

¿Está justificado el gasto en fármacos contra la osteoporosis?

Lucía Jamart Sánchez, Silvia Herrero Hernández y Carlos Barreda Velázquez

Farmacéuticos de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Servicio de Farmacia de Atención Primaria de la Dirección Asistencial Noroeste. Madrid España.

La osteoporosis constituye un problema de salud importante debido a la elevada repercusión en la morbimortalidad y en la calidad de vida que supone la presencia de fracturas clínicas.

Se define como una enfermedad sistémica esquelética caracterizada por la baja masa ósea y por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo con el consiguiente incremento en la fragilidad ósea y la susceptibilidad a la fractura¹.

Aunque es frecuente asociar la osteoporosis a la baja densidad mineral ósea (DMO), el evento clínico relevante responsable de la morbimortalidad asociada a la osteoporosis son las fracturas por fragilidad. Las fracturas osteoporóticas pueden producirse en cualquier localización, aunque las más relevantes son las de fémur proximal, antebrazo distal y columna vertebral. La información aportada por los estudios disponibles permite concluir que la calidad de vida está afectada significativamente en pacientes con fracturas vertebrales sintomáticas y con fractura de cadera, y no lo está, de forma significativa, en aquellos pacientes con fracturas vertebrales morfométricas^{2,3}.

Según datos del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, en España la inversión en bifosfonatos, durante el periodo 2005-2009, ha ascendido a 1,3 millones de euros⁴.

¿Qué se debe valorar de un fármaco en la instauración del tratamiento farmacológico?

El principal objetivo del tratamiento es la prevención de las fracturas por fragilidad, y por tanto lo que realmente se debe exigir de un fármaco es que logre reducir el riesgo de fracturas a corto y largo plazo.

El incremento de la masa ósea medido por densidad DMO no es una buena variable para medir la eficacia de los fármacos;

se ha estimado que menos de un tercio del riesgo de fractura es atribuible al valor obtenido en la densitometría, y que el aumento de edad es siete veces más importante que el descenso densitométrico para la predicción del riesgo de fractura; además, los resultados de los ensayos clínicos indican que con los fármacos antirresortivos la eficacia antifractura persiste, aunque la DMO disminuya¹. Por otro lado, la modificación densitométrica está sujeta al fenómeno estadístico de regresión a la media, de forma que observar descensos o mejoras densitométricas no se traduce en una mayor o menor eficacia del fármaco⁵.

¿Cómo se puede valorar el riesgo de fractura?

El riesgo absoluto de fractura en los próximos años se puede estimar en función del país de procedencia, la edad y los factores de riesgo clínicos que han mostrado más consistencia en su asociación con el riesgo de fractura.

Variabilidad geográfica

El riesgo de fractura varía con la localización geográfica. En España la probabilidad de presentar una fractura de cadera es mucho menor que en Estados Unidos y que en los países del norte de Europa⁶, donde se han realizado la mayor parte de los ensayos clínicos. Un informe realizado por la Secretaría de Estado de Salud del Reino Unido, cuyo objetivo es analizar las causas de las variaciones internacionales en el uso de medicamentos en 14 países, entre los que se encuentran España, EE. UU., y distintos países del norte de Europa, sitúa a España en el primer puesto de consumo de fármacos para la osteoporosis, a pesar de ser uno de los países con menor riesgo de fractura osteoporótica⁷.

Al año	0,02	0,01	0,02	0,03	0,15	0,38	0,82	2,13
A los 2 años	0,04	0,03	0,05	0,09	0,32	0,8	1,55	4,31
A los 3 años	0,05	0,05	0,09	0,16	0,49	1,3	2,69	6,5
A los 4 años	0,07	0,08	0,09	0,24	0,73	1,91	4,05	9,08
A los 5 años	0,08	0,12	0,11	0,38	1,04	2,65	5,48	11,29
A los 6 años	0,09	0,15	0,14	0,53	1,42	3,44	7,50	13,68
A los 10 años	0,20	0,23	0,49	1,42	3,66	7,98	16,15	
A los 15 años	0,31	0,61	1,53	4,03	8,94	18,37		
A los 20 años	0,69	1,65	4,13	9,29	19,22			
A los 25 años	1,72	4,25	9,39	19,53				
A los 30 años	4,33	9,5	19,61					
A los 35 años	9,57	19,71						
A los 40 años	19,77							

■ Riesgo menor de 3%
■ Riesgo entre el 3 y el 5%
■ Riesgo entre el 5 y el 10%
■ Riesgo mayor del 10%

Figura 1. Probabilidad en porcentaje (riesgo) de presentar una fractura de cadera en los próximos años según la edad en mujeres de la Comunidad de Madrid¹.

Edad

La edad avanzada es el factor de riesgo más importante de fractura. Del análisis de los datos obtenidos del conjunto mínimo básico de datos para mujeres de la Comunidad de Madrid se desprende que la incidencia de fractura de cadera aumenta marcadamente a partir del intervalo de edad de 75 a 79 años, de forma que el 95% de las fracturas de cadera se producen en mujeres mayores de 65 años, siendo el porcentaje del 85% si se consideran las mayores de 75 años¹. Estos datos son muy similares a los observados en un estudio epidemiológico de fractura de cadera en ancianos en España en el que se observa que la incidencia de fractura de cadera empieza a aumentar a partir de los 75 años, siendo la edad media de presentación alrededor de los 82 años⁸.

A diferencia de la fractura de cadera, la epidemiología de la fractura vertebral es difícil de estudiar ya que más de dos tercios de las fracturas vertebrales pasan inadvertidas desde el punto de vista clínico. A estas fracturas vertebrales se les denomina morfométricas, porque no han representado un evento clínico, siendo un hallazgo en una radiografía. Según datos del conjunto mínimo básico de datos, el 80% de las fracturas que conllevan ingreso se producen en mujeres mayores de 65 años (fig. 1).

Factores de riesgo clínicos

Los que se han mostrado más consistentes entre los diferentes estudios y más potentes en su asociación con el riesgo de fractura son: antecedente familiar de fractura, antecedente personal de fractura periférica después de los 50 años, fractura vertebral previa e índice de masa corporal² $\leq 19 \text{ kg/m}^2$.

¿Qué pacientes podrían beneficiarse del tratamiento farmacológico?

Las recomendaciones actuales son claras en cuanto a instaurar tratamiento farmacológico sólo en pacientes concretos que por su alto riesgo se pueden beneficiar del mismo, a pesar de los efectos adversos de los fármacos. Este sería el caso de prevención secundaria, pero en prevención primaria (cuando no se han producido fracturas osteoporóticas clínicas) es muy importante seleccionar a la población en función de sus factores de riesgo.

En la actualidad, los fármacos disponibles han demostrado eficacia fundamentalmente en la disminución de fracturas vertebrales asintomáticas en pacientes de elevado riesgo de fractura y edad avanzada. Por otro lado, es importante recordar que el beneficio de la intervención precoz, 15-20 años antes de que se produzcan las fracturas, no está demostrado; tampoco se dispone de ensayos clínicos que hayan incluido sólo a mujeres menores de 65 años. Los que han englobado a mujeres de esta edad son muy escasos y en ellos los fármacos no han demostrado ser eficaces¹.

Recientemente se ha publicado un informe técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Ciencia e Innovación en el que se evalúa la relación coste-utilidad del uso de alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifeno y ranelato de estroncio en comparación con calcio y vitamina D o placebo para la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas en España. Se incluyeron estudios con poblaciones que presentaban una DMO inferior en al menos 2 desviaciones estándares del pico de masa ósea (*T-score*)

o presencia de fractura vertebral por compresión en al menos el 20% de la población estudiada. En dicho informe se afirma que ninguna de las intervenciones farmacológicas evaluadas obtienen razones coste-utilidad incrementales aceptables, si el tratamiento se inicia antes de los 69 años de edad. Asumiendo una adherencia parcial al tratamiento, sólo el alendronato obtiene una razón coste-utilidad incremental aceptable cuando la mujer inicia el tratamiento con 69 o más años de edad, y concluye que la edad de inicio de tratamiento y la adherencia al mismo influyen de forma relevante en la relación entre coste y utilidad de los tratamientos farmacológicos considerados⁹. En este documento se puede comprobar que el consumo de dichos fármacos medido en dosis diarias definidas por mil habitantes ha ascendido de 1.273,6 en el año 2000 a 7.981,1 en 2009, lo que supone un incremento de 6.707,5 dosis diarias definidas en un periodo de 8 años.

Por otro lado, es importante tener presente que en los últimos años se han asociado nuevos efectos adversos con el uso prolongado de los bifosfonatos como son osteonecrosis maxilar, dolor osteoarticular, fracturas atípicas, fibrilación auricular¹⁰..., que se suman a otros ya ampliamente conocidos como la esofagitis o el aumento de riesgo tromboembólico asociado a los moduladores de receptores estrogénicos tales como raloxifeno o bazedoxifeno. Se debe evitar, por tanto, comprometer la seguridad de los pacientes utilizando medicamentos que no han demostrado beneficios en población de bajo riesgo.

¿Qué impacto tiene el consumo de fármacos en la curva epidemiológica de las fracturas osteoporóticas?

En la actualidad se dispone de un estudio observacional cuyo objetivo es analizar la evolución de la incidencia de fractura de cadera en la Comunidad Autónoma de Galicia, en relación con la tendencia evolutiva en la dispensación de medicamentos con evidencia en la prevención y/o tratamiento de la fractura de cadera osteoporótica. En dicho estudio se observó que a pesar de que existe un aumento continuo del consumo de fármacos para la osteoporosis, se mantiene invariable la incidencia de fractura de cadera a lo largo de los 5 años de estudio.

Los autores concluyeron que es necesario implantar herramientas basadas en la presencia de factores de riesgo que permitan identificar a los pacientes con riesgo de fractura de cadera optimizando así la efectividad y la eficiencia del tratamiento¹¹ (fig. 2).

Conclusiones

En la actualidad los fármacos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis han demostrado eficacia principalmente

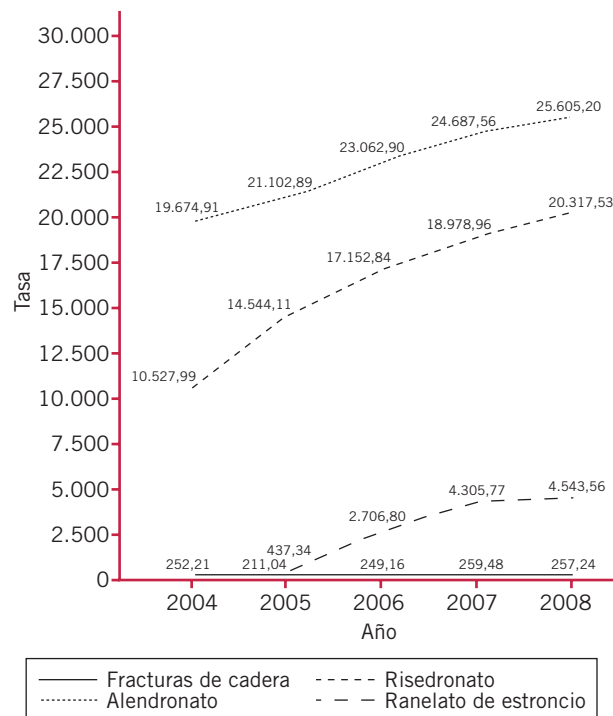


Figura 2. Evolución temporal de la tasa de incidencia media de fractura de cadera en relación con la evolución de la dispensación de medicamentos para el periodo 2004-2008.

en población de elevado riesgo de fractura y en la prevención de fracturas vertebrales morfométricas. Sólo el alendronato, risedronato zoledrónico y denosumab han demostrado un beneficio marginal en la prevención de fractura de cadera en pacientes de edad avanzada y fracturas vertebrales previas u otros factores de riesgo clínicos. Por otro lado, es muy importante tener en cuenta que estos fármacos no están exentos de efectos adversos graves, por tanto es necesario reservarlos para pacientes de riesgo basal elevado y evitar exponer a efectos adversos a la población de bajo riesgo en la que los fármacos prácticamente no han mostrado eficacia.

Los estudios realizados recientemente en España concluyen, por un lado, que sólo con alendronato se obtiene una razón coste-utilidad incremental aceptable cuando la mujer inicia el tratamiento con 69 o más años de edad, y por otro, que no se producen variaciones en la curva epidemiológica de la fractura de cadera a pesar del aumento de consumo de fármacos. Por tanto, en España, el elevado consumo de fármacos para la osteoporosis no está justificado por razones de eficacia, seguridad y coste, siendo completamente imprescindible estimar el riesgo absoluto de fractura en los próximos años a la hora de decidir instaurar una terapia farmacológica.

Bibliografía

1. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid. Madrid: Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad; 2007.

2. Adachi JD, Loannidis G, Pickard L, Berger C, Prior JC, Joseph L, et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multi-centre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int.* 2003;14:895-904.
3. Adachi JD, Loannidis G, Berger C, Joseph L, Papaioannou A, Pickard L, et al. The influence of osteoporotic fractures on health related quality of life in community-dwelling men and women across Canada. *Osteoporos Int.* 2001;12:903-8.
4. Subgrupos ATC y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: http://www.mspes.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/porTema/home.htm
5. Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Fracture Intervention Trial Research Group. *JAMA.* 2000;283:1318-21.
6. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Strom O, Borgstrom F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporosis International.* 2010;21:407-13.
7. Extent and causes of international variations in drug usage. A report for the Secretary of State for Health by Professor Sir Mike Richards CBE. Julio 2010.
8. Serra JA, Garrido G, Vidán M, Maraño E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna.* 2002;19:389-95.
9. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Imaz I, Rubio B, López ME, Amate JM, Gómez P, González J, et al. Análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en ESPAÑA. IPE 63/2010. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III; 2010.
10. Servicio Navarro de Salud. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra (BIT). Problemas óseos asociados al uso de bifosfonatos: ¿evitan o producen fracturas? [Internet]. Servicio Navarro de Salud; 2009 [consultado 21/02/2011]. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+17/Bit+vol+17+n+5.htm
11. Guerra MM, Rodríguez JB, Puga E, Charle MA, Gomes CS, Prejiguerro A. Incidencia de la fractura de cadera osteoporótica en Galicia en relación con la dispensación de medicamentos con indicación en su prevención y tratamiento. *Aten Primaria.* 2011. doi:10.1016/j.aprim.2010.04.010.