



NOVEDADES EN OSTEOPOROSIS: ¿EL INTENTO POR MEJORAR EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO SE ACOMPAÑA DE UNA MAYOR REDUCCIÓN DE LAS FRACTURAS?

Cecilia Calvo Pita. Farmacéutica del IbSalut

Francisco Campoamor Landín. Farmacólogo del Hospital Son Dureta

Desde que en el año 2002 se publicaron los resultados del ensayo WHI, en el que se puso de manifiesto que el balance beneficio/riesgo de la terapia hormonal sustitutiva (THS) en la prevención y tratamiento de la osteoporosis no era favorable, la prescripción de los medicamentos alternativos a la THS, en particular los bifosfonatos, se ha incrementado espectacularmente.¹

Pero no sólo los riesgos de la THS explican la mayor utilización de estos fármacos. También la "medicalización" de procesos fisiológicos que ocurren durante la menopausia y la vejez -como la pérdida de masa ósea- ha contribuido a la **creación de un estado de opinión que convierte el riesgo en enfermedad.**²

Así, la osteoporosis densitométrica ha pasado a ser considerada, tanto por algunos médicos como por los pacientes, como una enfermedad que requiere tratamiento farmacológico de forma inexcusable, en lugar de entender que la baja densidad mineral ósea (DMO) es sólo uno de los factores de riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas y que el empleo de medicamentos que la incrementan únicamente proporciona una modesta reducción en la incidencia de fracturas.¹

EL REPARTO DE LA TARTA: RENOVARSE O MORIR

Todos los años se comercializan en nuestro país un número considerable de nuevos medicamentos, que tratan de conseguir una cuota de mercado que permita a las compañías farmacéuticas amortizar lo invertido en investigación y publicidad. Su promoción suele ser intensa y agresiva, tratando de desbancar al medicamento más consumido hasta ese momento. De esta manera, las ventas de los medicamentos antiguos suelen decrecer con el paso del tiempo, tanto por la aparición de estas nuevas moléculas, como por la salida al mercado de genéricos del mismo fármaco, una vez que caduca su patente.

Algunos laboratorios emplean la estrategia de modificar la formulación galénica de su producto con el fin de vender una versión renovada del mismo que les permita alargar su vida comercial.³ Sin embargo, se debe tener presente que no todas las innovaciones galénicas le otorgan al medicamento un valor terapéutico añadido, sólo aquellas que demuestren, en los estudios científicos apropiados, una mejora significativa en la eficacia, seguridad o utilidad en poblaciones especiales de pacientes.⁴

Otra estrategia comercial consiste en magnificar las ventajas en la adecuación de los regímenes posológicos, obviando que lo fundamental para los nuevos medicamentos es que demuestren mejoras en eficacia o en el perfil de seguridad respecto a los medicamentos ya existentes.

CÓMO PUBLICITAR "MÁS DE LO MISMO" PARA QUE PAREZCA DIFERENTE

Como ya hemos comentado, la osteoporosis se ha convertido en un objetivo comercial importante, motivo por el que la industria farmacéutica está trabajando intensamente en ofrecer "novedades" capaces de atraer a médicos y pacientes. Las dos últimas novedades en **bifosfonatos**, Fosavance® y Bonviva®, basan su estrategia promocional en los argumentos descritos con anterioridad.



Fosavance[®] es una modificación de la formulación galénica de alendronato de administración semanal, para el cual ha caducado la patente y para el que ya existe una versión genérica. Se trata de una combinación a dosis fijas de alendronato y vitamina D₃ y, aunque mantiene la administración semanal, se promociona con el argumento de que el hecho de reducir el número de comprimidos, al administrar dos fármacos en una misma forma farmacéutica, conseguirá una mejora en la adherencia al tratamiento.^{3,5}

Por su parte, Bonviva[®] sale al mercado como el primer bifosfonato de administración mensual, con idéntica justificación: la supuesta mejoría del cumplimiento terapéutico. Sin embargo, en ninguno de los ensayos clínicos que se han realizado con su principio activo, ibandronato, se ha demostrado una reducción de las fracturas de cadera, que son las fracturas incapacitantes y las que repercuten en mayor medida en la morbimortalidad de las pacientes.⁶

ALENDRONATO MÁS COLECALCIFEROL: ¿es acertado combinarlos en una misma forma farmacéutica?

Fosavance[®] es una combinación a dosis fijas de 70 mg de ácido alendrónico y 2.800 UI de colecalciferol (cantidad correspondiente a siete veces la dosis diaria de 400 UI), de administración en dosis única semanal. Está indicado en la osteoporosis posmenopáusica en pacientes con riesgo de insuficiencia de vitamina D.

Lo que teníamos hasta ahora: alendronato semanal

Alendronato y risedronato son los únicos bifosfonatos que han demostrado reducir la incidencia de fracturas de cadera en mujeres posmenopáusicas en **ensayos clínicos de eficacia**.¹ En el estudio FIT,^{7,8} realizado con mujeres posmenopáusicas con baja DMO sometidas a tres años de tratamiento, alendronato a dosis diarias de 10 mg redujo las fracturas vertebrales (RAR= 7%) y de cadera (RAR= 1,1%) cuando la paciente presentaba fractura previa y edad superior a los 65 años. En mujeres sin fractura previa, únicamente redujo las fracturas vertebrales (RAR= 1,7%), pero no las de cadera, tras cuatro años de tratamiento.

En 2002 apareció en el mercado alendronato de administración semanal, con la intención de proporcionar a las pacientes una formulación más cómoda. Previamente se había demostrado **equivalencia terapéutica** entre la dosis de 70 mg semanales de alendronato y la de 10 mg diarios, en el incremento de la DMO lumbar de las pacientes, en un ensayo clínico de un año de duración.⁹ No se investigó la equivalencia terapéutica en la reducción del riesgo de fracturas.

Comercialización de la combinación de alendronato más colecalciferol

La investigación clínica con Fosavance[®] ha consistido únicamente en un estudio de bioequivalencia y otro de eficacia en la reducción del déficit de vitamina D₃. Esta estrategia ha conducido a que la indicación del medicamento quede restringida a pacientes con riesgo de insuficiencia de vitamina D. No se ha realizado ningún ensayo clínico en el que la combinación haya demostrado eficacia en términos de reducción de la incidencia de fracturas o aumento de la DMO.

En un estudio de dosis única¹⁰ se confirmó que la nueva formulación proporcionaba la misma biodisponibilidad de alendronato que los comprimidos de alendronato semanal. También en el mismo estudio, se comparó la biodisponibilidad de colecalciferol en la combinación, con la biodisponibilidad de la administración de 2.800 UI de vitamina D₃ en monoterapia, las cuales se encontraron dentro de los límites de bioequivalencia.¹⁰

Es importante señalar que no se ha demostrado la equivalencia de la dosis semanal de 2.800 UI de colecalciferol con la administración diaria, durante una semana, de 400 UI.

El estudio de eficacia se trata de un ensayo clínico^{11,12} que incluyó 682 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y sin déficit de vitamina D₃ al inicio del ensayo, que aceptaron limitar la exposición a la luz solar durante el período de estudio. Se



comparó Fosavance® con alendronato 70 mg, administrados ambos semanalmente, en la reducción de la proporción de pacientes con déficit de vitamina D3 a las 15 semanas. Todas las pacientes recibieron entre 500 y 600 mg diarios de calcio. Al final del estudio, la proporción de pacientes con niveles séricos de vitamina D3 inferiores a 15 ng/mL fue menor en el grupo tratado con la combinación respecto a alendronato solo (11% frente a 32%, $p < 0,001$). Los pacientes con niveles séricos de vitamina D3 inferiores a 9 ng/mL también fueron menos numerosos en el grupo de Fosavance®.

¿Cuál es el papel de la vitamina D₃ en la combinación?

La dosis adecuada de vitamina D para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis es controvertida, pero parece bastante claro que cada paciente tiene unas necesidades diferentes, en función de la ingesta de vitamina D en la dieta, de la capacidad de absorción de la misma y de la exposición a la luz solar.¹²

La dosis de 400 UI diarias parece suficiente para prevenir la deficiencia en caso de exposición inadecuada a la luz solar, en mujeres entre 51-70 años que no presentan déficit de vitamina D.¹² Sin embargo, **esta dosis es insuficiente para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D y para su prevención en pacientes de alto riesgo**, como personas de edad avanzada institucionalizadas en residencias o reclusas en sus domicilios, para las que las necesidades diarias óptimas de vitamina D son superiores.¹²

Las combinaciones de fármacos a dosis fijas tienen el inconveniente de la falta de flexibilidad, ya que no permiten la individualización del tratamiento según las necesidades particulares de cada paciente.³ De hecho, la propia ficha técnica de Fosavance® advierte de que su contenido en colecalciferol no es adecuado para la corrección de la deficiencia de vitamina D y que debe considerarse, para cada paciente en particular, el suplemento adicional con vitamina D₃.¹³ Por este motivo, en caso de emplear Fosavance® solo -sin asociar a un suplemento adicional de vitamina D₃- en pacientes que tengan unas necesidades superiores de vitamina D, se corre el riesgo de infradosificar el colecalciferol.

Por otra parte, algunas mujeres con un aporte dietético de vitamina D y una exposición a la luz solar adecuados, no necesitan el suplemento de colecalciferol que incluye Fosavance®. Este exceso de aporte de colecalciferol puede parecer intrascendente, sin embargo es importante señalar que la vitamina D es una vitamina liposoluble que se acumula en el organismo y que no hay información de cuáles pueden ser las consecuencias a medio o largo plazo de administrar la dosis diaria de 400 UI en una única dosis semanal acumulada de 2.800 UI.⁶

¿La combinación simplifica el régimen posológico?

Las pacientes en tratamiento con bifosfonatos, además de vitamina D, deben tomar suplementos de calcio si el aporte en la dieta es inadecuado. Con Fosavance® no se ahorra la necesidad de un suplemento de calcio, que debería ingerirse en una forma farmacéutica adicional, de administración diaria.⁶

Además, como ya se ha comentado, algunas pacientes pueden necesitar un suplemento diario adicional de vitamina D, lo que implicaría la administración de otro medicamento extra a Fosavance® y al suplemento de calcio.

Es decir, **la combinación de alendronato y colecalciferol en un mismo comprimido de administración semanal no elimina necesariamente la necesidad de administrar diariamente otros medicamentos necesarios para el adecuado abordaje terapéutico de la osteoporosis posmenopáusica.**

Conclusión

Tras lo expuesto, podemos concluir que Fosavance® es una asociación que no aporta ninguna ventaja en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Su salida al mercado está originada por la pérdida de la patente por parte de la



compañía farmacéutica propietaria y la consiguiente comercialización del genérico de alendronato semanal.

IBANDRONATO MENSUAL: el sacrificio de la eficacia en favor de la supuesta adecuación posológica

Bonviva® son comprimidos de 150 mg de ácido ibandronico para administración en dosis única mensual. Está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura.

En 2004, la EMEA autorizó una presentación de comprimidos de 2,5 mg de ácido ibandronico, para administración diaria, que nunca llegó a comercializarse en nuestro país.

Lo que no llegamos a ver: ibandronato diario

El ensayo que puso de manifiesto la eficacia de ibandronato de administración diaria es el estudio BONE¹⁴, en el que 2.946 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y al menos una fractura vertebral previa fueron tratadas durante tres años con placebo o dos posologías diferentes de ibandronato: diario (2,5 mg) o intermitente (20 mg cada 48h durante los primeros 24 días de cada trimestre). La variable primaria de valoración fue el porcentaje de pacientes con fracturas radiológicas nuevas a los 3 años, que fue superior con placebo (9,6%) que con ibandronato diario (4,7%) o intermitente (4,9%). **Como variable secundaria se midió la incidencia de fracturas no vertebrales, pero en este caso ibandronato no redujo la incidencia de este tipo de fracturas respecto a placebo.**

Nueva posología mensual, pero ¿y la reducción de las fracturas de cadera?

Con el estudio MOBILE¹⁵ se logró la autorización de comercialización de ibandronato mensual. Se trata de un **ensayo de no inferioridad** en el que 1.609 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis fueron aleatorizadas a recibir 2,5 mg diarios de ibandronato o una pauta mensual de ibandronato (150 mg mensuales o 100 mg mensuales o 50 mg durante dos días consecutivos al mes), durante 2 años. Todas recibieron 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diarios. Se midió el incremento de la DMO en columna lumbar, concluyendo que la administración mensual era no inferior a la diaria. No hay evidencia de la eficacia de ibandronato mensual en la reducción de la incidencia de fracturas, ni vertebrales ni de cadera.

¿La administración mensual mejora el cumplimiento terapéutico?

Ibandronato se administra mensualmente, lo que, teóricamente, podría suponer una ventaja frente a los bifosfonatos de administración diaria o semanal. Esta supuesta ventaja debería manifestarse como un incremento del cumplimiento terapéutico.

Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio en el que se compare el cumplimiento terapéutico de la posología mensual frente a las posologías diaria o semanal. Únicamente se dispone del estudio BALTO¹⁶, en el que 342 mujeres con osteoporosis posmenopáusica recibieron tres meses de tratamiento con ibandronato mensual y otros tres meses con alendronato semanal, de forma cruzada. Se midió la preferencia de las pacientes por la posología mensual o semanal. El 66,1% de las participantes afirmó preferir la pauta mensual, frente al 26,5% que prefirió la semanal y el 7,4% que manifestó no tener preferencia por ninguno de los dos regímenes. El diseño abierto del estudio y el que no se evaluaran el cumplimiento terapéutico o la reducción de la incidencia de fracturas limitan el valor de los resultados del mismo.

Por otra parte, y al igual que ocurre con Fosavance®, los pacientes pueden precisar la administración diaria de suplementos de calcio y vitamina D, de modo que el régimen terapéutico no se limita exclusivamente a la administración mensual del bifosfonato.



Conclusión

No hay evidencia de que ibandronato mensual incremente la baja adherencia que suelen presentar los regímenes con bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis.¹ De modo que la supuesta mejora en adecuación respecto a otros fármacos del grupo no está demostrada. De todos modos, **el debate acerca del cumplimiento terapéutico se vuelve irrelevante ante la realidad de que, a diferencia de alendronato y risedronato, ibandronato no ha demostrado reducir las fracturas de cadera** y únicamente ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas vertebrales.

EN RESUMEN: ¿cuál es la mejor alternativa terapéutica en bifosfonatos para la osteoporosis?

Dado que las últimas novedades en bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica no parecen ofrecer ninguna ventaja sobre otros medicamentos del grupo, en esta indicación clínica **se recomienda el empleo de alendronato o risedronato**, ya que son los únicos que han demostrado reducir las fracturas de cadera en ensayos clínicos bien diseñados. Alendronato es, además, la alternativa más eficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Vasco de Información de Medicamentos. Osteoporosis postmenopásica: ¿estamos previniendo las fracturas? Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Vol 14, Nº 10, nov-dic 2006. En: http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/infac_v14n10.pdf (consultado el 22/11/07).
2. Centro Vasco de Información de Medicamentos. Medicalización de la vida- Creación de enfermedades. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Vol 13, Nº 7, jul-agos 2005. En: http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/infac_v13n7.pdf (consultado el 22/11/07).
3. Fundació Institut Càtala de Farmacologia. Antiguos fármacos disfrazados de novedad. Butlletí groc. Vol 20, Nº 1, ene-feb 2007. En: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bq201.07e.pdf> (consultado el 22/11/07).
4. Agencia Española de medicamentos y Productos sanitarios. Nota informativa: procedimiento para declarar un medicamento como innovación galénica de interés terapéutico. 25/09/2007. En: http://www.agamed.es/gl/actividad/documentos/infoInteres/docs/procedimiento_IGIT-24-9-07.pdf (consultado el 22/11/07).
5. Drug and Therapeutics Bulletin Redaction. New drugs from old. DTB, Vol 44, Nº 10, October 2006.
6. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Ibandronato (Bonviva®) Seguimos estirando la cuerda ... ¿hasta cuándo? Otro bifosfonato oral, esta vez mensual. Ficha de Evaluación Terapéutica 01/2007. En: http://www.cfnararra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/textos/FET_2007_1.pdf (consultado el 23/11/2007).
7. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Commor E et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. JAMA 1998; 280: 2077-82.
8. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE 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.
9. 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. Aging Clin Exp Res 2000;12: 1-12.
10. Comité de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Europea del Medicamento. Fosavance. Discusión Científica. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). En: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Fosavance/23778305en6.pdf> (consultado el 23/11/07).
11. Recker R, Lips P, Felsenberg D, Lippuner K, Benhamou L et al. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial. Curr Med Res Opin 2006; 22: 1745-55.
12. Rational Assessment of Drug and Research. Alendronate with cholecalciferol (vitamin D₃) (Fosamax Plus) for osteoporosis. National Prescribing Service Limited. En: http://www.npsradar.org.au/npsradar/content/alendronate_with_cholecalciferol.pdf (consultado el 23/11/07).



13. Comité de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Europea del Medicamento. Fosavance. Resumen de las Características del Producto. En: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Fosavance/H-619-PI-es.pdf> (consultado el 23/11/07).
14. Chesnut CH, Skag A et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Min Res 2004; 19: 1241-9.
15. Reginster JY et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis 2006; 65: 654-61.
16. Emkey R et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). Curr Med Res Opin 2005; 21: 1895-903.