

## SOBRE INFARTOS, RIESGOS Y FRACTURAS: LO ABSOLUTO Y LO RELATIVO EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Permítame el lector que, a fin de ganar cierta perspectiva con la distancia, abandonemos el ámbito de los temas habituales de esta revista y nos traslademos por unos momentos al campo de las enfermedades cardiovasculares. Le invitaría entonces a considerar los resultados de los estudios resumidos en la tabla 1 y a escribir en los puntos suspensivos que siguen cuál de los dos fármacos mencionados en la tabla le parece más eficaz. Respuesta: ...

Existe evidencia experimental de que cuando los médicos nos planteamos una cuestión de este tipo tendemos a preferir la opción del fármaco A<sup>1</sup>, aunque en realidad los resultados son idénticos con el fármaco A y el B (de hecho, ambos enunciados reflejan el efecto observado en un estudio de tratamiento de varones hipercolesterolémicos con pravastatina<sup>2</sup>). Ello tiene que ver con las diferentes formas de expresar los riesgos en los ensayos clínicos, algo bien conocido en el ámbito epidemiológico, pero a veces no suficientemente considerado por los clínicos.

Según se indica en el enunciado B de la tabla 1, el riesgo en el grupo placebo («riesgo absoluto», RA) era de 7,9 eventos adversos por cada 100 pacientes ó 7,9%, mientras que el RA en los tratados con el hipolipidemiante era 5,5 eventos por cada 100 pacientes ó 5,5%. A partir de ahí, el efecto del fármaco se puede expresar de varias maneras. Primero, como la «reducción absoluta de riesgo» (RAR), que no es sino la diferencia de ambos riesgos: 2,4% (7,9 menos 5,5). Es decir, por cada 100 pacientes tratados se evitan 2,4 muertes o infartos no fatales. Alternativamente, podríamos expresarlo como el «riesgo relativo» (RR), que es el cociente entre los riesgos absolutos de ambos grupos. En este caso el RR sería 0,69 (5,5 entre 7,9) o, en porcentaje, 69%. O sea, el riesgo en los tratados sería alrededor de dos tercios del riesgo observado en el grupo control. Aún podemos expresar los resultados de una tercera manera, como la «reducción relativa de riesgo» (RRR), que indica qué proporción del riesgo observado en el grupo control es evitada por el tratamiento. Se puede calcular como 100 menos el RR en porcentaje. Aquí sería del 31% (100 menos 69), que coincide con lo señalado en el enunciado A de la tabla 1. Es decir, con el tratamiento se consigue reducir el riesgo de sucesos adversos aproximadamente en un tercio.

La consideración de estos aspectos es importante a la hora de estimar qué beneficio podemos esperar con nuestras intervenciones. Cuando se expresa como RR o como RRR, el efecto de los fármacos es a menudo similar en diferentes tipos de pacientes con una determinada enfermedad. Sin embargo, no ocurre lo mismo con la RAR, que depende del riesgo basal de los pacientes en ausencia de tratamiento. Cuanto mayor es el riesgo basal, mayor es la RAR, suponiendo que la RRR se mantenga constante.

Pero volvamos ahora al escenario de las enfermedades óseas que nos es propio. Supongamos que disponemos de un fármaco que reduce el riesgo de fractura en un 40% en comparación con el placebo (es decir, RR, 60%; RRR, 40%). Si aplicamos ese tratamiento a mujeres con un riesgo basal sin tratamiento (RA del 10%), esperaríamos disminuir éste hasta el 6%. La RAR sería del 4% (10 menos 6). Es decir, por cada 100 pacientes tratadas evitaríamos cuatro fracturas. Planteándolo a la inversa, si quisiéramos estimar cuántas pacientes deberíamos tratar para prevenir una fractura, bastaría simplemente con dividir 100 por la RAR. Estimaríamos así el «número de pacientes que es necesario tratar» (NNT) para prevenir un even-

to, que en este caso sería de 25 (100 entre 4). O sea, necesitaríamos tratar 25 pacientes para prevenir una fractura.

Si aplicáramos ese mismo fármaco con igual efectividad (igual RRR) a un grupo de pacientes con un riesgo de fractura sin tratamiento del 2%, esperaríamos reducir éste hasta el 1,2%. El RR seguiría siendo 60% y la RRR 40%. Sin embargo, en este caso la RAR sería de 0,8% y el NNT de 125 (100 entre 0,8); necesitaríamos tratar 125 pacientes para prevenir una fractura. Así pues, el NNT nos da idea de la eficiencia clínica del tratamiento. Nos ayuda a saber qué beneficio se espera obtener de los esfuerzos que ponen el médico, el paciente y el sistema sanitario en la prescripción y el seguimiento del tratamiento.

La aplicación de estos conceptos al campo del tratamiento de la osteoporosis requiere algunas matizaciones. En primer lugar, el tratamiento eficaz puede prevenir no sólo un tipo de fractura, sino varias, y hacerlo con diferente intensidad. En segundo lugar, es probable que los fármacos antirresortivos tengan un efecto residual, es decir, que mantengan cierto efecto antifracturario durante algún tiempo después de su suspensión. Ello supondría que el beneficio real sería algo mayor que el inicialmente estimado (NNT más bajos)<sup>3</sup>. A modo de ejemplo, en la tabla 2 hacemos una estimación del número de pacientes que sería necesario tratar durante tres años con diversos fármacos para prevenir una fractura vertebral o una de cadera, de acuerdo a la eficacia obtenida en estudios recientes (sin considerar el posible efecto beneficioso residual) y al riesgo basal de los pacientes. En relación con los datos de la tabla, señalemos que cuando el fármaco no tiene un efecto significativo sobre el riesgo de fractura, es cuestionable la estimación del NNT. Existen ensayos clínicos que demuestran el efecto protector del tratamiento hormonal sustitutivo y de la calcitonina sobre las fracturas vertebrales<sup>4,5</sup>. Algunos trabajos sugieren que la calcitonina puede disminuir también la incidencia de fracturas periféricas<sup>6</sup> y varios estudios observacionales señalan que el tratamiento estrogénico reduce las fracturas de cadera<sup>7</sup>. Sin embargo, el efecto de estos fármacos sobre las fracturas periféricas no ha sido comprobado en ensayos clínicos controlados. En cualquier caso, los números de la tabla 2 remarcan el hecho de que son precisamente los pacientes con mayor riesgo basal los que más se benefician del tratamiento. Es en ellos en los que se consigue una mayor RAR y consecuentemente el NNT es menor. Además, algunos estudios recientes apuntan que no sólo la RAR, sino también

**Tabla 1**  
*Resultados del tratamiento*

- |  |
|--|
| <b>A.</b> En un estudio aleatorizado y controlado con placebo que incluyó más de 6.000 pacientes, la administración de un nuevo fármaco hipolipidemiante A, consiguió disminuir la frecuencia de infarto de miocardio no fatal o muerte por cardiopatía isquémica en un 31% (intervalo de confianza 17-43, $p < 0,001$ )   |
| <b>B.</b> En otro estudio, de diseño y calidad metodológica similares, la administración del hipolipidemiante B durante cinco años redujo también significativamente el riesgo de infarto de miocardio no fatal o muerte por cardiopatía isquémica. El riesgo acumulado al cabo de cinco años era del 7,9% en el grupo que recibió placebo y del 5,5% en el grupo tratado con el fármaco B ( $p < 0,001$ ) |

**Tabla 2**  
*Número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para la prevención de una fractura vertebral y de cadera*

Tratamiento	Fractura vertebral			Fractura de cadera		
	Reducción relativa de riesgo	NNT		Reducción relativa de riesgo	NNT	
		Paciente alto riesgo	Paciente bajo riesgo		Paciente alto riesgo	Paciente bajo riesgo
THS <sup>4,7</sup>	60%	17	143	30%	69	555
Raloxifeno <sup>9</sup>	40%	25	200	–	–	–
Alendronato <sup>10,11</sup>	50%	20	160	50%	42	333
Calcitonina <sup>5</sup>	40%	25	200	–	–	–

Ejemplo de paciente de alto riesgo es una mujer de 65 años con una densidad mineral ósea inferior a -2 Z y al menos una fractura vertebral previa, que tendría en los tres años siguientes un riesgo del 10% de sufrir nuevas fracturas vertebrales y del 4,8% de sufrir una fractura de cadera. Como riesgo bajo se considera una mujer promedio de 65 años (riesgo de fractura vertebral 1,2%; fractura de cadera 0,6%)<sup>4</sup>. THS: tratamiento hormonal sustitutivo.

la RRR puede ser mayor en los pacientes con densidad mineral ósea más baja y por tanto mayor riesgo basal de fractura<sup>8</sup>.

La exactitud de esta clase de cálculos está limitada por lo incompleto de nuestra capacidad para predecir el riesgo basal de fractura de los pacientes. De ahí que estas estimaciones deban considerarse provisionales y sujetas a revisión según avancen nuestros conocimientos sobre la epidemiología de la osteoporosis y se disponga de datos más precisos acerca de la efectividad de los diversos fármacos. No obstante, la consideración de la reducción absoluta de riesgo y del parámetro de ella derivado, el NNT, nos da ya una idea del beneficio esperado al tratar diferentes grupos de pacientes, algo que no es posible si se considera únicamente la RRR.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Forrow L, Taylor WC, Arnold RM. Absolutely relative: how research results are summarized can affect treatment decisions. *Am J Med* 1992; 92: 121-124.
2. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1.301-1.307.
3. Riancho JA. Número de pacientes que es necesario tratar y número de fracturas prevenidas: eficiencia clínica del tratamiento de la osteoporosis con el difosfonato alendronato. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 349-355.
4. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int* 1998; 8 (Supl 4): S1-S88.

5. Silverman SL, Chesnut C, Andriano K, Genant H, Gimona A, Maricic M, et al. Salmon calcitonin nasal spray (NS-CT) reduces risk of vertebral fracture(s) (VF) in established osteoporosis and has continuous efficacy with prolonged treatment: accrued 5 year worldwide data of the PROOF study. *Bone* 1998; 23: S174 (abstract).
6. Kanis JA, McCloskey EV. Effect of calcitonin on vertebral and other fractures. *Q J Med* 1999; 92: 143-149.
7. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Johnell O, Magnusson C, Persson PG, et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. *Br Med J* 1998; 316: 1.858-1.863.
8. 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: 2.077-2.082.
9. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
10. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC, Adami S, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 1.159-1.164.
11. 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. *Lancet* 1996; 348: 1.535-1.541.

J.A. RIANCHO  
*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario  
 Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.*