

# Número necesario de pacientes a tratar para prevenir fracturas en pacientes con osteoporosis severa. Revisión sistemática y metaanálisis.

Dres. Manuel Ugarte-Gil, José Alfaro-Lozano

### RESUMEN

**Objetivo.** Determinar el número necesario de pacientes a tratar (NNT) con las diferentes drogas usadas para la prevención de fracturas de los pacientes con osteoporosis severa (OPS). **Métodos.** Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de los distintos tratamientos contra la osteoporosis para prevenir las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en pacientes con OPS definida como osteopenia u osteoporosis por densitometría y fracturas por fragilidad. Se utilizó la base de datos Medline y como palabras claves osteoporosis, tratamiento y los nombres individuales de los fármacos evaluados. Se incluyeron todos los estudios doble ciego, aleatorizados, controlados (ECR) que tuvieron más de 300 pacientes por brazo, que comparasen tratamiento activo contra placebo, que tuvieran como objetivo principal o secundario la disminución de la tasa de fractura (vertebral, no vertebral y/o cadera), y  $\geq$  del 90% de pacientes con OPS. Se hizo una revisión por dos autores independientes (JA y MU). De los resúmenes seleccionados se evaluó el artículo extenso y se procedió al análisis de los datos para determinar los NNT para fractura. **Resultados.** Se encontraron 349 ECR. De ellos, se incluyeron uno de alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato, teriparatida y raloxifeno, que cumplieron los criterios de inclusión. Para la prevención de fractura vertebral, se encontró un NNT de 15 para alendronato, 10 para risedronato, 23 para ibandronato, 59 para zoledronato, 11 para teriparatida y 48 para raloxifeno. En fractura no vertebral, los que tuvieron NNT estadísticamente significativo fueron: zoledronato (38) y teriparatida (29). En la fractura de cadera, el único que tuvo un NNT significativo fue alendronato con un NNT de 90. **Conclusiones.** En los pacientes con OPS, el NNT fue significativo para la fractura vertebral con los bisfosfonatos, raloxifeno y teriparatida. El NNT para la fractura no vertebral fue significativo para zoledronato y teriparatida. El NNT para la fractura de cadera fue significativo solo para alendronato.

**Palabras clave:** Osteoporosis, Fractura, Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Zoledronato, Teriparatida, Raloxifeno

### INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida, que predispone al aumento del riesgo de fractura<sup>1</sup>. Su prevalencia es mayor en las mujeres que en los varones, se incrementa con la edad y llega a presentarse en más del 30% de las mujeres mayores de 60 años<sup>2</sup>.

La probabilidad de fractura también aumenta con los años y las fracturas más frecuentes son las vertebrales, de cadera y de muñeca<sup>3</sup>. De ellas, la fractura de cadera tiene una especial importancia, por la morbilidad y la mortalidad que tiene asociada. Por ejemplo, la mortalidad estimada al año después de una fractura de cadera es entre 15 y 25%<sup>4,6</sup>.

La probabilidad de que una mujer de 50 años o mayor tenga al menos una fractura en el resto de su vida es de 54%<sup>7</sup>.

Entre los pacientes con osteoporosis, los pacientes con osteoporosis severa (OPS) constituyen un grupo que requiere especial cuidado por su mayor riesgo de fractura. El diagnóstico de OPS requiere el antecedente de una fractura por fragilidad. El tener una fractura previa incrementa 2 a 2,5 veces el riesgo de presentar una nueva fractura<sup>3,8</sup>.

Los estudios de los distintos tratamientos utilizados para el manejo de osteoporosis habitualmente reportan la prevención de fractura como la reducción del riesgo relativo de fractura, pero, consideramos que además de la reducción del riesgo relativo de fractura, lo que también importa es el saber cuántos pacientes es necesario tratar para evitar una fractura.

Esta revisión sistemática y metaanálisis se realiza con el objetivo de determinar los NNT para prevenir una fractura vertebral, no vertebral y de cadera con los distintos tratamientos, en pacientes con OPS.

**Tabla 1.** Estudios ingresados en el metaanálisis

	Cantidad de estudios
• ECR	349
• Excluidos por no tener como objetivo principal o secundario la evaluación del riesgo de fractura.	219
• Excluidos por no ser osteoporosis postmenopáusica	44
• Excluidos por ser de terapia combinada	12
• Excluidos por no tener el número necesario de pacientes	20
• Excluidos por no comparar contra placebo	8
• Excluidos por no consignar la información necesaria de fracturas	3
• ECR con objetivo de fractura (incluyendo subanálisis)	43
• ECR que incluían pacientes con OPS que tenían como objetivo prevención de fractura	6

## MATERIAL Y MÉTODO

### Búsqueda de la literatura

Se hizo una revisión sistemática de los distintos tratamientos contra la osteoporosis para prevenir fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en pacientes con OPS postmenopáusica.

Se realizó la búsqueda usando la base de datos Medline, y se ingresó, como palabras claves, osteoporosis, tratamiento, y los nombres individuales de los fármacos evaluados (alendronato, risedronato, zoledronato, ibandronato, teriparatida, raloxifeno, ranelato de estroncio y calcitonina).

### Selección de la literatura

Se incluyeron todos los estudios doble ciego, aleatorizados, controlados (ECR) que tuvieron más de 300 pacientes por brazo, que comparasen tratamiento activo contra placebo, que tuvieran como objetivos principal o secundario la disminución de la tasa de fracturas (vertebral, no vertebral y/o de cadera), por lo menos el 90% de pacientes con OPS.

Estos estudios debían haber sido publicados como artículos originales y no como resúmenes.

Se hizo una revisión por dos autores independientes (JA y MU) de las secciones de material y métodos y resultados

de los resúmenes, para evaluar la pertinencia de la inclusión en nuestro estudio. De los resúmenes seleccionados se evaluó el artículo extenso, para luego incluir los artículos que cumplieran los criterios definidos.

En los estudios que tenían más de una publicación, se elegía el artículo que analice la población objetivo de nuestro estudio. Además, el estudio debería reportar la incidencia de fracturas en los grupo de tratamiento activo y de placebo, de tal forma que sea posible determinar el riesgo relativo (RR) y el NNT.

### Definición de caso

El paciente con OPS fue definido como el que presentaba osteopenia u osteoporosis en la densitometría y tenía el antecedente de al menos una fractura por fragilidad.

Solo se incluyó pacientes con osteoporosis postmenopáusica, no se incluyó ni osteoporosis senil, ni osteoporosis secundaria.

### Análisis estadístico

Se comparó la incidencia de fracturas en el grupo de tratamiento activo contra el grupo placebo, mediante el cálculo del riesgo relativo; posteriormente, se realizó la determinación del NNT para las fracturas vertebral, no vertebral o de cadera. Además, se calculó el intervalo de confianza (IC) 95% para el NNT y el RR. Si el IC 95% del NNT tuviese como extremo un valor negativo, el valor era informado como NNH (número necesario de pacientes para producir daño).

## RESULTADOS

Se encontraron 349 ECR. De ellos, se incluyeron un estudio de alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato, teriparatide y raloxifeno, que cumplieron los criterios de inclusión (Tablas 1 y 2).

En la Tabla 3 se aprecia los RR y NNT de cada uno de los fármacos para reducir fractura vertebral, no vertebral y de cadera, respectivamente. En el caso de raloxifeno, no se incluyó los resultados de fracturas no vertebrales y de cadera, porque en el estudio se utilizaba dos dosis distintas y no se dividieron los grupos para hacer el análisis de fracturas no vertebrales.

**Tabla 2.** Características de los pacientes de los estudios.

Fármaco	Número de pacientes en el grupo de tratamiento activo	Porcentaje de OPS en el grupo de tratamiento activo	Número de pacientes en el grupo de placebo	Porcentaje de OPS en el grupo de placebo
• Alendronato	1 022	100,0	1 005	100,0
• Risedronato	408	98,0	408	98,0
• Ibandronato	977	92,9	975	94,2
• Zoledronato	1 065	100,0	1 062	100,0
• Raloxifeno	769	90,0	770	88,4
• Teriparatida	444	100,0	448	100,0

**Tabla 3.** RR y NNT para fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

Medicamento	Porcentaje de fractura en grupo de tratamiento activo	Porcentaje de fractura en grupo de placebo	RR (IC95%)	NNT (IC95%)
<b>• Fracturas vertebrales</b>				
- Alendronato	8,0%	15,0%	0,53 (0,41-0,69)	14,7 (10,5-20,5)
- Risedronato	18,1%	29,0%	0,60 (0,44-0,81)	9,6 (6,1-23,0)
- Ibandronato	3,8%	7,5%	0,52 (0,36-0,73)	23,2 (15,3-47,7)
- Zoledronato	1,7%	3,8%	0,54 (0,32-0,91)	58,8 (32,2-339,6)
- Raloxifeno	6,6%	10,1%	0,53 (0,35-0,79)	47,2 (29,3-120,9)
- Teriparatida	5,0%	14,3%	0,35 (0,22-0,55)	10,7 (7,6-18,1)
<b>• Fracturas no vertebrales</b>				
- Alendronato	11,9%	14,7%	0,81 (0,65-1,01)	35,9 (NNH:181,0-NNT:12,6)
- Risedronato	10,9%	16,0%	0,71 (0,47-1,06)	27,1 (NNH:590,6-NNT:17,4)
- Ibandronato	8,2%	9,1%	RR: 0,97 (0,67-1,20)	106,4 (NNH: 64,3 - NNT: 29,1)
- Zoledronato	7,6%	10,7%	0,74 (0,56-0,97)	37,6 (19,8-386,7)
- Raloxifeno	ND	ND	ND	ND
- Teriparatida	6,3%	9,9%	0,65 (0,43-0,98)	28,9 (15,0-426,7)
<b>• Fracturas de cadera</b>				
- Alendronato	1,1%	2,2%	0,49 (0,24-1,01)	89,9 (45,1-11364,0)
- Risedronato	2,2%	2,7%	0,82 (0,34-1,95)	203,0 (NNH: 61,0 - NNT: 38,1)
- Ibandronato	ND	ND	ND	ND
- Zoledronato	2,0%	3,5%	0,70 (0,41-1,18)	105,5 (NNH: 242,2 - NNT: 43,3)
- Raloxifeno	ND	ND	ND	ND
- Teriparatida	0,2%	0,7%	0,50 (0,09-2,73)	273,5 (NNH: 193,9 - NNT: 80,2)

ND: Dato no disponible en el artículo

## DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática y metaanálisis se encuentra que los diversos tratamiento que han sido estudiados en OPS han demostrado efectividad en reducir la incidencia de fracturas vertebrales. Si bien es cierto que los RR son similares para los bisfosfonatos y raloxifeno y menor para teriparatida, en el NNT de cada droga existe una mayor diferencia. Esta diferencia podría estar causada por la distinta incidencia de fracturas vertebrales en los distintos estudios evaluados, por una cantidad de muestra distinta en cada estudio, o por una diferencia en la eficacia de prevención de fracturas.

Cuando se analiza las fracturas no vertebrales lo que se observa es que zoledronato y teriparatida son los dos únicos fármacos que obtienen un NNT significativo, mientras alendronato, risedronato e ibandronato no obtienen ni un RR ni un NNT significativo en esta subpoblación. Dado que en estos estudios las fracturas no vertebrales son reportadas con menor frecuencia que las fracturas vertebrales, lo cual podría explicar porque no se obtiene una reducción estadísticamente significativa con los otros bisfosfonatos.

Cuando se analizó fractura de cadera, se observó que el alendronato era el único que lograba obtener un NNT estadísticamente significativo.

**Tabla 4.** RR y NNT para fractura no vertebral

Medicamento	Fractura en grupo de tratamiento activo	Fractura en grupo de placebo	RR (IC95%)	NNT (IC95%)
• Alendronato	11,9%	14,7%	0,81 (0,65-1,01)	35,9 (NNH:181,0-NNT:12,6)
• Risedronato	10,9%	16,0%	0,71 (0,47-1,06)	27,1 (NNH:590,6-NNT:17,4)
• Ibandronato	8,2%	9,1%	RR: 0,97 (0,67-1,20)	106,4 (NNH: 64,3-NNT: 29,1)
• Zoledronato	7,6%	10,7%	0,74 (0,56-0,97)	37,6 (19,8-386,7)
• Raloxifeno	ND	ND	ND	ND
• Teriparatida	6,3%	9,9%	0,65 (0,43-0,98)	28,9 (15,0-426,7)

ND: dato no disponible en el artículo

Raloxifeno solo se incluyó para el análisis de fractura vertebral por no reportar el subanálisis de fractura no vertebral y de cadera en pacientes con OPS, con dosis de 60 mg/d; reportan la incidencia de fractura juntando el grupo de 60 y 120 mg/d.

Por otra parte, cabe resaltar que el estudio que analiza la efectividad de zoledronato para prevenir fractura en pacientes con OPS está formado por pacientes con fractura reciente de cadera, a diferencia de los estudios de los otros fármacos, donde los pacientes tienen en su mayoría fractura vertebral, lo que puede explicar la diferencia en los resultados obtenidos.

Además, otra dificultad del metaanálisis es que la definición de paciente es distinta para cada estudio, no existe uniformidad en el punto de corte de densidad mineral ósea para ingresar al estudio ni en la cantidad de fracturas previas, ni en la localización de las fracturas previas.

Existen diversos metaanálisis que han tratado de analizar la eficacia de los distintos tratamientos contra la osteoporosis, encontrándose distintos resultados dependiendo de la definición de los estudios que deben ingresar.

En el metaanálisis de MacLean, se realiza un subanálisis de la población con alto riesgo de fractura (definido por: la presencia de población transplantada, el T-score  $\leq 2,5$ , que el estudio requiera la presencia de al menos una fractura, que el estudio tenga al menos el 50% de pacientes con al menos una fractura, o que los pacientes tengan una enfermedad neuromuscular severa) y encuentra que los bisfosfonatos, raloxifeno y teriparatida reducen el riesgo de fractura vertebral; en fractura no vertebral se encontró reducción de riesgo de fractura con alendronato, risedronato, zoledronato y teriparatida, pero no hubo reducción con ibandronato y raloxifeno. Mientras que en fractura de cadera, los asociados a disminución de riesgo fueron alendronato y risedronato; se encontró diferencia en los resultados con zoledronato, con el que no se encontró reducción de riesgo en la subpoblación con antecedente de fractura reciente de cadera. Las diferencias con nuestros resultados se deben al tipo de paciente incluido, que no necesariamente tenía antecedente de fractura previa.

Por otra parte, en el metaanálisis de Stevenson lo que se encuentra en pacientes con OPS es reducción del riesgo de fractura vertebral con los bisfosfonatos, raloxifeno y teriparatida, en fractura no vertebral con risedronato y teriparatida y en fractura de cadera solo con risedronato. La diferencia con nuestro estudio es la no inclusión de ibandronato en el metaanálisis y el cálculo del riesgo de fractura de risedronato usando dos dosis (2,5 y 5 mg/d). Con alendronato obtiene un RR similar, pero, al ser el intervalo de confianza no significativo, no considera que disminuya el riesgo de fractura.

## CONCLUSIONES

En pacientes con OPS, el NNT fue significativo para fractura vertebral con los bisfosfonatos, raloxifeno y teriparatida. El NNT para fractura no vertebral fue significativo para zoledronato y teriparatida. El NNT para fractura de cadera fue significativo sólo para alendronato.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NIH Consensus Development Panel. JAMA. 2001;285:785-795.
2. Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Horm Res* 2000;54:5-63
3. National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis Int* 1998; suppl 4: S7
4. Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, Eastwood EA, Silberzweig SB, Gilbert M, et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA*. 2001;285:2736-2742.
5. Davidson CW, Merrilees MJ, Wilkinson TJ, McKie JS, Gilchrist NL. Hip fracture mortality and morbidity—can we do better? *N Z Med J*. 2001;114:329-32.
6. Magaziner J, Lydick E, Hawkes W, Fox KM, Zimmerman SI, Epstein RS, et al. Excess mortality attributable to hip fracture in white women aged 70 years and older. *Am J Public Health*. 1997;87:1630-6.
7. Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RBA. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med*. 1991;151:2026-32.
8. Colón-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, Hawkes W, et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. *Osteop Int*. 2003;14:879-83.
9. Black D, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
10. Reginster J, Minne HW, Sorensen O, 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. *Osteop Int*. 2000;11:83-91.
11. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1241-9.
12. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med*. 2007;357:1799-1809.
13. 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. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999;282:637-45
14. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
15. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2008;148:197-213.
16. Stevenson M, Jones M, De Nigris E, et al. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess*. 2005;9:1-160.