8,2% para controles), con un NNT de 35.

Basándose en estos resultados, la conclusión de la Cochrane fue que existen pruebas sólidas que apoyan el uso del risedronato para la reducción del riesgo de ambos grupos de fracturas, vertebrales y no vertebrales. La estimación combinada del RR para ambos grupos, vertebrales y no vertebrales, fue 0,64 y 0,73, respectivamente. Esto se corresponde con una reducción del riesgo de un 36 y un 27% para fracturas vertebrales y no vertebrales, respectivamente. Ambas estimaciones fueron estadísticamente significativas y existió una reducida heterogeneidad del efecto del tratamiento. La estimación para las fracturas no vertebrales se vio afectada por la incorporación de un ensayo que sólo incluía fracturas de cadera en su publicación²⁹. Dicho ensayo representó el 45,1% del peso en ensayos de tratamiento y el 44,5% del peso cuando se combinaron todos los ensayos. En ambos casos, esto podría crear una estimación del efecto un poco más conservadora. La utilización de la estimación de 5 mg diarios, una medida más clínicamente relevante, sugiere que el RR combinado es 0,62 para fracturas vertebrales y 0,66 para las no vertebrales, lo cual es algo más favorable que la estimación combinada para dosis combinadas.

RISEDRÓNICO EN LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR ESTEROIDES

Varios estudios han demostrado la eficacia del risedronato en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por esteroides. Así, Eastell et al³¹ realizaron un estudio en 120 mujeres afectadas de artritis reumatoide que seguían tratamiento con glucocorticoides en dosis de, como mínimo, 2,5 mg diarios durante al menos 6 meses, administrándolo de dos maneras: o bien dosis de 2,5 mg diarios, o bien 15 mg de forma cíclica (15 mg diarios durante 2 semanas seguidas de placebo durante 10 semanas). El estudio se prolongó durante 3 años, en los cuales ambos grupos recibieron al final la misma cantidad de risedronato. A las 97 semanas, en las pacientes que recibieron 2,5 mg diarios de risedronato, la DMO aumentó en la columna lumbar un 1,4%, y en el cuello femoral descendió un 1,0%, mientras

que en el grupo que recibió placebo el descenso en la DMO fue estadísticamente mayor (-1,6% en la columna lumbar y -3,6% en el cuello femoral). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de ambos grupos que recibieron risedronato. Respecto a la incidencia de fracturas vertebrales, que se recogieron como efectos adversos, en el grupo placebo se produjeron nuevas fracturas vertebrales en 3 de los 33 pacientes, en el grupo que recibió 2,5 mg diarios de risedronato se observaron en 7 de los 31 pacientes y en el grupo que recibió 15 mg de risedronato cíclico se produjeron en 2 de los 30 pacientes, por lo que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En un estudio cooperativo multicéntrico, Cohen et al³² incluyeron a 224 varones y mujeres que comenzaban tratamiento corticoideo prolongado, y realizaron su seguimiento durante un año. En este primer estudio de prevención se observó que los pacientes que tomaban 5 mg diarios de risedronato mostraron un incremento estadísticamente significativo de la DMO tanto en la columna lumbar como en el cuello femoral y en el trocánter (p < 0,001), y una tendencia a la reducción de fracturas vertebrales incidentes (estas se observaron en el 5,7% de los pacientes que recibieron risedronato 5 mg frente al 17,3% en el grupo que tomó placebo, p = 0,072). Los datos de este estudio se unieron a los de otro realizado con la misma metodología, pero dirigido al tratamiento, en donde Reid et al³³ estudiaron a 290 pacientes de ambos sexos que venían recibiendo al menos 7,5 mg diarios de prednisona durante 6 meses. El seguimiento se prolongó durante un año y se observó un incremento en la DMO tanto en la columna lumbar (2,9%) como en el cuello femoral (1,8%) y en el trocánter (2,4%), así como una reducción del 70% en la incidencia de fracturas vertebrales. Aunque no estaba inicialmente programado, los investigadores de ambos estudios decidieron unir sus datos con el objeto de obtener un tamaño muestral que les permitiera alcanzar potencia estadística para constatar la reducción en la incidencia de fracturas.

Esto condujo a la publicación de un tercer estudio³⁴ con una población de 518 hombres y mujeres que recibieron o bien placebo, o bien risedronato (en dos gru-

pos: a dosis de 2,5 mg y 5 mg diarios, respectivamente), junto con un suplemento de 500-1.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D. En el conjunto de la población, se observó un incremento estadísticamente significativo en la DMO tanto en la columna lumbar ($1,9 \pm 0,38\%$), como en el cuello femoral ($1,3 \pm 0,40\%$) y el trocánter ($2,0 \pm 0,37\%$). En el grupo que tomó 5 mg diarios de risedronato, la diferencia con respecto al grupo placebo a los 12 meses fue del 2,9% en la columna lumbar ($p < 0,001$) y del 2,8% tanto en el cuello femoral como en el trocánter, siendo $p < 0,001$ en ambos casos. Con 2,5 mg diarios de risedronato, el aumento fue estadísticamente significativo sólo en la columna lumbar ($1,3 \pm 0,41\%$, $p < 0,001$). Se observó una reducción del riesgo de fractura vertebral, tanto en el grupo que recibió 2,5 mg diarios de risedronato como en el que recibió 5 mg diarios, ya que al cabo de un año de seguimiento aparecieron nuevas fracturas vertebrales en el 16% de los pacientes que tomaron placebo, en el 7% del grupo de 2,5 mg diarios de risedronato y en el 5% del grupo de 5 mg diarios de risedronato. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fracturas no vertebrales entre ninguno de los grupos.

En un subgrupo de 184 varones del estudio anterior, Reid et al³⁵ demostraron un incremento en la DMO con el risedronato a dosis de 5 mg/día del 4,8% en la columna lumbar, del 2,1% en el cuello femoral y del 2,6% en el trocánter, comparados con los valores basales, en el subgrupo de tratamiento (corticoides durante más de 6 meses). Al considerar en general al grupo de los tratados con risedronato frente a los no tratados, observaron una reducción del riesgo de fractura vertebral del 82,4% (IC 95%: 36,6-95,1%) al cabo de un año de seguimiento ($p = 0,008$).

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO. OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA Y FRACTURA DE CADERA

El ácido zoledrónico es un bifosfonato de tercera generación con un segundo átomo de nitrógeno localizado en una posición crucial para producir un grupo de susti-

tución imidazol heterocíclico, responsable de la mayor potencia y relación terapéutica al compararlo con otros bifosfonatos. Es el bifosfonato más utilizado para el tratamiento de las metástasis óseas³⁶⁻³⁸. Está aprobado para la prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias avanzadas que afectan al hueso: mieloma múltiple, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer pulmonar y otros tipos de tumores sólidos, así como para el tratamiento de la hipercalcemia de origen tumoral y la enfermedad de Paget. Próximamente estará aprobado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, ya que el denominado estudio Horizon³⁹ demostró la reducción de fracturas vertebrales y de cadera en las mujeres posmenopáusicas tratadas con 5 mg anuales por vía intravenosa, junto con un suplemento de calcio y vitamina D. Fue un estudio aleatorizado, doble ciego, en el cual 3.889 mujeres con una edad media de 73 años recibieron 5 mg de zoledrónico intravenoso, mientras que 3.876 mujeres formaron el grupo control. El estudio se prolongó durante 3 años y los objetivos principales fueron la reducción del riesgo de fractura vertebral y de fractura de cadera. Los resultados mostraron un descenso del riesgo de fractura vertebral a los 3 años del 70% (3,3% en el grupo tratado frente al 10,9% en el grupo placebo), lo cual mostró un RR de 0,30; con un IC 95% de 0,24 a 0,38 y una reducción del riesgo de fractura de cadera del 41% (1,4% en el grupo tratado con zoledrónico frente al 2,5% en el grupo placebo; hazard ratio de 0,59 con un IC 95% de 0,42 a 0,83). Las fracturas no vertebrales, las fracturas clínicas y las fracturas clínicas vertebrales se redujeron en un 25, un 33 y un 77%, respectivamente, $p < 0,001$ en todos los casos. La conclusión alcanzada fue que la administración intravenosa de 5 mg anuales de ácido zoledrónico produce a los 3 años un descenso estadísticamente significativo del riesgo de sufrir tanto fracturas vertebrales como de cadera y otras fracturas.

En otro estudio con zoledrónico, realizado por Lyles et al⁴⁰, se incluyeron un total de 2.127 pacientes que habían sufrido una fractura de cadera, con una edad media de 74,5 años, los cuales fueron aleatorizados y clasificados en dos grupos. En el

grupo tratado 1.065 pacientes recibieron 5 mg anuales de ácido zoledrónico mientras que 1.062 formaron el grupo placebo. El tratamiento se administró en los 3 primeros meses después de la fractura. El seguimiento medio fue de casi 2 años y se observó al concluir el mismo que los pacientes que habían recibido zoledrónico tuvieron una reducción del riesgo tanto de fracturas vertebrales como no vertebrales, siendo la reducción en la totalidad de las fracturas del 35%.

VENTAJAS E INCONVENIENTES

El ácido risedrónico y el ácido zoledrónico son dos fármacos que comparten muchas similitudes: ambos son bifosfonatos aminados potentes, que han demostrado en varios estudios correctamente realizados, siguiendo los exigentes criterios de la medicina basada en la evidencia, una reducción estadísticamente significativa del riesgo de presentar nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Asimismo, son fármacos seguros con escasos efectos secundarios y, por lo general, bien tolerados por los pacientes.

El ácido risedrónico tiene la ventaja de la experiencia, ya que ha sido estudiado desde hace más de una década, disponemos de extensos estudios tanto sobre osteoporosis posmenopáusica, como sobre osteoporosis en el varón y osteoporosis inducida por glucocorticoides, que le han permitido obtener la indicación para estas últimas indicaciones en España. Su administración es vía oral, 35 mg una vez a la semana. Existen estudios que permiten augurar su próxima aprobación para la toma mensual de 150 mg, a razón de 75 mg durante 2 días consecutivos^{41,42}. Ello también incidirá en una notable mejoría de la adherencia, como se ha observado con el alendronato y el mismo risedronato, cuando pasó de la administración diaria a la semanal. El ácido risedrónico es el único bifosfonato vía oral que tiene indicación aceptada para todos los tipos de osteoporosis.

El ácido zoledrónico tiene la ventaja de la administración anual, lo cual favorece enormemente la adherencia, al menos durante el primer año.

Tabla 1
Diferencias entre el ácido risedrónico y el ácido zoledrónico

	Risedrónico	Zoledrónico
Vía de administración	Oral	Intravenosa
Dosis/frecuencia	35 mg/semanal ^a	5 mg/anual
Reducción de fractura vertebral	Sí	Sí
Reducción de fractura de cadera	Sí	Sí
Reducción de fractura no vertebral	Sí	Sí
Indicación de tratamiento de osteoporosis posmenopáusica ^b	Sí	Sí
Indicación de prevención de osteoporosis ^b	Sí	No
Indicación en osteoporosis del varón ^b	Sí	No
Indicación en osteoporosis por esteroides ^b	Sí	No
Indicación en enfermedad de Pager ^b	Sí	Sí
Estudios de referencia ^c	VERT, HIP	Horizon
Suplemento de calcio y vitamina D concomitante	Sí	Sí
Reducción del riesgo de 2.ª fractura de cadera	No	Sí
Posibilidad de prescripción extrahospitalaria	Sí	No

^aDosis actuales. Próximamente 150 mg/mensuales^{41,42}. ^bTodas las indicaciones clínicas se refieren a España, en enero de 2008. ^cNo son todos los estudios disponibles, sino los más representativos. HIP: Hip Intervention Program; VERT: Vertebral Efficacy with Risedronate Treatment.

En la tabla 1 quedan reflejadas las diferencias entre ácido risedrónico y ácido zoledrónico.

BIBLIOGRAFÍA

- NIH consensus panel. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646-50.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA.* 2001;285:785-95.
- Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. *Curr Osteoporos Rep.* 2004;2:97-100.
- Sosa Henríquez M. Consecuencias de la osteoporosis. En: Rapado Errazti A, Díaz Curiel M, Galindo P, editores. Osteoporosis: una guía para profesionales de la Salud. Madrid: Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO); 1997. p. 21-4.
- Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359:1761-7.
- Sosa Henríquez M. Concepto, clasificación de factores de riesgo y clínica de la osteoporosis. En: Rapado Errazti A, Díaz Curiel M, editores. Manual práctico de osteoporosis en Atención Primaria. Madrid: Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas; 1996. p. 35-44.
- Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992;268:2420-5.
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gary JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: What is it and what it isn't. *BMJ.* 1996;312:71-2.
- Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc).* 1996;107:377-82.
- Jovell AJ, Navarro Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc).* 1995;105:740-3.
- Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. Users' Guides to the Medical Literature: IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA.* 1995;274:1800-4.
- Sosa Henríquez M, Díez Pérez A. Osteoporosis. Concepto. Etiopatogenia. Clínica. *Medicine.* 2006;9 Supl 1:8-14.
- Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. ¿Qué queremos decir exactamente con «fracturas no vertebrales»? (O ¿por qué no llamar a las cosas por su nombre?). *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas.* 2005;14:39-40.
- Divittorio G, Jackson KL, Chindalore VL, Welker W, Walker JB. Examining the relationship between bone mineral density and fracture risk reduction during pharmacologic treatment of osteoporosis. *Pharmacotherapy.* 2006;26:104-14.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al; for the Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA.* 1999;282:1344-52.
- Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant H, 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. *PROOF Study Group. Am J Med.* 2000;109:267-76.
- Bouxsein ML. Bone quality: an old concept revisited. *Osteoporos Int.* 2003;14 Supl. 5:S1-2.
- Kehoe T. Bone quality: a perspective from the Food and Drug Administration. *Curr Osteoporos Rep.* 2006;4:76-9.
- Benford HL, Frith JC, Auriola S, Mönkkönen J, Rogers MJ. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol.* 1999;56:131-40.
- Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ, Reszka AA, Rodan G. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys.* 2000;373:231-41.
- Coxon FP, Helfrich MH, Van't Hof R, Sehti S, Ralston SH, Hamilton A, et al. Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1467-76.
- Cremers S, Sparidans R, Den HJ, Hamdy N, Vermeij P, Papapoulos S. A pharmacokinetic and pharmacodynamic model for intravenous bisphosphonate (pamidronate) in osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;57:883-90.
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296:235-42.
- Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology.* 2000;141:4793-6.
- Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:133-8.
- Frith JC, Mönkkönen J, Auriola S, Mönkkönen H, Rogers MJ. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2201-10.
- Glantschnig H, Fisher JE, Wesolowski G, Rodan GA, Reszka AA. M-CSF, TNFalpha and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. *Cell Death Differ.* 2003;10:1165-77.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al; on behalf of the Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11:83-91.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C. 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.
30. Cranney A, Adachi JD, Guyatt G, Papaioanou A, Robinson VA, Shea BJ, et al. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD004523.
31. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NFA, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int.* 2000;11:331-7.
32. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. A 12-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2309-18.
33. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1006-13.
34. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000;67:277-85.
35. Reid DM, Adami S, Devogelaer J-P, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within 1 year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:242-7.
36. Major PP, Coleman RE. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: results of the international clinical development program. *Semin Oncol.* 2001;28 Supl 6:17-24.
37. Berenson JR. Zoledronic acid in cancer patients with bone metastases: results of Phase I and II trials. *Semin Oncol.* 2001;28 Supl 6:25-34.
38. Hotte SJ, Webert KE, Major PP. Zoledronic acid: an overview of its current and potential benefits in patients with malignancy. *Today's Therapeutic Trends.* 2002;20:197-219.