

## ASOCIACIÓN DE DIFOSFONATOS Y VITAMINA D. ¿AVANCE TERAPÉUTICO O ARGUCIA COMERCIAL?

### SR. DIRECTOR:

Actualmente disponemos de un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento de la osteoporosis, basado fundamentalmente en los difosfonatos, los moduladores de los receptores estrogénicos, ranelato de estroncio y la hormona paratiroidea. Dentro de los primeros, los más utilizados en la práctica clínica para este cometido son alendronato, risedronato, ibandronato y próximamente zolendronato. En enero del año 2006 se comercializó en nuestro país la presentación de la asociación de alendronato y colecalciferol para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en pacientes con insuficiencia de vitamina D, y en el futuro es previsible que otros difosfonatos adopten nuevas formulaciones comerciales similares, que los convierten en medicamentos “diferentes” y que son presentados como avances terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad.

El tratamiento con alendronato como opción terapéutica conjugado con las distintas presentaciones independientes de suplementos de calcio y vitamina D o sólo con vitamina D, creo que hoy en día está suficientemente respaldado desde el punto de vista de la eficacia clínica y se considera una buena alternativa en la reducción del número de fracturas, objetivo último del manejo de esta enfermedad.

No obstante, desde la comercialización del nuevo producto, han surgido voces discordantes que critican de forma contundente el hecho de que esta especialidad farmacéutica sea considerada realmente como un avance terapéutico<sup>1-3</sup>. Es más, se concluye que “la salida al mercado de esta asociación coincide con la pérdida de la patente de alendronato por parte del laboratorio. Es posible que la intención última sea la de prolongar la cuota de mercado de alendronato, bajo el pretexto de su asociación a la vitamina D<sub>3</sub>, lo que no aporta ninguna ventaja práctica”.

La justificación de tal crítica se basa fundamentalmente en que al recomendarse la ingesta de calcio diariamente de forma adicional no existe una mejoría en el régimen posológico y, además, en que no se ha evaluado la equivalencia de las 2.800 UI presentes en la nueva preparación con la dosis diaria de 400 UI de vitamina D<sub>3</sub>.

La “defensa” de la nueva presentación quizá podríamos basarla en que el consumo de calcio en la dieta entre las mujeres posmenopáusicas en general es aceptable<sup>4</sup>, y no es estrictamente necesario un suplemento de calcio adicional, con lo que podríamos prescindir de este fármaco, que habitualmente tiene una tolerancia gástrica regular y una parte de la responsabilidad en la alta tasa de abandonos de tratamiento al año. Al estar asociada la vitamina D al difosfonato aseguraríamos una ingesta más o menos adecuada de este principio tan importante en el metabolismo óseo, y en cierta manera se contribuiría a una mejor adherencia a la terapia crónica.

En definitiva, tenemos, por un lado, órganos de expresión de la administración sanitaria que no recomiendan la utilización de este preparado y, por otro, la presión de la industria farmacéutica que nos transmite con insistencia las bondades del mismo.

Muchas veces se nos pregunta a los especialistas que manejamos pacientes con osteoporosis, sobre todo desde el ámbito de la Atención Primaria, quién tiene razón. No hay que olvidar que este escalón de la atención sanitaria está continuamente sujeto a la presión del ahorro en gasto farmacéutico y que van a ser estos facultativos los que mantengan en el tiempo la prescripción del tratamiento. Muchos por convicción, otros por obligación, van a tender a recetar medicamentos genéricos, ya que hay que alcanzar un cupo de prescripción adecuado de los mismos para cumplir objetivos o recibir determinados incentivos. Y en consecuencia, se nos pregunta si realmente merece la pena defender el medicamento original.

Haciendo de “abogado del diablo”, podríamos pensar que el objetivo fundamental de estos Comités de Evaluación, habitualmente no integrados por expertos en metabolismo óseo, es el ahorro económico y por extensión, la prescripción de medicamentos genéricos. Por otro lado, podríamos también pensar que existe una motivación meramente comercial en estas nuevas presentaciones sin que realmente se justifique una mejora en la eficacia de las mismas.

Es justo reconocer la labor investigadora de las empresas farmacéuticas, obviamente no altruista, y que hace que ya estemos hablando de nuevas perspectivas en el manejo de esta apasionante enfermedad<sup>5</sup>; además, también es justo reconocer el apoyo de estas empresas a la difusión del conocimiento médico y formación continuada de los profesionales, no suficientemente subvencionados por la Administración que tanto les critica. Pero no por ello deben estar exentos de un análisis crítico por verdaderos expertos en el tema y, por lo menos que yo conozca, éste no se ha producido.

Éste es el motivo de la presente carta. Siguiendo un editorial de M. Sosa<sup>6</sup>, que incita a la discusión y al dinamismo en la SEIOMM, en mi reciente solicitud para incorporarme a la misma y desde mi modesta visión como traumatólogo interesado en aprender sobre osteoporosis y metabolismo óseo en general, lanzo el guante a esos verdaderos expertos, que me consta son muchos en esta Sociedad, para que se pronuncien sobre este tema.

¿Es útil esta asociación de fármacos y otras que puedan venir en el futuro? ¿Estamos condicionados por la presión farmacéutica a la hora de prescribir un medicamento? ¿Estamos haciendo lo correcto? ¿Quién tiene razón?

Que hable la Sociedad.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Nuevo medicamento a examen. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Alendronato/Vitamina D<sub>3</sub>. Disponible en: [www.osanet.euskadi.net](http://www.osanet.euskadi.net) (profesionales) en Fichas de innovaciones terapéuticas.
2. Ficha de evaluación terapéutica 2/2006. Alendronato + Vitamina D<sub>3</sub>. Una asociación no justificada. Servicio Navarro de Salud Osasunbidea. Disponible en: [www.cfnavarra.es/salud/publicaciones/Fet/textos/FET\\_2006\\_2.pdf](http://www.cfnavarra.es/salud/publicaciones/Fet/textos/FET_2006_2.pdf)

3. Hoja de Evaluación de Medicamentos. Red centinela de evaluación de nuevos principios activos. Alendronato/Vitamina D<sub>3</sub>. Servicio Cántabro de Salud. Disponible en: [www.scsalud.es/publicaciones/](http://www.scsalud.es/publicaciones/)
4. González Macías J, Marín F, Vila J, Díez Pérez A, Abizanda M, Álvarez R, et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(3):85-9.
5. Guañabens N. Nuevas dianas en el tratamiento de la osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2006;2(6):281-2.
6. Sosa Henríquez M. ¿Dónde vas REEMO, dónde vas triste de ti? REEMO. 2005;14(2):21-2.

### I. ETXEBARRIA FORONDA

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Alto Deba. Mondragón. Guipuzcoa. España

*Recibida la carta del Dr. Etxebarria-Foronda, el Comité Editorial de la Revista se la envió al Dr. José Manuel Quesada Gómez, miembro de la SEIOMM y experto en vitamina D para su contestación, que se incluye a continuación.*

### SR. DIRECTOR:

En su carta a REEMO<sup>1</sup>, el Dr. Etxebarria-Foronda lanza la pregunta de la utilidad de la asociación de alendronato y vitamina D<sub>3</sub> y plantea una vez más el dilema que ha dado origen a no pocos debates sobre el equilibrio entre la evidencia científica y la presión de la industria<sup>2,3</sup> al cuestionarse si se trata de un avance terapéutico o tal vez sólo se trata de una argucia (en la acepción de la RAE “argumento falso presentado con agudeza”) comercial.

Los bisfosfonatos constituyen un tratamiento de primera elección para la prevención primaria y secundaria de las fracturas por fragilidad<sup>4-6</sup>. Y su eficacia y su seguridad han sido demostradas durante largo tiempo<sup>7,8</sup>.

Sin embargo, la eficacia de estos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis ha sido demostrada en los estudios pivotaes asociados a tratamiento con calcio y vitamina D administrado a los grupos control e intervención<sup>9-14</sup>.

Las pruebas acumuladas son consistentes: la vitamina D es fundamental en el tratamiento de la osteoporosis, ya que optimiza la absorción de calcio<sup>15</sup>, mejora la fuerza y la resistencia muscular y reduce el riesgo de caídas<sup>16</sup>.

La vitamina D también optimiza la eficacia de los bisfosfonatos, pues aumenta la densidad mineral ósea tanto en pacientes que toman etidronato<sup>17</sup> como en los que toman alendronato<sup>18,19</sup>. La adecuación de los niveles séricos de vitamina D<sub>3</sub> es crítica para conseguir una mejor respuesta terapéutica<sup>20</sup>. Además, la vitamina D mejora la respuesta a bisfosfonatos tanto en pacientes no respondedores<sup>21</sup> como en cumplidores y no cumplidores<sup>22</sup>.

El aspecto del cumplimiento es crítico en todas las enfermedades crónicas<sup>23</sup>, también en osteoporosis, para evitar las fracturas, que es el objetivo irrenunciable y común que une a pacientes y médicos con la administración y la industria farmacéutica.

Por distintas razones, el tratamiento con calcio y vitamina D, pese a toda la evidencia que apoya su empleo, es el elemento de peor cumplimiento en el esquema terapéutico de la osteoporosis<sup>24</sup>.

De hecho, existen varios trabajos que confirman los niveles inadecuados de vitamina D en pacientes en tratamiento para la osteoporosis en Estados Unidos<sup>25</sup>, Europa e incluso en la soleada España<sup>26,27</sup>.

Por tanto, todas las estrategias destinadas tanto a mejorar el aporte de vitamina D como la ingesta de calcio en nuestros pacientes deben ser bienvenidas; una de ellas es la asociación de alendronato 70 mg con 2.800 UI de vitamina D<sub>3</sub><sup>28-30</sup>. Sobre ese particular, el autor expresa sus dudas razonables sobre la equivalencia de las 2.800 UI en la nueva preparación con las dosis diarias de 400 UI y que, además, podría no haberse evaluado la equivalencia entre ambas posologías.

El colecalciferol una vez administrado pasa al hígado, donde, por acción de la 25 hidroxilasa (CYP27A1), se forma 25 hidroxivitamina D (25OHD), la cual por su elevada concentración y larga vida media se emplea en clínica para determinar el estatus corporal de vitamina D<sup>31</sup>; puede administrarse la vitamina D a dosis elevadas en intervalos prolongados<sup>32</sup>, ya que la biodisponibilidad tanto del alendronato como de la vitamina D es semejante y adecuada cuando se administran juntos o por separado ambos preparados<sup>28-30</sup>.

Por tanto, la asociación de alendronato 70 mg con 2.800 UI de vitamina D<sub>3</sub> supone la seguridad de que pacientes con osteoporosis, a los cuales se les prescribe alendronato para su tratamiento, asociado a calcio y vitamina D, en caso de que abandonen este último (lo cual no es infrecuente)<sup>24</sup>, obtengan 2.800 UI semanales de vitamina D<sub>3</sub> en su tratamiento.

Esta certeza de administración de vitamina D<sub>3</sub> constituye una importante aportación para corregir la insuficiencia de la vitamina D, que debería ser un objetivo prioritario e irrenunciable de los sistemas públicos de salud, ya que además de ser fundamental para la salud ósea, la vitamina D tiene un efecto beneficioso para la salud del organismo en su totalidad<sup>31,33</sup>.

De hecho, un reciente metaanálisis realizado sobre 18 ensayos clínicos aleatorizados en los que se utilizó vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis describe una disminución del 7% en la mortalidad de cualquier causa o del 8% para estudios en los que la intervención era al menos de 3 años<sup>34</sup>.

Sin embargo, toda la evidencia acumulada nos indica la necesidad de optimizar los niveles séricos de vitamina D, lo que significa una concentración sérica de 25OHD nunca menor de 20 ng/ml y preferentemente superior a 30 ng/ml<sup>31,33</sup>, lo cual probablemente se conseguiría más fácilmente asociando al alendronato 5.600 UI en lugar de las 2.800 UI que se asocian en la actualidad.

Por tanto, sin entrar a valorar las presiones de la industria, ni de las administraciones sanitarias, y menos aún las causas que han motivado la puesta en el mercado de alendronato 70 mg asociado a 2.800 UI de vitamina D<sub>3</sub>, podemos estar seguros de que nos encontramos ante una respuesta imaginativa ante el problema del incumplimiento de la toma de vitamina D y la inadecuación de los niveles séricos existentes en pacientes en tratamiento de la osteoporosis.

Se trata, pues, de un avance terapéutico frente al complejo problema del cumplimiento terapéutico integral de la osteoporosis, y cuando lo prescribimos estamos actuando correctamente.

La adherencia al tratamiento podría mejorar con la motivación de

los pacientes, explicándoles su problema, y con la simplificación de los tratamientos<sup>35</sup>. Por ello, cualquier otro diseño que asegure a nuestros pacientes la optimización de los niveles séricos de vitamina D de manera sencilla en cualquier tratamiento con bisfosfonatos u otros fármacos osteoactivos será bienvenido por todos los profesionales que tratan a pacientes osteoporóticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Etxebarria Foronda I. Asociación de difosfonatos y vitamina D. ¿Avance terapéutico o argucia comercial? REEMO. 2008;17:84-5.
2. Angell M. La verdad acerca de la industria farmacéutica. Bogotá (Colombia): Editorial Norma; 2006.
3. Henry J Kaiser Family Foundation. Prescription Drug Trends. 2001. Disponible en: <http://www.kff.org/rxdrugs/3112-index.cfm> (última consulta el 16 de junio de 2008).
4. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al (Comité de Redacción, en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM para la elaboración de las Guías). Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp. 2008; 208 Extr 1:1-24.
5. Sosa Henríquez M, editor. Protocolos de osteoporosis. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) Madrid: Scientific Communication Management; 2004.
6. Kanis JA, Torgerson D, Cooper C. Comparison of the European and USA practice guidelines for osteoporosis. Trends Endocrinol Metab. 2000;11:28-32.
7. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004;350:1189-99.
8. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2004;75:462-8.
9. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet. 1996;348:1535-41.
10. 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.
11. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. 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.
12. 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.
13. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. J Bone Miner Res. 2005;20:1315-22.
14. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007;356:1809-22.
15. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr. 2003;22:142-6.
16. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA. 2004;291:1999-2006.
17. Koster JC, Hackeng WH, Mulder H. Diminished effect of etidronate in vitamin D deficient osteopenic postmenopausal women. Eur J Clin Pharmacol. 1996;51:145-7.
18. Ishijima M, Yamanaka M, Sakamoto Y, Kitahara K, Enomoto F, Sawa M, et al. Vitamin D insufficiency impairs the effect of alendronate for the treatment of osteoporosis postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2005;20 Suppl 1: S296.
19. Suzuki A, Nishiwaki-Yasuda K, Sekiguchi S, Inagaki K, Umetani K, Asano S, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D concentration may influence the efficacy of alendronate in Japanese postmenopausal women. Bone. 2007;40 Suppl 2:S208.
20. Deane A, Constancio L, Fogelman I, Hampson G. The impact of vitamin D status on changes in bone mineral density during treatment with bisphosphonates and after discontinuation following long-term use in postmenopausal osteoporosis. BMC Musculoskelet Disord. 2007;8:3.
21. Heckman GA, Papaioannou A, Seibaldt RJ, Ioannidis G, Petrie A, Goldsmith C, et al. Effect of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. BMC Musculoskelet Disord. 2002;3:6.
22. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R, et al; ICARO Study Group. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. J Bone Miner Res. 2006;21:1565-70.
23. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353:487-97.
24. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al; Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. Osteoporos Int. 2006;17:914-21.
25. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:3215-24.
26. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. J Intern Med. 2006;260:245-54.
27. Quesada Gomez JM, Mata Granados JM, Delgadillo J, Ramírez R. Low calcium intake and insufficient serum vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain. J Bone Miner Metab. 2007;22:S309.
28. Anónimo. Fosamax plus. Prescribing information. 2005. Disponible en: [www.fosamax.com/alendronate\\_sodium/fosamax/hp/fosamax\\_plus\\_d](http://www.fosamax.com/alendronate_sodium/fosamax/hp/fosamax_plus_d) [última consulta el día 16 de junio de 2008].
29. Reynolds NA, Curran MP. Alendronate/colecalciferol. Treat Endocrinol. 2005;4:371-7.
30. Recker R, Lips P, Felsenberg D, Lippuner K, Benhamou L, Hawkins F, et al. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial. Curr Med Res Opin. 2006;22:1745-55.
31. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;19:357:266-81.
32. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr. 2006;84:18-28.
33. Autier Ph, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2007;167:1730-7.
34. Seeman E, Compston J, Adachi J, Brandi ML, Cooper C, Dawson-Hughes B, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. Osteoporos Int. 2007;18:711-9.
35. Quesada Gómez JM, García Criado EI, Cuenca-Acevedo R. Condicionantes de la efectividad de un tratamiento farmacológico en la osteoporosis. Adherencia y cumplimiento. SEMERGEN. 2007;33:478-84.

J.M. QUESADA GÓMEZ

Unidad de Metabolismo Mineral.

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.