



Original breve

## Prescripción de ácidos alendrónico y risedrónico en varones: uso fuera de la ficha técnica en un área de salud



Fernando León Vázquez<sup>a,\*</sup>, Silvia Herrero Hernández<sup>b</sup>, Cristina Cuerpo Triguero<sup>a</sup>, M. José Andrés Prado<sup>c</sup> y Luisa Cabello Ballesteros<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Centro de Salud Universitario San Juan de la Cruz, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacia, Dirección Asistencial Noroeste, Gerencia de Atención Primaria, Servicio Madrileño de Salud, Majadahonda, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad Docente Multidisciplinar de Atención Familiar y Comunitaria, Dirección Asistencial Noroeste, Gerencia de Atención Primaria, Servicio Madrileño de Salud, Majadahonda, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 11 de febrero de 2014

Aceptado el 23 de mayo de 2014

On-line el 6 de agosto de 2014

#### Palabras clave:

Ácido alendrónico

Ácido risedrónico

Osteoporosis/tratamiento farmacológico

Varón

Uso fuera de ficha técnica

### R E S U M E N

**Fundamento y objetivo:** El ácido alendrónico y ácido risedrónico son eficaces y seguros para la osteoporosis del varón, pero solo el ácido risedrónico recoge esta indicación en su ficha técnica. Compararemos su uso en ambos sexos.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de prescripciones de ácido risedrónico y alendrónico en 2012 en atención primaria en el área noroeste de la Comunidad de Madrid. Comparamos la proporción de pacientes y dosis diarias definidas (DDD) dispensadas según género.

**Resultados:** Catorce mil ochocientos cincuenta y siete pacientes utilizaron 1.847.370 de DDD de alendronato y risedronato, 1.145 (7,7%) varones. En mujeres, alendronato fue un 10% más prescrito que risedronato (55% vs. 45%). En varones, el risedronato fue el preferido, 47,6% vs. 52,4%, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** El ácido risedrónico es preferido al alendrónico en varones, que se utiliza a menudo fuera de ficha técnica a pesar de existir alternativas.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Prescription of alendronate and risedronate in men: Off-label use in a health area

### A B S T R A C T

**Background and objective:** Alendronate and risedronate are both effective and safe treatments for osteoporosis in men, but only risedronate has this indication in its data-sheet. We compared their use by gender.

**Patient and methods:** Retrospective descriptive study of prescriptions of risedronate and alendronate in 2012 in primary care in the northwest area of the Community of Madrid. We compared patients and defined daily doses (DDD) dispensed by gender.

**Results:** 14.857 patients used 1.847.370 DDD of alendronate or risedronate, 1.145 (7.7%) patients were men. In women alendronate was most prescribed (55% vs. 45%) than risedronate. Risedronate was preferred in men, 47.6% vs. 52.4%, resulting in a statistically significant difference ( $P < .001$ ).

**Conclusions:** Risedronate is preferred to alendronate in men, which is often used off-label, despite the existence of alternatives.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Alendronate

Risedronate

Osteoporosis/drug therapy

Male

Off-label use

### Introducción

La osteoporosis es la alteración de la estructura y la densidad mineral óseas que produce un hueso frágil y susceptible a las

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fleonvaz@gmail.com](mailto:fleonvaz@gmail.com) (F. León Vázquez).

**Tabla 1**  
Distribución por sexos del consumo de ácido alendrónico y risedrónico, en número de pacientes

	Mujer		Varón		Total n	Diferencia de proporciones % (IC del 95%)	p
	n	% (IC del 95%)	n	% (IC del 95%)			
Ácido alendrónico	7.541	55,0 (54,15-55,83)	545	47,6 (44,66-50,54)	8.086	7,4 (4,3-10,5)	0,000
Ácido risedrónico	6.171	45,0 (44,17-45,84)	600	52,4 (49,47-55,34)	6.771	-	-
Total tratados	13.712	100	1.145	100	14.857	-	-

fracturas. Aunque afecta preferente a mujeres de edad avanzada con factores de riesgo de fractura, su prevalencia según criterios densitométricos de la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup> es importante en varones españoles mayores de 50 años: 4,8% en columna vertebral y 4,4% en cadera<sup>2</sup>, 5 veces menor que en mujeres. En cuanto a osteoporosis establecida, la prevalencia de fractura vertebral en varones mayores de 60 años es del 21% (ligeramente inferior a las mujeres, 25%)<sup>2</sup> y la incidencia de fractura de cadera es de 1,7 por 1.000 habitantes-año, un tercio que entre las mujeres<sup>3</sup>.

Existen tratamientos razonablemente seguros y eficaces para mejorar la densidad mineral ósea en varones de alto riesgo, como los bisfosfonatos orales, el ácido alendrónico<sup>4</sup> y el ácido risedrónico<sup>5</sup>. Ambos tienen un perfil similar de eficacia y seguridad<sup>6</sup>, y poca diferencia de precio; sin embargo, mientras que el ácido risedrónico sí presenta indicación en su ficha técnica para el tratamiento de la osteoporosis del varón<sup>7</sup>, el ácido alendrónico solo presenta indicación en mujeres para «prevención de la osteoporosis posmenopáusica»<sup>8</sup>.

Nos proponemos comparar la distribución por sexos de dispensación de ácido alendrónico, aprobado para prevención de fractura osteoporótica en mujeres pero sin autorización para varones en su ficha técnica, frente a ácido risedrónico, que tiene ambas.

## Pacientes y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo que recoge todas las prescripciones de ácido risedrónico y alendrónico (con o sin vitamina D) en cualquiera de sus formas orales, realizadas durante el año 2012, que fueron prescritas por médicos de familia de la zona noroeste de la Comunidad de Madrid y dispensadas en farmacias. Los datos se obtuvieron a través del sistema de información de prestación farmacéutica de la Comunidad de Madrid (Farmadrid), que registra medicamentos dispensados. Se compararon los datos de dosis diarias definidas (DDD) y pacientes diferentes tratados según género, excluyendo los que no lo recogían.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias (absoluta y relativa). Para establecer si existían diferencias significativas en la selección de un fármaco se utilizó el método de la  $\chi^2$ . Se utilizó la prueba Z de la distribución normal para comparar los porcentajes de utilización alendronato y risedronato por sexo.

**Tabla 2**  
Distribución por sexos del consumo de ácido alendrónico y risedrónico, en DDD

	Mujer		Varón		Total DDD	Diferencia de proporciones % (IC del 95%)	p
	DDD	% (IC del 95%)	DDD	% (IC del 95%)			
Ácido alendrónico	912.212	53,6 (53,5-53,7)	66.612	46,2 (45,9-46,5)	978.824	7,4 (7,1-7,7)	0,000
Ácido risedrónico	790.396	46,4 (46,3-46,5)	77.602	53,8 (53,6-54,1)	867.998	-	-
Total DDD	1.702.608	100	144.214	100	1.846.822	-	-

DDD: dosis diaria definidas.

## Resultados

Obtuvimos datos de 14.857 pacientes que utilizaron cualquiera de los 2 fármacos, 1.145 (7,7%) varones. Se dispensaron 1.847.370 DDD; el ácido alendrónico fue más prescrito, con 979.104 dosis (53%). Se excluyeron 548 (0,03%) prescripciones por no registrar el sexo. Las **tablas 1 y 2** recogen la distribución por género según número de pacientes y DDD.

El 55% de las mujeres y el 47,6% de los varones recibieron tratamiento con ácido alendrónico; la diferencia de proporciones fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). La diferencia también fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) al comparar por DDD de ácido alendrónico en mujeres (53,6%) y varones (46,2%).

Las mujeres recibieron un 10% más de ácido alendrónico que risedrónico (55% vs. 45%); por el contrario, entre los hombres el risedrónico fue prescrito un 4,8% más que el alendrónico (52,4% vs. 47,6%). Estas diferencias son similares medidas en DDD a favor de alendronato en mujeres (53,6% vs. 46,4%) y risedronato en varones (53,8% vs. 46,2%), siendo diferencias significativas tanto por DDD ( $\chi^2 = 2,913$ ;  $p < 0,001$ ) como por pacientes diferentes ( $\chi^2 = 23,31$ ;  $p < 0,001$ ).

## Discusión

Los medicamentos no incluyen una indicación en la ficha técnica cuando realmente no presentan tal indicación por resultar ineficaces o inseguros, cuando su eficacia es difícil de demostrar (enfermedades raras) o cuando, teniendo eficacia demostrada, no se ha tramitado, o está en trámite, la aprobación administrativa de la indicación<sup>9</sup>. El ácido alendrónico no ha tramitado la inclusión de indicación para osteoporosis del varón en España, aunque presente cierto grado de evidencia en prevención de fractura vertebral<sup>4</sup>. El ácido risedrónico, con resultados de eficacia similares<sup>5,6</sup>, sí que recoge tal indicación en su ficha<sup>7</sup>.

Algunas guías de práctica clínica incluyen recomendaciones específicas para la prevención de la fractura osteoporótica en el varón, recomendando tanto el ácido alendrónico como el risedrónico, con un grado de recomendación D (basado en opinión de expertos)<sup>10</sup>, e insistiendo en que «los fármacos que no han sido aprobados por las agencias regulatorias para osteoporosis en varones solo

deben emplearse si los autorizados no pueden utilizarse»<sup>11</sup>. La Agencia Europea del Medicamento permitió en 2007 a 4 países de la Unión Europea incluir en alguna presentación de alendronato 10 mg diario (escasamente utilizada) la indicación de osteoporosis del varón<sup>12</sup>, pero no en España ni la tampoco la presentación semanal de 70 mg.

Sabemos que los varones reciben menos tratamiento para la osteoporosis que las mujeres: 6 veces menos en Noruega<sup>13</sup>, 12 veces menos en nuestra región. Encontramos escasos estudios que valoren qué bisfosfonatos utilizan: en un estudio francés observacional con 210 varones osteoporóticos que recibieron bisfosfonatos, el 65% tomó alendronato y el 18% risedronato<sup>14</sup>, invirtiendo la observación de nuestro estudio a favor del primero, a pesar de no estar recogida tampoco en Francia la indicación del alendronato en la ficha técnica.

Sin abordar cuáles son las indicaciones de tratamiento farmacológico antirresortivo en varones con riesgo de fractura, si se decide instaurarlo, entre 2 opciones similares en eficacia, seguridad y precio<sup>6</sup>, debe escogerse el que presente expresamente tal indicación en la ficha técnica. No porque esté prohibido, que no lo está, prescribir fuera de ficha técnica, sino porque no se verifican las condiciones habilitantes para emplearlos. Cabría por tanto esperar un uso infrecuente de alendronato en varones; sin embargo, los médicos nos decantamos a menudo por él. Nuestro estudio detecta cierta preferencia a favor de risedronato en varones frente a alendronato, al contrario que en mujeres; aunque estadísticamente significativa, la diferencia es de pequeña magnitud, 5-10%. Estas diferencias se mantienen tanto si comparamos el número de pacientes diferentes tratados o número de dosis recibidas, lo que indica que las dosis recibidas en ambos géneros fueron similares.

El uso de medicamentos fuera de la indicación autorizada en la ficha técnica es posible, incluso común, en especialidades como oncología para uso *compasivo*, pero infrecuente en atención primaria<sup>9</sup>. El Sistema Nacional de Salud lo regula mediante Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, con 3 modalidades: uso *compasivo* de medicamentos en investigación, uso de medicamentos no comercializados en España y uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas. Para este último caso, se establecen «condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, que en todo caso tendrá carácter excepcional», que son la ausencia de alternativas terapéuticas autorizadas, respeto a las restricciones de prescripción y dispensación, siguiendo un protocolo terapéutico del centro sanitario, su carácter excepcional y justificado en la historia clínica por parte del médico prescriptor, asegurando la notificación de las reacciones adversas detectadas. Además, debe informarse y obtenerse el consentimiento informado del paciente, conforme a la Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente.

El uso en varones de ácido alendronico para la osteoporosis no reúne todos los requisitos: no es excepcional, como vemos, existen alternativas<sup>6</sup> y no existe protocolo terapéutico, al menos en los centros del estudio. Nuestra investigación no analizó si figuraba la justificación en la historia clínica, ni si se informó y se obtuvo el consentimiento expreso del paciente para el uso fuera de indicación; sin embargo, por nuestra experiencia, dudamos de que se cumplieran estos requisitos.

¿Por qué un uso tan extendido del ácido alendronico en varones? Nuestro estudio no permite establecer hipótesis causales. Apuntamos como posibilidades el desconocimiento por el médico de las indicaciones autorizadas, la prescripción inducida desde atención hospitalaria, una promoción inadecuada de la industria farmacéutica, la falta de alertas farmacológicas o que las agencias de evaluación de fármacos estatales y autonómicas priorizan entre sus recomendaciones el uso de alendronato frente a otros bisfosfonatos, aunque una lectura completa muestra que sus conclusiones se orientan a mujeres posmenopáusicas<sup>15</sup>. Tampoco se justificaría para el tratamiento de la osteoporosis corticoidea, donde el

ácido risedronico tiene incluida la indicación en la ficha técnica, al contrario que el alendronico<sup>7,8</sup>.

La utilización de fármacos fuera de la indicación autorizada sin cumplir los requisitos no genera consecuencias legales directas por el mero hecho de la prescripción, siempre que no perjudique al paciente. Sin embargo, si aparece un daño, aunque sea un efecto secundario conocido, leve y esperable (p. ej., una esofagitis), el perjudicado puede exigir responsabilidad al prescriptor para reparar el daño causado, como ya ha ocurrido (sentencia del Juzgado Contencioso-Administrativo N.º 1 de Sevilla, de 6 de febrero del 2006)<sup>16</sup>: el perjudicado argumentará que no se han seguido las condiciones reguladas para la prescripción fuera de ficha técnica, incluyendo la falta de información al paciente, lo que genera la responsabilidad en el prescriptor y la institución.

En tanto no se apruebe la indicación en la ficha técnica la indicación para su uso en varones, el ácido alendronico debería reservarse para mujeres mayores con factores de riesgo de fractura. Existen alternativas como el ácido risedronico cuando resulte indicado el tratamiento, que también resulta eficaz con un perfil de seguridad y posología semejante. Solo en casos excepcionales podría utilizarse el ácido alendronico en varones, informando debidamente al paciente de que la prescripción se realiza *fuera de indicación en la ficha técnica*.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Fernando León Vázquez ha impartido cursos patrocinados por MSD. No se declaran otros conflictos de intereses.

## Bibliografía

- World Health Organization. Assessment of Fracture Risk and its application to screening for postmenopausal Osteoporosis. Report of WHO Study group (Technical report series 843: 1-129). Geneva Switzerland; 1994.
- Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C, Rodríguez Rebollos AB, Cannata Andía J. Prevalencia e incidencia de osteoporosis en el varón. Capacidad de predecir fractura osteoporótica mediante la utilización de la densitometría. Rev Esp Enferm Metab Óseas. 2004;13:87-94.
- Herrera A, Martínez AA, Ferrández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. Int Orthop. 2006;30:11-4.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med. 2000;343:604-10.
- Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: Results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. J Bone Miner Res. 2009;24:719-25.
- Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Saag KG, Delzell E. Risedronate and Alendronate Intervention over Three Years (REALITY): Minimal differences in fracture risk reduction. Osteoporos Int. 2009;20:973-8.
- Centro de Información online de Medicamentos CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica del risedronato [consultado 5 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70487&formato=pdf&formulario=FICHAS>
- Centro de Información online de Medicamentos CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica del alendronato [consultado 5 Oct 2013]. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=68840&formato=pdf&formulario=FICHAS>
- Cruz Martos E. Uso de medicamentos fuera de indicación autorizada. 55.º Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. Madrid, 2010 [consultado

- 5 Oct 2013]. Disponible en: [https://docs.google.com/viewer?url=http%3A%2F%2Fwww.sefh.es%2F55congresoInfo%2Fdocumentos%2F7\\_21\\_9\\_cruz.pdf](https://docs.google.com/viewer?url=http%3A%2F%2Fwww.sefh.es%2F55congresoInfo%2Fdocumentos%2F7_21_9_cruz.pdf)
10. González J, Guanabens N, Gómez C, Del Río L, Muñoz M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp*. 2008;208 Supl 1:1-24.
  11. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al., Endocrine Society. Osteoporosis in men: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1802-22.
  12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Referral for Alendronate HEXAL and associated names. Opinion following an article 29(4) of Directive 2001/83/EC. London, 13 April 2007. EMEA/CHMP/75285/2007 [consultado 12 Mayo 2014]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Alendronate\\_HEXAL/human\\_referral\\_000050.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Alendronate_HEXAL/human_referral_000050.jsp)
  13. Loikas D, Wettermark B, von Euler M, Bergman U, Schenck-Gustafsson K. Differences in drug utilisation between men and women: A cross-sectional analysis of all dispensed drugs in Sweden. *BMJ Open*. 2013;3.
  14. Maheu E, Dreiser R, Coste P. Men osteoporosis: Results of a cross sectional national epidemiological survey of 250 patients by French rheumatologists. Risk/etiological factors, diagnosis and therapeutic strategies. EULAR Congress, Lisboa 2003 [consultado 12 Mayo 2014]. Disponible en: [http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR03L1\\_2003SAT0117&terms=](http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR03L1_2003SAT0117&terms=) [Consultado el 12/5/2014].
  15. Imaz Iglesia I, Rubio González B, López Delgado ME, Amate Blanco JM, Gómez Pajuelo P, González Enríquez J. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), Instituto de Salud Carlos III. 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, diciembre del 2010 [consultado 12 Mayo 2014]. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/63.Osteoporosis.Coste\\_utilidad.farmacos.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/63.Osteoporosis.Coste_utilidad.farmacos.pdf)
  16. Faus J. Seguridad jurídica y uso de medicamentos fuera de indicación. XIX Congreso Nacional de Derecho Sanitario. Madrid, octubre del 2012.