

# El raloxifeno reduce el riesgo de fractura vertebral en mujeres con osteoporosis

**Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene. Results From a 3 - Years Randomized Clinical Trial.** Ettinger B, Black DM, Mitlak BH. JAMA. 1999;282:637-645.

## Objetivo

Determinar si el tratamiento con raloxifeno tiene efecto sobre el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

## Diseño

Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, con tres años de seguimiento.

## Lugar

Se realizó en 180 centros en 25 países de todo el mundo (aproximadamente la mitad en Estados Unidos y Canadá).

## Pacientes

Se evaluaron 7 705 mujeres con menopausia de por lo menos dos años de duración, entre 31 y 80 años. El 95.7% eran de raza blanca, con diagnóstico de osteoporosis definida por densidad mineral ósea baja (según los criterios de OMS) o fracturas vertebrales visibles en las radiografías. Se excluyeron a las mujeres que padecían enfermedades graves o tratamientos recientes con drogas que afectaran el metabolismo óseo.

## Intervención

Las pacientes recibieron en forma aleatorizada 60mg ó 120 mg de raloxifeno o placebo una vez por día. A su vez, todas las pacientes recibieron diariamente 500 mg de calcio y 400-600 UI de colecalciferol. Al inicio del estudio se dividió a las pacientes en dos grupos, en base a la existencia de fracturas vertebrales previas.

## Mediciones de resultados principales

Se determinaron las fracturas vertebrales por radiografías al iniciar el estudio y a los 24 y 36 meses. La densidad mineral ósea se midió anualmente.

## Resultados principales

El seguimiento fue de alrededor del 90% para evaluar fracturas (6 828 mujeres). El raloxifeno redujo el riesgo de fracturas vertebrales a ambas dosis. Esta reducción se observó en ambos grupos de mujeres. Fuente de financiamiento: Eli Lilly and Company, Indianapolis, Ind.

(con o sin fractura previa). En el grupo de mujeres sin fractura previa, ambas dosis de raloxifeno fueron similares, mientras que en las mujeres con fracturas previas la dosis de 120 mg fue algo mejor. (ver tabla)

## Resultados: fracturas vertebrales

Variable	Mujeres sin fracturas previas		Mujeres con fracturas previas		
	Placebo (n=1522)	Raloxifeno (n=3002)	Placebo (n=770)	Raloxifeno 60 (n=769)	Raloxifeno 120 (n=765)
<b>Incidencia de fracturas</b>	4.5%	2.6%	21.2%	14.7%	10.7%
<b>Reducción de Riesgo Absoluto*</b>	--	1.9%	--	6.5%	9.5%
<b>NNT* (IC 95%)</b>	--	53 (37 a 111)	--	15 (9 a 47)	10 (8 a 16)
<b>Riesgo Relativo* (IC 95%)</b>	--	0.5 (0.4-0.8)	--	0.7 (0.5-0.9)	0.5 (0.4-0.7)

Algunos datos fueron calculados por el comité editorial de Evidencia.

No hubo diferencias en la incidencia de fracturas no vertebrales en ninguno de los 3 grupos.

La densitometría ósea se elevó a los 36 meses, 2.1% y 2.6% en cuello femoral y columna con 60 mg y 2.4 y 2.7% respectivamente con 120 mg/d. Hubo menor incidencia de cáncer de mama en las mujeres que recibieron raloxifeno (RR, 0.3; IC. 95% 0.2-0.6). La incidencia de eventos tromboembólicos fue mayor en las pacientes tratadas con raloxifeno (1% vs. 0.3% placebo; RR 3.1, IC 95% 1.5-6.2). También hubo más síntomas menopáusicos (bochornos) en las tratadas con raloxifeno.

## Conclusiones

En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis el raloxifeno disminuye el riesgo de fracturas vertebrales e incrementa la densidad mineral ósea de raquis y cuello femoral

## COMENTARIO

El presente estudio (MORE, del inglés Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation) demuestra que las fracturas vertebrales detectadas clínicamente o por radiografías disminuyen en un 30-50% luego de 36 meses de tratamiento con raloxifeno en mujeres menopáusicas. Estos resultados son comparables a los de otros medicamentos antirresortivos óseos como estrógenos o bisfosfonatos (alendronato).<sup>1</sup> Al igual que con éstos, la reducción de fracturas no está relacionada con el incremento de la densidad mineral, sugiriendo que hay otros factores que contribuyen a prevenir las fracturas. El incremento de la densidad mineral y el descenso de los marcadores bioquímicos de recambio óseo con raloxifeno sólo alcanzan la mitad de los valores observados en mujeres tratadas con alendronato. Por otra parte, al suspender alendronato, en pacientes tratadas por largo tiempo, la densidad mineral permanece estable 1-2 años.<sup>2</sup> No se conocen estos datos para raloxifeno.

Este estudio también ha confirmado el hecho conocido de que una fractura ósea es el mejor predictor de una siguiente fractura. Las mujeres del grupo control con fracturas previas tuvieron un riesgo de fractura más de cuatro veces superior que aquellas sin fracturas preexistentes. Se demuestra, asimismo, que ningún tratamiento es capaz de inhibir en su totalidad la aparición de fracturas. El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM)

## Dra. Ana María Galich

Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires.

## Referencias

1. Liberman U, Weiss SR, Broff J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 1995;333:1437-1443.
2. McClung MR. Current Bone Mineral Density Data on Bisphosphonates in Postmenopausal Osteoporosis. Bone. 1996;19:195S-198S.
3. Walsh BW, Kuller LH, Wild SP et al. Effects of Raloxifene on Serum Lipids and Coagulation Factors in Healthy Postmenopausal Women. JAMA. 1998;279:1445-1451.
4. Khovidhunkit W and Shoback D. Clinical Review. Clinical effects of raloxifene Hydrochloride in Women. Ann Intern Med. 1999;130:431-439.
5. Watts NB. Pharmacology of Agents to Treat Osteoporosis. Primer on the Metabolic Bone diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Fourth Edition. 1999:278-283

que, por unión a los mismos, produce diferentes expresiones de los genes regulados por estrógenos. De esa manera ejerce efectos positivos sobre los lípidos y la masa ósea, sin estimular el crecimiento del endometrio y disminuyendo a su vez la incidencia de cáncer de mama.

Estudios sobre los efectos cardiovasculares del raloxifeno en mujeres menopáusicas observaron un descenso del colesterol total y del LDL (12%), sin afectar la fracción HDL ni los triglicéridos. También disminuyó la lipoproteína (a) y el fibrinógeno.<sup>3-4</sup> Se necesitan más estudio clínicos para determinar si esos efectos bioquímicos se correlacionan con protección cardiovascular. La dosis recomendada para la prevención de la pérdida ósea es de 60 mg/día, administrada en una única toma en cualquier momento debido a que las comidas no afectan su biodisponibilidad.<sup>5</sup>

El mayor efecto adverso fue el incremento de tromboembolismo venoso. Otros, menores, son calores, edema periférico y calambres en piernas. No existen estudios sobre su uso en hombres o mujeres premenopáusicas. Por lo tanto, la recomendación para su indicación sería: mujeres menopáusicas con osteopenia u osteoporosis, con o sin fracturas previas, con dislipidemia y sin antecedentes de enfermedad tromboembólica. Aun así cabe destacar que por ahora para las mujeres con fractura previa, los bisfosfonatos parecen ser el tratamiento de elección.

\*Ver Glosario