

PRESENTACIÓN

El abordaje terapéutico de la osteoporosis ejemplifica los tópicos y problemas de las intervenciones farmacológicas preventivas. Por un lado, es necesario tener en cuenta las diferencias existentes entre un tratamiento curativo o sintomático y un tratamiento preventivo. Éste último se realiza sobre personas sanas y por ello exige unos requerimientos de eficacia y de seguridad más rigurosos. Por otro, con demasiada frecuencia se confunde la eficacia en el tratamiento de un factor de riesgo con la eficacia sobre la morbimortalidad asociada a ese factor de riesgo. Los ensayos muestran repetidamente que no toda mejora de los factores riesgo y de sus parámetros bioquímicos asociados se traduce en eficacia clínica en términos de morbimortalidad. La sobreutilización de la THS y de la calcitonina como tratamientos preventivos de fracturas obedece a no haber valorado suficientemente ambas circunstancias. Es este contexto en el que debemos plantearnos la prevención de fracturas osteoporóticas.

SUMARIO

Diagnóstico - Medidas no farmacológicas - Calcio y Vitamina D - Bisfosfonatos - SERM - THS - Calcitonina - Coste Tratamiento - Conclusiones

PREVENCIÓN DE FRACTURAS Y OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA

Autores: Ana Ruiz Sampedro, M^a José Montero Alonso, Javier Cambra Mora, Mar Álvarez García, Félix Miguel García.

Para la prevención de fracturas dos medidas son básicas: conseguir un pico de masa ósea óptimo en la madurez mediante la ingesta adecuada de calcio y evitar caídas.

En la prevención de fractura de cadera, el ejercicio físico (caminar 4 horas a la semana) ha demostrado ser más eficaz que medidas farmacológicas.

El tratamiento farmacológico no ha demostrado eficacia, salvo con bisfosfonatos que son moderadamente eficaces en pacientes con fracturas previas.

La prevención de fracturas vertebrales utilizando fármacos es ineficiente.

Clinicamente, la osteoporosis (OP) no es una enfermedad, sino un factor de riesgo para la producción de las llamadas '*fracturas osteoporóticas*'. Por ello, un diagnóstico de OP no implica necesariamente tratamiento farmacológico, a semejanza de lo que ocurre, por ejemplo, con un diagnóstico de hipercolesterolemia. Los principales factores de riesgo¹ de fractura se exponen en la tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo de fractura

- Riesgo elevado de caídas, sobre todo en ancianos
- Edad muy avanzada
- Antecedentes personales de fractura previa por traumatismo leve
- Antecedentes familiares de OP y/o fractura postraumatismo leve.
- Densidad Mineral ósea de OP
- Institucionalización (encamamiento, no exposición solar, mala nutrición, patología subyacente grave).

En el caso de la OP existe controversia en cuestiones básicas, como son los criterios diagnósticos, los instrumentos de medida, o los objetivos de las intervenciones terapéuticas (medida de la eficacia). Y como ocurre en la mayoría de las intervenciones farmacológicas sobre factores de riesgo, también existe polémica^{2,3} en la interpretación y en la aplicación práctica de los resultados de los estudios disponibles.

Criterios diagnósticos

La OP se define histológicamente como un trastorno esquelético caracterizado por una alteración de la 'resistencia ósea' con el subsiguiente riesgo de fractura. La 'resistencia ósea' integra la densidad de la masa ósea (DMO) y la calidad de la microarquitectura del hueso. Como no se dispone de ninguna medida de la resistencia ósea, se utiliza la DMO como una aproximación⁴.

La OMS define operativamente la OP como una disminución de la DMO por debajo de 2.5 desviaciones estándar (DE) respecto a la densidad media de la población adulta joven del mismo sexo (puntuación T) y osteopenia si el valor se sitúa entre 1 y 2.5 DE. En pacientes ancianos puede ser más adecuada la utilización de la puntuación Z que ajusta, además del sexo, la edad^{5,6}.

Sin embargo, aunque la densitometría ósea proporciona una medida cuantitativa de la DMO, no existe actualmente evidencia científica que demuestre su utilidad para la predicción de fracturas en la población asintomática o sin elevado riesgo de fractura. Por tanto, los criterios densitométricos de la OMS sirven para clasificar pero no permiten determinar el riesgo individual de fractura⁵.

Instrumentos de medida

Entre los distintos sistemas de densitometría, se acepta, como sistema más fiable de medida de la densidad ósea, la técnica de absorcimétrica de doble energía (DEXA) en el fémur proximal.

Existen otros métodos, como los ultrasonidos en calcáneo, o la propia DEXA en huesos periféricos, que por su comodidad, podrían usarse para la realización de estudios epidemiológicos poblacionales. Pero actualmente no se consideran útiles para el diagnóstico de OP, ni para la toma de decisiones terapéuticas o para el seguimiento del tratamiento⁷.

Medida de la eficacia

La valoración de la eficacia de las intervenciones debe realizarse siempre que se pueda en términos de morbilidad, en este caso, **disminución de la incidencia de fracturas**. Dado que se dispone de este tipo de datos, carecen de interés para la toma de decisiones terapéuticas los datos de eficacia en términos de incremento de la DMO.

INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS PARA LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS

Prevención de caídas

La edad media de aparición de las fracturas de cadera son los 80 años, y en el 90% de los casos se producen como consecuencia de una caída. Por tanto, los consejos y las medidas que se tomen para evitarlas constituyen la primera línea en la prevención de fracturas, sobre todo en las personas de edad avanzada.

Tabla 2. Medidas para la prevención de caídas¹

- Realizar modificaciones ambientales: alfombras, escaleras, suelos deslizantes, poca luz.
- Calzado con suela firme, antideslizante, tacón bajo.
- Corrección de déficit visual y/o auditivo.
- Mejorar el equilibrio con entrenamiento de la marcha, apoyo con bastón, andadores.
- Controlar patologías que afecten el equilibrio y la deambulación (artrosis, vértigo, etc.)
- Evitar fármacos que disminuyan la capacidad de reacción y la agilidad (sedantes, hipotensores, relajantes musculares, antihistamínicos)
- Evitar la hipotensión postural (rehidratación, cambios de posición, comidas).

Medidas higiénico dietéticas

La mejor forma de conseguir un pico de masa ósea óptimo es mantener unos hábitos de vida saludables. Estos hábitos no deben recomendarse únicamente en personas con riesgo de padecer OP, sino en **población general**. Es **importante una ali-**

Es importante precisar el tipo de fractura que se pretende evitar (*outcome* de los ensayos clínicos), pues las repercusiones clínicas, sociales y económicas de las **fracturas de cadera** (mortalidad aguda del 6 al 8% y del 30% al año, etc) no tienen nada que ver con las de las fracturas vertebrales (asintomáticas en un 30%, dolor, pérdida de altura, cifosis).

mentación equilibrada, con suficiente contenido en calcio, preferentemente a través de productos lácteos*, sin exceso de proteínas y sal (Tabla 3). Además se debe asegurar una exposición solar suficiente (15 o 20 minutos al día) y evitar hábitos tóxicos, como el tabaco y el alcohol.

Tabla 3. Ingesta óptima diaria de calcio¹

GRUPO DE EDAD	DOSIS (mg/día)	
Lactantes	0 a 6 meses	400
	6 meses a 1 año	600
Niños	1 a 5 años	800
	6 a 10 años	800 - 1200
Jóvenes	11 a 24 años	1200 - 1500
Varones	25 a 65 años	1000
	Mayor de 65 años	1500
Mujeres	25 a 50 años	1000
	>50 años (posmenopausia)	
	Con estrógenos	1000
	Sin estrógenos	1500
	Mayor de 65 años	1500
Embarazo y Lactancia	1200 - 1500	

*125 mg calcio/100 ml leche; 400 mg calcio/50 mg queso curado

Ejercicio físico

El ejercicio físico en la juventud estimula la formación de hueso y en personas con OP reduce el riesgo de caídas y consecuentemente de fracturas⁵. Debe ser adaptado a la edad. Un estudio de **cohortes** realizado en **34.000 mujeres durante 10 años**, ha demostrado que **caminar durante 4 horas semanales disminuye el riesgo de fractura de cadera en un 41%⁸ (NNT=37)**. Debe evitarse en lo posible la inmovilización prolongada.

INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA PARA LA PREVENCIÓN de FRACTURAS

No existe ninguna evidencia que apoye la utilización de **tratamiento farmacológico en personas con OP densitométrica como único criterio**. Debe valorarse junto con otros factores de riesgo de fractura: bajo peso (<58 kg en mujeres), tabaco, antecedentes de fracturas en familiares de primer grado e historia personal de fractura⁴.

Para valorar la eficacia de los medicamentos los datos más adecuados son los procedentes de ensayos clínicos que utilizan como variable final la disminución de nuevas fracturas.

Entendemos como **prevención primaria** la intervención sobre personas que no han padecido ninguna fractura y tienen un elevado riesgo. **Prevención secundaria**, la realizada sobre las que ya han sufrido alguna fractura vertebral.

El tratamiento farmacológico incluye los siguientes fármacos: bisfosfonatos, moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM), terapia hormonal sustitutiva (THS), calcitonina, calcio y vitamina D.

Los ensayos disponibles se han realizado sólo en mujeres.

CALCIO Y VITAMINA D

Un aporte inadecuado de calcio y vitamina D contribuye a acelerar la pérdida ósea, sobre todo en personas mayores. Por otra parte en todos los ensayos clínicos, realizados para valorar la eficacia de los otros fármacos, los pacientes recibían de forma sistemática suplementos de calcio y vitamina D.

Eficacia

El papel de los suplementos de calcio es difícil de evaluar por la disparidad de los estudios realizados. **Los datos de ensayos clínicos son contradictorios**. Los resultados de seis estudios

observacionales valorados en un metaanálisis³⁶, demostraron una ligera disminución del riesgo de fractura de cadera. (Ver tabla 3).

La vitamina D es efectiva en aquellas personas con déficit conocido, pero la evidencia es insuficiente para recomendarla en aquellas que no presentan carencias. Dosis habitual 400-800 UI.

El suplemento de calcio y vitamina D se justificaría sobre todo en mujeres de más de 75 años institucionalizadas o recluidas en su domicilio.

La eficacia preventiva del calcio se apoya en su ingesta como nutriente en cantidades adecuadas durante toda la vida. Puede valorarse la administración de suplementos de Calcio y Vitamina D en circunstancias de hipoingesta.

BISFOSFONATOS

Acción farmacológica

Son compuestos sintéticos que inhiben la resorción ósea actuando fundamentalmente sobre los osteoclastos. Por su capacidad antirresortiva se utilizan en el tratamiento de enfermedades con alto remodelamiento óseo, tales como enfermedad de Paget, hipercalcemia del cáncer, enfermedad metastásica ósea y osteoporosis. Tienen aprobada la indicación en osteoporosis posmenopáusicas: etidronato, alendronato y risedronato

Eficacia⁹⁻²³ (ver hoja central resumen de los principales ensayos)

- Etidronato, alendronato y risedronato han demostrado aumentar la DMO.
- Los tres bisfosfonatos han mostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales en prevención primaria y secundaria.
- En mujeres posmenopáusicas con fractura vertebral previa alendronato y risedronato han mostrado un efecto modesto en la prevención de nuevas fracturas de cadera.
- En mujeres sin fractura previa ningún bisfosfonato ha demostrado su eficacia en prevención de fractura de cadera.
- En mujeres con osteopenia no hay evidencias de que ningún bisfosfonato reduzca el riesgo de fracturas.
- No se ha realizado ningún ensayo en el que se valore

la eficacia comparativa entre los distintos bisfosfonatos.

- Risedronato, por ser de reciente introducción, es el de menor experiencia clínica.

Efectos adversos y contraindicaciones

Los efectos adversos más frecuentes son los trastornos digestivos (diarrea, náuseas, vómitos dolor abdominal...)

Todos están contraindicados en insuficiencia renal grave. Etidronato y risedronato en pacientes con hipocalcemia y alendronato en pacientes con alteraciones esofágicas (estenosis, acalasia) o incapaces de permanecer erguidos.

Posología y modo de utilización

Etidronato: 400 mg/día durante 14 días (espaciar los ciclos de tratamiento 11 semanas). Alendronato: 10 mg/día ó 70 mg/semana. Risedronato: 5 mg/día.

Etidronato, a diferencia de alendronato y risedronato, inhibe la mineralización del hueso a la misma dosis que inhibe la resorción por lo que debe de pautarse de forma discontinua (alternándose con calcio y vitamina D) para evitar trastornos en la mineralización.

Debido a que la absorción oral de todos ellos es muy baja y disminuye con los alimentos, deben tomarse en ayunas con un vaso de agua y no se deben ingerir alimentos hasta por lo menos 30 minutos después. El paciente no debe tumbarse hasta transcurridos al menos 30 min de la toma para evitar la posible irritación esofágica.

Los bisfosfonatos, a pesar de aumentar la DMO, no previenen la aparición de fractura de cadera si no hay fractura previa. Hace falta tratar a 91 mujeres postmenopáusicas durante 5 años con antecedentes de fractura para prevenir una nueva fractura de cadera

MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES ESTROGÉNICOS (SERM)

En este grupo se incluyen dos fármacos, *tamoxifeno* y *raloxifeno*. De los dos sólo Raloxifeno se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres. Raloxifeno es un agonista estrogénico en hueso y metabolismo lipídico y se comporta como antagonista estrogénico sobre mama y útero^{5,24}. No es útil para el tratamiento de los síntomas de la menopausia¹.

En mujeres posmenopáusicas, raloxifeno aumenta la densidad mineral ósea y disminuye los marcadores del remodelado óseo a niveles premenopáusicos. Además disminuye el colesterol total y el LDL colesterol, sin estimular el endometrio.

Eficacia²⁴⁻³¹ (ver hoja central resumen de los principales ensayos)

- Etidronato, alendronato y risedronato han demostrado aumentar la DMO.
- No es eficaz en prevención de fracturas no vertebrales (incluyendo fracturas de cadera).
- Reduce el riesgo de fracturas vertebrales si existen fracturas previas (NNT 16). En prevención primaria es menos eficaz (NNT 46).
- No existen estudios comparativos con otras alternativas disponibles para el tratamiento de la osteoporosis.

- Aunque la evidencia disponible es limitada, parece disminuir el riesgo de cáncer de mama sin aumentar el riesgo de cáncer de endometrio.

- Queda por determinar si los cambios favorables sobre el perfil lipídico se traducen en efectos beneficiosos sobre la morbi-mortalidad cardiovascular.

Efectos Adversos y Precauciones

Raloxifeno aumenta el riesgo de tromboembolismo, al igual que los estrógenos. Sus efectos adversos más frecuentes son calambres en las piernas, sofocos y edema periférico^{5,1,30}.

La colestiramina puede reducir la absorción de raloxifeno en un 60% por lo que se recomienda separar su administración 2 horas. Raloxifeno disminuye el tiempo de protrombina de anticoagulantes orales precisándose ajuste de dosis^{1,31}.

No se recomienda su uso con estrógenos sistémicos dado que no se dispone de experiencia con la asociación.

Posología

La dosis para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, es de 60 mg/día con una dosis por vía oral (con o sin comidas).

Los SERM no han demostrado ser eficaces para prevenir fracturas de cadera

La utilización de bisfosfonatos, raloxifeno o calcitonina con el objetivo de prevenir fracturas vertebrales está sujeta a las reservas que todo tratamiento preventivo tiene: Los beneficios potenciales, en este caso tratar de evitar una patología con poca repercusión clínica, frente a los riesgos de una medicación crónica, sin estudios de seguridad a largo plazo; la escasa eficiencia y el coste oportunidad.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

Los estrógenos actúan a través de los receptores estrogénicos del hueso reduciendo la tasa de remodelación y la pérdida de masa ósea. Sus efectos sólo persisten mientras dura el tratamiento.

Eficacia³²⁻³⁴ (ver hoja central resumen de los principales ensayos)

- Los estudios disponibles, mayoritariamente no aleatorizados y observacionales, muestran un efecto preventivo de la THS en la pérdida de la masa ósea en la menopausia.
- Un metaanálisis ha demostrado cierta eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales en mujeres <60 años (RR=0.67; IC=0.46-0.98).

Efectos adversos y seguridad a largo plazo

La incidencia anual de cáncer de mama en las mujeres entre 50 y 70 años está alrededor de 45 por 10.000. En el caso de mujeres tratadas con THS a partir de los 50 años, se registraron 2 cánceres más por 1000 mujeres después de 5 años de utilización, (6 por 1000 mujeres después de 10 años y 12 tras 15 años). Alrededor de 5 años tras la retirada de la terapia hormonal, el exceso de riesgo resultaría nulo³².

Recientemente, la Agencia Española del Medicamento³⁵ ha revisado el ensayo clínico Iniciativa por la Salud de las Mujeres (Women Health Initiative -WHI-) y ha realizado varias consideraciones sobre la seguridad de la THS.

- Los datos del estudio WHI establecen que los riesgos de aparición, a corto plazo, de enfermedad coronaria y ACV con THS exceden a sus beneficios (promedio de seguimiento de 5 años y dos meses). De hecho, no debe recomendarse la THS como tratamiento preventivo de enfermedad cardiovascular.
- El tratamiento a corto plazo de síntomas climatéricos sí parece conllevar un beneficio probado para la mayoría de las mujeres.

Posología¹ y modo de uso

No está determinada la dosis más efectiva. En pacientes con útero se debe añadir siempre un gestágeno durante al menos 10 días en pauta cíclica o el equivalente en pauta continua para evitar el riesgo de cáncer de endometrio.

El estudio WHI ha establecido que los riesgos del THS a largo plazo son superiores a sus beneficios, por lo que hoy no puede justificarse su uso como tratamiento preventivo de fracturas

CALCITONINA

La calcitonina actúa produciendo una disminución de la resorción ósea, inhibiendo los receptores de los osteoclastos. Tiene propiedades analgésicas que la hacen eficaz en el dolor agudo, de la fractura vertebral y metastásis óseas.

Eficacia

En el estudio PROOF³⁷ la calcitonina no demostró ser eficaz en la prevención de fracturas de cadera (y no vertebrales). Sí disminuyó la aparición de fracturas vertebrales, sobre todo si había fractura vertebral previa.

Efectos adversos

Intranasal: rinitis. Parenteral: sofocos, reacción inflamatoria local. El uso continuado hace que aparezcan anticuerpos, aunque no parece disminuir su eficacia.

Posología

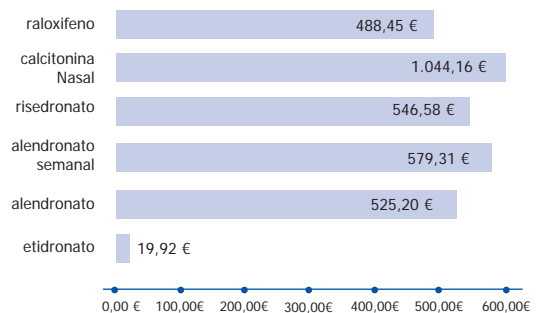
Las más utilizadas son la elcatonina y calcitonina de salmón. La dosis efectiva para reducción de fracturas vertebrales es de 200 UI/día inhalada nasal.

La dosis de elcatonina no está bien establecida (40-80 UI).

Las dosis analgésicas pueden ser inferiores.

La calcitonina no ha mostrado eficacia en la prevención de la fractura de cadera

COSTE TRATAMIENTO ANUAL



Fuente de datos Nomenclator Digitalis INGESA Sep. 2002

CONCLUSIONES

- Desde el punto de vista clínico, el interés de la OP radica en su asociación con una mayor incidencia de fracturas.
- Cualquier intervención debe ir encaminada a reducir el riesgo de fracturas, en especial la de cadera, ya que es la que más morbilidad lleva asociada.
- Una baja DMO no sirve como criterio único para la decisión terapéutica.
- El 90% de las fracturas osteoporóticas se producen a consecuencia de una caída. En la prevención de fracturas es por tanto fundamental la educación para la salud y las medidas dirigidas a evitar las caídas, fundamentalmente en ancianos.
- El ejercicio físico ha demostrado disminuir un 40% (NNT=36) el riesgo de fractura de cadera.
- El tratamiento farmacológico preventivo de las fracturas osteoporóticas de cadera sólo es eficaz en pacientes con fracturas vertebrales previas. Únicamente alendronato y en menor medida risedronato han mostrado una eficacia moderada (NNT=91).
- El tratamiento farmacológico preventivo de las fracturas osteoporóticas vertebrales no parece ser eficiente por la limitada repercusión clínica de estas fracturas y por el coste. En todo caso, la eficacia de los tratamientos de bisfosfonatos, raloxifeno o calcitonina es mayor en prevención secundaria.

Resumen de los Ensayos de la Eficacia

BISFOSFONATOS

Alendronato

- El estudio FIT^{9,10} realizado en 6459 mujeres posmenopáusicas de 54-81 años, con DMO < -1.6 DE comparó alendronato frente a placebo en prevención primaria (N=2027) y en prevención secundaria (N=4432). Los resultados fueron los siguientes:

Ensayo FIT	Incidencia fracturas		RAR	P	NNT
	Placebo	A			
Sin fractura vertebral previa - 4 años de seguimiento ¹² N=4432					
Fractura vertebral	3.8	2.1	1.7	0.002	59
Fractura no vertebral	13.3	11.8	1.5	0.13	-
Fractura de cadera	1.1	0.9	0.2	0.44	-
Con fractura vertebral previa - 3 años de seguimiento ¹³ N=2027					
Fractura vertebral	15	8	7	0.001	14
Fractura no vertebral	14.7	11.9	2.8	0.063	-
Fractura de cadera	2.2	1.1	1.1	0.047	91

A = alendronato; RAR = Reducción absoluta del riesgo; P>0,05 = resultados estadísticamente no significativos NNT = N° necesario a tratar para evitar una fractura.

En *prevención secundaria* alendronato demostró diferencias estadísticamente significativas en reducción de fractura vertebral y de cadera.

En *prevención primaria* sólo se encontraron diferencias frente a placebo en la reducción de fractura vertebral. Cuando se estratificó la muestra por DMO, alendronato mostró diferencias significativas frente a placebo en la reducción de fracturas vertebrales en mujeres con DMO < -2.5 (RAR=2.9%; NNT=34) pero no hubo diferencias en mujeres con DMO entre -1.6 y -2.5.

- El ensayo más largo, de 7 años de duración¹¹ únicamente valora incrementos de DMO (8.2% en columna lumbar), pero no la reducción de fracturas.
- En cuanto a prevención de osteoporosis (indicación no aceptada), se han encontrado incrementos de DMO a los 3 años del 1-4% en columna lumbar, fémur y trocánter¹².
- Alendronato semanal. No existe más que un ensayo clínico¹³ en el que se compare la administración de alendronato diaria (10 mg/día) con 35mg dos veces por semana y con 70mg/semana. En este estudio las diferencias no son estadísticamente significativas en los incrementos de DMO vertebral (diario=5.4%; bisemanal=5.2%; semanal=5.1%) ni en el aumento total corporal.

La incidencia de efectos adversos totales fue similar aunque con la administración diaria se produjeron 5 efectos adversos gastrointestinales superiores graves y ninguno con las pautas semanal y bisemanal.

Risedronato

- En el estudio VERT¹⁴ realizado en Norteamérica en 2458 mujeres y en la rama del mismo estudio realizado en Europa y Australia¹⁵ en 1226 mujeres (ambos en posmenopáusicas menores de 85 años con fracturas vertebrales previas), risedronato demostró reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales (ver tabla 3).

Ensayo VERT	Incidencia fracturas vertebrales (%) (con fractura vertebral previa)				
	Placebo	R	RAR	P	NNT
VERT USA ¹⁴	16.3	11.3	5	0.003	20
VERT Europa ¹⁵	29	18.1	10.9	<0.001	9
Ensayo	Incidencia fracturas no vertebrales (%) (con fractura vertebral previa)				
	Placebo	R	RAR	P	NNT
VERT USA ¹⁴	8.4	5.2	3.2	0.02	31
VERT Europa ¹⁵	16	10.9	5.1	0.063	-

R = risedronato; RAR = Reducción absoluta del riesgo; P>0,05 = resultados no significativos; NNT = N° necesario a tratar para evitar una fractura.

En otro ensayo¹⁶ en 9331 mujeres posmenopáusicas (con DMO < -4DE ó DMO < -3DE + factor de riesgo de fractura de cadera) se valora la reducción de incidencia de fractura de cadera con risedronato frente a placebo. Risedronato resultó algo más eficaz que placebo (RAR=1.1%; NNT=91). Cuando se estratificó la muestra sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en mujeres de 70-79 años con fractura previa, y no en las de la misma edad sin fracturas vertebrales previas ni en las de más de 80 años.

- Un reciente ensayo¹⁷ en 640 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis concluye que risedronato reduce el riesgo de la primera fractura vertebral en un 6.8% (2.6% vs 9.4%).

Etidronato

- En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, se valoró la eficacia del etidronato en pauta cíclica (con suplementos de calcio y en algunos vitamina D o fósforo) frente a placebo en 3 ensayos^{18,19,20} y un meta-análisis²¹. Etidronato demostró aumentar la DMO vertebral (4.06%), femoral (2.35%) y total (0.97%) y reducir el riesgo de fracturas vertebrales en torno a un 4% (NNT=25) en mujeres con DMO lumbar < 2 DE. En cuanto a fracturas no vertebrales, en el meta-análisis no se encontró reducción de riesgo.

- Un estudio observacional²² se observó una reducción del riesgo de 0.8% con mayor efecto en mujeres mayores de 76 años.

Otro ensayo²³ de cuatro años de duración realizado en 72 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, comparó el aumento de la DMO con THS, etidronato o la combinación de ambos. THS y etidronato demostraron aumentos similares en columna lumbar y mayores con THS en cadera. La combinación de ambos consiguió aumentos superiores a la monoterapia, tanto en columna lumbar como en cadera.

RALOXIFENO

- El estudio MORE²⁶ de 3 años de duración fue llevado a cabo en 7705 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, comparó raloxifeno frente a placebo.

Los resultados, indican que raloxifeno reduce el riesgo de fracturas vertebrales en prevención primaria (baja DMO y sin fracturas vertebrales previas) con una RAR=

2.2% y un NNT= 46 pacientes a tratar para evitar una fractura vertebral, y en prevención secundaria (por lo menos una fractura vertebral previa) con una RAR=6.5% y NNT=16.

Sin embargo no se observó reducción en la fractura de cadera ni en otras fracturas no vertebrales (incidencia 9.3% con raloxifeno vs 8.5% con placebo). En todas las pacientes se administraron suplementos de calcio y vitamina D.

En este estudio se observó además que raloxifeno reducía el riesgo de cáncer de mama (RR=0.24, NNT=126) sin aumentar el riesgo de cáncer de endometrio^{2,27}.

- Los resultados a los 4 años del estudio MORE²⁸ muestran mejorías en el perfil lipídico de los pacientes que tomaban Raloxifeno (disminución del LDL colesterol y fibrinógeno). Para determinar si estos cambios observados dan como resultado una reducción en los eventos coronarios se ha diseñado y está en marcha el estudio RUTH²⁹ que se lleva a cabo en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo cardiovascular.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

- Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no han encontrado efectos consistentemente significativos de la THS en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales³².
- Un meta-análisis³³ recientemente publicado, de más de 20 ensayos, ha mostrado una disminución del de fracturas no vertebrales con un efecto más marcado en la mujeres de menos de 60 años (RR=0.67; IC=0.46-0.98). En este meta-análisis se incluyeron estudios prospectivos, con una duración de un año o más frente a placebo, estudios sin doble ciego y estudios no publicados.
- En estudios observacionales se ha demostrado reducción del riesgo de fractura vertebral y de cadera.
- La THS, a las dosis habituales recomendadas aumenta la densidad ósea sobre la columna lumbar y sobre el cuello del fémur.

CALCITONINA

En el estudio PROOF³⁷ en 1255 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida con fractura vertebral previa a las que se asignó aleatoriamente calcitonina de salmón inhalada a diferentes dosis o placebo + calcio + vit D, fueron examinadas durante 5 años.

Se observó que la dosis de 200 UI/día por vía inhalada nasal redujo el riesgo de fracturas vertebrales a los 3 y 5 años. Hubo un elevado porcentaje de abandonos.

En fractura de cadera se demostró una tendencia a disminuir riesgo de fractura, pero el diseño del estudio no permitió demostrar una significación estadística.

PROOF	Incidencia fractura vertebral (%)			
	placebo	calcitonina 200 UI	RRA	NNT
En toda muestra				
1 Nueva fractura	26.0	18.0	8	12
Con 1-5 fracturas				
1 Nueva fractura	30.0	19.0	11.0	9
Fractura no vertebral			No Significativa	

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo osteoporosis de la semFYC. Osteoporosis. Guía de abordaje. Recomendaciones semFYC. Barcelona: EDIDE, 2000.
- Bailón Muñoz E., del Cura González I, Gutiérrez Teira B, Goñi Landa J, López García-Franco A, Blasco Lobo A. El consenso que no pudo ser (ed) Aten Primaria 2002; 30 869:341-42.
- Sackett DL. La soberbia de la medicina preventiva. CMAJ 2002;167(4):363-364.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. JAMA 2001;285:785-795.
- Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet 2002; 359:2018-26.
- Prevention des fractures de la femme agée [dossier]. La Revue Prescrire. 1998; 18 (183): 291-7.
- Orozco López P. Grupo Osteoporosis en Atención Primaria SEMFYC. Actualización en el abordaje y tratamiento de la osteoporosis 2001. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2001; 25 (5).
- Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and Leisure-Time Activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. JAMA 2002; 288:2300-2306.
- 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. JAMA 1998; 280: 2077-82.
- 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 existing vertebral fractures. Fracture intervention trial reseach group. Lancet 1996; 348: 1535-41.
- Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wanich RD et al. Skeletal benefits of alendronate: 7 year treatment of postmenopausal osteoporotic women. J Clinical Endocrinol Metab 2000; 85: 3109-3115.
- McClung M, Clemmensen B, Dailfortis 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.
- Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate once-weekly study group. Aging (Milano) 2000; 12: 1-12.
- 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. JAMA 1999; 282: 1344-52.
- Reginster J, Minne HV, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandt 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.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zoppel H, Bensen Wg, Roux C et al. 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.
- Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, Olszynski WP, Geusens P, Kasibhatla C et al. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. Osteoporos Int 2002; 13: 501-5.
- 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 Jul 12; 323 (2): 73-9.
- Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. Am J Med 1993 Dec; 95 (6): 557-67.
- Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis : efficacy and safety after seven years of treatment. Am J Med 1997; 103: 468-76.
- Cranney A, Guyatt G, Krollick N, Welch V, Griffith L, Adachi JD et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2001; 12 (2): 140-51.
- Van staa TP, Abenhaim L, Cooper C. Use of cyclical etidronate and prevention of non-vertebral fractures. Br J Rheumatol 1998; 37: 87-94.
- Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. Am J Med 1998; 104: 219-26.
- Khovidhunkit W, Shoback DM. Clinical effects of Raloxifene Hydrochloride in women. Ann Intern Med 1999; 130: 431-9.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med 1997; 337:1641-7.
- 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: 637-45.
- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. JAMA 1999; 281: 2189-97.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. JAMA 2002; 287: 847-57.
- Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK, Collins P, Grady D, Kornitzer M, et al. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. The American Journal of Cardiology 2001; 88: 392-5.
- Fármacos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2000; XXII (25):115-8.
- Raloxifene for postmenopausal osteoporosis. The Medical Letter 1998; 40 (1022): 29-30.
- Bruyere R, Reginster J. Prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas. En: Evidencia clínica. edición 1ª, 2002; p. 997-1001. BMJ Publishing Group, BMA Londres.
- Torgesson DJ, Bell-Syer S. Hormone replacement Therapy and Prevention of Nonvertebral Fractures. JAMA 2001;285:2891-2897.
- Lamy O, Krieg MA. Hormone replacement therapy and its derivatives in the prevention and treatment of osteoporosis. Rev Med Suisse Romande 2002 122(8): 377-81.
- http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/THS_profesionales.pdf
- Life style advice for fracture prevention DTB 2002; 40: 83-86.
- Chesnot III CH, 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: 267-276.