



## PAPEL DE LOS BISFOSFONATOS EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

**Cristina Carbonell Abella.**

Médico de Familia.  
ABS Via Roma Eixample. Barcelona

### Resumen

El principal objetivo del tratamiento de la osteoporosis es la prevención de las fracturas por fragilidad. Los bisfosfonatos, son fármacos con acción antiresortiva utilizados en el tratamiento de la osteoporosis. Químicamente son análogos del pirofosfato con alta afinidad por el hueso. Ejercen su efecto por acción sobre los osteoclastos, inhibiendo tanto su reclutamiento como su funcionalidad, e induciendo la apoptosis. También preservan la masa ósea y son eficaces en la prevención de las fracturas osteoporóticas, tanto vertebrales como periféricas. Los principales efectos adversos son de tipo gastrointestinal, sobretudo dispepsia, y también esofagitis o ulceración esofágica en los casos más graves. Han supuesto un importante adelanto en el manejo de la osteoporosis y del riesgo de fractura, de manera que son considerados una de las principales herramientas terapéuticas en la prevención de las fracturas en pacientes con osteoporosis. También se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Paget, la hipercalcemia tumoral y las metástasis óseas.

Actualmente en España, para el tratamiento de la osteoporosis, se dispone de etidronato, alendronato y risedronato.

### Palabras clave

Osteoporosis, riesgo de fractura, bisfosfonatos.

### Introducción

La osteoporosis (OP) constituye un grave problema de salud pública en la mayoría de países desarrollados. Con el aumento de la expectativa de vida y los hábitos actuales, su prevalencia sufrirá probablemente un incremento notable en los próximos años.<sup>1</sup>

La OP es una alteración esquelética caracterizada por un compromiso en la resistencia ósea que supone un aumento del riesgo de sufrir fracturas<sup>2</sup>. **Afecta aproximadamente a un 30% de la población mayor de 50 años, sobretudo en mujeres.** Por ejemplo, una mujer de 50 años en el tiempo que le quede de vida presenta un riesgo de sufrir alguna fractura osteoporótica cercano al 40% (15% fractura de vértebra, 17% fractura de cadera y 16% fractura de radio distal).<sup>3</sup>

Se trata de una **alteración asintomática, difícil de diagnosticar precozmente, antes de la presentación de las fracturas.** Por tanto es muy importante identificar qué pacientes se tienen que tratar. En este sentido resultan especialmente útiles los factores de riesgo, que permiten seleccionar la población con mayor riesgo de fractura<sup>4</sup>, sobretudo a corto plazo, para efectuar intervenciones eficientes. El hueso es un tejido vivo en constante estado de recambio y renovación (remodelado óseo); este proceso permite al esqueleto responder a demandas fisiológicas cambiantes y haciendo posible la reparación de defectos microestructurales. En este proceso participan tres tipos de células: los osteoclastos (OC), osteoblastos (OB) y los osteocitos. La formación ósea neta es superior a la resorción durante el crecimiento, alcanzando la masa ósea máxima a los 20-30 años. Después la situación

ideal es un remodelado equilibrado, sin ganancia ni pérdida, pero diferentes circunstancias, como ciertas enfermedades y los fármacos pueden alterar este ciclo.

En el año 1994, la OMS decidió por consenso establecer criterios densitométricos, con finalidad epidemiológica para el diagnóstico de la OP, convirtiendo de esta manera el que era un factor de riesgo (la baja masa ósea) en un criterio diagnóstico. La técnica de elección para realizar esta medida es la absorciometría dual de rayos X (DXA). La masa ósea es una variable continua, de distribución normal, por tanto, tomando como referencia la densidad mineral ósea (DMO) del adulto joven (20-40 años), se considera que se sufre osteoporosis **cuando la DMO es 2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo del adulto joven (t-score <-2,5DE), y osteopenia cuando la DMO se sitúa entre -1 i -2,5 DE. Por cada desviación estándar que se reduce la masa ósea, se duplica el riesgo de fractura.** La DMO es por tanto un importante indicador de predicción de fracturas<sup>5</sup>, pero no el único. No todas las pacientes con OP por densitometría, sufrirán una fractura, pero el riesgo de fractura para un paciente individual, es más alto si presenta OP.

Hay que tener presente que la eficacia antifractura de la terapia antirresortiva sólo puede explicarse en parte por el aumento de la DMO. Con toda probabilidad la rápida reducción en la resorción ósea, que estos fármacos ejercen, juega un papel muy importante en la reducción del riesgo de fractura.

El objetivo del tratamiento es evitar las fracturas, por tanto, es importante valorar el riesgo absoluto de fractura para decidir si hay que tratar. **Cuando el riesgo absoluto es bajo, se obtienen pocos beneficios con el tratamiento**, y en consecuencia en este grupo de población hay que implementar medidas higiénico-dietéticas para todos (dieta rica en calcio que aporte suficientes proteínas, exposición solar suficiente, abandono de los hábitos tóxicos, alcohol y tabaco, y la práctica de ejercicio físico de manera regular). **Cuando el riesgo absoluto sea grande, la aplicación de tratamiento farmacológico obtiene la mejor relación coste-beneficio.**

En los últimos años han aparecido diferentes opciones terapéuticas con el fin de reducir el riesgo de fractura. Actualmente los fármacos que se utilizan son antirresortivos: bisfosfonatos, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMS),

calcitonina, calcio, vitamina D y tratamiento estrogénico con o sin progestágenos.

**La elección del tratamiento para prevenir las fracturas, tendría que basarse en la calidad de la evidencia de la eficacia antifractura;** intentando elegir fármacos con grado de recomendación A (Oxford).

## Propiedades farmacológicas de los bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son compuestos sintéticos, análogos del pirofosfato, resistentes a la hidrólisis enzimática. Contienen un puente P-C-P como estructura central, responsable de su alta afinidad a la fase mineral del hueso y dos cadenas laterales, que explican la diferente potencia antirresortiva (ver tabla 1).

Los de primera generación, contienen una cadena lateral aquilo corta (etidronato y clodronato). Los de segunda generación: alendronato, tiludronato y pamidronato, contienen un grupo amino terminal y los de tercera generación: risedronato, ibandronato y zoledronato, tienen una cadena lateral cíclica.

El principal efecto farmacológico de los bisfosfonatos **es su capacidad para inhibir la reabsorción ósea, mediante acción sobre los osteoclastos**<sup>6,7</sup>. Esta acción se manifiesta:

- a) Disminuyendo el número de osteoclastos al reducir su reclutamiento y disminuir su vida media mediante la inducción de la apoptosis.
- b) Disminuyendo la actividad antirresortiva de los osteoclastos al modificar la estructura y el funcionamiento de las formas maduras.

La disminución de la resorción, se acompaña de un balance cálcico positivo, y un aumento del contenido mineral del hueso. Esto es posible ya que aumenta la absorción intestinal del calcio, consecuencia del aumento de la 1,25 dihidroxi vitamina D. No obstante este incremento es inferior al que se tendría que esperar de la importante disminución de la resorción. Este hecho se explica por qué un tiempo después de frenada la resorción, también se reduce la formación de hueso, por el fenómeno de acoplamiento entre resorción y formación. Así pues el principal efecto de los bisfosfonatos es la reducción del remodelado óseo.

**Tabla 1. Potencia antirresortiva de los diferentes bisfosfonatos**

Fármaco	Potencia antirresortiva relativa
Etidronato	1
Clodronato	10
Alendronato	100-1000
Risedronato/ibandronato	1000-10.000
Zoledronato	>10.000

**Tabla 2 . Principales características de los estudios evaluados<sup>12-22</sup>**

Estudio	Nº de pacientes (tratamiento/control)	Edad media (años,DE)	Intervención	Duración del Estudio (años)	Objetivos	Riesgo Relativo (RR)	Pérdida de seguimiento	Nivel de evidencia
Liberman (1995)	994 597/397 lumbar	64(7)	ALN 5,10 mg vs placebo	3	DMO a columna lumbar y cadera y FxV y Fx noV	FxV RR=0,52(0,24-1,15); Fx noV RR=0,55(0,31-0,97)	17,1%	-
Black (1996)	2027 1022/1005	71,0(5,6)	ALN 5 mg/d 2 años y 10mg/d 1 año vs placebo	3	DMO a columna lumbar y cadera y FxV y Fx noV	FxV RR=0,53(0,41-0,69);	4%	tipo II
Cummings (1998)	4432 2214/2218	67,6(6,1)	ALN 5 mg/d 2 años y después 10 mg/d	4	DMO columna lumbar y cadera y FxV y FxnoV	FxV RR=0,51(0,31-0,84);	4 %	tipo II
Pols (1999)	1908 950/958	62,8(7,4)	ALN 10mg/d vs placebo	1	DMO a columna lumbar y cadera y Fx noV	FxnoV RR= 0,47 (0,26-0,77)	11,1%	tipo II
Harris et al (1999)	2458 1638/820	69(7,3)	RIS 2,5 mg/d y RIS 5 mg/d vs placebo	3 (la rama de 2,5 se interrumpió al año)	DMO a columna lumbar y cadera Fx vertebral (61/696 vs 933/678) y no-vertebral (33/812 vs 52/815)	FxV RR=0,64 (0,47-0,87) Fx noV RR=0,64 (0,42-0,98)	24,5% al año y 43% a los 3 años	tipo II
Reginster et al (2000)	1226 819/407	71,0(7,0)	RIS 2,5 o RIS 5 mg/d vs placebo	3 (la rama de 2,5 se interrumpió al segundo año)	DMO a columna lumbar y cadera y Fx vertebral (53/344 vs 89/346 y Fx no vertebral (36/406 vs 51/4069)	FxV RR=0,60 (0,44-0,81) Fx noV RR=0,71 (0,47-1,06)	18,8% al año i 28,9% a los 3 años.	tipo II
Folgeman et al (2000)	543 363/180	64,7 (7,2)	RIS 2,5 mg/d o RIS 5 mg/d vs placebo	2 (la rama de 2,5 se interrumpió al año)	DMO a columna lumbar y cadera Fx vertebral (16/172 vs 17/125) Fx no vertebral (11/172 vs 13/125)	FxV RR=0,69 (0,37-1,29) FxnoV RR=0,62 (0,29-1,32)	20,6%	tipo II
McClung (2001)	9331 6197/3134	78,0 (9,7)	RIS 2,5 mg/d o RIS 5 mg/d vs placebo	3	DMO e cuello femoral y trocánter Fx cadera (130/6197 vs 86/3134)	Fx no V RR=0,71 (0,36-1,40)	35,6%	tipo II

AL=alendronato ; RIS=risedronato=Fx=fractura

En relación a la farmacocinética, **su absorción por vía oral es muy baja (<10%)**.

Los alimentos, suplementos de calcio, aluminio y magnesio reducen todavía más su absorción, por esto **hay que darlos en ayunas y separados de cualquier otro fármaco o suplemento**. La semivida plasmática es muy corta 0,5 a 2 horas ya que rápidamente se fijan al hueso. Prácticamente no se metabolizan, por tanto el producto que no se fija, se elimina rápidamente por la orina. Este hecho explica la contraindicación en presencia de un aclaramiento renal inferior a 30 ml/min.

## Eficacia clínica

Diversos metaanálisis, han confirmado la eficacia de los bisfosfonatos al reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, con rapidez de acción (a los 12 meses), efecto sostenido en el tiempo y resultados consistentes en diferentes poblaciones. Todo esto ha apoyado su papel en la prevención y tratamiento de la OP. En la tabla 2 se resumen los resultados de algunos ensayos clínicos.

### Etidronato:

En los primeros estudios publicados en 1990<sup>8,9</sup>, se demostró que el etidronato administrado durante dos años en pauta cíclica (14 días cada trimestre) aumentaba significativamente la DMO en la columna lumbar (4,2-5,2%). Los estudios posteriores confirmaron un aumento de la masa ósea tanto en la

columna lumbar como en el cuello femoral. Este aumento se mantiene durante 5-7 años<sup>10,11</sup>. Los trabajos de Storm y Watts<sup>8,9</sup> también demostraron una reducción, de prácticamente el 50% de fracturas vertebrales. Un metaanálisis reciente confirma la eficacia en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con baja masa ósea y en cambio no encuentra efecto sobre las fracturas no vertebrales.<sup>12</sup>

La revisión de la Cochrane<sup>13</sup>, con búsqueda entre 1966 y 1998, incluyendo 13 estudios (1010 participantes) de duración mínima de un año, también concluye que etidronato reduce globalmente las fracturas vertebrales en un 40% (RR= 0,60; IC 95% 0,41-0,88) y no menciona ningún efecto sobre las fracturas no vertebrales (RR= 1,00; IC 95% de 0,68-1,42).

### Alendronato:

El alendronato ha sido extensamente estudiado, tanto en la prevención de la pérdida de DMO en mujeres sanas y con OP, como en la prevención de fracturas en mujeres con OP y fracturas prevalentes<sup>14</sup>. A los 3-6 meses de tratamiento se aprecia un descenso de los marcadores de la resorción y posteriormente de la formación ósea, que traducen el efecto de los fármacos al frenar el remodelado excesivo. En mujeres post menopáusicas con una o más fracturas vertebrales previas y baja masa ósea (FIT1: Fracture Intervention Trial), el alendronato redujo de manera significativa el riesgo de fracturas vertebrales radiológicas (47%)

y clínicas o sintomáticas (55%). También se registró una reducción de cualquier fractura clínica en un 28%, de las fracturas de muñeca (48%) y de cadera (51%). Hay que tener presente que el riesgo de fracturas clínicas sólo disminuyó de manera significativa en mujeres con DMO baja en cadera (t-score < -2) y no lo hizo en mujeres con DMO más alta<sup>15</sup>. Es importante ver que el efecto positivo en la reducción de fracturas se manifiesta en mujeres donde se ha constatado una significativa baja masa ósea (t-score < -2,5 DE) o en la presencia de fracturas.

En la rama del estudio en mujeres con baja DMO, pero sin fractura previa (FIT2)<sup>16</sup>, el alendronato también redujo la incidencia de fracturas vertebrales radiológicas en un 44% comparado con placebo. En mujeres con OP (t-score < -2,5 DE) se observó una reducción del 36% en la incidencia acumulada de todas las fracturas clínicas y del 56% en la incidencia de fractura de cadera.

Según un metaanálisis de los 2 FIT<sup>17</sup>, el efecto antifractura fue uniforme en los dos estudios, significativo en el primer año para las fracturas vertebrales clínicas, a los 1,5 años para cualquier fractura clínica y fracturas de cadera, a los 2 años para las fracturas no vertebrales y a los 2,5 años para las de muñeca. La calidad de vida medida en días de actividad limitada y de discapacidad en cama por dolor en la columna, mejoró en las mujeres con OP y fracturas vertebrales tratadas con alendronato durante 3 años.

En otro estudio multinacional<sup>18</sup> con casi 2.000 mujeres con DMO baja (< -2 DE) se observaron resultados parecidos. En la tabla 3 se puede ver la reducción del riesgo relativo (RR) de fractura vertebral y no vertebral de alendronato<sup>19</sup> comparado con otros bisfosfonatos.

### Risedronato:

Su efecto ha sido analizado en diversos ensayos clínicos, el más importante es el estudio Vertebral Efficacy with Risedronate Treatment (VERT)<sup>20,21</sup>. Este estudio consta de dos ramas, una norteamericana (NA) y otra europeo-australiana (EA)

que incluyeron mujeres con al menos dos fracturas o bien una fractura vertebral y baja masa ósea (t-score < -2 DE), recibiendo tratamiento durante 3 años. La reducción de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales demostradas por radiología (morfométricas) fue de un 41% (VERT-NA) y un 49% en el VERT-EA (p < 0,01). Este efecto ya se observó en el primer año del estudio con reducción del riesgo del 65% y 61% respectivamente.

En una publicación posterior, analizando los resultados del estudio VERT, ya se aprecia reducción de fracturas a los 6 meses<sup>22,23</sup>. Las fracturas no vertebrales disminuyeron en las dos ramas (40% en la NA, y 33% en la EA) pero sólo fue estadísticamente significativa en la norteamericana. Una de las críticas de este estudio ha sido el alto porcentaje de abandonos<sup>24</sup>.

Otro estudio (HIP, Hip Intervention Program) que incluía casi 10.000 mujeres seleccionadas mediante factores de riesgo de fractura de cadera, algunos independientes de la DMO, demostró que risedronato disminuye la incidencia de las fracturas de cadera en un 30% (IC 95%; 10-40%) pero sólo de forma significativa en la OP demostrada por densitometría<sup>23</sup>.

Un metaanálisis reciente ha confirmado estos resultados e indica, como se puede apreciar en la tabla 3, un RR por fractura vertebral de 0,64 (IC 95%; 0,54-0,77) y un RR para no-vertebrales de 0,73 (IC 95%; 0,61-0,87)<sup>25</sup>. El análisis final de los estudios anteriores indica que risedronato reduce también el riesgo de primera fractura en mujeres con DMO baja sin fractura previa al inicio del estudio<sup>26</sup>.

En la tabla 4 se puede observar el grado de recomendación de cada bisfosfonato.

## Seguridad y tolerabilidad

La seguridad de los bisfosfonatos se ha centrado en la afectación de la mineralización ósea y la toxicidad gastrointestinal<sup>27,28</sup>.

**Tabla 3. Reducción global del riesgo de fractura vertebral y no vertebral<sup>16,19,22</sup>**

Fármac	Fractura vertebral	Fractura no vertebral
Alendronato	RR=0,52 (0,43-0,65)	RR= 0,49 (0,36-0,67)
Risedronato	RR= 0,64(0,54-0,77)	RR= 0,73 (0,61-0,87)
Etidronato	RR=0,63 (0,44-0,92)	RR= 0,99 (0,69-1,42)*

\*valor sin significación estadística

**Tabla 4. Grado de recomendación<sup>33</sup>**

	Etidronato (400mg/día intermitente)	Alendronato (10mg/d)	Risedronato (5mg/d)
Aumento de la DMO	A	A	A
Reducción de fracturas vertebrales	A	A	A
Reducción de fracturas no vertebrales (sobretudo de cadera)	ND	A	A
Reducción de marcadores óseos	A	A	A

ND=No demostrado

El etidronato administrado de manera continua induce defectos en la mineralización (osteomalacia) a la misma dosis que inhibe la resorción. Por ésto hay que administrarlo en pauta cíclica intermitente.

El alendronato y el risedronato no alteran la mineralización primaria, y los análisis histomorfométricos han mostrado que preservan la microarquitectura. Aunque disponemos de datos con alendronato de 10 años sobre seguridad ósea, no se sabe con certeza que pasará a largo plazo<sup>29</sup>. Por otro lado, en algunos casos la administración de bisfosfonatos, sobretudo por vía endovenosa y a dosis altas, se ha asociado a hipocalcemia. Este efecto puede agravarse con la administración concomitante de aminoglucósidos, que por este motivo se deberían evitar.

**Las reacciones adversas más frecuentes son las que afectan al sistema digestivo:** dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, gastritis, náuseas, esofagitis, duodenitis, úlcera esofágica y glositis<sup>30</sup>. También se han descrito dolores osteomusculares, cefaleas y erupciones cutáneas. Concretamente con risedronato a dosis altas (30 mg) se han descrito síndromes pseudogripales, artralgias e iritis.

Los ensayos clínicos a menudo muestran un perfil de tolerabilidad similar a placebo, pero en la práctica clínica, el porcentaje de efectos adversos puede ser superior por la coexistencia de factores que pueden potenciar la toxicidad gástrica. Los bisfosfonatos están **contraindicados:** en pacientes con **insuficiencia renal grave** (aclaramiento <30 ml/min), en la **hipocalcemia** (por ésto hay que asegurarse cuando se prescriban que hay aporte suficiente de calcio), cuando hay imposibilidad de mantener **el tronco erecto durante 30 minutos después de la administración, en mujeres gestantes y en la lactancia.**

El alendronato está también contraindicado en pacientes con anomalías del esófago que puedan retardar el tránsito esofágico, como la acalasia u otros.

**No se recomienda la administración concomitante de AINE** por la posibilidad de irritación gastrointestinal.

## Dosificación y duración del tratamiento

La pauta de dosificación es diferente según el preparado. El etidronato se recomienda en pauta cíclica, 400 mg/día por vía oral durante 14 días cada trimestre. El alendronato y el risedronato se prescriben de forma continuada a dosis de 10 mg/día y 5 mg/día respectivamente. **Hay que asegurar en todos los casos un aporte**

**suficiente de calcio y vitamina D. Si no se consigue con la dieta, se deberán prescribir suplementos.**

Por las características farmacocinéticas de los bisfosfonatos, y la duración del ciclo de remodelado, se han ensayado pautas de administración diferentes de la diaria, más espaciadas. Finalmente la que se ha comercializado es la semanal<sup>31,32</sup>.

**Con los preparados de administración semanal se disponen de datos sobre la equivalencia de efecto en lo que se refiere al aumento de DMO, y seguridad, pero no hay datos sobre la reducción de fracturas fruto de estudios prospectivos.** Lo que se espera es que las nuevas formulaciones semanales mejoren el cumplimiento terapéutico por su mejor comodidad, pero tampoco hay datos al respecto.

**La duración del tratamiento es, actualmente, una pregunta abierta.** Las recomendaciones basadas en la experiencia indican que se tienen que mantener un mínimo de 3-4 años para obtener resultados significativos, y que entonces quizás se tendrá que reevaluar al paciente y valorar si persiste la indicación de tratamiento. El efecto se mantiene mientras se hace el tratamiento, pero no se conoce el efecto residual de los bisfosfonatos.

## Conclusión

Los bisfosfonatos son compuestos químicos con actividad antirresortiva y de frenado del remodelado óseo, que por tanto se utilizan en el tratamiento de la OP. Han demostrado que previenen la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas sanas y en pacientes hombres y mujeres con OP. El efecto sobre el remodelado puede apreciarse por el análisis de los marcadores de resorción y formación a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento. Son eficaces en la reducción del riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales en mujeres con OP con o sin fracturas previas, consiguiendo reducciones cercanas al 30-50% según la localización de la fractura, la duración del tratamiento y el fármaco utilizado. Previenen por tanto la primera fractura y las sucesivas. Presentan un buen perfil de tolerancia y seguridad, no obstante está pendiente conocer la duración óptima del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Ettinger MP. Aging bone and osteoporosis. Strategies for preventing fractures in elderly. Arch Intern Med 2003;163:2237-46
- 2 World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
- 3 National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: disease statistics: fast facts. Available at: <http://www.nof.org/osteoporosis/stats.html>
- 4 National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Belle Mead, NJ: Excerpta Medica; 1998

<sup>5</sup> De Laet CE, van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HA. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997;315:221-5.

<sup>6</sup> Fleish Hebert. Bisfosfonatos en patologia osea, del laboratorio al paciente. Madrid 1996, Jarpyo Editores SA.

<sup>7</sup> Plotkin L, Weinstein RS, Parfitt AM et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999;104:1363-74

<sup>8</sup> Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-71

<sup>9</sup> Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC 3rd, Yanover MJ, et al Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323:73-9

<sup>10</sup> Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P, Miller PD, Licata AA, Chesnut CH 3rd 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 ;95:557-67

<sup>11</sup> Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Ross PD, Jackson RD, Hoseyni MS, Schoenfeld SL, Valent DJ, Chesnut CH Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997;103:468-76

<sup>12</sup> Cranney A, Guyatt G, Krollick N et al . A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12:140-51.

<sup>13</sup> Cranney A, Welch V, Adachi JD et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis (Cochrane review) : In Cochrane Library, Issue 2, 2004: Chichester, UK: John Wiley & sons, Ltd.

<sup>14</sup> Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*. 1995 ;333:1437-43.

<sup>15</sup> Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996 ;1535-41.

<sup>16</sup> Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. 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;280:2077-82

<sup>17</sup> Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4118-24.

<sup>18</sup> Pols HAP, Felsenberg D, Hanley D, et al. Multinational, placebo controlled, randomized trial of effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999;9:461-8.

<sup>19</sup> Meta-Analysis of Alendronate for the Treatment of Postmenopausal Women. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. *Endocr Rev* 2002; 23:496-507.

<sup>20</sup> Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52

<sup>21</sup> Reginster JY, Minnie HW, Sorensen OH, et al. Randomised trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-9.

<sup>22</sup> McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.

<sup>23</sup> Roux C, Seeman E, Eastell et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures with in six months. *Curr Med Res Opin* 2004;20: 433-9

<sup>24</sup> Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;74:129-35

<sup>25</sup> Meta-Analysis of Risedronate for the Treatment of Postmenopausal Women. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. *Endocr Rev* 2002; 23:496-507.

<sup>26</sup> Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, et al. Risedronate reduce el riesgo de la primera fractura vertebral en mujeres osteoporóticas. *Osteoporos Int* 2002;13:501-5.

<sup>27</sup> Borah B, Dufresne T, Chmielewski PA, Johnson TD, Chines A and Manhart M. Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed-tomography. *Bone* 2004; 34: 736-46

<sup>28</sup> Boivin GY, Chavassieux PM, Santora C, Yates J and Meunier P.J. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization on bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27:687-94.

<sup>29</sup> Bone HG, Hoskings D, Devogelaer JP et al. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350 : 1189-99.

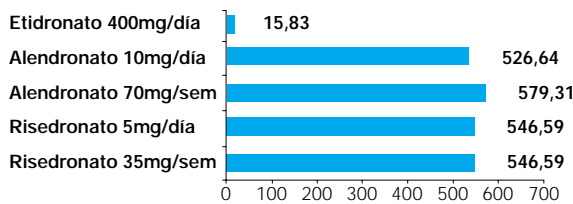
<sup>30</sup> Baker D E, Alendronate and risedronate: what you need to know about their upper gastrointestinal tract toxicity. *Rev Gastroenterol Disord* 2002;2:20-33.

<sup>31</sup> Greenspan SL, Bone Gill, Schnitzer et al for the alendronate once-weekly study group. Two-year results of one-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17:1988-96.

<sup>32</sup> Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al. Eficacia y tolerabilidad de risedronato semanal en el tratamiento de la OP postmenopausica. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-111.

<sup>33</sup> Guia de practica clinica en Osteoporosis. en [http:// www.seiomm.org](http://www.seiomm.org)

## Coste anual dels bisfosfonats utilitzats en la prevenció i el tractament de la osteoporosis



Para el cálculo de los costes se ha considerado el PVP (IVA incluido) y una duración de tratamiento de 365 días, o de 52, 143 semanas. La dosis del etidronato es 400mg/dia durante 14 días cada trimestre durante dos años. El efecto no es del todo igual al del alendronato y del risedronato (ver tabla 4)

Fecha de redacció: **junio 2004**

En el próximo número: **Tratamiento farmacológico de la hipertrofia prostática benigna**

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Director** Rafael Manzanera i López. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic** Rafael Albertí, Joan Altímiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M<sup>a</sup> Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

**Avaluació fàrmaco-econòmica** Lourdes Girona i Brumós

**Secretària tècnica** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador** Josep Monterde i Junyent

**Composició i impressió** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:  
<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>