No se encuentra clara diferencia en el riesgo de fractura para varios bisfosfonatos

Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fracture. Ann Intern Med 2008; 148: 637-646.

CADARETTE SM, KATZ JN, BROOKHART MA, STURMER T, STEDMAN MR, SOLOMON DH.

Nivel de Evidencia: II-3

Un estudio observacional grande de la efectividad relativa de los tratamientos de osteoporosis para reducir el riesgo de fractura no vertebral encontró poca diferencia entre risedronato, raloxifeno y alendronato. Los recipientes de calcitonina pueden, sin embargo, tener un riesgo mayor que los de alendronato.

El estudio comparó las fracturas no vertebrales que ocurrieron dentro de un año del inicio de la terapia de osteoporosis entre las reclutadas: dos programas grandes de beneficios farmacéuticas estatales (New Jersey y Pennsylvania) para personas de 65 años o más. La cohorte incluyó 34.135 pacientes quienes recibieron bisfosfonatos orales, calcitonina nasal, o raloxifeno entre el 2000 y el 2005. De estas, 96% eran mujeres; la edad promedio fue de 79 años (± 6.9 años). El objetivo primario medido fueron las fracturas no vertebrales de cadera, húmero y radio o una dentro de los doce meses de iniciado el tratamiento. Los objetivos secundarios incluyeron fracturas no vertebrales dentro de los 6 a 24 meses de iniciado el tratamiento y fracturas de cadera dentro de los 6, 12 y 24 meses de haber iniciado el tratamiento.

Hubo 1.051 fracturas no vertebrales dentro de los doce meses del inicio del tratamiento. No hubo diferencias mayores en el riesgo de fracturas no vertebrales entre las usuarias de risedronato (RR, 1.01; IC 95%, 0.85-1.21) o raloxifeno (RR, 1.18; IC 95%, 0.96-1.46) y alendronato (RR, 1.40: IC 95%, 1.20-1.63).

Quienes recibieron calcitonina tenían más fracturas no vertebrales que las de alendronato. Los resultados fueron consistentes cuando las tasas de fracturas no vertebrales a 6 y 24 meses se compararon con las tasas de fractura de cadera a 6, 12, 24. Los autores advierten que el ajuste de confusión se limitó a la utilización de datos de cuidado en salud, y las uniones de confidencia de algunas comparaciones fueron muy amplias para descartar diferencias clínicas potenciales importantes entre las drogas estudiadas.

Comentario. Hemos sido afortunados recientemente por ser testigos de la emergencia de nuevas opciones terapéuticas para reducir las fracturas osteoporóticas dentro de la población que envejece. Con el aumento de los costos de los medicamentos, los intentos por encontrar las mejores opciones de esos tratamientos son bienvenidos. Cadarete y col. tratan de llenar este vacío de evidencia con el intento de la comparación de terapias de osteoporosis. Este estudio también pensó medir lo que nosotros más cuidamos –fracturas– en lugar de marcadores subrogados de densidad mineral ósea y las limitaciones resultantes de estos. El tamaño y costo de un estudio randomizado controlado (RCT) para medir fracturas como objetivo primario es usualmente prohibitivo.

Varios factores potenciales de confusión en este estudio deben subrayarse debido a una revisión exigida de datos que no fueron verificados.

Tal vez uno de los factores más importantes que afectan la efectividad de los medicamentos y los resultados es la persistencia de los pacientes para tomárselos, un concepto aparentemente simple que es difícil de medir en estudios observacionales de cohorte.

Numerosos estudios hasta ahora han resaltado la importancia particular de este factor en el manejo de la osteoporosis. Este estudio reconoce que la adherencia y la persistencia no fueron medidas. También, muchos estudios previos han revelado diferencias en los resultados cuando estos medicamentos son usados en el caso de deficiencia de vitamina D y calcio, pero este estudio no toma en cuenta tales potenciales diferencias[1].

En contraste con los resultados del estudio, estudios individuales con raloxifeno, ibandronato y calcitonina no mostraron reducción en las fracturas de cadera. Otro estudio similar, el estudio de cohorte real, encontró pocas fracturas de cadera y no vertebrales en el año siguiente al inicio, entre los usuarios de risedronato y aquellos que tomaron alendronato[2]. También, sorprendentemente, el raloxifeno realizó algo equivalente a los bisfosfonatos en la prevención de fracturas no vertebrales, lo cual no había sido visto en estudios previos. Los autores no solamente fueron participantes más jóvenes y saludables, sino que también más del doble estaban recientemente en concomitancia, lo cual claramente tuerce los resultados de ser atribuibles a un agente por sí mismo. Los autores reconocen las muchas limitaciones de sus conclusiones y la presencia de múltiples, muy fuertes y no reconocidos factores de confusión que podrían influir en estos hallazgos conflictivos.

Adicionalmente, varias opciones terapéuticas importantes no fueron incluidas: TH, ácido zoledrónico, ibandronato y teriparatida. Con los resultados del estudio Women's Health Initiative que mostraron reducción de fracturas, la TH no debe seguir siendo vista como medicación solamente preventiva para osteoporosis. Los beneficios adicionales de TH para un paciente menopáusico sintomático y atrofia vaginal apuntan a la necesidad de considerar al paciente como un todo y no dejar pasar la TH como una opción de tratamiento importante. Un estudio reciente del ácido zoledrónico anual EV nos muestra otro importante resultado a considerar cuando pensemos acerca de la prevención y tratamiento de osteoporosis: una reducción de mortalidad[3].

Con la formulación del alendronato genérico ahora disponible, la presión de las compañías de seguros para escoger este agente menos costoso puede sobrepasar cualquier deseo para el "mejor" agente. Esto aumenta aun más las preguntas acerca de verdaderas comparaciones, puesto que los genéricos pueden tener diferentes bioequivalencias, lo cual aun puede complicar más las cosas al final; estamos dejando de considerar la evidencia hasta hoy y retornando a una consideración individualizada para determinar el mejor régimen de tratamiento para cada paciente.

Referencias

1. Adami S, Isaia G, Luisetto G, et al, for the ICARO Study Group. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1565-1570.
2. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporosis Int* 2007; 18: 25-34.
3. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al, for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zolendronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799-1809.

Andrea L. Sikon, MD, FACP, CCD
Director of Primary Care Women's Health—Medicine Institute
Center for Specialized Women's Health
OB/GYN & Women's Health Institute
Cleveland Clinic
Cleveland, OH
Credentialed NAMS Menopause Practitioner
Member, NAMS Professional Education Committee