
Utilización de fármacos para la osteoporosis

Drugs prescription for osteoporosis

J. Erviti

RESUMEN

El objetivo de este estudio es analizar la evolución del uso global y relativo de fármacos indicados en la osteoporosis durante el periodo comprendido entre 1998 y 2002 en Navarra y su adecuación a las evidencias actuales, haciendo referencia a las diferencias del perfil de prescripción en atención primaria y especializada.

Para ello se explota la información de todas las recetas prescritas dentro del Sistema Nacional de Salud en las que se indica alguno de estos fármacos, dispensadas en oficinas de farmacia de Navarra y facturadas al Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O).

El perfil de utilización de fármacos en la osteoporosis difiere significativamente según el tipo de especialista que prescribe. Sería conveniente homogeneizar el abordaje de la prevención de fracturas óseas. En el periodo en estudio el uso de fármacos en Navarra aumentó en un 85,6% en número de dosis/1.000 habitantes/día. El uso relativo de terapia hormonal sustitutiva disminuye de forma constante, el empleo de calcitoninas es sostenido, experimentando un perfil cíclico con picos en invierno y valles en verano, mientras que los bifosfonatos y raloxifeno tienden al aumento de uso relativo. Sería deseable evaluar los resultados en salud de la utilización de estos fármacos en la práctica clínica dados los discretos resultados de eficacia que se obtienen en los ensayos clínicos. Se debería fomentar más el uso de calcio por su potencial en la prevención de fracturas de cadera frente al resto de alternativas farmacológicas. El uso relativo de raloxifeno y calcitoninas parece excesivo.

Palabras clave. Osteoporosis. Terapia hormonal sustitutiva. Bifosfonatos. Raloxifeno. Calcitonina.

ABSTRACT

The aim of this study is to analyse the evolution of the global and relative use of medicines recommended for osteoporosis during the period between 1998 and 2002 in Navarra, and their adaptation to present evidence, making reference to the differences in the prescription profile in primary and specialised care.

To this end, information is used from all the prescriptions made within the National Health System where one of these medicines is recommended, issued in pharmacies of Navarra, and billed to the Navarra Health Service-Osasunbidea.

The profile of the use of medicines in osteoporosis differs significantly depending on the type of specialist who prescribes them. It would be useful to homogenise the approach to the prevention of bone fractures. In the period under study the use of medicines in Navarra rose by some 85.6% in number of dose/1,000 inhabitants/day. The relative use of hormone replacement therapy fell constantly, the employment of calcitonins remained steady, undergoing a cyclical profile of peaks in winter and valleys in summer, while the relative use of biphosphonates and raloxifen tended to increase. There is a need to evaluate the results on health of the use of these medicines in clinical practice given the discreet efficacy results obtained in clinical trials. Use of calcium should be encouraged because of its potential in the prevention of hip fractures against the rest of the medicinal alternatives. The relative use of raloxifen and calcitonins seems excessive.

Key words. Osteoporosis. Hormone replacement therapy. Biphosphonates. Raloxifen. Calcitonin.

An. Sist. Sanit. Navar. 2003; 26 (Supl. 3): 107-121.

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Servicio Navarro de Salud Osasunbidea. Pamplona.

Correspondencia:

Juan Erviti López
Plaza de la Paz s/n - 4ª planta
31002 Pamplona
Tfno. 848 429054
Fax 848 429010
E-mail: jerviti@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis consiste en la disminución de la masa ósea junto con una alteración de la microarquitectura del hueso, lo que induce un aumento de la fragilidad y un mayor riesgo de fracturas¹. Se trata de un factor de riesgo que se incrementa con la edad, especialmente en mujeres postmenopáusicas en las que se observa una aceleración de la disminución de masa ósea. La osteoporosis y las caídas en los ancianos predisponen a la aparición de fracturas vertebrales, de antebrazo distal y de cadera.

Las fracturas de cadera son las que tienen una mayor trascendencia social, sanitaria y económica. Lógicamente, el envejecimiento de la población hace pensar que en el futuro la prevalencia de esta patología irá en aumento. En España, la incidencia en mujeres mayores de 50 años presenta cierta variabilidad entre distintas regiones, pero es sensiblemente inferior a la de otros lugares como los países nórdicos^{2,3}. Si se analizan las fracturas de cadera registradas en el SNS-O en el año 2002 según sexo y edad, se observa que la incidencia aumenta de forma importante a partir de los 70 años. En ese momento se

empieza a marcar una diferencia clara entre hombres y mujeres, siendo mayor la incidencia en mujeres. Esta desproporción entre sexos tiende a reducirse algo a partir de los 90 años (Fig. 1).

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis debe indicarse en aquellas personas que presenten otros factores de riesgo de fractura adicionales como son: edad >70-80 años, índice de masa corporal <19 kg/m², pérdida de peso >10%, inactividad física, uso de corticoides sistémicos, anticonvulsivantes, hiperparatiroidismo primario, diabetes mellitus tipo 1, anorexia nerviosa, gastrectomía, anemia perniciosa o fractura previa. Otros factores de menor importancia serían los siguientes: tabaco, sexo femenino, baja o nula exposición al sol, antecedentes familiares de fractura osteoporótica, menopausia precoz o iatrogénica, ingesta de calcio <500-850 g/día, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo 2 o artritis reumatoide.

Un tratamiento eficaz no sólo debe demostrar diferencias en el incremento de densidad de masa ósea, sino una reducción de fracturas, principalmente de cadera por su mayor morbimortalidad y trascendencia. Dentro de los fármacos utilizados en la osteoporosis podemos dis-

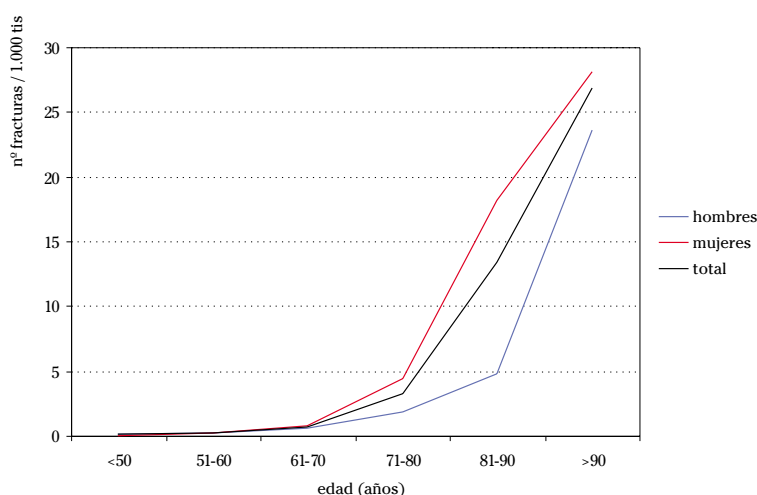


Figura 1. Incidencia de fracturas de cadera según sexo y edad. Año 2002 (Datos en nº de fracturas/1.000 T.I.S.*).

*T.I.S.: Tarjeta individual sanitaria.

tinguir 3 tipos: fármacos antirresortivos, osteoformadores y aquéllos que presentan ambas características. Los antirresortivos actúan sobre los osteoclastos inhibiendo o retrasando el proceso de resorción ósea por lo que estabilizan o incluso aumentan discretamente la masa ósea. Los principales son los estrógenos, bifosfonatos, calcio y calcitonina. Los osteoformadores actúan sobre los osteoblastos produciendo un aumento mayor y persistente de masa ósea, con independencia del remodelado óseo. Los más característicos son los fluoruros, paratohormona, factores de crecimiento y fosfatos. Por último, algunos fármacos como los anabolizantes, vitamina D o calcitriol y progestágenos presentan ambos mecanismos de acción.

En la práctica habitual, los fármacos que se emplean en el tratamiento de la osteoporosis son: la terapia hormonal sustitutiva (THS), raloxifeno, bifosfonatos (etidronato, alendronato y risedronato), calcitonina, calcio y vitamina D.

En este artículo vamos a analizar la evolución del uso global de estos fármacos durante el periodo comprendido entre 1998 y 2002. Además estudiaremos el uso relativo de los distintos grupos de fármacos respecto al total de medicamentos prescritos para la osteoporosis y su adecuación a las evidencias actuales, haciendo referencia a las diferencias del perfil de prescripción en atención primaria y especializada.

MATERIAL Y MÉTODOS

La información con la que se realiza este trabajo tiene su origen en el análisis de todas las recetas prescritas dentro del Sistema Nacional de Salud en las que se prescriben alguno de los fármacos indicados en la osteoporosis, dispensadas en oficinas de farmacia de Navarra y facturadas al Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O). El volumen de prescripción es muy alto, lo que hace que la información resultante sea altamente fiable. En 1998 se prescribieron desde la atención primaria 156.252 recetas con posible indicación en osteoporosis y anualmente ha ido aumentando la cifra hasta las 221.724 recetas en 2002.

La información disponible no considera la medicación dispensada a pacientes sin

derecho a prestación farmacéutica con cargo a la Seguridad Social (medicina privada, IMQ) ni en los casos en que la gestión se realiza a través de entidades como ISFAS, MUFACE, MUGEJU o el Seguro Especial del Gobierno de Navarra. Sin embargo, los datos obtenidos de la facturación al SNS-O se aproximan en gran medida a la población total. A fecha de enero de 2003, la población total de Navarra era de 574.933 habitantes, de los que el 91,55% disponían de tarjeta individual sanitaria (T.I.S.).

Por otro lado, el sistema de información no recoge, de momento, los diagnósticos asociados a cada prescripción. Esto quiere decir que consideramos el total de prescripciones de cada principio activo o grupo farmacológico, suponiendo que han sido prescritos para el tratamiento preventivo o curativo de la osteoporosis. Probablemente el grupo farmacológico en el que este sesgo tenga mayor importancia es la THS, ya que con cierta frecuencia será prescrita en otras indicaciones como el tratamiento de síntomas climatéricos, por ejemplo. Para minimizar este sesgo en el caso de los bifosfonatos, sólo hemos considerado las presentaciones de medicamentos con dosis adecuadas para el tratamiento de la osteoporosis, excluyendo las que sólo están indicadas en la enfermedad de Paget.

En el trabajo también se hace referencia a la prescripción de los médicos especialistas desde las consultas externas. En la mayoría de las ocasiones el especialista realizará la primera prescripción y será el médico de atención primaria quien continúe el tratamiento. La práctica de extender la receta por parte del especialista desde su consulta no siempre se realiza de forma sistemática y homogénea ya que, en ocasiones, el especialista opta por indicar el tratamiento en el informe de alta y es el médico de atención primaria quien genera la primera receta. En condiciones ideales, para analizar las prescripciones de los especialistas deberíamos acceder al tratamiento informático de los informes de alta que realizan, si bien esta posibilidad no es factible de momento. Debido a esta particularidad, no se analizará el uso global de fármacos en la osteoporosis por parte de los especialistas sino que valoraremos el uso relativo de los

distintos grupos de fármacos. También debemos considerar que el perfil del paciente atendido en los distintos servicios hospitalarios con riesgo de fractura o fractura ósea establecida puede ser diferente. Ello supone una limitación a la hora de realizar comparaciones en el uso de fármacos según especialidades médicas.

En cuanto a las unidades de medida, emplearemos la dosis diaria definida (DDD). Por tal se entiende la dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su indicación principal en adultos. Con más frecuencia nos referiremos al número de dosis/1.000 habitantes/día o DHD. Para que la información sea más precisa, no se considera la población global sino exclusivamente a los pacientes con derecho a prestación farmacéutica (nº T.I.S.). A la hora de comparar distintas Áreas de Salud, se considera la población como nº T.I.S. estandarizada por edad, de tal forma que las posibles diferencias en la pirámide poblacional entre las tres Áreas Sanitarias no supongan un sesgo en la interpretación de los datos.

En el caso de los especialistas, como veíamos antes, una proporción de prescripciones se pierden al ser indicadas en el informe de alta y no realizar la correspondiente receta. Por ello es imposible ofrecer datos en términos de DHD y se dará información sobre el uso relativo de medicamentos en envases. Los datos de coste económico se refieren en todo momento a "importe a PVP".

A la hora de considerar el total de fármacos en la osteoporosis incluiremos la THS, raloxifeno, bifosfonatos y calcitonina. Se excluyen del total el calcio (solo o asociado a vitamina D) y los progestágenos en monoterapia, ya que estos fármacos normalmente se emplean como coadyuvantes de otro fármaco. De esta forma, las cifras de DHD se aproximan mejor a la proporción de pacientes en tratamiento respecto a la población general (el nº DHD se asemejaría al ‰ de pacientes en tratamiento). No obstante, también se ofrece información sobre el uso de calcio en monoterapia y en asociación con vitamina D.

Por último, se solicitó información al Servicio de Análisis y Control Asistencial

del SNS-O sobre la incidencia de fracturas de cadera no traumáticas atendidas entre los años 1998 y 2002 según sexo y edad.

Para el análisis estadístico de los datos se emplea la prueba de χ^2 a la hora de interpretar las diferencias entre distintos especialistas, así como para comparar la utilización de medicamentos entre las áreas sanitarias de Navarra.

RESULTADOS

Prescripción desde consultas externas

En el año 2002 se registraron 15.698 prescripciones que tuvieron su origen en la atención especializada. Entre las distintas especialidades médicas, las que recetaron la mayor parte de los fármacos indicados en la osteoporosis fueron ginecología, traumatología, rehabilitación y reumatología, suponiendo el 76% del total de las recetas. Como ya se menciona en el apartado anterior, el análisis de la prescripción en términos absolutos carece de sentido y por ello únicamente procede la valoración del uso relativo de THS, raloxifeno, bifosfonatos y calcitoninas entre las distintas especialidades médicas.

El fármaco más prescrito entre los especialistas es la THS (54,3%), seguido de los bifosfonatos (21,9%), calcitoninas (13,2%) y raloxifeno (10,6%). Si se compara la prescripción de estos fármacos entre las especialidades médicas mencionadas y el total de especialistas se observa que los ginecólogos indican más THS (81,6%) y raloxifeno (13,8%), menos bifosfonatos (4,6%) y prácticamente no usan calcitoninas. La prescripción de los especialistas en rehabilitación se orienta más hacia las calcitoninas (62,5%) y bifosfonatos (26,8%) y, en menor medida, hacia la THS (5,9%) y raloxifeno (4,8%). Los reumatólogos tienden a utilizar bifosfonatos en una proporción muy claramente superior a la media (74,6%). Además, también pautan raloxifeno en proporción algo superior (16,3%). Sin embargo, la indicación de THS (0,4%) y calcitoninas (8,6%) es inferior a la media. Por último, los traumatólogos usan bifosfonatos (55,4%) y calcitoninas (39,2%) de forma muy superior a la media, mientras

que el uso relativo de THS (3,8%) y raloxifeno (1,6%) es claramente inferior. En todos los casos mencionados las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Fig. 2).

Prescripción en atención primaria. Evolución entre 1998-2002

Durante el año 1998 se experimentó un discreto incremento de la utilización de medicamentos para la osteoporosis. A partir de 1999 se produce una mayor tendencia al aumento, que se mantiene constante hasta el final del periodo en estudio. En

estos últimos 5 años el uso de estos fármacos se ha duplicado prácticamente (de 12 DHD a principios de 1998 a 21 DHD a finales de 2002). Esto significa que, aproximadamente, un 2% de la población general con derecho a prestación farmacéutica está en tratamiento farmacológico para la osteoporosis. Si se analiza la tendencia según las distintas áreas de salud de Navarra, no se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso global de estos medicamentos (Fig. 3).

Si analizamos el uso relativo en DDD de estos fármacos en el año 2002 se observa

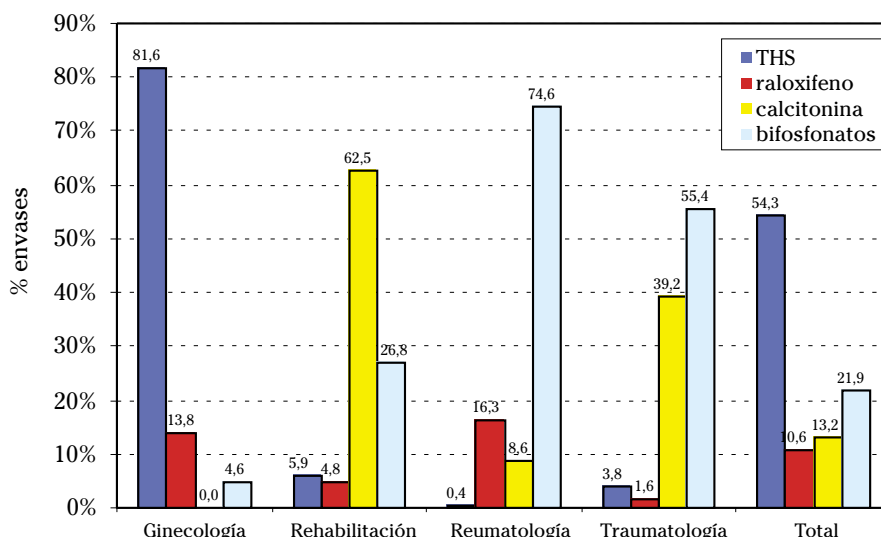


Figura 2. Prescripción en consultas externas. Año 2002 (n= 15.698).

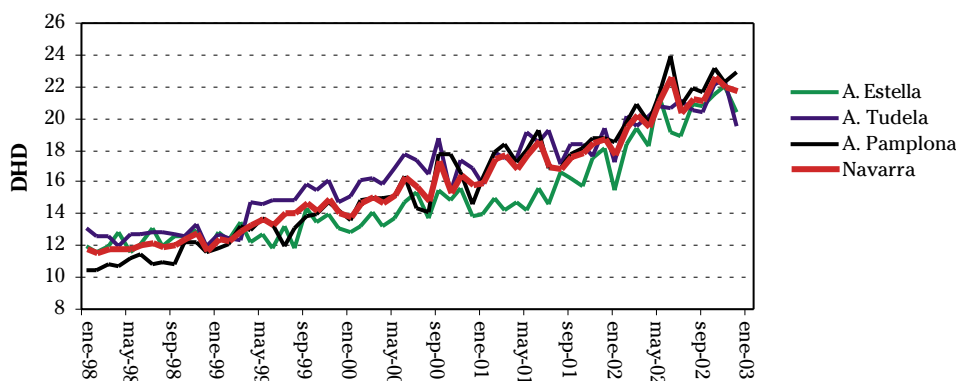


Figura 3. Evolución de la prescripción de fármacos en osteoporosis (1998-2002).

que la THS es el grupo más empleado (35%), seguido de bifosfonatos (28%), raloxifeno (13%) y calcitoninas (7%). Sin embargo, si consideramos el coste económico del uso de estos medicamentos el perfil cambia completamente. De un importe total algo superior a los 3,64 millones de euros, casi la mitad (47%) fue debido a los bifosfonatos. A continuación se encuentran las calcitoninas (25%), raloxifeno (19%) y, en último lugar, la THS (9%).

La evolución del uso relativo de los grupos de fármacos estudiados se expresa en la figura 4. Se observa una clara tendencia mantenida a la disminución del uso relativo de la THS. En enero de 1998 la THS suponía cerca del 64% y a finales de 2002 la proporción era en torno al 32%. La THS se utiliza preferentemente en forma de parches transdérmicos frente a la vía oral. En 2002, la vía transdérmica supuso el 87,7% en DDD respecto al total (oral+transdérmica).

Con los bifosfonatos y raloxifeno observamos el fenómeno inverso. El uso relativo de bifosfonatos fue aumentando moderadamente durante los 4 primeros años del estudio y de forma más acusada en el último año, pasando del 12 al 32% durante el periodo evaluado. Dentro de los bifosfonatos, el más utilizado en el año 2002 en DDD fue el alendronato (81,5%), seguido del risedronato (17,3%). El uso de etidronato fue poco importante (1,2%).

El raloxifeno irrumpió en el mercado en febrero de 1999. A partir de entonces ha tenido un crecimiento muy rápido, que se ha moderado algo en el último año y medio, de tal forma que ha llegado a alcanzar el 14% respecto al total.

Las calcitoninas mantienen una proporción de uso constante a lo largo del tiempo que oscila entre el 6-9%. Se observa que su utilización es cíclica, de tal manera que aumenta durante los meses de invierno y disminuye en verano (Fig. 5). La vía de administración preferente es la nasal. A lo largo del periodo en estudio ha ido aumentando la proporción de calcitonina nasal respecto al total. En 1998 la administración nasal suponía el 69,0% en DDD, cifra que ha ido aumentando progresivamente hasta el 97,1% en 2002, por lo que podemos decir que la utilización de calcitonina inyectable es residual en la actualidad.

El consumo de calcio ha experimentado un aumento constante durante los cinco años en estudio pasando de 5 a 9 DHD. Sin embargo, el uso de calcio en monoterapia ha sufrido un ligero descenso durante este tiempo. El incremento global referido anteriormente se produce a expensas de un importante aumento del uso de la asociación de calcio y vitamina D, ya que su utilización se multiplica por 5 considerando el inicio y el final del periodo referido (Fig. 6).

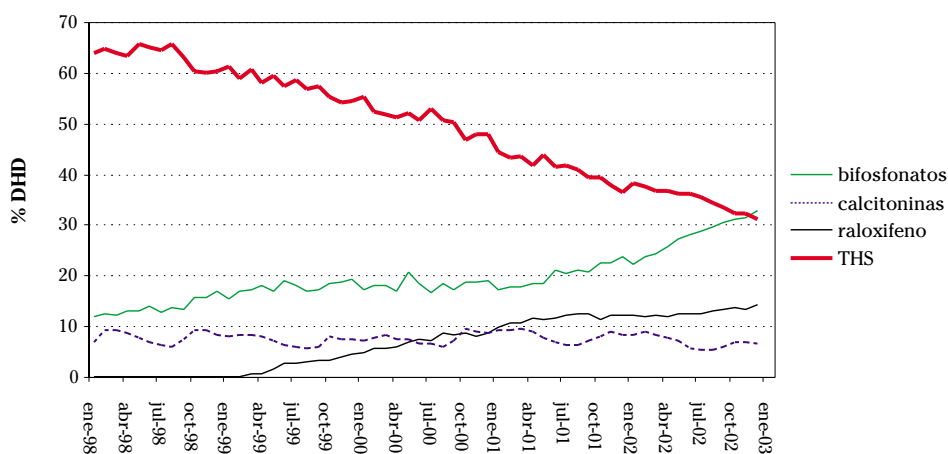


Figura 4. Evolución del uso relativo según grupos de fármacos (% en DDD).

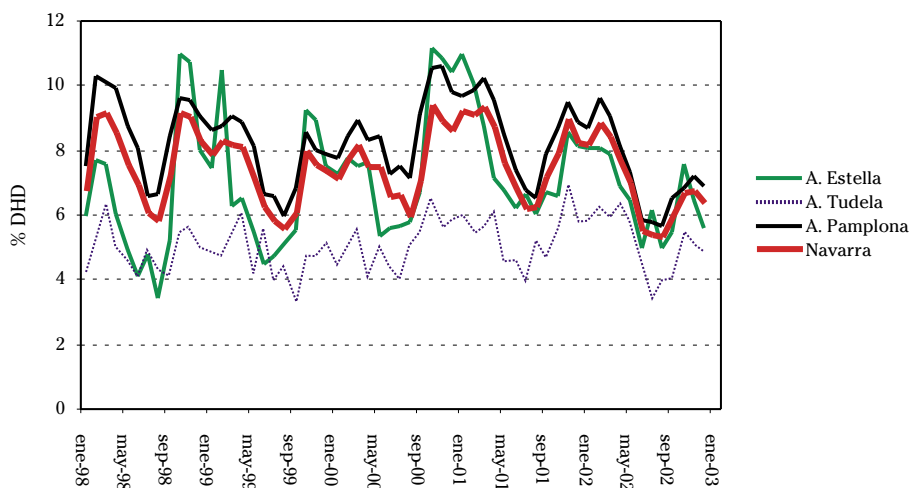


Figura 5. Uso relativo de calcitoninas según áreas de salud (datos en % DHD).

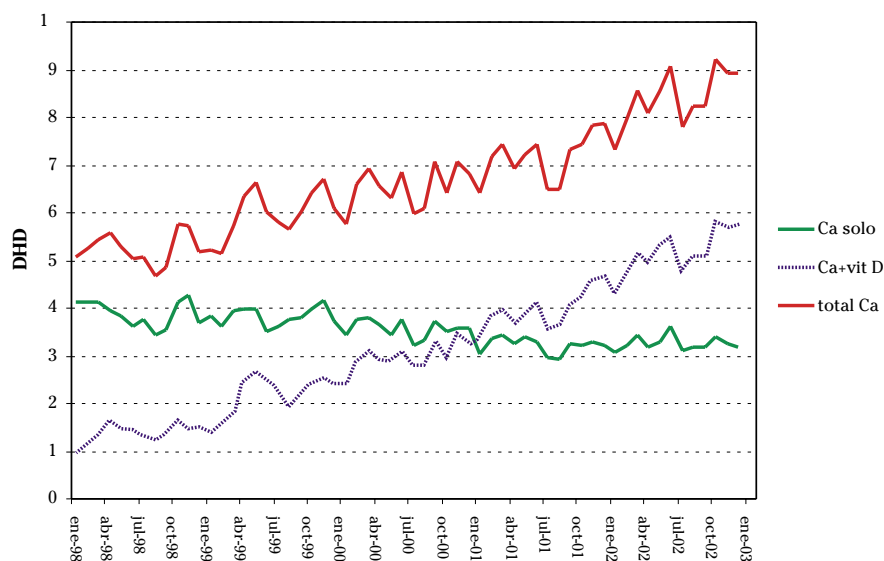


Figura 6. Uso de calcio solo o asociado a vitamina D.

El uso de estos medicamentos en el año 2002 según áreas de salud se expresa en la tabla 1. Se puede observar que existen algunas diferencias entre las áreas, de tal manera que en el área de Pamplona se constata una mayor utilización de raloxife-

no en DHD respecto al total de Navarra (6,85 vs 6,29, $p < 0,01$). El área de Tudela se caracteriza por un uso de THS muy superior a la media (8,99 vs 7,22, $p < 0,001$) y menor uso de raloxifeno (4,86 vs 6,29, $p < 0,001$) y de calcitoninas (1,03 vs 1,41,

Tabla 1. Utilización de fármacos en osteoporosis en DHD según áreas sanitarias. Año 2002.

	THS	Raloxifeno	Bifosfonatos	Calcitonina	Total
Área de Pamplona	6,97	6,85**	5,96	1,53	21,32
Área de Tudela	8,99***	4,86***	5,43	1,03**	20,31
Área de Estella	6,90	5,43**	6,00	1,27	19,61
Navarra	7,22	6,29	5,82	1,41	20,74

(* = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001)

p<0,01). En el área de Estella se observa que la utilización de raloxifeno es inferior a la media (5,43 vs 6,29, p<0,01).

DISCUSIÓN

La estrategia principal para reducir el riesgo de fractura ósea debe ser la prevención de la osteoporosis, para lo cual es fundamental el mantenimiento de unos hábitos higiénico-dietéticos adecuados, asegurando la ingestión apropiada de calcio de forma que el individuo alcance el máximo valor de pico de masa ósea.

En los últimos años se ha producido un aumento de la sensibilidad hacia el tratamiento de la osteoporosis, lo que se ha traducido en que el consumo de medicamentos para esta indicación se ha duplicado, prácticamente, en los cinco últimos años. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos en cuanto a la reducción de fracturas de cadera o vertebrales tras el uso de estos fármacos muestran una eficacia muy limitada en la mayoría de los casos. Más aún, sería conveniente hacer estudios de efectividad para evaluar cuál es la aportación real de estos fármacos en la práctica clínica habitual. Desde un punto de vista socio-sanitario, el principal problema asociado a la osteoporosis es el riesgo de fractura de cadera. Según los datos facilitados por el Servicio de Análisis y Control Asistencial del SNS-O, la incidencia de fracturas de cadera de origen patológico en personas mayores de 50 años registradas en los últimos 5 años se mantiene sin cambios significativos, pasando de 601 casos en 1998 a 608 en 2002. Sin embargo, durante este periodo hemos comentado que prácticamente se ha duplicado el consumo de fármacos para la osteoporosis. Con toda seguridad se trata de la variable relacionada con la aparición de fracturas que más ha cambiado en este tiempo. Evidentemente,

esta observación no nos puede llevar a ninguna conclusión sólida, pues se requiere un estudio correctamente diseñado para valorar la efectividad de estos fármacos, pero sería razonable formular la hipótesis de que su utilización no está produciendo ningún beneficio en la reducción de fracturas de cadera. En cuanto a la prevención de fracturas vertebrales parece que tienen, por lo general, mejores resultados.

La utilización de los distintos grupos de fármacos según especialistas muestra diferencias sustanciales. Los ginecólogos orientan la terapéutica casi exclusivamente al uso de THS. Aunque ya hemos señalado las limitaciones de la información disponible debido a que parte de la prescripción considerada se utilizará en el tratamiento sintomático de la menopausia, la elevada proporción de uso relativo de THS muestra que, con toda probabilidad, es la principal opción en el tratamiento de la osteoporosis. Los médicos de rehabilitación orientan su tratamiento hacia la prescripción de calcitonina y, en menor medida, de bifosfonatos. Los traumatólogos presentan el perfil contrario, es decir, tienden a utilizar bifosfonatos en mayor medida que calcitoninas. Los reumatólogos orientan la terapéutica claramente hacia el uso de bifosfonatos, mientras que la proporción de calcitoninas y raloxifeno empleada es relativamente pequeña. Todo ello nos indica que no existen criterios homogéneos en el abordaje del tratamiento de la osteoporosis y que, probablemente, según a qué especialista se le remita a un paciente, el tratamiento prescrito será diferente. Por ello, sería adecuado homogeneizar los criterios de actuación para la prevención de fracturas óseas.

En cuanto a la utilización de medicamentos en atención primaria, a continua-

ción iremos abordando las características de cada uno de los grupos farmacológicos.

Terapia hormonal sustitutiva (THS)

La THS es el tratamiento farmacológico que se utilizó en primer lugar con objeto de frenar la disminución de masa ósea. Hasta hace poco tiempo sólo disponíamos de estudios observacionales que confirmaban este hecho. En un metanálisis de 22 estudios se observó una reducción del riesgo de fracturas no vertebrales del 40% [RR=0,60 (0,40-0,91)], que llegaba a ser del 55% entre las mujeres menores de 60 años [RR=0,45 (0,26-0,79)]⁴. Además de este efecto beneficioso, se le atribuía una hipotética disminución del riesgo cardiovascular fundamentada en que el uso de la THS produce una modificación favorable del perfil lipídico⁵. Ello indujo una utilización amplia de esta terapia, si bien en España fue mucho más discreta que en otros países como EEUU, por ejemplo, donde el 40% de las mujeres postmenopáusicas recibían THS. Sin embargo, en 1998 se publicó el primer ensayo clínico en el que se valoraban los efectos cardiovasculares de la THS y no se observaron los supuestos efectos beneficiosos del tratamiento a los 4,5 años de seguimiento y, además, se produjo un aumento de trombosis venosas profundas y embolias pulmonares durante el primer año⁶. Con posterioridad se publicaron los resultados del ensayo tras un seguimiento medio de casi 7 años en el que se confirmaban los datos anteriores^{7,8}. Este estudio incluía mujeres con patología cardíaca establecida, por lo que cabía preguntarse sobre los efectos de la THS en mujeres sanas. En este sentido se publicó un ensayo clínico que incluyó a 16.608 mujeres sanas que fue suspendido anticipadamente tras 5,2 años de seguimiento al observarse un aumento del riesgo de cáncer de mama, enfermedad coronaria, ACV o embolias pulmonares por encima de los límites preestablecidos⁹. En este estudio se constató que la THS reduce el riesgo relativo de fracturas de cadera en un 34% [RR=0,66 (0,45-0,98)] y, de forma similar, las fracturas vertebrales [RR=0,66 (0,44-0,98)]. Para las fracturas de cadera se obtiene un NNT= 385 pacientes durante 5 años.

Por tanto, puede decirse que los ensayos clínicos confirman la eficacia de la THS en la reducción de fracturas de cadera. De los fármacos que se emplean en la práctica clínica en la osteoporosis probablemente la THS sea la opción más eficaz en esta indicación. Sin embargo, su uso se ve limitado por el aumento de riesgo de los episodios antes mencionados. También debe mencionarse que en los ensayos clínicos con THS el fármaco se administraba por vía oral. Parece que el uso transdérmico de la THS podría no inducir los efectos sobre el riesgo cardiovascular observados tras la administración oral, si bien este aspecto deberá ser confirmado con más estudios¹⁰. Sería muy interesante evaluar más en profundidad este hecho ya que en Navarra el 87,7% de la THS se utiliza por vía transdérmica.

No obstante, basándose en la evidencia disponible en la actualidad puede decirse que el lugar de la THS en la prevención de fracturas quedaría restringido a mujeres perimenopáusicas con síntomas vegetativos y riesgo de fractura ósea.

Desde 1998 el uso relativo de THS ha ido descendiendo como consecuencia, fundamentalmente, del aumento de la utilización de otras opciones farmacológicas. Tras las nuevas evidencias que apuntan a un uso limitado de la THS parece lógico que el uso relativo aún descienda algo más sobre la situación actual, a la espera de los resultados sobre la seguridad de la THS por vía transdérmica.

Raloxifeno

Se trata de un modulador de los receptores selectivos de estrógenos que actúa como agonista estrogénico en el hueso y antagonista en la mama y útero. En el único ensayo clínico disponible hasta el momento se distinguieron dos grupos en estudio. En uno de ellos se incluyeron mujeres postmenopáusicas con una DMO±2,5 DE. Estas mujeres fueron tratadas con 60 mg/día de raloxifeno y se observó una reducción de las fracturas vertebrales del 30% [RR=0,30 (0,5-0,8)] y NNT=29 pacientes durante 3 años. En el segundo grupo se incluyeron mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebra-

les previas con o sin DMO \pm 2,5 DE. En este caso las pacientes recibieron 120 mg/día de raloxifeno y la disminución del riesgo de fracturas vertebrales fue el 50% [RR=0,5 (0,4-0,7)] y NNT=22 pacientes durante 3 años. En ninguno de los dos grupos se observó reducción del riesgo de fracturas de cadera¹¹. Una de las ventajas de este fármaco es que parece no incrementar el riesgo de episodios cardiovasculares graves¹². Sin embargo, no es útil en el tratamiento de síntomas vegetativos asociados a la menopausia y el riesgo relativo de trombosis se triplica [RR=3,1 (1,5-6,2)]¹¹.

Desde la comercialización del raloxifeno su uso relativo ha ido creciendo de forma constante hasta alcanzar un 14% respecto al total en 2002. Su ausencia de eficacia en la prevención de fracturas de cadera y su limitado potencial de prevención de fracturas vertebrales hace que no pueda pensarse en este fármaco como una primera opción de tratamiento. Parece que en cuanto a la eficacia en la prevención de fracturas vertebrales se beneficiarían en mayor medida las mujeres con fractura previa en las que se emplean dosis de 120 mg/día. En España sólo está comercializada la presentación de comprimidos de 60 mg y lo habitual es utilizar la pauta de 60 mg/día. En principio el raloxifeno debería utilizarse como alternativa a los bifosfonatos en pacientes en los que éstos estuvieran contraindicados o no pudieran tolerarse. El uso relativo que se está haciendo de raloxifeno es excesivo y posiblemente sea consecuencia de la intensa presión comercial más que de las evidencias que apoyen su utilización.

Bifosfonatos

El primer fármaco de este grupo fue el etidronato. No hay información sobre su posible eficacia en la prevención de fracturas de cadera. Por lo que respecta a su utilidad en fracturas vertebrales, en un ensayo clínico no se observaron diferencias significativas frente a placebo¹³, mientras que en otro se detectaron diferencias significativas a favor del etidronato en el grupo de mujeres con 3 ó más fracturas vertebrales previas al inicio del estudio¹⁴. A la limitada eficacia del fármaco se suma la elevada incidencia de efectos adversos. En

tratamientos de larga duración y a altas dosis se han registrado casos de osteomalacia y anomalías en la mineralización. Estos problemas pueden evitarse si se utilizan dosis inferiores (400 mg/día) y de forma intermitente (2 semanas), seguidos de periodos de descanso (11-13 semanas) en los que se administra calcio y vitamina D. Aunque el uso de etidronato en Navarra era tan solo el 1,2% del total de bifosfonatos, no hay razón que justifique el empleo de este fármaco y sería deseable que su uso cesara por completo.

Con posterioridad se comercializó el alendronato. Se han publicado 3 ensayos clínicos en los que se valora la eficacia del fármaco en la prevención de fracturas de cadera¹⁵⁻¹⁷. En dos de estos estudios^{15,17} no se encontraron diferencias significativas entre alendronato y placebo. En el otro ensayo¹⁶ sí se encontraron diferencias a favor del alendronato, si bien en el límite de la significación estadística [RR=0,49 (0,23-0,99)]. En un metanálisis que combina estos tres ensayos se observa que no hay diferencias significativas entre alendronato y placebo¹⁸ [OR=0,64 (0,40-1,01)]. Por otro lado, se publicó un análisis coste-efectividad de alendronato frente a placebo en el que se afirma que no se justifica el empleo del fármaco para prevenir las fracturas de cadera en mujeres con osteoporosis establecida¹⁹.

Respecto al papel del alendronato en las fracturas vertebrales, el meta-análisis antes mencionado¹⁸ incluye 4 ensayos clínicos que evalúan esta variable^{15-17,20}. La reducción de riesgo obtenida fue del 46% [OR=0,54 (0,45-0,66)]. Los NNT observados en los ensayos clínicos oscilan entre 14 pacientes durante 3 años y 59 durante 4 años.

El último bifosfonato en aparecer en el mercado fue el risedronato. En el primer ensayo clínico publicado se observaron diferencias significativas frente a placebo, aunque la variable estudiada era "fracturas no vertebrales", lo cual incluía fracturas de cadera y otro tipo de fracturas [RR=0,6 (0,39-0,94)], con un NNT=43 pacientes durante 3 años²¹. En el siguiente ensayo publicado no se observaron diferencias significativas entre risedronato y placebo en la reducción del riesgo de fracturas de cade-

ra²². En ambos trabajos se incluyeron mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales previas. En el último ensayo publicado se estudiaron dos grupos diferentes: postmenopáusicas de 70-79 años con osteoporosis muy marcada (3-4 DE por debajo de la media), y postmenopáusicas mayores de 80 años con un factor de riesgo de fractura de cadera no esquelético o baja DMO en cuello de fémur²³. Se observan diferencias significativas a favor del risedronato con una reducción del riesgo del 30% [RR=0,7 (0,6-0,9)], NNT=91 pacientes durante 3 años, si bien la significación estadística se obtiene gracias a la contribución del subgrupo de mujeres con fractura vertebral previa. Además, conviene observar que las características de las pacientes incluidas en este ensayo son muy restrictivas por lo que sus conclusiones no son aplicables al perfil del paciente habitual.

Por lo que se refiere a la eficacia del risedronato en fracturas vertebrales, los dos estudios que valoran esta variable^{22,21} muestran reducciones del riesgo, respectivamente, del 49% [RR=0,51 (0,36-0,73)], NNT=11 pacientes durante 3 años, y del 41% [RR=0,59 (0,43-0,82)], NNT=32 pacientes durante 3 años.

En cuanto a las posibles diferencias de eficacia entre alendronato y risedronato todavía no hay ningún estudio que compare ambos fármacos en prevención de fracturas. Las principales limitaciones de uso de estos fármacos tienen relación con los efectos adversos, especialmente con la incidencia de úlceras esofágicas. A raíz de los datos de los ensayos clínicos parece desprenderse una menor incidencia con el risedronato. Sin embargo, se han publicado dos ensayos comparativos entre los dos fármacos con resultados contradictorios. Un estudio sobre 235 pacientes que comparaba la incidencia de erosiones esofágicas tras la administración de alendronato 40 mg/día o risedronato 30 mg/día durante 28 días concluyó que no había diferencias entre ambos fármacos en la aparición de irritación gastroduodenal²⁴. Por otro lado, otro estudio sobre 515 mujeres postmenopáusicas sanas valoró la incidencia de úlceras gástricas y esofágicas tras la administración de alendronato 10 mg/día o risedronato 5 mg/día durante 2

semanas. Los autores concluyen que ambos bifosfonatos difieren en su potencial de producir lesiones en la mucosa gastroesofágica, siendo significativamente menor la incidencia observada con el risedronato²⁵. Ambos ensayos son limitados en su diseño, entre otras cosas por presentar un tamaño muestral pequeño, así como una duración del seguimiento de los pacientes muy breve. Los dos estudios fueron realizados en el mismo centro de investigación, por el mismo autor principal, y publicados casi simultáneamente, con escasos meses de diferencia. El trabajo que no encontró diferencias entre ambos fármacos contó con la financiación del laboratorio titular de la autorización de comercialización del alendronato, mientras que el estudio en el que salía favorecido el risedronato fue financiado por el laboratorio propietario de este fármaco, lo que nos induce a pensar que, además, pudiera existir un conflicto de intereses en estos ensayos. Por tanto, no tenemos evidencias sólidas sobre los efectos adversos gastrointestinales comparativos entre ambos fármacos. Tanto alendronato como risedronato cuentan con presentaciones de una sola toma semanal que parecen reducir algo los efectos adversos.

El uso de bifosfonatos, tanto en términos absolutos como relativo a la utilización de fármacos en la osteoporosis, ha experimentado un incremento continuo en los últimos 5 años. En principio es razonable que el uso relativo sea alto ya que el resto de opciones presentan menor eficacia, aunque esta afirmación no puede extraerse de ensayos comparativos directos por la ausencia de este tipo de estudios. Sin embargo, habría que cuestionarse sobre si es razonable el constante incremento en términos absolutos del uso de bifosfonatos (de 1,5 a 7,0 DHD entre 1998 y 2002), teniendo en cuenta su escasa o nula eficacia en la prevención de fracturas de cadera y la existencia de otras opciones más eficaces en esta situación como el uso de calcio y vitamina D.

Calcitoninas

Las calcitoninas todavía no han conseguido demostrar eficacia alguna en la pre-

vención de fracturas a pesar de que ya llevan más de 30 años en el mercado. En el año 2000 se publicó el primer ensayo realizado en reducción de fracturas óseas²⁶. Se trataba de un estudio que incluyó a 1.255 mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral previa o DMO \pm 2 DE. Se utilizaron dosis de 100, 200 y 400 UI/día de calcitonina de salmón nasal. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de fracturas de cadera frente a placebo con dosis de 200 y 400 UI de calcitonina. Se observó una reducción del riesgo de fracturas vertebrales del 33% [RR=0,67 (0,47-0,97)] y NNT=16 pacientes durante 5 años con calcitonina 200 UI/día. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas cuando se evaluaron las dosis de 100 y 400 UI/día. Estos resultados tan extraños muy probablemente tienen relación con las deficiencias producidas en el desarrollo del ensayo. Se produjo un 59% de abandonos a lo largo del estudio, lo que desvirtúa completamente los resultados. Además, no se trataba de un ensayo ciego sino que, tanto los médicos como las pacientes, conocían los datos de DMO a lo largo del ensayo. Eso hizo que gran parte de los abandonos fueran motivados porque, por iniciativa de los médicos o de las pacientes, al constatar una evolución desfavorable se producía la salida del estudio para optar por otro abordaje terapéutico²⁷.

Por lo que se refiere al uso de calcitoninas en Navarra, si bien es cierto que el uso relativo no aumenta, siguen empleándose en exceso si consideramos que no han demostrado eficacia alguna. El perfil de utilización cíclico, con picos en invierno y valles en verano, nos indica que, en una medida importante, se utiliza por sus efectos analgésicos. En invierno las pacientes con problemas óseos tienden a sufrir más dolor por la disminución de actividad física y el empeoramiento del clima. Se sabe que las calcitoninas son potentes analgésicos aunque su mecanismo de acción no está del todo esclarecido. Sin embargo, no se justifica su uso generalizado como analgésico que se deduce del notable incremento durante los meses de invierno. Por otro lado, el gasto que genera es del 25% del total de fármacos empleados en la osteoporosis, lo que pone de

manifiesto la gran ineficiencia que supone el empleo actual de las calcitoninas. En consecuencia, sería aconsejable disminuir significativamente la utilización de estos medicamentos.

Calcio y vitamina D

Se han publicado muchos estudios que valoran los efectos del calcio en monoterapia o asociado a vitamina D, si bien existe una gran heterogeneidad entre ellos que impide la realización de un meta-análisis²⁸. Entre los que tienen mayor rigor metodológico se encuentran dos ensayos clínicos que miden los efectos de la asociación de calcio y vitamina D en la prevención de fracturas. En el primero de ellos se observó una reducción del riesgo de fracturas de cadera del 27% [RR=0,73 (0,62-0,84)] y NNT=36 pacientes durante 3 años²⁹. El otro ensayo no valora exclusivamente fracturas de cadera sino "fracturas no vertebrales", registrando una reducción del riesgo del 50% [RR= 0,50 (0,2-0,9)] y NNT= 15 pacientes durante 3 años³⁰.

La utilización de calcio en Navarra ha experimentado un incremento continuo en el periodo en estudio, pasando de 5 a 9 DHD. Por otro lado, el uso de calcio en monoterapia ha sufrido un ligero descenso mientras que el consumo total de calcio ha aumentado debido al creciente uso de la asociación con vitamina D. En principio, no se justifica la utilización sistemática de la vitamina D cuando se desea aumentar el aporte de calcio a un paciente con una dieta normal y una exposición suficiente a la luz. Es probable que el amplio uso de los preparados comerciales con la asociación de calcio y vitamina D responda, sobre todo, a la presión comercial que ejerce la industria farmacéutica, más que a unas necesidades reales de aporte de vitamina D.

Uso global de medicamentos

El envejecimiento de la población hace pensar que la prevalencia de la osteoporosis irá aumentando a corto plazo. Sin embargo, la eficacia de los fármacos habitualmente empleados en la prevención de fracturas de cadera es escasa o nula. En este sentido habría que hacer una excepción con la THS, pero el potencial aumento

de riesgo cardiovascular y de cáncer de mama que parece derivarse de su uso supone una importante limitación. Otro aspecto destacable es que en los ensayos clínicos realizados con estos fármacos las tasas de abandono son muy altas, y probablemente lo sean más en la práctica clínica. Recientemente se han comercializado presentaciones de alendronato y risedronato de uso semanal. Parece que son algo mejor tolerados que los de uso diario y que podrían favorecer un mejor cumplimiento, si bien este último aspecto no ha sido demostrado. Por todo ello, sería conveniente realizar estudios de resultados en salud para poder evaluar la efectividad de estos fármacos.

La utilización de calcio podría ser más eficaz que el resto de opciones y, sin embargo, su uso es mucho menor (8,5 frente a 21 DHD, respectivamente, en 2002). Podría ser conveniente potenciar la utilización de calcio como opción fundamental de tratamiento de la osteoporosis, preferiblemente ingerido a través de la dieta y, en su defecto, como suplemento. En los casos en que se juzgase oportuno la adición de otro fármaco, los bifosfonatos podrían ser la opción más razonable. En caso de contraindicación o intolerancia podría indicarse el raloxifeno como tercera opción. El uso de calcitonina para la prevención de fracturas óseas hoy por hoy no es justificable.

Conclusiones

El perfil de utilización de fármacos en la osteoporosis difiere significativamente según el tipo de especialista que prescribe. Sería conveniente homogeneizar el abordaje de la prevención de fracturas óseas. En el periodo 1998-2002 el uso de fármacos en Navarra aumentó en un 85,6% en DHD. Sería deseable evaluar los resultados en salud de la utilización de estos fármacos en la práctica clínica dados los discretos resultados de eficacia que se obtienen en los ensayos clínicos. Se debería fomentar más el uso de calcio por su potencial en la prevención de fracturas de cadera frente al resto de alternativas farmacológicas. El uso relativo de raloxifeno y calcitoninas parece excesivo.

Agradecimientos

A Yolanda Montes y Luis Gabilondo, del Servicio de Análisis y Control Asistencial del SNS-O, por la información referida a la incidencia de fracturas de cadera. A Cristina Agudo, Isabel Ansa, Ana Azparren, Antonio López y Lourdes Muruzábal, del Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del SNS-O, por la revisión del texto. A José Manuel Vázquez y Fernando Elía, del Servicio de Atención a Sistemas Sanitarios de la Dirección General de Organización y Sistemas de Información del Departamento de Presidencia, Justicia e Interior del Gobierno de Navarra, por el soporte informático para la obtención de datos procedentes de la facturación de recetas al SNS-O.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consensus Development Conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
2. ARBOLEYA LR, CASTRO MA, BARTOLOMÉ E, GERVA L, VEGA R. Epidemiología de la fractura osteoporótica de cadera en la provincia de Palencia. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 611-617.
3. IZQUIERDO M, OCHOA C, SÁNCHEZ I, HIDALGO H, LOZANO DEL VALLE F, MARTÍN R. Epidemiología de la fractura osteoporótica de cadera en la provincia de Zamora (1993). *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 357-367.
4. TOGERSON DJ, BELL-SYER SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891-2897.
5. BINDER EF, WILLIAMS DB, SCHECHTMAN KB, JEFFE DB, KOHRT WM. Effects of hormone replacement therapy on serum lipids in elderly women. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 754-760.
6. HULLEY S, GRADY D, BUSH T, FURBERG C, HERRINGTON D, RIGGS B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women (HERS). *Research Group. JAMA* 1998; 280: 605-613.
7. GRADY D, HERRINGTON D, BITTNER V, BLUMENTHAL R, DAVIDSON M, HLATKY M et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.

8. HULLEY S, FURBERG C, BARRETT-CONNOR E, CAULEY J, GRADY D, HASKELL W et al. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
9. Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
10. VONGPATANASIN W, TUNCEL M, WANG Z, ARBIQUE D, MEHRAD B, JIALAL I. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1358-1363.
11. 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.
12. BARRETT-CONNOR E, GRADY D, SASHEGYI A, ANDERSON PW, COX DA, HOSZOWSKI 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: 847-857.
13. STORM T, THAMSBORG G, STEINICHE T, GENENT HK, SORESENSEN OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-1271.
14. HARRIS ST, WATTS NB, JACKSON RD, GENENT 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; 95: 557-567.
15. LIBERMAN UA, WEISS SR, BROLL J, MINNE HW, HUI Q, BELL N et al. Effects of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-1443.
16. BLACK DM, CUMMINGS SR, KARPF DB, CAULEY JA, THOMPSON DE, NEVITT MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541.
17. CUMMINGS SR, BLACK DM, THOMPSON D, APPLGATE WB, BARRETT-CONNOR E, MUSLINER T 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: 2077-2082.
18. ARBOLEYA LR, MORALES A, FITER J. Efecto del alendronato sobre la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Un metaanálisis de los estudios publicados. *Med Clin (Barc)* 2000; 114 (Supl 2): 79-84.
19. RODRÍGUEZ C, FIDALGO ML, RUBIO S. Análisis coste-efectividad de alendronato frente a placebo en la prevención de fractura de cadera. *Aten Prim* 1999; 24: 390-396.
20. BONE HG, DOWNS RW, TUCCI JR, HARRIS ST, WEINSTEIN R, LICATA AA et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 265-274.
21. HARRIS ST, WATTS NB, GENENT HK, MCKEEVER CD, HANGARTNER T, KELLER M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
22. REGINSTER JY, MINNE HW, SORESENSEN OH, HOOPER M, ROUX C, BRANDI ML et al. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83-91.
23. McCLUNG MR, GEUSENS P, MILLER PD, ZIPPEL H, BENSON WG, ROUX C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-340.
24. LANZA FL, SCHWARTZ H, SAHBA B, MALATY HN, MUSLINER T, REYES R et al. An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 31112-31117.
25. LANZA FL, HUNT RH, THOMSON AB, PRVENZA JM, BLANK MA. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119: 631-638.
26. CHESNUT CH, SILVERMAN S, ANDRIANO K, GENENT 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. *Am J Med* 2000; 109: 267-276.

27. CUMMINGS SR, CHAPURLAT RD. What PROOF proves about calcitonin and clinical trials [editorial]. *Am J Med* 2000; 109: 330-331.
28. VALECILLO G, DíEZ A, CARBONELL J, GONZÁLEZ J. Tratamiento de la osteoporosis con calcio y vitamina D. Revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 46-51.
29. CHAPUY MC, ARLOT ME, DELMAS PD, MEUNIER PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Brit Med J* 1994; 308: 1081-1082.
30. DAWSON-HUGHES B, HARRIS SS, KRALL EA, DALLAL GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-676.

