

Metaanálisis de fracturas de cadera, vertebrales y de muñeca en mujeres posmenopáusicas con indicaciones preventivas o de tratamiento para osteoporosis con risedronato o raloxifeno

A. Casado^a, S. Ribas^a, L. Pérez-Edo^b, M. Ciria^b, I. Arístegui^c y A. Raber^d

^a3D-Health Research, S.L. Barcelona.

^bServei de Reumatologia de l'IMAS. Hospitals del Mar i de l'Esperança. Barcelona. España.

^cDirección Científica. Aventis Pharma, S.A. Madrid. España.

^dDepartamento Médico. Almirall Prodesfarma, S.A. Barcelona. España.

Fundamento: Se presenta una revisión sistemática con metaanálisis de los efectos del uso de risedronato y raloxifeno en las fracturas y en la densidad mineral ósea (DMO), de cadera, vértebra y muñeca en las mujeres con osteoporosis posmenopáusicas.

Material y método: Se revisaron los ensayos clínicos publicados desde 1966 hasta septiembre de 2002 en MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE, Pascal Biomed y publicaciones de la Sociedad Española de Reumatología, Sociedad Española de la Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral y Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas.

Resultados y discusión: Se incluyeron 8 ensayos clínicos con risedronato y 6 con raloxifeno. A las dosis recomendadas (5 mg de risedronato y 60 mg de raloxifeno) con seguimiento de 2 o más años, el riesgo relativo (RR) de fracturas de cadera fue de 0,74 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,59-0,94) y 1,13 (IC del 95%, 0,66-1,96) con risedronato y raloxifeno, respectivamente; en fracturas vertebrales fue de 0,61 (IC del 95%, 0,50-0,75) y 0,65 (IC del 95%, 0,53-0,79), respectivamente, y en fracturas de muñeca de 0,67 (IC del 95%, 0,42-1,07) y 0,88 (IC del 95%, 0,67-1,14), respectivamente. El incremento de la DMO para risedronato y

raloxifeno vertebral fue del 4,32% (IC del 95%, 3,78-4,88) y del 2,62% (IC del 95%, 2,40-2,82); femoral del 2,77% (IC del 95%, 2,37-3,17) y 1,39% (IC del 95%, 1,03-1,75), y en el trocánter del 3,94% (IC del 95%, 3,29-4,58) y 1,72% (IC del 95%, 0,60-2,85), respectivamente.

Risedronato disminuyó el riesgo de fractura en cadera, no así en muñeca, mientras raloxifeno no mostró un efecto reductor de fracturas ni en cadera ni en muñeca. La reducción del riesgo de fractura vertebral se produjo en ambos fármacos. En trocánter, fémur y vértebra, ambos fármacos produjeron aumentos en la DMO.

Palabras clave: Osteoporosis posmenopáusicas. Risedronato. Raloxifeno.

Meta-analysis of hip, vertebral and wrist fractures in postmenopausal women undergoing preventive therapy or treatment for osteoporosis with risedronate and raloxifene

Background: This study reports the results of a systematic review and meta-analysis of the effects of risedronate and raloxifene on fracture rates and bone mineral density (BMD) in hip, vertebrae and wrist in women with postmenopausal osteoporosis. **Material and method:** The MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE, and Pascal Biomed databases, as well as publications of the Spanish Rheumatology Society, the Spanish Society for Bone and Bone Mineral Research and the Hispanic Osteoporosis and Metabolic Bone Disease Foundation, were searched for randomized clinical trials published between 1966 and September 2002.

Results and discussion: Eight clinical trials with risedronate and six with raloxifene were included. For recommended doses (5 mg risedronate and 60

El trabajo ha sido financiado en su totalidad por las compañías Aventis Pharma y Almirall Prodesfarma, que comercializan el bisfosfonato risedronato. El interés de investigación de dichas compañías se centró en evaluar los riesgos relativos frente a placebo de su fármaco y del modulador selectivo del receptor de estrógenos raloxifeno, no comercializado por ellas.

Correspondencia: Dr. A. Casado.
Director Científico. 3D-Health Research.
Casp, 116 2.º-2.ª. 08013 Barcelona. España.
Correo electrónico: acasado@3d-healthresearch.com

Manuscrito recibido el 25-3-2004 y aceptado el 9-7-2004.

mg raloxifeno) and a follow-up period of 2 years or more, the relative risk (RR) of hip fractures was 0.74 (95% CI, 0.59-0.94) and 1.13 (95% CI, 0.66-1.96) for risedronate and raloxifene respectively; the RR of vertebral fracture was 0.61 (95% CI, 0.50-0.75) and 0.65 (95% CI, 0.53-0.79), and the RR of wrist fractures was 0.67 (95% CI, 0.42-1.07) and 0.88 (95% CI, 0.67-1.14), respectively. Increases in BMD were as follows: 4.32% (95% CI, 3.78-4.88) and 2.62% (95% CI, 2.40-2.82) in vertebrae; 2.77% (95% CI, 2.37-3.17) and 1.39% (95% CI, 1.03-1.75) in femur; and 3.94% (95% CI, 3.29-4.58) and 1.72% (95% CI, 0.60-2.85) at the trochanter, all for risedronate and raloxifene respectively.

The results of this meta-analysis show that risedronate reduces the risk of hip, but not of wrist fractures, while raloxifene does not reduce the risk of either hip or wrist fractures. Both drugs increased BMD in trochanter, femur and vertebrae and reduced the risk of vertebral fractures.

Key words: Postmenopausal osteoporosis. Risedronate. Raloxifene.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la osteoporosis como una reducción de la densidad mineral ósea (DMO) por debajo de 2,5 desviaciones estándar de la media del máximo promedio de la DMO, y se estima que afecta, aproximadamente, a un 30% de las mujeres en período de posmenopausia¹. En España se estima que un 40% de las mujeres mayores de 50 años presentan osteoporosis, y que es la causa directa de 25.000 fracturas anuales, las cuales provocan una elevada mortalidad en el primer año y un gasto anual que supera los 150,25 millones de euros², y estos datos posiblemente estén infravalorados por el estado previo a la fractura de la paciente (pacientes ingresadas en residencias) y por el soporte familiar que libera a la Administración de gastos medicosociales. Las fracturas vertebrales tienen una elevada incidencia en la mujer con osteoporosis y constituyen un punto importante de investigación en los distintos tratamientos que se proponen para la osteoporosis³⁻⁶.

Para evaluar el riesgo de fracturas, actualmente se usan 2 indicadores: la DMO y los cambios en los marcadores de remodelación ósea (MRO). La disminución de la DMO es un factor de riesgo de aparición de fractura. Marshall et al⁷ estiman que por cada desviación estándar (DE) de la DMO por debajo de la media aumenta el riesgo relativo (RR) de aparición de fractura entre 1,5 y 2,6. Por otro lado, la variación de los marcadores bioquímicos se reconoce como un factor predictivo de respuesta al tratamiento farmacológico para tratar o prevenir la osteoporosis⁸. Actualmente, también se estudia el papel de los bisfosfonatos

en la preservación de la arquitectura trabecular, un factor que presumiblemente influye en el riesgo de aparición de fracturas en mujeres posmenopáusicas o en fase inicial de posmenopausia, y su consiguiente beneficio en la prevención de fracturas^{9,10}. Este factor no se ha incluido en la revisión debido a la escasez de artículos que reporten datos sobre dichos cambios.

Los bisfosfonatos como, por ejemplo, el risedronato, el etidronato y el alendronato, son fármacos indicados en el tratamiento de la osteoporosis, y se utilizan para prevenir las fracturas asociadas a la enfermedad¹¹⁻¹³. Otros como el raloxifeno¹³⁻¹⁵ son igualmente eficaces en la prevención de las fracturas vertebrales asociadas a la osteoporosis.

Se han publicado 2 revisiones sistemáticas con metaanálisis. Una de la Cochrane Library¹⁶ que estudió el efecto de los bisfosfonatos en la osteoporosis inducida por esteroides y otra recientemente publicada¹¹⁻¹³, sobre la eficacia (DMO y fracturas) de diferentes bisfosfonatos y raloxifeno en el tratamiento o la prevención de la osteoporosis posmenopáusica. Este estudio analiza la eficacia de estos fármacos en la reducción de las fracturas no vertebrales, evaluando independientemente la fractura de fémur y de muñeca, aspecto que no se cubre en otros metaanálisis.

El objetivo del presente estudio fue realizar un metaanálisis para evaluar la eficacia de risedronato y raloxifeno en el tratamiento y la prevención del riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y de muñeca en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, así como sus efectos en los cambios de la DMO y los MRO.

Material y método

Estrategia de búsqueda

La búsqueda se realizó en bases de datos con soporte CD-ROM y en línea. Se realizó una revisión de la bibliografía publicada desde 1966 hasta septiembre del 2002 en las bases de datos MEDLINE (a través del buscador PubMed), la Cochrane Library, Embase y Pascal Biomed. Por otra parte, también se revisaron las publicaciones de la Sociedad Española de Reumatología, de la Sociedad Española de la Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral y, finalmente, de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. En estos casos, la búsqueda incluyó el vocabulario correspondiente en español. Por último, se procedió a una búsqueda ascendente a partir de los artículos seleccionados.

La estrategia de búsqueda para cada una de las bases de datos hizo uso de operadores booleanos, descriptores específicos, términos de conformidad y con las estructuras de sintaxis propias de cada sistema. La estrategia de sintaxis utilizada para MEDLINE tuvo en cuenta la modificación desarrollada por Haynes¹⁷ y el

Cochrane Musculoskeletal group¹⁸. Para todas las estrategias se consideraron los siguientes descriptores específicos: *risedronate, raloxifene, vertebral fracture, bisphosphonate, bone disease, bone demineralization, bone mineral density, bone remodeling marker, osteoporosis, postmenopause/al*. Y como términos en conformidad con los criterios de inclusión se utilizaron los siguientes: *clinical trial, randomized controlled trial, randomization, double blind, double mask*.

Criterios de inclusión/exclusión de estudios

La población estudiada en esta revisión incluyó mujeres posmenopáusicas en las que estuviera indicado el tratamiento, preventivo o no, de la osteoporosis, diagnosticada mediante densitometría y/o por la presencia de fracturas, y que no se hubieran tratado previamente a la inclusión en el ensayo clínico con raloxifeno o risedronato, o que hubieran sido incluidas en el estudio después de un período de lavado.

Ante la falta de un consenso clínico sobre el dintel diagnóstico de la osteoporosis en mujeres de edad avanzada, en esta revisión se ha incluido los estudios con pacientes posmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis, aunque la definición de osteoporosis utilizada por los autores de cada estudio fuera distinta de la propuesta por la OMS. En todos los casos, sin embargo, se coincidió en la presencia de una «baja masa ósea» y un «riesgo de fractura aumentado».

En la revisión se seleccionaron los artículos originales que reunían los siguientes criterios: *a)* diseño de ensayo clínico controlado aleatorizado a doble ciego; *b)* comparación de los fármacos citados con placebo; *c)* evaluación de los efectos vertebrales, en cadera o muñeca; *d)* utilización de las dosis autorizadas de los fármacos; *e)* obtención de una puntuación mínima de 3 puntos en la escala de Jadad¹⁸ para asegurar la calidad metodológica de los estudios, y *f)* que incluyeran resultados de estudios con más de 6 meses de seguimiento después del inicio del tratamiento. Las publicaciones de un mismo estudio que estuvieran duplicadas fueron excluidas exceptuando las que aportasen nuevos datos de acuerdo con los objetivos de la revisión. Tras la selección, los estudios incluidos se agruparon según el tratamiento y, posteriormente, subgrupados por duración y dosis, para realizar los distintos metaanálisis teniendo en consideración las propuestas de agrupación efectuadas en las revisiones sistemáticas previas¹¹⁻¹⁹ y los resultados de la evaluación estadística de la homogeneidad.

Revisión de artículos, extracción de la información

Se siguieron los criterios usados por la Colaboración Cochrane²⁰. Dos revisores examinaron de manera independiente los resúmenes o, en su defecto,

el texto completo de todos los estudios que potencialmente respondían a los criterios de inclusión. Cuando los revisores no alcanzaron un consenso sobre inclusión (8%), se volvió a revisar el artículo conjuntamente hasta llegar a un acuerdo definitivo. En los casos en que aún no se llegó a un consenso de los 2 revisores, se contó con un tercer revisor (un solo caso).

Tras la selección e inclusión de los ensayos, 3 revisores realizaron de forma independiente la extracción de toda la información de acuerdo con un formulario de recogida de datos diseñado con ese fin. Los datos extraídos de cada artículo fueron: el número de participantes en los ensayos distribuidos en grupos de tratamiento; la edad media; la media de años con menopausia; la media de la DMO de los sujetos que recibieron tratamiento y los que recibieron placebo; la dosis empleada para cada grupo de tratamiento; las variables del estudio (incidencia de fractura y cambios en DMO y MRO), y, por último, las pérdidas de seguimiento de los pacientes.

Aunque todos los estudios hicieron uso de la absorciometría radiográfica de doble energía para la determinación de la DMO, existen diferencias en las puntuaciones obtenidas por los distintos densitómetros de uso más frecuente (Hologic QDR 1000, Hologic QDR 2000, Norland y Lunar). Los valores que aparecen asociados a una DMO por debajo de 2 desviaciones estándar para el caso del Lunar serían inferiores a 0,92 g/cm² y, para el Hologic o el Norland²¹, por debajo de 0,80 g/cm². Para la extracción de los datos de cambios en la DMO se recogieron los obtenidos con el sistema Hologic, el más frecuentemente utilizado.

Análisis estadísticos

Para el análisis de datos, los estudios se agruparon en función de su duración en 2 grupos: a corto plazo (CP), < 24 meses, y a largo plazo (LP), ≥ 24 meses. Cuando un estudio a LP brindó datos correspondientes a un momento anterior a 24 meses, también se incluyó dichos datos en el análisis a CP. También se establecieron los siguientes grupos, según las dosis administradas: para risedronato 2,5 mg (o cíclico) y 5 mg; para raloxifeno, menos de 60 mg y 60 mg o más. Por último, se diferenciaron otros 2 grupos: uno que combinaba los resultados con las dosis recomendadas (5 mg para risedronato y 60 mg para raloxifeno) a LP (DRLP) y otro denominado «grupo global», que incluyó los estudios a corto y largo plazo y con todas las dosis. Es precisamente la distinción entre los resultados de la aplicación de las dosis actualmente recomendadas y los resultados de aplicación de diversas dosificaciones, bajo la óptica del metaanálisis, uno de los puntos centrales de este trabajo. En la figura 1 se resumen los grupos analizados. En los estudios que

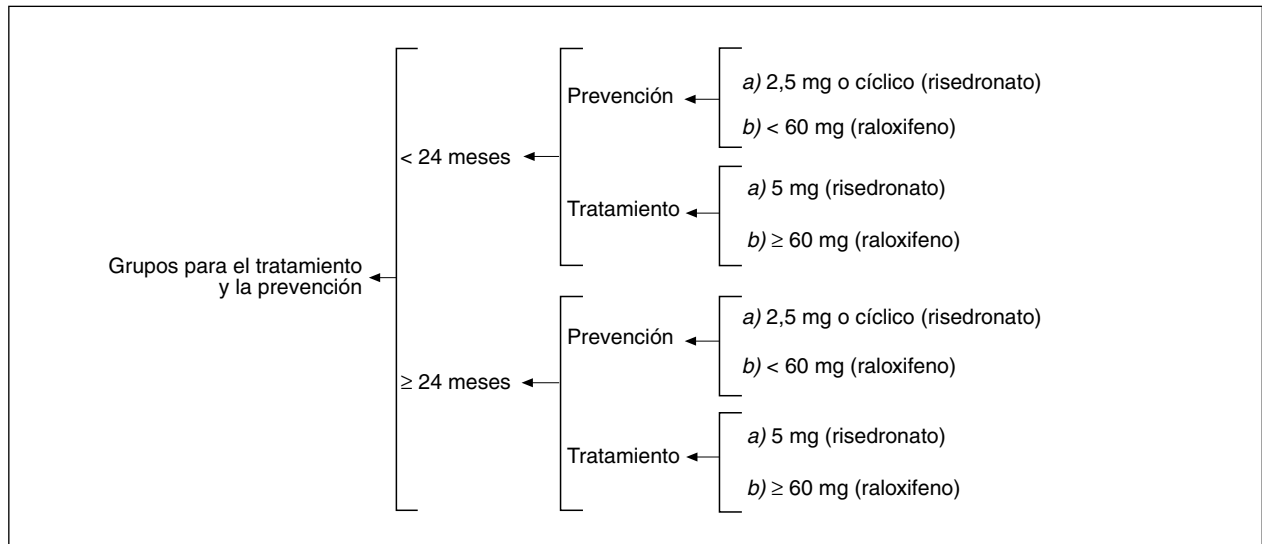


Figura 1. Agrupación de los estudios incluidos para el metaanálisis.

no aportaron los abandonos del tratamiento para cada grupo, se hizo una distribución de las pérdidas totales descritas por los autores de manera proporcional al tamaño de cada grupo de tratamiento. Las pérdidas no fueron consideradas «fracasos» (aparición de fractura), por lo que el análisis no se puede considerar por intención de tratamiento.

Para el cálculo de las incidencias de fracturas, cuando un paciente presentó más de una fractura por región, se consideró sólo una fractura, es decir: el paciente como evento. Cuando un artículo no proporcionó algún valor de desviación estándar (DE) para la DMO, se obtuvo el valor representado en la gráfica, si era el caso, mediante 2 revisores independientes y consensuando el resultado; en caso de existir discrepancia, intervino un tercer revisor. En todos los casos, se consideró la plausibilidad del valor obtenido (permanencia dentro del rango determinado por los otros valores de las series de datos incluidos en el análisis). En caso de presentarse este mismo problema para algún valor esperado en la serie analizada, se procedió de igual manera. Cuando no se dispuso de gráfico de referencia para la estimación de la DE asociada a alguna media de cambio en DMO, pero sí de estimaciones de DE en pacientes con similares características de tratamiento –fármaco, dosis, grupo (preventivo/tratamiento) y tiempo de tratamiento–, se asignó la DE promedio (ponderada por el tamaño del estudio) a dicha media.

Para el cálculo de la diferencia media ponderada (DMP) de la DMO en el metaanálisis, se usó el método descrito por Mulrow y Oxman²⁰. Las estimaciones se efectuaron mediante el método modificado de Glass (estimador no sesgado). Para evaluar la posibilidad de combinar las medidas de los re-

sultados en los diversos estudios se utilizó el test Q de combinabilidad con $n-1$ grados de libertad (cantidad de estudios a incluir menos uno) y la probabilidad correspondiente²²⁻²⁴. A pesar de que este análisis estadístico tiene menor potencia que un test de homogeneidad, habitualmente se incluye como un componente más del método de análisis de DerSimonian-Laird (para un modelo de efectos aleatorios, véase Gavaghan et al²⁵).

El método principal que fundamenta el análisis es el método de efectos aleatorios (EA), aunque se obtuvieron resultados en 2 tipos de modelos: EA y de efectos fijos (EF). Se tendrá en consideración el método de EF sólo en el caso de discrepancias entre ambos modelos. La combinabilidad de los estudios se aceptará cuando el valor de combinabilidad Q resulte ser mayor que 0,05 ($Q > 0,05$). El método de Mantel Haenszel (modificación de Rothman-Boice) se utilizó para el cálculo del RR en el caso de las fracturas estudiadas bajo el modelo de EF, usando la ponderación de la varianza según la fórmula de Greenland-Robins²⁶. Para el cálculo mediante el modelo de EA se utilizó el método de DerSimonian-Laird, mientras que para el estudio de la homogeneidad se utilizó el método de la Q de combinabilidad antes citado. En todos los casos, los intervalos de confianza (IC) se obtuvieron para el 95%.

Para la ponderación en la estimación del metaanálisis se consideró que el tamaño del estudio era el obtenido al final del período de seguimiento; esto hace que los estudios que mantengan la mayor cantidad de pacientes influyan más que los que se inicien con igual tamaño pero tengan mayores pérdidas de seguimiento. En los casos en que el autor no reportaba el número de pacientes sobre el cual se efectuó la medición en un momento dado, se

TABLA 1. Riesgos relativos ponderados para la incidencia de fracturas de cadera y vertebrales e intervalos de confianza para los metaanálisis realizados (modelo de efectos aleatorios)

	Risedronato				Raloxifeno			
	Estudios (N)	RR	IC del 95% mínimo	IC del 95% máximo	Estudios (N)	RR	IC del 95% mínimo	IC del 95% máximo
Incidencia de fracturas de cadera								
Grupo Global	3 ^{3,29,32}	0,74	0,59	0,94	2 ^{37,38}	1,13	0,66	1,96
Incidencia de fracturas vertebrales								
Grupo Global	5 ^{3,29,32}	0,58	0,50	0,67	2 ^{37,38}	0,60	0,51	0,71
Grupo CP (< 2 años)	2 ^{3,29}	0,48	0,37	0,62	1 ³⁷	1,16	0,77	1,76
Grupo LP (> 2 años)	4 ^{3,29,31}	0,64	0,53	0,77	2 ^{37,38}	0,60	0,51	0,71
Grupo DRLP (dosis recomendada y > 2 años)	3 ^{3,29,30}	0,61	0,50	0,75	1 ³⁸	0,65	0,53	0,79

CP: corto plazo; LP: largo plazo; DRLP: dosis recomendada a largo plazo; IC: intervalo de confianza; N: número de subestudios incluidos; RR: riesgo relativo. Los resultados en todos los casos presentaron en el análisis de homogeneidad una probabilidad superior a 0,25 (combinables).

TABLA 2. Diferencia media ponderada e intervalos de confianza (IC) de la densidad mineral ósea (DMO) en cuello femoral y trocánter con risedronato

Estudios (N)	Estudios risedronato			Aleatorio			Q (comb)
	Dosis (mg)	Tiempo (años)	Prev./tto.	DMP	IC del 95% mínimo	IC del 95% máximo	
Cuello femoral							
5 ^{3,29,30,33,35}	2,5 y tto. cíclico	≤ 1,5	Tto.	1,02	0,62	1,41	0,65
3 ^{29,30,35}	2,5 y tto. cíclico	≥ 2	Tto.	1,71	1,07	2,35	0,10
5 ^{3,29,30,33,35}	5	≤ 1,5	Tto.	2,25	1,68	2,83	0,09
4 ^{3,29,30,35}	5	≥ 2	Tto.	2,77	2,37	3,17	0,46
Trocánter							
4 ^{3,30,33,35}	2,5 y tto. cíclico	≤ 1,5 años	Tto.	1,58	1,01	2,14	0,38
2 ^{30,35}	2,5 y tto. cíclico	≥ 2 años	Tto.	2,76	1,64	3,88	0,40
4 ^{3,30,33,35}	5	≤ 1,5 años	Tto.	2,98	2,07	3,90	0,07
3 ^{3,30,35}	5	≥ 2 años	Tto.	3,94	3,29	4,58	0,53

DMP: diferencia media ponderada; N: número de subestudios incluidos; prev.: preventivo; tto.: tratamiento.

TABLA 3. Diferencia media ponderada e intervalos de confianza (IC) de la densidad mineral ósea (DMO) en cuello femoral y trocánter con raloxifeno

Estudios (N)	Estudios raloxifeno			Aleatorio			Q (comb)
	Dosis (mg)	Tiempo (años)	Prev./tto.	DMP	IC del 95% mínimo	IC del 95% máximo	
Cuello femoral							
2 ^{28,41}	> 60	≤ 1,5	Prev.	2,38	1,83	2,93	0,70
1 ⁴¹	≥ 60	≥ 2	Prev.	2,60	1,94	3,27	0,67
2 ^{36,38}	≥ 60	≤ 1,5	Tto.	1,39	1,03	1,75	0,12
Trocánter							
1 ³⁶	≥ 60	≤ 1,5	Tto.	2,89	1,84	3,94	0,88
1 ³⁶	≥ 60	≥ 2	Tto.	1,72	0,60	2,85	0,73

DMP: diferencia media ponderada; N: número de subestudios incluidos; prev.: preventivo; tto.: tratamiento.

asignó el número que finalizó el estudio como factor de ponderación para el metaanálisis. Las tablas 1-5 incluyen los resultados de todos los metaanálisis que resultaron factibles a partir de los estudios incluidos.

Resultados

Tras la revisión sistemática y en conformidad con los criterios de inclusión, se seleccionó un total de

8 ensayos clínicos con risedronato y otros 8 con raloxifeno. De éstos, fueron excluidos 2 estudios: uno por tener un seguimiento de tan sólo 6 meses²⁷, y otro por no reportar datos suficientes en los análisis²⁸. Se incluyó en total 14 estudios. Los tamaños muestrales (tablas 6 y 7) tienen un papel importante en el metaanálisis. En algunos casos se han hecho metaanálisis en los cuales se ha incluido uno o 2 estudios, tal es el caso de algunos metaanálisis hechos con el estudio MORE, que incluye a varios miles de pacientes con diferentes modos de

TABLA 4. Diferencia media ponderada de la densidad mineral ósea (DMO) en columna vertebral con risedronato

Estudios (N)	Estudios con risedronato			Aleatorio			Q (comb)
	Dosis (mg)	Tiempo (años)	Prev./tto.	DMP	IC del 95% mínimo	IC del 95% máximo	
1 ³⁴	2,5 y tto. cíclico	≤ 1,5	Prev.	2,71	1,62	3,81	0,93
1 ³⁴	2,5 y tto. cíclico	≥ 2	Prev.	2,49	0,80	4,18	0,78
1 ³⁴	5	≤ 1,5	Prev.	3,96	2,84	5,07	0,90
1 ³⁴	5	≥ 2	Prev.	4,60	2,26	6,95	0,14
5 ^{3,29,30,33,35}	5	≤ 1,5	Tto.	4,35	4,02	4,69	0,55
4 ^{3,30,35}	5	≥ 2	Tto.	4,32	3,78	4,88	0,81

DMP: diferencia media ponderada; IC: intervalo de confianza; N: número de subestudios incluidos; prev.: preventivo; tto.: tratamiento.

TABLA 5. Diferencia media ponderada de la densidad mineral ósea (DMO) en columna vertebral con raloxifeno

Estudios (N)	Estudios con raloxifeno			Aleatorio			Q (comb)
	Dosis (mg)	Tiempo (años)	Prev./tto.	DMP	IC del 95% mínimo	IC del 95% máximo	
2 ^{40,41}	< 60	≤ 1,5	Prev.	1,60	1,25	1,95	> 0,9999
3 ⁴⁰⁻⁴²	> 60	≤ 1,5	Prev.	2,09	1,78	2,39	0,23
2 ^{40,41}	< 60	≥ 2	Prev.	2,04	1,55	2,53	0,86
2 ^{40,41}	≥ 60	≥ 2	Prev.	2,61	2,26	2,96	0,76
3 ³⁶⁻³⁸	≥ 60	≤ 1,5	Tto.	1,97	1,56	2,37	0,06
2 ^{36,38}	≥ 60	≥ 2	Tto.	2,62	2,40	2,82	0,91

DMP: diferencia media ponderada; IC: intervalo de confianza; N: número de subestudios incluidos; prev.: preventivo; tto.: tratamiento.

agrupación por tratamientos, lo que permite tener un tamaño muestral relativamente grande. En algún caso esto no es así (estudios con menos pacientes), por lo que el resultado del metaanálisis se debe tomar con prudencia.

Las tablas 6 y 7 muestran los datos basales de los estudios incluidos. Cuando no se pudo extraer los datos basales directamente de las publicaciones, se tomó como fuente secundaria de información los datos aportados en las tablas de las características de los estudios incluidos por el Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG)¹¹⁻¹³. Por lo que se refiere a risedronato, 6 ensayos son de tratamiento^{3,29-33} y 2 son de prevención^{34,35}. Respecto a los estudios incluidos de raloxifeno, 3 son de tratamiento^{6,14,36-39} y otros 3 son de prevención⁴⁰⁻⁴². Todos los estudios obtuvieron un valor mayor o igual a 3 en la escala de Jadad (véase la primera columna en tablas 6 y 7) y tuvieron una duración de 1 a 4 años, siguieron un proceso de aleatorización con un grupo placebo, fueron realizados a doble ciego y presentaron información (en algún caso incompleta, como se puede constatar en las tablas 6 y 7) sobre las pérdidas de seguimiento.

Incidencia de fracturas

Fracturas de cadera. La tabla 1 presenta los resultados del metaanálisis de las fracturas de cadera. Te-

niendo en cuenta el modelo de efectos aleatorios en el grupo, con risedronato la probabilidad de combinabilidad de los estudios fue de 0,8, por lo que se hizo el metaanálisis y se obtuvo un RR de 0,74 (IC del 95%, 0,59-0,94), con raloxifeno la probabilidad p para la combinabilidad de los estudios resultó de 0,74, por lo que estadísticamente se combinaron los estudios y se alcanzó un RR de 1,13 (IC del 95%, 0,66-1,96). De hecho, los 2 estudios incluidos en raloxifeno presentaron riesgos relativos superiores a 1 e IC que contenían el 1 (fig. 2).

Fracturas vertebrales. En la tabla 1 se presentan además los resultados obtenidos en los metaanálisis de las agrupaciones de los estudios (grupos DRLP, CP, LP y grupo global). La p de combinabilidad con risedronato resultó superior a 0,7 en todos los casos y se obtuvo un RR de incidencia de fracturas vertebrales de 0,61 (IC del 95%, 0,50-0,75) (fig. 3), 0,48 (IC del 95%, 0,37-0,62) y 0,64 (IC del 95%, 0,53-0,77) para los grupos DRLP, CP y LP, respectivamente; mientras que con raloxifeno el RR fue de 0,65 (IC del 95%, 0,53-0,79) (fig. 3), 1,16 (IC del 95%, 0,77-1,76) y 0,60 (IC del 95%, 0,51-0,71). Respecto al grupo global, risedronato obtuvo un RR de 0,58 (IC del 95%, 0,50-0,67) y raloxifeno, de 0,60 (IC del 95%, 0,51-0,71).

Para los metaanálisis con raloxifeno, los datos fueron extraídos del estudio Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE)³⁸. El estudio Lufkin³⁷ se excluyó del metaanálisis por no ser combinable (p =

TABLA 6. Características basales de los estudios incluidos de risedronato

Estudio autor (año) (tto./prev.; años duración [Jedad]) Tamaño muestral	Grupo (tto./ctrl.)	Número pacientes ^a	Edad ^b	Años posmen. ^b	DMO ^b (g/cm ²)	Pérdidas seguimiento ^a , n (%)	Dosis (mg/día)	Suplemento (calcio/vitamina D)	Variables de resultados (DMO/fractura)
Harris (1999) ³ (tratamiento; 3 [5]) 2.458	Tto.	1.638 (817, 821)	69 ± 7,4	24 ± 9,8	0,835 ± 0,16	220 (26,9%), 324 (39,8%)	2,5; 5	Calcio Vitamina D	DMO fractura
	Ctrl.	820	68 ± 7,2	24 ± 10,0	0,829 ± 0,16	365 (44,5%)			
Reginster (2000) ²⁹ (tratamiento; 3 [4]) 1.226	Tto.	818 (410, 408)	71 ± 6,9	24 ± 8,4	0,784 ± 0,15	340 (82,9%), 157 (38,4%)	2,5; 5	Calcio Vitamina D	DMO fractura
	Ctrl.	408	71 ± 7,0	25 ± 8,7	0,787 ± 0,14	187 (45,8%)			
Fogelman (2000) ³⁰ (tratamiento; 2 [3]) 541	Tto.	361 (184, 177)	65 ± 7,4	18 ± 9,3	0,741 ± 0,08	111 (60,3%), 40 (22,5%)	2,5; 5	Calcio	fractura DMO
	Ctrl.	180	64 ± 6,7	17 ± 9,4	0,738 ± 0,08	37 (20,5%)			
Clemmesen (1997) ³¹ (tratamiento; 3 [5]) 132	Tto.	88 (44)	67,5 ± 6,0	19 ± 7,5	0,793 ± 0,14	15 (34%)	2,5	Calcio	DMO fractura
	Ctrl.	44	70 ± 5,0	23 ± 7,0	0,747 ± 0,11	13 (45,4%)			
Mortensen (1998) ³⁴ (prevención; 3 [3]) 111	Tto.	75 (37)	52,6 ± 3,6	2,4 ± 2,0	0,929 ± 0,10	20 (54%)	5	No disponible	DMO
	Ctrl.	36	51,2 ± 4,2	3 ± 1,0	0,957 ± 0,10	16 (44,4%)			
McClung (2001) ³² (tratamiento; 3 [3]) 9.331	Tto.	6.197 (3.093, 3.104)	74 ± 3,0 83 ± 3,0	28 ± 8,0 37 ± 3,0	No disponible	548 (17,7%), 550 (17,7%)	2,5; 5	Calcio Vitamina D	DMO fractura
	Ctrl.	3134	74 ± 3,0 83 ± 3,0	28 ± 8,0 37 ± 3,0		564 (18%)			
McClung (1998) ³³ (tratamiento; 1,5 [3]) 648	Tto.	428 (212, 216)	62,5 ± 0,3	16,4 ± 0,4	0,80 ± -	247 (38%) ^c	2,5; 5	Calcio	DMO
	Ctrl.	220	62,5 ± 0,3						
Hooper (1999) ³⁵ (prevención; 2 [3]) 383	Tto.	257 (128, 129)	52,7 ± 3,2	3,9 ± -	1,08 ± -	87 (23%)	2,5; 5	Calcio	DMO
	Ctrl.	126	52,7 ± 3,2						

DMO: densidad mineral ósea; Tto.: tratamiento; Ctrl.: control.

^aEntre paréntesis se reporta el número de pacientes distribuidos en los distintos grupos de tratamientos. ^bSe reporta la media y desviación estándar. ^cDatos correspondientes al total de abandonos en el estudio.

Nota: los valores de la DMO son los obtenidos en los pacientes a los que se la midió, en la visita basal, con el densitómetro Hologic QDR1000 o QDR2000.

TABLA 7. Características basales de los estudios incluidos de raloxifeno

Estudio autor (año) (tto./prev.; años duración [Jedad]) Tamaño muestral	Grupo (tto./ctrl.)	Número pacientes ^a	Edad ^b	Años posmen. ^b	DMO ^b (g/cm ²)	Pérdidas seguimiento ^a , n (%)	Dosis (mg/día)	Suplemento (calcio/vitamina D)	Variables de resultados (DMO/fractura)
Delmas (1997) ⁴⁰ (prevención; 2 [4]) 601	Tto.	451 (152, 152, 147)	55 ± 3,0	5 ± 2,0	0,93 ± 0,11	149 (25%) ^c	30; 60; 150	Calcio	DMO
	Ctrl.	150	55 ± 4,0	4 ± 2,0	0,94 ± 0,11				
Meunier (1999) ³⁶ (tratamiento; 2 [3]) 129	Tto.	87 (45, 42)	60,1 ± 6,8	12,4 ± 8,7	0,69 ± 0,45	20 (15,5%) ^c	60; 150	Calcio Vitamina D	DMO
	Ctrl.	42	60,2 ± 6,2	12,7 ± 9,5	0,69 ± 0,08				
Lufkin (1998) ³⁷ (tratamiento; 1 [4]) 143	Tto.	95 (48, 47)	68,56 ± 4,8	22,7 ± 7,5	0,78 ± 0,02	13 (9%) ^c	60; 120	Calcio	DMO fractura
	Ctrl.	48	68,2 ± 4,84	22,2 ± 6,92					
Johnston (2000) ⁴¹ (prevención; 3 [5]) 1145	Tto.	859 (288, 286, 285)	54,6 ± 0,16	4,8 ± 2,0	0,94 ± 0,16	108 (37,5%); 101 (35,3%); 120 (42,1%)	30; 60; 150	Calcio	DMO fractura
	Ctrl.	286				94 (32,9%)			
MORE ^{6,14,38,39} (tratamiento; 4 [5]) 6.828	Tto.	4.536 (2.259, 2.277)	66,2 ± 7,0	18,3 ± 8,3	0,81 ± 0,13	327 (12,8%); 298 (11,6%)	60; 120	Calcio Vitamina D	DMO fractura
	Ctrl.	2.292	66,6 ± 7,0	18,7 ± 8,3	0,81 ± 0,14	285 (11,1%)			
Pavo (1999) ⁴² (prevención; 1 [3]) 128	Tto.	64	59 ± -	No disponible	No disponible	14 (10,9%)	60	No disponible	DMO
	Ctrl.	64							

DMO: densidad mineral ósea; Tto.: tratamiento; ctrl.: control. Tto.: tratamiento; Ctrl.: control.

^aEntre paréntesis se reporta el número de pacientes distribuidos en los distintos grupos de tratamientos. ^bSe reporta la media y desviación estándar. ^cDatos correspondientes al total de abandonos en el estudio.

Nota: Los valores de la DMO son los obtenidos en los pacientes a los que se la midió, en la visita basal, con el densitómetro Hologic QDR1000 o QDR2000.

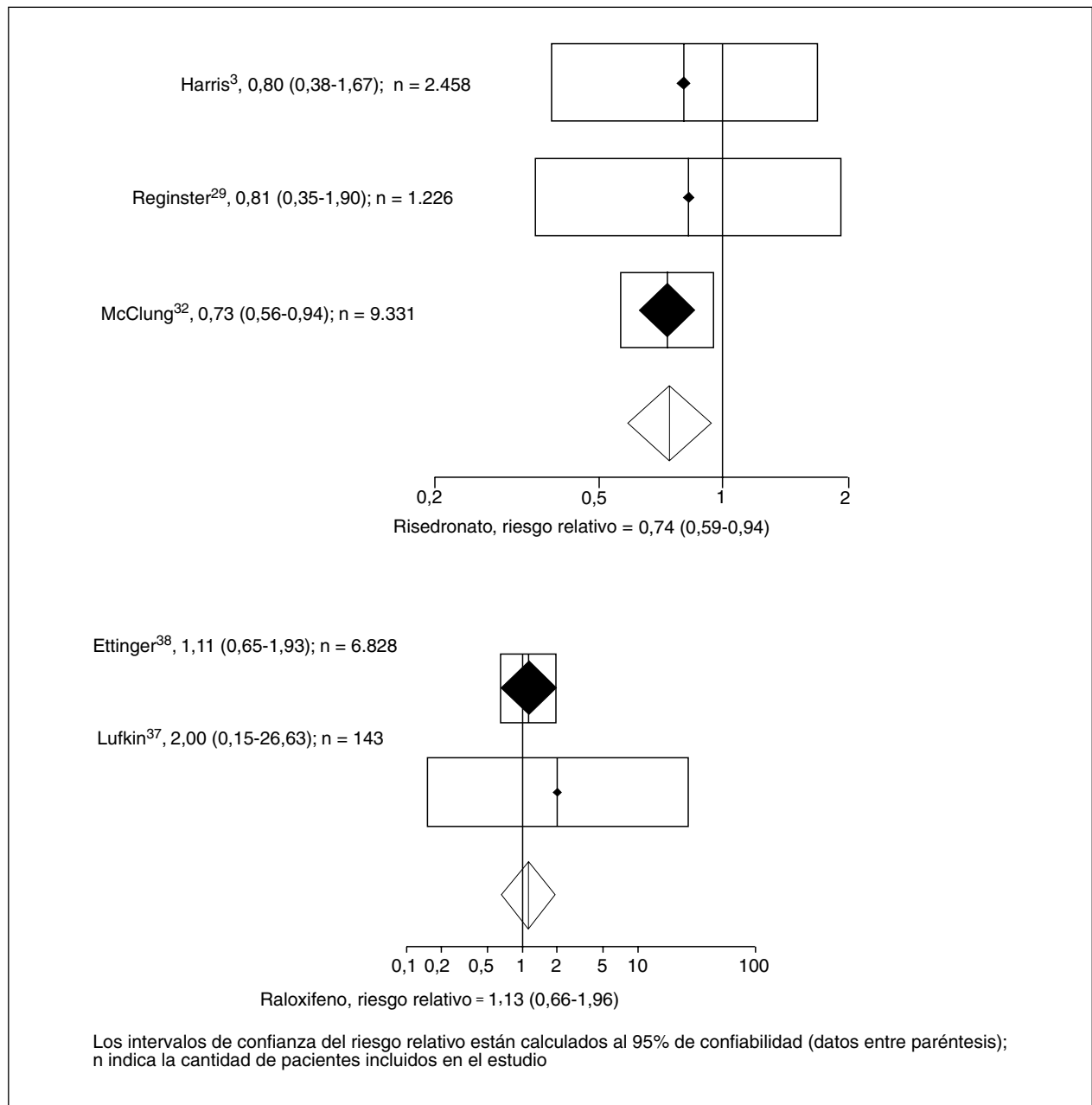


Figura 2. Riesgo relativo de fracturas de cadera con el tratamiento con risedronato y raloxifeno (efectos aleatorios).

0,0028) con el estudio MORE, el de mayor tamaño muestral (7.705 pacientes). (El estudio de Lufkin presentó tanto en fractura de cadera como de vértebra unos IC que contuvieron el 1, presumiblemente influido por su pequeño tamaño muestral, a diferencia del MORE, que presentó IC que marcaban definitivamente un efecto protector).

Fracturas de muñeca. El grupo global presentó en risedronato un RR de 0,67 (IC del 95%, 0,42-1,07), se incluyeron 2 estudios, los de Harris et al³ y Re-

ginster et al²⁹; raloxifeno presentó un RR de 0,88 (IC del 95%, 0,67-1,14) y se incluyó el estudio MORE. Ambos metaanálisis presentaron una p de combinabilidad para los grupos o subgrupos incluidos superior a 0,8.

Cambios en la DMO

Los cambios de la DMO en cadera se resumen en las tablas 2 y 3. Ambas presentan por separado

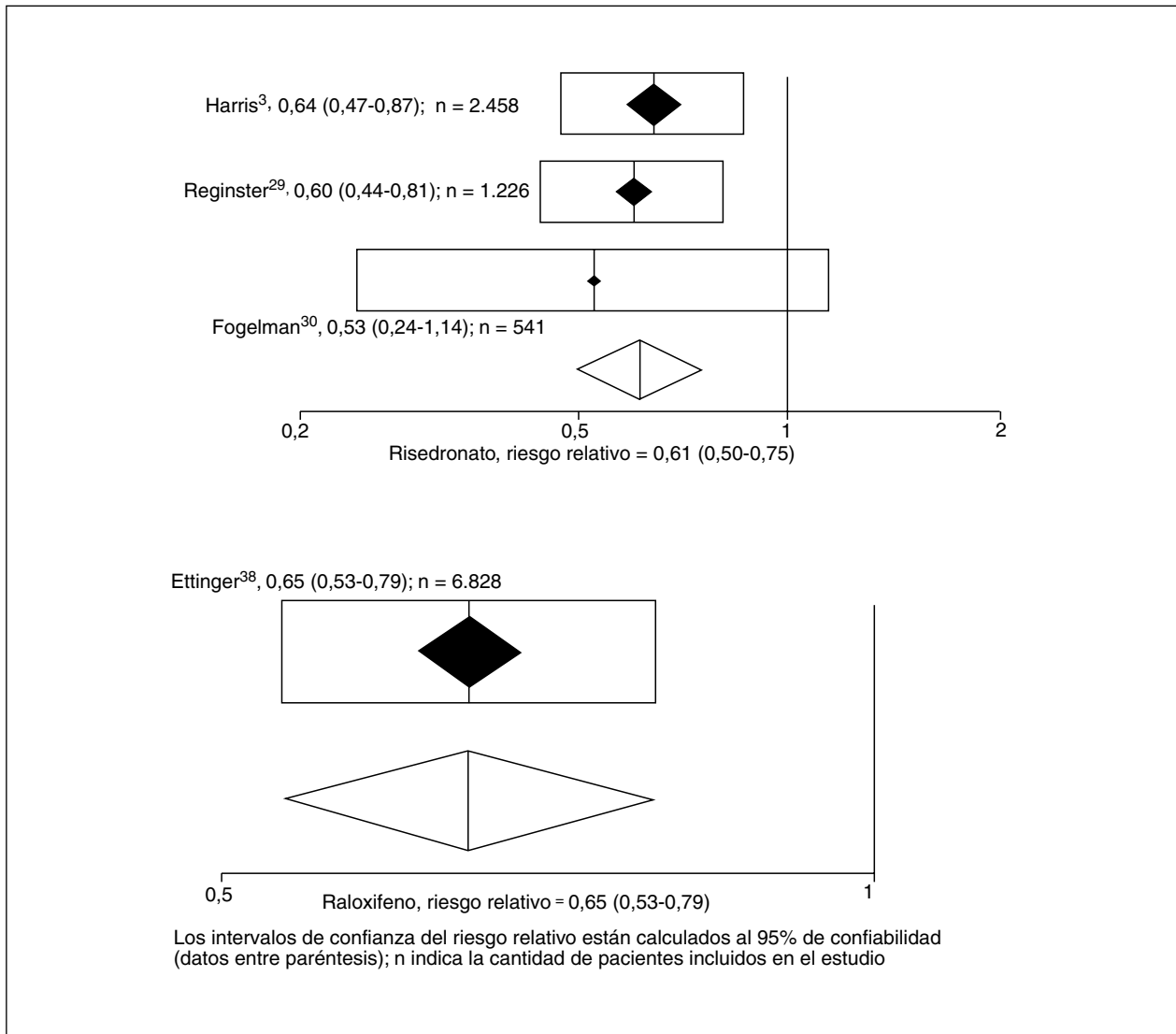


Figura 3. Riesgo relativo de fractura de vértebra con el tratamiento con risedronato y raloxifeno a dosis recomendadas (5 y 60 mg, respectivamente).

los valores de la DMP de la DMO en cuello femoral y en trocánter. Todos los estudios de risedronato con los datos necesarios para el análisis son de tratamiento y, excepto en las dosis bajas de risedronato (2,5 mg o tratamiento cíclico), en los demás casos se obtuvieron incrementos porcentuales en la DMP entre 1,02 (IC del 95%, 0,62-1,41) y 3,94 (IC del 95%, 3,29-4,58). Por lo que se refiere a raloxifeno, se han observado cambios que varían desde 1,39 (IC del 95%, 1,03-1,75) hasta 2,89 (IC del 95%, 1,84-3,94). En todos los casos, los estudios resultaron estadísticamente combinables. No se encontraron datos que permitieran hacer metaanálisis de los cambios en la DMO en muñeca.

Los resultados obtenidos en el cálculo de los cambios de DMO en vértebra están reflejados en las tablas 4 y 5. En los estudios de dosis bajas de risedronato no preventivos con dosis de 2,5 mg o tratamiento cíclico (actualmente no recomendadas), se presentan diferencias estadísticamente significativas en la magnitud del efecto (la p de combinabilidad resulta inferior a 0,001), por lo que no resultan combinables. Llama la atención el grupo de 5 mg con 2 o más años de tratamiento, en el que se obtuvieron resultados en la diferencia media ponderada (DMP) (DMP = 4,32%; IC del 95%, 3,78-4,88). Hubo que excluir un estudio pues la p de combinabilidad resultó significativa. Este valor de significación lo produjo el estudio de Reginster et al²⁹, en

el que hubo cambio en la DMO del 5,70% (IC del 95%, 5,13-6,26), superior al resto de los estudios.

Respecto a raloxifeno (tabla 5), en el caso de la dosis superior a 60 mg, con una duración inferior a 1,5 años, la *p* de combinabilidad resulta de 0,06; aunque superior a 0,05, en un análisis más detallado se observa que los estudios de Meunier et al³⁶ (tanto 60 mg como 150 mg) y de Lufkin et al³⁷ (60 mg y 120 mg) están asociados a este valor tan cercano al límite de combinabilidad, bien sea porque dan unos valores superiores al resto (Meunier 60 mg, DMP = 3,9% [IC del 95%, 1,96-5,83], y Meunier 120 mg, DMP = 3,3 [IC del 95%, 1,21-5,38]), bien por incluir el IC del 95% el valor cero (Lufkin 60 mg, DMP = 0,8 [IC del 95%, -0,57-2,17], y Lufkin 120 mg, DMP = 1,1 [IC del 95%, -0,26-2,46]).

Para el grupo de más de 60 mg y con una duración de tratamiento de más de 2 años, se obtiene un cambio en la DMO de 2,62% (IC del 95%, 2,40-2,82).

Discusión

El riesgo de fractura es el indicador de eficacia más importante del resultado clínico de un tratamiento para la osteoporosis, indicador que debe reducirse, al menos en cierta medida, como resultado del incremento de la masa ósea del hueso, que provee a éste del sustrato biológico para su fortalecimiento. Se ha realizado un metaanálisis para evaluar la eficacia de risedronato y raloxifeno en el tratamiento y la prevención del riesgo de fracturas de cadera (especialmente importante tanto desde la perspectiva clínica como de la socioeconómica)⁴³, vertebrales (las más estudiadas tanto por la frecuencia de su aparición como por el incremento del riesgo de nuevas fracturas que su presencia supone) y de muñeca, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Esta revisión ha tenido el objetivo de analizar el impacto de la dosis y la duración de los tratamientos en la incidencia de las fracturas de cadera, vertebrales y de muñeca, el cambio de la DMO y su efecto relativo en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Para una discusión fundamentada de los resultados hay que tener presentes algunas características en los criterios de inclusión y en la búsqueda de datos que matizan esta revisión y que la diferencian, por ejemplo, de la presentada por el grupo ORAG: 1) no se incluyen los estudios de Adachi et al¹³ y Johnell et al²⁸, al no proporcionar datos que permitan hacer los análisis posteriores, y se ha incluido el estudio de Delmas et al⁴⁰; 2) la recogida de datos incluyó los resultados obtenidos por los ensayos a partir de los 6 meses de seguimiento desde el inicio del estudio; 3) no se exigió para la inclusión de los estudios que la mujer tuviera como mínimo 6 meses de posmenopausia; 4) no se ha realizado una búsqueda manual en las princi-

pales publicaciones de las monografías de congresos; 5) los estudios se dividieron en 2 grupos en conformidad con las dosis y, a su vez, también se dividieron en 2 en conformidad con la duración del tratamiento; 6) en el caso de que las publicaciones no proporcionasen los datos numéricos, se procedió a su extracción a partir de los gráficos o, en su defecto, a la interpolación de los datos reportados por los otros estudios incluidos con las mismas características de clasificación para el análisis; 7) para el metaanálisis se utilizaron los métodos de M-H Rothman-Boice y DerSimonian-Laird, a diferencia del estudio ORAG, que utilizó el método referido en Fleiss⁴⁴; 8) en el caso de no disponer de las pérdidas de pacientes de cada grupo, se hizo una distribución proporcional de la pérdida total a la magnitud de cada grupo del estudio. Esto último ha podido incidir en el resultado del cálculo de los RR, que pueden ser ligeramente diferentes para algunos estudios o análisis y suponen una limitación de este estudio. Cuando los resultados de ambos estudios resultaron relacionables, las diferencias antes citadas no implicaron diferencias cualitativas entre las conclusiones de dichos estudios, sólo se observaron pequeñas diferencias en los decimales de algunos resultados, como se hace notar a lo largo de la discusión.

Con relación a la fractura de cadera y muñeca y los RR encontrados para risedronato en el estudio, 0,74 (IC del 95%, 0,59-0,94) y 0,67 (IC del 95%, 0,42-1,07), se observa que si bien los resultados en cadera denotan un efecto de reducción de riesgo frente a placebo, no así en muñeca, pues al 95% de confiabilidad el valor 1,07 aparece como extremo superior del intervalo. En raloxifeno encontramos los valores 1,13 (IC del 95%, 0,66-1,96) y 0,88 (IC del 95%, 0,67-1,14) para cadera y muñeca, respectivamente. Se observa que ambos IC exceden el valor límite superior 1. Estos resultados analizados en cadera apuntan a que el efecto del tratamiento es suficientemente variable en la población evaluada como para no poder sacar conclusiones en cuanto a su eficacia. En muñeca, los resultados nos llevan hacia esta misma interpretación en ambos fármacos.

Con relación al RR de fracturas vertebrales, tal y como se muestra en la tabla 1, los resultados de los diversos metaanálisis realizados, con la excepción del estudio de Lufkin et al³⁷ en raloxifeno, confirmaron el efecto positivo en cuanto a la reducción del RR de fractura vertebral con el uso de cualquiera de los fármacos estudiados.

Se debe notar que, para el cálculo de los RR en el grupo global, las dosis de raloxifeno siempre fueron mayores o iguales a la recomendada (los estudios reportaron dosis de 60 y 120 mg), mientras que para los estudios incluidos con risedronato las dosis siempre fueron iguales o menores que la dosis recomendada (dosis de 5 mg, 5 mg cíclico o 2,5 mg).

Si bien el metaanálisis de vértebra que considera conjuntamente todos los estudios revela con toda claridad la eficacia de ambos tratamientos frente a placebo, con raloxifeno la medida de efecto RR aparece con el valor 0,60 (IC del 95%, 0,51-0,71); si se analiza estratificadamente por dosis, se puede observar que proviene de 2 valores de distinta magnitud numérica: 0,65 (IC del 95%, 0,53-0,79), como efecto del tratamiento de 60 mg, y 0,55 (IC del 95%, 0,45-0,68), como efecto de la dosis de 120 mg (el doble de la recomendada). Con risedronato sucede lo inverso: aunque la medida final de RR que se obtiene es 0,58 (IC del 95%, 0,50-0,67), ésta proviene de estudios que consideran la dosis diaria de 5 mg y estudios que consideran la dosis diaria también de 5 mg pero administrada cíclicamente, y estudios con dosis de 2,5 mg (la mitad de la dosis recomendada); en los estudios con dosis bajas se presentan valores de RR que alcanzan cifras hasta de 0,70 (IC del 95%, 0,42-1,10); sin embargo, los estudios que usan la dosis de 5 mg alcanzan como máximo un RR de 0,63 (IC del 95%, 0,47-0,87) o valores inferiores.

Para demostrar la eficacia de cada tratamiento, el tipo de análisis estadístico que se fundamenta en la recuperación de todos los ensayos clínicos previos muestra homogeneidad estadística, se usen o no las dosis actualmente recomendadas para la práctica clínica habitual. Sin embargo, para hacer una estimación más precisa de la eficacia en las condiciones de la práctica habitual, es deseable agrupar los ensayos que usaron las dosis recomendadas y observar los valores del RR que se obtienen como resultado de un metaanálisis en este grupo. En este caso, para ambos fármacos se obtuvo un efecto positivo, para risedronato se obtuvo un RR de 0,61 (IC del 95%, 0,50-0,75) y para raloxifeno, un RR de 0,65 (IC del 95%, 0,53-0,79).

Las tablas de las estimaciones del cambio en la DMO en vértebra permiten apreciar que, con la dosis recomendada y para el tiempo de 2 o más años, se obtienen valores de cambio con risedronato y con raloxifeno, que confirman cualitativamente los presentados por ORAG (4,32% [IC del 95%, 3,78-4,87] en risedronato y 2,62 [IC del 95%, 2,40-2,82] en raloxifeno)^{12,13}, por lo que se confirma una acción beneficiosa de los fármacos como efecto del tratamiento.

En los estudios de prevención de fractura vertebral a 2 o más años con la dosis recomendada, risedronato mostró un efecto positivo con un cambio en la DMO de 4,60 (IC del 95%, 2,26-6,95), mientras raloxifeno para este mismo tipo de estudio tuvo un efecto positivo, con un cambio en la DMO de 2,61 (IC del 95%, 2,26-2,96). Esta situación coincide cualitativamente también con la presentada en el estudio de ORAG, donde la diferencia de cambio medio encontrada para risedronato en los estudios de

prevención fue del 4,71% (IC del 95%, 3,74-5,67) y, para raloxifeno, de 1,72% (IC del 95%, 1,34-2,11), por lo que se confirma el beneficio ofrecido por las dosis actualmente recomendadas para ambos fármacos. En cuanto a los cambios en estudios de tratamiento a dosis recomendada, para risedronato resultaron combinables los estudios de hasta 1,5 años, y se obtuvo un cambio en la DMO de 4,35 (IC del 95%, 4,02-4,69), para los estudios de 2 o más años, el estudio de Hopper (1999), que incluyó a 155 pacientes en este subanálisis, presentó un cambio en la DMO de 1,9 con una DE de 4,4, mientras que los estudios de Fogelman (2000), Harris et al (1999) y Reginster et al (2000), incluyeron en total a 1.511 pacientes en este subanálisis, presentando los 3 valores de cambio en la DMO superiores a 4,1; esta diferencia con el estudio de Hopper afectó a la combinabilidad en este metaanálisis. En raloxifeno se obtuvo un cambio en la DMO para tratamiento a dosis recomendada de 2,62 (IC del 95%, 2,40-2,82). En todos los análisis antes mencionados los tratamientos mostraron efectos positivos sobre la DMO.

En cuanto a cadera y para los grupos de tratamiento de 2 o más años, se encontraron valores de cambio en la densidad en cuello femoral y trocánter para risedronato y raloxifeno que concuerdan cualitativamente con los presentados por el grupo ORAG para cambios en la DMO en fémur, 2,77% (IC del 95%, 2,37-3,17) para risedronato y 1,39 (IC del 95%, 1,03-1,75) para raloxifeno. Se verifica también el efecto beneficioso de ambos tratamientos en la DMO en trocánter con las dosis recomendadas actualmente, y se produce un cambio del 3,94% (IC del 95%, 3,29-4,58) para risedronato en estudios de 2 o más años, y un efecto de 1,72 (IC del 95%, 0,60-2,85) en raloxifeno.

Teniendo en cuenta la poca cantidad de estudios que brindaron información sobre los MRO y la incompleta información brindada, no se presentan resultados ni discusión sobre este punto.

En conclusión, risedronato ha demostrado reducir significativamente el RR de fractura de cadera, efecto no observado en raloxifeno. En fractura de muñeca ninguno de los 2 fármacos logró una reducción estadísticamente significativa, mientras que ambos produjeron una reducción importante de la frecuencia de fracturas vertebrales. En fémur, trocánter y vértebra ambos fármacos produjeron un aumento en la DMO.

Bibliografía

1. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.

2. CIM (Centro de información de la menopausia), Unidad de menopausia Hospital Valdecilla. Jano on line 18-04-2002.
3. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, 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;282:1344-52.
4. Bauer DC, Black D, Ensrud K, Thompson D, Hochberg M, Nevitt M. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch Intern Med* 2000;160:517-25.
5. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323:73-9.
6. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.
7. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
8. Johnell O, Oden A, De Laet C, Garnero P, Delmas PD, Kanis JA. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int* 2002;13:523-6.
9. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, Prenger MC, Manhart MD. Risedronate preserves trabecular architecture in early postmenopausal women in just 1 year: a paired biopsy study using D MICROT. IOF World Congress on Osteoporosis. Lisbon, may 10-14, 2002. Disponible en: <http://www.iof-congress.org/abstracts.php>
10. Dufresne TE, Borah B, Chmielewski PA, Gross GJ, Prenger MC, Phipps RJ, et al. The preservation of bone architecture and strength by risedronate (RIS): Investigation by 3-D. IOF World Congress on Osteoporosis. Lisbon, may 10-14, 2002. Disponible en: <http://www.iofcongress.org/abstracts.php>
11. Cranney A, Tugwell P, Wells G, et al, The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-Analyses of Therapies for Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Review* 2002;23:496-507.
12. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal women (III). *Endocrine Review* 2002;23:517-23.
13. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis (IV). *Endocrine Review* 2002;23:524-8.
14. Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002;162:1140-3.
15. Tremolieres F, Lopes P. Specific estrogen receptor modulators (SERMs). *Presse Med* 2002;31:1323-8.
16. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, et al. Biphosphonates for steroid induced osteoporosis (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
17. Cranney A, Welch V, Tugwell P, Wells G, Adachi JD, Guyatt G, et al. Alendronate for osteoporosis in postmenopausal women (Protocol for a Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
18. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
19. Arbolea LR, Morales A, Fiter J. Efecto del alendronato sobre la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Un metaanálisis de los estudios publicados. *Med Clin (Barc)* 2000;114(Supl 2):79-84.
20. Mulrow CD, Oxman AD, editors. *Cochrane Collaboration Handbook*. Oxford: Cochrane Collaboration, 1996.
21. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Pevery CA, Kher U, Santora AC 2nd. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996;101:488-501.
22. Sahai H, Kurshid A. *Statistics in epidemiology: methods techniques and applications*. Boca Raton: CRC Press, 1996.
23. Fleiss J, Gross AJ. Meta-analysis in epidemiology, with special reference to studies of the association between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer: a critique. *J Clin Epidemiol* 1991;44:127-39.
24. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
25. Gavaghan DJ, Moore AR, McQay HJ. An evaluation of homogeneity tests in meta-analysis in pain using simulations of patient data. *Pain* 2000;85:415-24.
26. Greenland S, Robins JM. Estimation of common effect parameter from sparse follow up data. *Biometrics* 1985;41:55-68.
27. Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB, Lu Y, Wong M, Raisz LG. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2197-202.
28. Johnell O, Scheele W, Lu Y, Lakabrianan M. Effects of raloxifene (RLX), alendronate (ALN) and RLX + ALN on bone mineral density (BMD) and biochemical markers bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14:S157.
29. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, 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.
30. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1895-900.
31. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:488-95.
32. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
33. McClung M, Bensen W, Bolognese M, Bonnick S, Ettinger M, Harris S, et al. Risedronate increases bone mineral density at the hip, spine and radius in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporosis Int* 1998;8:111.
34. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Gignenaro J, Johnston CC Jr. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:396-402.
35. Hooper M, Ebeling P, Roberts A, D'Emden M, Nicholson G, Crusan C, et al. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women. 26th European Symposium on Calcified Tissues. Maastricht, The Netherlands, 1999.
36. Meunier PJ, Vignot E, Garnero P, Confavreux E, Paris E, Liu-Leage S, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. Raloxifene Study Group. *Osteoporos Int* 1999;10:330-6.
37. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:1747-54.
38. 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.
39. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:1-10.

40. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
41. Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ, Shah A, Lindsay R, Mitlak BH, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000;160:3444-50.
42. Pavo I, Masanauskaite D, Rojinskaya L, Smetnik V, Prilepskaya V, Melinchenko G, et al. Effects of raloxifene (RLX) vs. placebo (PL) on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women in the absence of calcium supplementation. *J Bone Miner Res* 1999;14:S410.
43. Hart WM, Rubio-Terrés C, Burrell A, Arístegui I, Escobar-Jiménez F. Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con risedronato o alendronato. *REEMO* 2002;11:97-104.
44. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res* 1993;2:121-45.