

La vida debe progresar

- no la AR

Inhibiendo la progresión
radiográfica

Mejorando la función
física

Reduciendo signos
y síntomas

Fracturas osteoporóticas

– consideraciones acerca
de los estudios clínicos –



M.D. C.C.D. David Vásquez Awad

Ginecólogo, epidemiólogo y densitometrista clínico (ISCD)
Miembro del Consejo de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá, Colombia
Miembro de la Academia Nacional de Medicina de Colombia

Fracturas osteoporóticas

Los *estudios de eficacia en osteoporosis* (OP) se llevan a cabo indagando la eficacia de los medicamentos en reducir la fractura vertebral.

Esto se hace por varias razones. En primer lugar, debemos entender que la OP es una enfermedad de **todo** el esqueleto óseo y no de un determinado hueso en particular. Sin embargo, es claro que la OP es un trastorno en el cual la resorción ósea está exacerbada en relación con la formación, y como en el hueso esponjoso o trabecular es donde se lleva a cabo la mayor parte del fenómeno de remodelado, *es en el hueso trabecular donde podemos medir exactamente la eficacia de los fármacos anti-resortivos*.

El hueso trabecular por excelencia es **la vértebra**, es decir, es en la medición de la eficacia de reducción de la fractura vertebral donde se evalúa la potencia anti resortiva y el impacto en fractura de los distintos fármacos.

Por otra parte, **la fractura vertebral** se produce básicamente por un deterioro intrínseco de la masa y la microarquitectura de la vértebra; son pues fracturas por *aplastamiento, por acúñamiento y por deformidad*.

Por el contrario, **la fractura no vertebral**, por ejemplo las de cadera y muñeca, están relacionadas con factores extrínsecos como son las caídas y los traumatismos. Por esa razón, la eficacia de los medicamentos en ese tipo de fracturas no va a depender solo del medicamento en sí, sino de esos factores extrínsecos, difíciles de considerar, de controlar y de homogeneizar en los estudios clínicos.

Factores a considerar en los estudios clínicos

Debemos considerar dos puntos muy importantes en los estudios clínicos. El primero tiene que ver con que las **poblaciones** analizadas en los diferentes estudios pilotos de anti-resortivos difieren enormemente en el riesgo de

fractura no vertebral de las pacientes; unos estudios incluyeron pacientes con bajo riesgo de fractura no vertebral y otros incluyeron pacientes en alto riesgo de fractura no vertebral. Esto significa que los análisis cabeza a cabeza en este resultado final (fractura no vertebral) no pueden hacerse.

El otro punto tiene que ver con la *definición que los estudios pilotos hacen de fractura no vertebral*; no siempre es la misma, y así pues es muy difícil hacer comparaciones cuando la definición exacta del evento final no es uniforme.

Por estas, entre otras razones, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EEUU y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) exigen **eficacia en fractura vertebral** cuando de aprobar medicamentos para OP se trata. Con base en esa eficacia se han aprobado los medicamentos, específicamente los anti-resortivos.

Principales estudios

Alendronato

El estudio piloto de **alendronato**, FIT 1⁽¹⁾, mostró eficacia en fractura de cadera, pero no en fractura no vertebral. El estudio subsiguiente de alendronato, FIT 2⁽²⁾, no mostró eficacia en fractura de cadera ni en fractura no vertebral.

Importante es anotar que la reducción de fractura de cadera solo se vio en el grupo de pacientes con T score de cuello de fémur menor a -2,5; en las que tuvieron un T score de cuello femoral mayor a -2,5 no se observó reducción del riesgo de fractura de cadera. Este hallazgo corrobora el hecho de que la fractura no vertebral y de cadera solo debe ser evaluada en *pacientes de alto riesgo* de este tipo de fractura.

E-mail: vasconia12008@gmail.com



index s.a.c.i.

www.indexsaci.com.py

abbvie

 **HUMIRA**[®]
adalimumab
destination you™

Risedronato

En cuanto a **risedronato**, el estudio VERT norteamericano⁽³⁾ mostró eficacia en fractura no vertebral, pero no en fractura de cadera.

Esta eficacia en fractura no vertebral no pudo ser demostrada nuevamente en el estudio VERT multinacional⁽⁴⁾ con una población de características similares a la del VERT norteamericano. Ninguno de los estudios VERT mostró eficacia en fractura de cadera.

Ibandronato

El estudio piloto de **ibandronato**, BONE⁽⁵⁾, mostró eficacia en fractura de columna vertebral de un 62%, numéricamente la más alta observada con bisfosfonato oral alguno, pero no mostró eficacia en fractura no vertebral en el grupo global, y solo un análisis post-hoc mostró esta eficacia en un subgrupo de pacientes con alto riesgo de fractura de cadera.

Ahora bien, al analizar la incidencia de fractura no vertebral en el grupo placebo del estudio BONE, se observa que solo cuando el T score de cuello femoral descendía por debajo de -2,5, era cuando se empezaba a aumentar la incidencia de fractura no vertebral, hallazgo que confirma también que el análisis de la fractura no vertebral depende de manera importante del tipo de pacientes que estemos analizando.

Eficacia en fractura no vertebral

Es claro que la eficacia en fractura no vertebral, particularmente en cadera, es un punto clave a considerar en el momento en que los médicos clínicos elegimos un medicamento. Esto es dado principalmente por la alta morbilidad que conlleva este tipo de fractura y porque el deterioro de la calidad de vida del paciente y de su entorno es evidente.

El único estudio diseñado para evaluar eficacia en fractura de cadera fue el estudio HIP⁽⁶⁾. Este estudio evaluó la eficacia del **risedronato** en una población europea de adultos mayores, divididos en dos grupos: entre 70 y 79 años, y en mayores de 80 años.

La administración diaria de risedronato redujo significativamente el riesgo de fracturas de cadera en las mujeres entre los 70 y los 79 años de edad, con una fractura vertebral pre-existente en el registro basal. Sin embargo, no se observó una eficacia significativa en la fractura de cadera en las mujeres sin fractura vertebral, o mujeres de 80 años de edad o mayores.

En enero de 2008, Harris⁽⁷⁾ publicó los resultados de un meta-análisis de pacientes individuales tratados con **ibandronato** realizado por Cranney, investigadora canadiense ampliamente conocida en el campo de los estudios de tratamientos de osteoporosis, como quiera que en 2002

publicó un excelente meta-análisis en Endocrine Reviews⁽⁸⁾ que tuvo gran acogida entre la población médica. En este meta-análisis nuevo, el ibandronato a las dosis habituales: 150 mg al mes vía oral y 3 mg I/V trimestral, mostró eficacia en reducción de fractura clínica de un 28,8% (p 0,01), no vertebral 29,9% (p 0,041) y no vertebral clave 34,4% (p 0,032) comparada con placebo.

Conclusiones

En resumen, podríamos decir que los amino-bisfosfonatos han mostrado ser la terapia de elección en la osteoporosis postmenopáusicas en razón de su eficacia, seguridad

y tolerabilidad, siendo los que existen hoy en día en el mercado muy similares en estos términos.

Los estudios clínicos en osteoporosis se hacen para mostrar eficacia en fractura vertebral, así lo han entendido los entes regulatorios y así deben ser analizados.

La eficacia en fractura no vertebral tiene tantos sesgos, tantas circunstancias alrededor y tantas variables a tener en cuenta para interpretar sus resultados—siendo la más importante el tipo de población analizada—, que mal haríamos, desde el punto de vista metodológico, en sacar conclusiones al respecto.

Recibido: 25/08/14
Aprobado: 28/09/14

Bibliografía

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996 348:1535-1541
2. Cummings SR, Black DM Thompson DE 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
3. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999 282:1344-1352
4. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH 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
5. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004; 19:1241-1249.
6. Boonen S, McClung MR, Eastell R, et al. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. J Am Geriatr Soc 2004; 52:1832-1839.
7. Harris S, Blumentals W, Miller P. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. Curr Med Res Opin 2008 24;1:237-245
8. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al.: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocrine Rev 2002, 23:570-578.

FISIOFLEX
Tramadol 50 mg.

Doble poder analgésico!

Fisioflex 50 Tramadol 50 mg.

Vía Oral 10 comprimidos recubiertos

indexpharma www.indexpharma.com.py

Linea Dolor

Remsima™
infliximab

Demostrada equivalencia para igualdad clínica

El PRIMER BIOSIMILAR ANTICUERPO MONOCLONAL (mAb) APROBADO POR LA EMA

Distribuye **BIOETHIC pharma s.a.**

HEALTHCARE **CELLTRION™**