



Análisis crítico de los principales ensayos clínicos fase III con Risedronato

Silvia Pilar González
Juan Luis Lanchares ¹.

¹lanchares@gugu.usal.es

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Risedronato es un piridinil bisfosfonato (un bisfosfonato nitrogenado) de potente acción antirresortiva, cuyo mecanismo de acción primario es la supresión de la remodelación ósea, con incremento subconsecuente de la densidad mineral ósea (DMO), dado que tiende a localizarse en las superficies de resorción, de donde es tomado por los osteoclastos, en los que induce mecanismos apoptóticos por inhibición de las rutas de biosíntesis de colesterol, interferencia con las GTPasas, disrupción del citoesqueleto, del tráfico de vesículas y de la acción enzimática, entre otras actividades. El programa clínico de fase III con risedronato diario en osteoporosis postmenopáusica (tratamiento y prevención) incluye una cuantiosa lista de estudios, la mayor parte de los cuales presentan tamaños muestrales y diseños óptimos para obtener conclusiones de buen nivel de evidencia que avalan el empleo de risedronato en la práctica clínica diaria. De entre ellos, cabe citar el estudio VERT (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy), y el HIP (Hip Investigation Program), como máximos exponentes del efecto de risedronato a dos niveles -columna vertebral y cadera- de extrema importancia, por su frecuencia y consecuencias en morbimortalidad, en la osteoporosis postmenopáusica, que son resumidos, analizados y criticados en esta revisión.

PALABRAS CLAVE: Risedronato, Bisfosfonatos, HIP, VERT, Análisis crítico.

CRITICAL ANALYSIS OF THE MAIN PHASE III CLINICAL TRIALS DONE WITH RISEDRONATE

SUMMARY

Risedronate is a pyridinil bisphosphonate (a nitrogenated bisphosphonate) with a powerful antiresorptive action, its primary action mechanism is the suppression of bone remodeling, with a subsequent increase of the bone mineral density (BMD), as it tends to localize at the resorptive surfaces, from where it is taken by the osteoclasts and in which it induces apoptotic mechanisms by inhibition of the cholesterol biosynthesis routes, interfering with GTPases and disruption of the cytoskeleton, vesicle traffic and enzymatic action, among other activities. The phase III clinical program with daily Risedronate in postmenopausal osteoporosis (treatment and prevention) includes an already large list of studies, most of which, present optimal sample sizes and designs for obtaining conclusions with good levels of evidence that avail the use of risedronate in daily clinical practice. Among these, we will cite the VERT (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy) studies, and the HIP (Hip Intervention Program) studies, as the highest exponents of the effects of risedronate at two levels -spine and hip- of extreme importance, because of their frequency and consequences in morbidity and mortality, in postmenopausal osteoporosis, that are resumed, analyzed and criticized in this revision.

KEY WORDS: Risedronate. Bisphosphonates. HIP. VERT. Critical Analysis.

INTRODUCCIÓN

Estudio	Pacientes aleatorizados	Duración del tratamiento (años)
VERT - NA	2,458	3
VERT - Europa	1,226	3
Hip - NA	4,949	3
Hip - Europa	4,578	3
DMO - NA	648	1.5
DMO - Europa	543	2
OPM Prevención	383 (+111)	2(3)
THS/Risedronato	524	1
Total	15,420	

Tabla 1

Programa clínico de Fase III con Risedronato en OPM (tratamiento y prevención)

VERTEBRAL EFFICACY WITH RISEDRONATE THERAPY (VERT)

Se trata de un ensayo que fue publicado por Harris et al. en octubre de 1999 (pacientes de centros norteamericanos, VERT-NA) y por Reginster et al. en 2000 (pacientes europeas y

australianas, VERT-MN). Fue diseñado para determinar la eficacia de la administración de risedronato diario en la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con historia de fractura vertebral y para evaluar la seguridad de risedronato en estas pacientes.

El marco teórico del estudio considera que si bien la THS ha demostrado incrementar la densidad mineral ósea (DMO), un beneficio sustancioso sobre la misma necesita del uso de hormonas a largo plazo, que es frecuentemente rechazado por las pacientes, debido a la incidencia de efectos adversos o el miedo a los mismos; y que tanto las calcitoninas (actualmente casi en desuso) como el raloxifeno causan incrementos modestos de la DMO y no habían demostrado en el momento del estudio efectos significativos en la reducción de fracturas no vertebrales (actualmente, el raloxifeno ya presenta demostración de reducción del riesgo de fractura a nivel del cuello femoral, de reciente publicación). Los estudios publicados hasta ese momento respecto de alendronato presentaban deficiencias metodológicas significativas, en relación con cambios de dosis durante el estudio, o agrupamientos de grupos de dosis diferentes y análisis de subpoblaciones, y los resultados preliminares del FIT (Cummings et al, 1998) únicamente demostraban solamente una reducción de fracturas de cadera en el grupo de pacientes con baja densidad ósea mineral.

Se trata de un estudio aleatorizado doble ciego en grupos paralelos y comparativo frente al grupo placebo.

Método

La rama norteamericana implicó 110 centros entre diciembre de 1993 y enero de 1998, en los que se realizó el seguimiento de 2458 mujeres de edad no superior a 85 años, en las que hubieran transcurrido al menos 5 años de menopausia natural o quirúrgica, con 2 o más fracturas vertebrales identificadas radiológicamente, o bien una fractura y baja DMO en la columna lumbar (T score -2 o inferior), siendo excluidas aquellas pacientes con condiciones que pudieran interferir con la evaluación de la pérdida ósea a nivel espinal, o en los casos en que hubieran recibido terapias que afecten al metabolismo óseo.

La rama europeo- australiana implicó 80 centros en los cuales se reclutaron 1226 mujeres de edad inferior a 85 años y al menos 5 de menopausia natural o quirúrgica, que presentasen al menos dos fracturas vertebrales radiológicamente confirmadas, no existiendo el segundo criterio posible de selección presente en la rama americana.

Sin embargo, en ninguna de las ramas se excluyeron las pacientes que presentaron enfermedad gastrointestinal previa o activa, ni aquellas en empleo concomitante de aspirina o AINE (35% de los pacientes presentaban historia de procesos gastrointestinales al momento de la incorporación al estudio).

Las pacientes fueron estratificadas en función de su número basal de fracturas vertebrales y posteriormente se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos, que recibieron respectivamente 5 mg diarios de risedronato, 2.5 mg del mismo producto o placebo en tabletas físicamente idénticas, que habían de ingerirse con estómago vacío, entre 60 y 30 minutos antes del desayuno. Todas las pacientes recibieron suplemento cálcico y aquellas con niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, menores de 40 nmol/l recibieron además suplementos de colecalciferol.

Se evaluó la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (esperable: 10% en grupo placebo, según el tamaño muestral) y de refractura mediante radiografías seriadas (inicial y anuales), definiéndose la nueva fractura vertebral incidente de modo cuantitativo (también se realizó una definición semicuantitativa) como una pérdida del 15% o superior en la altura vertebral anterior, media o posterior de una vértebra normal al inicio del estudio, y considerándose refracturado aquel cuerpo vertebral que experimentara una disminución igual o superior a 4 mm de altura desde la radiografía previa. También las fracturas no vertebrales confirmadas radiológicamente, con o sin trauma asociado, se recogieron durante el estudio.

La DMO se determinó por absorciometría dual de rayos X al comienzo del estudio y a intervalos semestrales. También los marcadores bioquímicos de turn-over óseo fueron determinados en las pacientes, la fosfatasa alcalina oseoespecífica mediante imunorradioactividad, y la ratio de deoxipiridoleína- creatinina mediante cromatografía líquida de alta presión. En centros de estudio seleccionados se realizaron biopsias de la cresta ilíaca al comienzo del estudio y postratamiento (se contó con el máximo número de biopsias pareadas recogido en cualquier terapia antiosteoporótica hasta ese momento).

Cada participante fue sometida a un examen físico al principio y final del estudio, realizándose endoscopias según criterio del investigador sólo en aquellas pacientes que aquejaron sintomatología gastrointestinal.

Análisis estadístico

Si bien la duración del estudio fue inicialmente establecida en tres años, tras haberse iniciado el mismo, datos de otros análisis indicaron que la dosis de 2.5 mg de risedronato resultaba menos efectiva que la de 5. Así pues, fue discontinuado aquel brazo de tratamiento por enmienda del protocolo en el estudio VERT norteamericano, de modo que el análisis primario de datos comparó sólo el grupo de 5 mg de risedronato vs. placebo, con un nivel de significación del 5 %, y agrupándose los centros de investigación en 13 conjuntos en función de su región geográfica para facilitar el análisis.

En la rama europeo-australiana, el grupo al que se administraron 2.5 mg/día de risedronato se dio por finalizado tras el segundo año de tratamiento cumplido.

Resultados

Las características demográficas y los valores de DMO basales resultaron similares entre grupos. En la rama norteamericana, un 75.7 % de las pacientes completaron un año de tratamiento, y 55% en el grupo placebo y 60% en el grupo con 5 mg de risedronato (fue interrumpido el brazo con 2.5 mg de risedronato) completaron los 3 años de tratamiento, no encontrándose diferencias obvias para la discontinuación entre los grupos. En cuanto a las diferencias entre los grupos de pacientes que continuaron y los que discontinuaron la terapia, y una vez analizados los diferentes factores, existió únicamente una sustancialmente mayor proporción de pacientes en el grupo placebo (19.6%) que presentaron fractura vertebral, en relación con el grupo en tratamiento con risedronato (10.6%) en la rama americana. En la rama europeo- australiana, la tasa de abandonos se cifró en 54% para el grupo placebo y 62% para el grupo con risedronato 5 mg.

En relación a las fracturas, en el estudio a tres años se encontró una reducción estadísticamente significativa del 41% (IC 95%: 18%-58%) en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales cuando se comparó el grupo en tratamiento con 5 mg de risedronato con el que recibía placebo en la rama americana ($p= 0.003$), y la reducción fue de un 49% ($p< 0.001$) en la rama europeo- australiana, encontrándose una reducción significativa del 65% (IC 95%: 38%-81%) en el riesgo de fractura vertebral en el primer año de tratamiento ($p< 0.001$) para los estadounidenses y 61% para los europeos y australianos. Los patrones de respuesta observados fueron similares en la proporción de sujetos con nueva fractura y con refractura. Los datos disponibles sobre el tratamiento con 2.5 mg de risedronato, que se redujeron al primer año, mostraron un efecto menor que para la dosis de 5 mg, mientras que los datos a dos años del estudio en la rama europeo- australiana resultaban efectivos en la reducción en una cuantía similar, si bien los datos no fueron mostrados en el artículo publicado en ninguno de ambos casos. (Gráficos 1 y 2)

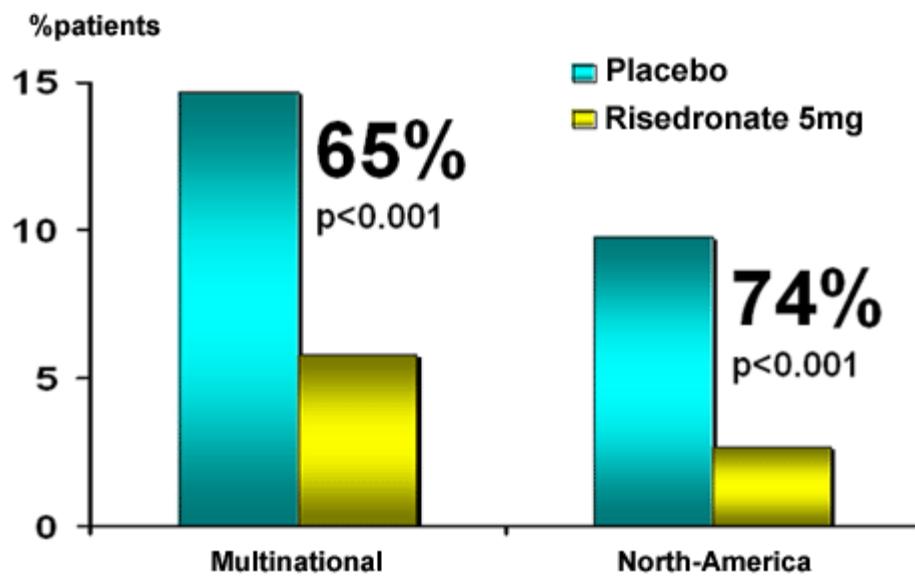


Gráfico 1
Incidencia de Fractura Vertebral Nueva: 1 Año
Pacientes de alto riesgo: ≥ 2 fracturas vertebrales prevalentes

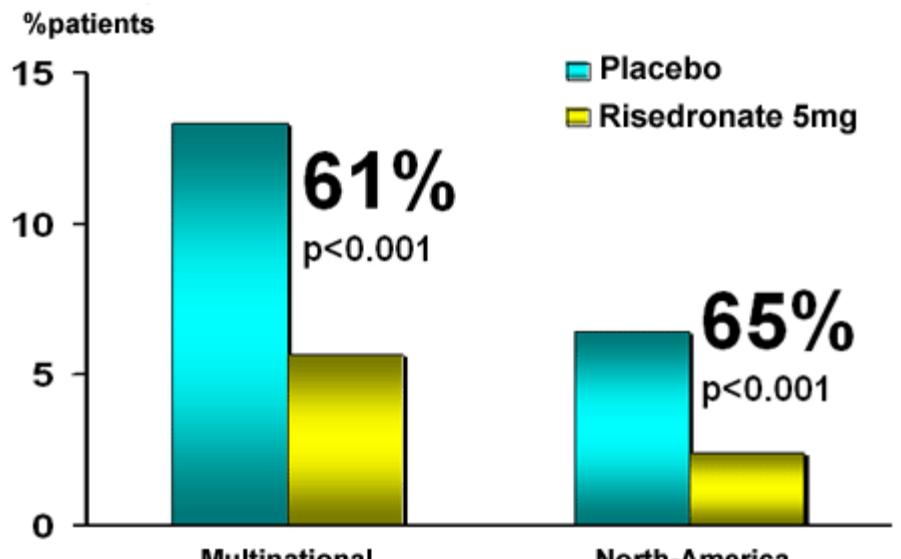


Gráfico 2
Incidencia de Fractura Vertebral Nueva: 1 Año
(Estudio morfométrico)

En relación con las fracturas no vertebrales, su incidencia acumulativa a tres años fue menor en un 39% (IC 95%: 6% -61%) en el grupo norteamericano con risedronato en comparación con el placebo. ($p=0.02$) y del 33% en la rama europeo- australiana ($p = 0.06$). El hallazgo de esta disminución fracturaria en el esqueleto periférico es importante, dado el significativo dolor e incapacidad asociado a las fracturas no vertebrales en las pacientes osteoporóticas.

La DMO se incrementó desde la basal tanto en la columna lumbar (5.4% en el VERT-NA y 5.9% en el VERT-MN) como en el cuello femoral (1.6% en el VERT-NA y 3.1 % en el VERT-MN) y en trocánter (3.3% en el VERT-NA y 6.4% en el VERT-MN), observándose a los 6 meses diferencias significativas respecto de la basal y del placebo, el cual mostró aumento significativo discreto de la DMO a nivel lumbar, tanto en el VERT-NA como en el VERT-MN y descensos, asimismo significativos en trocánter femoral. En la rama norteamericana además descendió la DMO en el cuello, femoral, que se mantuvo sin embargo en la rama europeo-australiana. A nivel del radio, el grupo americano con 5 mg de risedronato conservó la DMO, mientras que el grupo con placebo experimentó una pérdida significativa en ambas ramas, incrementándose la DMO a este nivel en la rama europeo- australiana (2.1%)($p < 0.001$).

Los marcadores de remodelación ósea (determinados sólo en el 32% de pacientes norteamericanas y algunos subgrupos europeo-australianos) descendieron con el tratamiento de 5 mg de risedronato, con valores de fosfatasa alcalina de -33% al final de estudio (vs. -7% del placebo) y de ratio de deoxipiridinolina- creatinina de -26% (vs. -1% en el grupo placebo) para el estudio americano.

Si bien estos dos parámetros (DMO y marcadores bioquímicos) presentan diferencias en la magnitud en que se modifican entre alendronato y risedronato (En estudios comparativos, es la dosis de 10 mg de risedronato la que ocasiona elevaciones de la DMO similares a la de la comercializada de alendronato) la reducción del riesgo de fractura vertebral y no vertebral es similar, lo cual sugiere que otros efectos tales como la reducción de la remodelación ósea y los

cambios en la calidad del hueso pueden ser importantes en la preservación de la integridad vertebral. En la rama europeo-australiana del estudio el risedronato 5mg se mostró más efectivo que el de 2.5 mg en incrementar la DMO, pero la reducción fracturaria fue similar a dos años., sin que se encontraran diferencias en seguridad o tolerabilidad entre las dos dosis.

La incidencia global de efectos adversos fue similar entre los grupos, siendo la tasa de abandonos por esta causa también similar, resultando los efectos gastrointestinales los más frecuentemente asociados a la discontinuación. 42% de las pacientes en el grupo placebo discontinuaron por efectos adversos y 36% en el grupo con risedronato en la rama americana. No se observaron cambios bioquímicos significativos en la función hepatorrenal o los parámetros hematológicos en cualquiera de los grupos. La incidencia de efectos adversos en el tracto gastrointestinal superior fue similar entre grupos, y su severidad, calificable de leve o moderada, citándose como los más frecuentes la dispepsia, dolor abdominal o gastritis. En ambos grupos fueron indicadas igual número de endoscopias ante la presencia de sintomatología gastrointestinal. (4.2 % en el grupo con risedronato vs. 3.7% en el de placebo), y también una proporción similar de sujetos presentó en aquella algún hallazgo anormal (85% vs 83% respectivamente). Se encontraron más casos de duodenitis en el grupo en tratamiento en relación con el placebo (9 vs 2) pero menos casos de ulcer duodenal (1 vs 3). La seguridad en el tracto gastrointestinal superior es de particular interés por los efectos adversos percibidos durante el uso clínico con bisfosfonatos del tipo de alendronato y pamidronato.

Es importante destacar un aspecto, reseñado en una carta al editor postpublicación del estudio VERT-NA: Si el risedronato inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos y las calcificaciones vasculares guardan similitud con el hueso, en tanto los macrófagos vasculares presentan actividad osteoblástica y osteoclástica, sería posible que ocurriesen cambios sutiles en la calcificación vascular durante el tratamiento con risedronato que predispusiesen a la producción de eventos cardiovasculares en la población. Sin embargo, la incidencia de infartos de miocardio (1.6 placebo vs 1.5 %risedronato), fallo ventricular derecho (1.6 vs 1.8%) y accidente cerebrovascular agudo (1.0 vs 1.4%) fue similar. Las concentraciones de risedronato requeridas para inhibir los macrófagos séricos no se alcanzan con las dosis clínicas. Debido a ello, se afirma que la terapia con risedronato no incrementa el riesgo cardiovascular.

En cuanto a la histología ósea, se dispuso de un total de 62 pares (al inicio y al final de estudio) de muestras de biopsia en la rama americana . La valoración histológica reveló la presencia de un hueso de estructura normal, sin evidencias de problemas de mineralización o anormalidades medulares en los sujetos tratados con risedronato. Basándose en el análisis histomorfométrico, el tratamiento con risedronato redujo el turnover óseo en aproximadamente un 50% en comparación con el placebo (no modificaciones). Risedronato produjo un balance más positivo a nivel de la unidad de remodelación ósea, mientras que los cambios en el grupo placebo fueron negativos (+4.0 vs -4.6 μm). El grosor cortical se incrementó ligeramente en el grupo con tratamiento en comparación con la tendencia negativa experimentada en el grupo placebo (+20% vs -11%), existiendo un incremento en la porosidad cortical en ambos grupos, (17% vs 8%) probablemente debida a la prolongación del periodo de remodelación. El grosor cortical y los datos sobre porosidad indican que la estructura ósea se preserva por el tratamiento con risedronato.

En la rama europeo- australiana del estudio, se encontró que 6 meses de tratamiento con risedronato 5 mg reducían la resorción ósea en un 33% y la formación de hueso en un 37%, ocurriendo esta reducción en el turn over de manera rápida, con efectos significativos tras un mes de tratamiento.

Crítica

Como cualquier estudio publicado, el VERT fue fuente de determinadas críticas que se resumen a continuación:

- Alta tasa de abandonos, que llega al 45 % en algunos grupos (en la rama norteamericana, un 55% en el grupo placebo y 60% en el grupo con 5 mg de risedronato completaron los 3 años de tratamiento). Sin embargo, los propios autores manifiestan haber considerado una discontinuación aún mayor que la encontrada (del 50%) en el cálculo del tamaño muestral para obtener al menos una potencia del 90% en detectar una reducción del 40% en el riesgo de fractura para un nivel de significación bilateral del 5%.
- Equivalencia de datos en diferentes localizaciones geográficas: se establece un paralelismo entre los hallazgos de una y otra localización cuando es probable en principio que las poblaciones de base no sean homogéneas. Sin embargo, las características basales mostradas por los autores son, en principio, equiparables.
- Los autores definen que una disminución del 15% de la altura vertebral es fractura por contra a las directrices internacionales (20%). Sin embargo, en un estudio retrospectivo hecho por los autores empleando el 20% como criterio de fractura, manifiestan haber obtenido también resultados consistentes (no publicados).

Conclusiones

Este ensayo demuestra la eficacia de risedronato en el tratamiento de las mujeres con osteoporosis postmenopáusica establecida. La terapia con risedronato oral es bien tolerada y produce una reducción del riesgo de fractura, clínicamente importante en mujeres con osteoporosis postmenopáusica establecida. El comienzo del efecto antifracturario fue rápido, con descensos significativos en la incidencia de las nuevas fracturas vertebrales ya dentro del primer año, mientras que se hallaron descensos similares en las fracturas no vertebrales tras tres años. La tolerancia del producto fue buena incluso en pacientes con enfermedad gastrointestinal o con uso concomitante de fármacos de conocida actividad gastroerosiva. Risedronato se constituye, a la vista de estos datos, como un tratamiento efectivo y bien tolerado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

HIP INTERVENTION PROGRAM (HIP)

Publicado por McClung et al. en el año 2001, presenta el siguiente marco teórico: Las fracturas de cadera causan una incapacidad importante y están asociadas a un incremento de la mortalidad en la población de edad avanzada. El alendronato ha demostrado reducir el riesgo de esta fractura en postmenopáusicas con baja densidad mineral ósea en el cuello femoral o

fractura vertebral previa, pero no en mujeres sin factores de riesgo, de entre los cuales, además, nunca en un estudio habían sido considerados otros diferentes de la baja DMO. El estudio HIP fue diseñado para evaluar los efectos de risedronato sobre el riesgo de fractura de cadera en mujeres de edad avanzada con osteoporosis o con otros factores de riesgo para fractura de cadera diferentes de la baja DMO.

Método

El estudio se llevó a cabo entre noviembre de 1993 y abril de 1998, reclutando a 9331 mujeres en 183 centros de estudio regidos por dos protocolos idénticos en EE.UU., Europa, Nueva Zelanda y Austria. Se trató de un estudio aleatorizado doble ciego en grupos paralelos con comparación frente a placebo.

Se establecieron dos grupos de pacientes. Por una parte, mujeres entre 70 y 79 años con osteoporosis establecida a nivel de cuello femoral (T score <-4) o bien un T score < -3 más al menos un factor de riesgo para fractura de cadera. Estos factores de riesgo incluyeron:

- Dificultad en alcanzar la bipedestación desde la posición de sentado.
- Marcha en tandem dificultosa.
- Caída con consecuencias lesivas durante el año anterior.
- Una puntuación psicomotriz de 5 o menor en el test mano-ojo de coordinación de Clifton modificado.
- Tabaquismo actual o en los 5 años previos.
- Historia materna de fractura de cadera.
- Historia personal de fractura de cadera previa (unilateral).
- Distancia cadera-eje mayor o igual a 11.1 cm.

El otro grupo se constituyó a base de mujeres de 80 años o más, con al menos un factor de riesgo no esquelético para la fractura de cadera, es decir, no necesariamente osteoporóticas, o bien, pacientes con baja DMO en el cuello femoral con un T score<-4 , o con un T score<-3 más una distancia cadera-eje (es decir, longitud del cuello femoral) mayor o igual a 11.1 cm.

Fueron excluidas aquellas mujeres con patologías médicas mayores, uso reciente de fármacos que afectasen al hueso, alergia a bisfosfonatos, historia de fractura bilateral de cadera así como por condiciones físicas o mentales que imposibilitaran su participación en un ensayo clínico. Sin embargo, en ninguna de las ramas se excluyeron las pacientes que presentaron enfermedad gastrointestinal previa o activa, ni aquellas en empleo concomitante de aspirina o AINE, inhibidores de la bomba de protones o antiácidos.

Las pacientes fueron estratificadas en función de sus criterios de selección y posteriormente se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos, que recibieron respectivamente 5 mg diarios de risedronato, 2.5 mg del mismo producto o placebo en tabletas físicamente idénticas, que habían de ingerirse con el estómago vacío, entre 60 y 30 minutos antes del desayuno. Todas las pacientes recibieron suplemento cálcico y aquellas con niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, menores de 40 nmol/l recibieron además suplementos de colecalciferol.

Se evaluó la incidencia de nuevas fracturas de cadera radiológicamente confirmadas. Como

objetivo secundario, también las fracturas no vertebrales osteoporóticas confirmadas radiológicamente, con o sin trauma asociado, se recogieron durante el estudio.

La DMO se determinó por absorciometría dual de rayos X al comienzo del estudio y a intervalos semestrales.

La presencia o ausencia de fracturas vertebrales en el punto de partida fue determinada mediante examen de radiografías de columna, según los métodos publicados.

Cada participante fue sometida a un examen físico al principio y final del estudio, realizándose endoscopias según el criterio del investigador, sólo en aquellas pacientes que aquejaron sintomatología gastrointestinal. También se realizaron hemogramas y determinaciones de la bioquímica sanguínea y recolección de información sobre efectos adversos de manera periódica.

Análisis estadístico

Se realizaron análisis de las fracturas que ocurrieron durante el periodo de tratamiento así como las que acontecieron durante el cumplimiento del mismo. De modo inicial se había diseñado comparar las pacientes que recibieron risedronato a cada dosis con aquellas que recibieron placebo. Sin embargo, dado que la incidencia de fracturas de cadera fue menor de la esperada y dado que otro estudio sobre risedronato (el VERT) mostraba que tanto la dosis de 2.5 mg como la de 5 mg eran efectivas en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales, se modificó el análisis de eficacia, comparando las mujeres asignadas al grupo de risedronato a cualquier dosis con las del grupo placebo.

Resultados

Siendo las características basales iguales en los grupos, se encontró un cumplimiento del tratamiento por el 64% de las pacientes (69% en las mujeres con osteoporosis confirmada y 58% en las que presentaban factores de riesgo clínicos). La duración del seguimiento fue, en media, de 2.3 años (similar en los grupos con tratamiento y con placebo). Las características clínicas de las mujeres que discontinuaron precozmente y las que continuaron el tratamiento por tres años fueron similares, incluyendo DMO a nivel de cuello femoral, a excepción de que las primeras tendieron a ser levemente más viejas, más delgadas y probablemente, más fumadoras que las últimas. No se encontraron diferencias sustanciales en las razones para la discontinuación del tratamiento.

En lo que respecta a las fracturas de cadera, de las 9331 mujeres que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio, 232 desarrollaron fracturas de cadera, 60% de las cuales se localizaron a nivel del cuello femoral.

En un análisis conjunto de todas la mujeres, la incidencia de fractura de cadera fue del 2.8% entre las mujeres asignadas a grupos con risedronato, en comparación con el 3.9 % en aquellas asignadas a placebo.

En el grupo de mujeres entre 70 y 79 años, la incidencia de fracturas de cadera fue del 1.9% en las tratadas y del 3.2% en las que recibieron placebo (Riesgo relativo: 0.6; IC 95%: 0.4-0.9; $p=0.009$).

En este grupo, los efectos de las dosis de 2.5 y 5 mg fueron, según análisis de los autores,

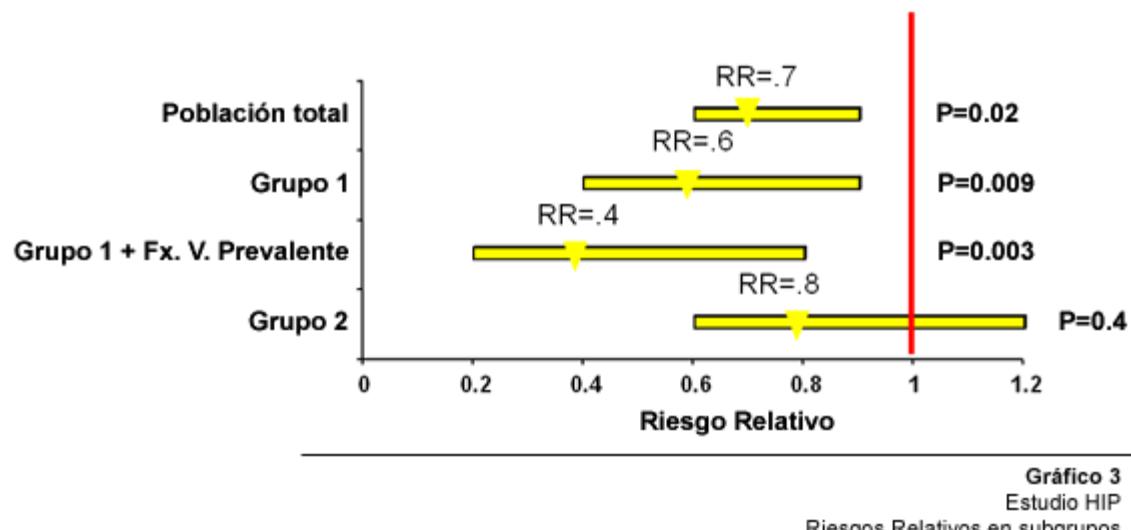
similares, cifrándose el riesgo relativo (RR) de fractura de cadera para la dosis de 2.5mg en 0.5 (IC 95%: 0.3-0.9) y para la dosis de 5 mg en 0.7 (IC95%: 0.4-1.1). Analizando en función de la presencia o ausencia de historia de fractura vertebral al inicio del estudio, en aquellas mujeres que presentaban al menos evidencia de una fractura vertebral en aquel momento (el 39% de las 4351 en las que se dispuso de este dato) el RR de fractura de cadera asociado al tratamiento con risedronato fue del 0.4 (IC95%: 0.2-0.8; p= 0.003). En aquellas que no presentaban tal antecedente, el RR fue 0.6 (IC95%: 0.3-1.2, p=0.14).

La ausencia de un efecto significativo de risedronato en las mujeres con baja DMO en el cuello femoral pero que carecían de historia de fractura, es probablemente debida a la baja incidencia de fractura de cadera en este grupo y el escaso número de pacientes de estas características.

En el grupo de mujeres de 80 o más años de edad, risedronato no presentó efecto sobre la incidencia de fractura vertebral. El 58% de ellas habían sido reclutadas únicamente en base a factores de riesgo clínicos, y solo un 16% por su baja DMO a nivel del cuello femoral. La información sobre este parámetro no estaba disponible en la mayor parte de las mujeres en este grupo de edad. Entre las 941 mujeres de edad en las que era conocido que padecían osteoporosis (T score menor o igual a -2.5)la incidencia de fractura de cadera fue del 7.2 % en las que fueron tratadas con risedronato y 9.7 % entre las que se asignaron a placebo (p = 0.37).

La incidencia de fractura de cadera entre las mujeres de edad más avanzada que fueron asignadas al placebo, las cuales presentaban principalmente factores de riesgo clínicos, fue más alta que entre las mujeres más jóvenes asignadas a placebo y que las de las mujeres con osteoporosis confirmada, pero similares a las previamente recogidas en otros grupos de mujeres de edad similar sin tratamiento. Probablemente no fue superior por la adición de calcio y vitamina D, y debido a que el criterio de inclusión empleado, que permitió introducir mujeres con un único factor de riesgo clínico para fractura de cadera no identifique tan adecuadamente como la presencia de múltiples factores las mujeres de alto riesgo para la citada fractura.

Por lo que respecta a las fracturas no vertebrales, la incidencia fue del 9.4 % entre las mujeres asignadas a risedronato, en comparación con las del 11.2 % entre aquellas asignadas a placebo (RR 0.8, IC 95%, 07-1.0, p= 0.03). La incidencia de fracturas de este tipo entre el subgrupo de mujeres con osteoporosis confirmada asignadas a risedronato fue del 8.4%, en comparación con el 10.7 % entre las asignadas a placebo (RR idéntico, de 0.8, con igual IC), pero en aquellas pacientes osteoporóticas que además presentaban historia de una fractura vertebral previa, la incidencia fue de 10.3 vs 16.1%, lo que supone un RR de 0.7 (IC 95% 0.5-0.9, p= 0.01). El tratamiento no se mostró efectivo entre aquellas mujeres seleccionadas primariamente en función de sus factores de riesgo no esqueléticos para la fractura no vertebral (10.8 vs 11.9%, p= 0.43). (Gráfico 3)



En lo relativo a la densidad ósea mineral, esta fue medida durante el tratamiento en un total de 1236 mujeres del grupo de edad más joven, con osteoporosis confirmada y 529 de aquellas en el grupo de edad más avanzada. En el grupo más joven, la media de la DMO en el cuello femoral y el trocánter entre las mujeres que recibieron risedronato fue mayor que la basal y que los valores de densidad de las mujeres insertas en el grupo placebo ya en los primeros 6 meses. A los tres años, la DMO en el cuello femoral fue del 2.1 % y 3.4% superior entre las mujeres asignadas al grupo de 2.5 y 5 mg de risedronato respectivamente, en comparación con el placebo, donde no se experimentaron cambios en ninguna localización. La DMO fue, asimismo, de 3.8 y 4.8 % superior en el trocánter en este grupo de pacientes más jóvenes, y, aunque no mostrados, los datos para las pacientes más ancianas fueron similares.

La evaluación del papel que desempeña la DMO del cuello femoral en la predicción de la respuesta al tratamiento en las mujeres de 80 años de edad o superior presenta confusión por el hecho de que pocas de estas mujeres fueron incluidas en base a su baja DMO, y porque en la mayor parte de las pacientes estas medidas no se encontraban disponibles. Entre las mujeres de este grupo de edades que recibieron placebo, la incidencia de fractura de cadera en aquellas en las que no se disponía de datos sobre su DMO fue similar que en aquellas de las que era conocido que presentaban Tscores de -2.5 o superiores, sugiriendo que la mayor parte de las mujeres de mayor edad no presentaban osteoporosis.

Otro punto importante que hubo de entrar en consideración fue la incidencia de efectos adversos. Tanto la proporción de mujeres que manifestaron padecer algún efecto adverso, como las que refirieron efectos adversos graves, como la proporción de aquellas que abandonaron por motivo de los efectos adversos fue similar independientemente del tratamiento asignado, y del mismo modo, la incidencia de efectos adversos que implicaron al tracto gastrointestinal superior. Las mujeres de edad avanzada, entre 80 y 100 años, tuvieron una incidencia levemente mayor de muertes, efectos adversos graves y abandonos debidos a los efectos adversos que las más jóvenes. Sin embargo, en conjunto, la frecuencia y tipos de efectos adversos observados, fue similar en los grupos con risedronato y con placebo, independientemente de la edad. Estos hallazgos sugieren que la mala tolerancia al fármaco no se constituyó como factor importante en la discontinuación del tratamiento.

Crítica

El estudio HIP fue un estudio ampliamente criticado tras su publicación. Los puntos más controversiales del mismo fueron los siguientes:

- En primer lugar, algunos autores criticaron la exclusiva inclusión de pacientes de edades superiores a los 70 años, y de hecho las características basales de las pacientes son muy llamativas por haber escogido un grupo de mujeres con altísimo riesgo de fractura de cadera. Sin embargo es bien sabido que las fracturas de cadera se producen predominantemente en pacientes mayores de 70 años, mientras que es altamente improbable que las mujeres jóvenes se vean afectadas por este tipo de fractura. De este modo queda justificada esta inclusión selectiva de pacientes.
- Algunos otros autores criticaron la evaluación conjunta del grupo de tratadas, fuere con 2,5 como con 5 mg de risedronato, cuando el diseño inicial comprendía evaluaciones separadas. Este aspecto fue justificado por los autores como una necesidad impuesta para mantener la potencia estadística dado que la incidencia de fractura observada (3.2% en el grupo de 70-80 años y entre 3.6% y 9.7% en el grupo mayor de 80 años) fue inferior a la estimada.
- Fue criticado también que la ejecución del estudio sólo consiguió un seguimiento completo en un 64% de las enfermas. Es decir, el porcentaje de abandonos fue de un 36% (por encima del 20% se considera "inaceptable" según criterios de Medicina basada en la Evidencia). Sin embargo, este aspecto era esperable, dado el grupo de edad en el que se desarrolló, y similar al alcanzado en los estudios con otros fármacos. Es interesante destacar que la tasa de abandonos es debida a la población y diseño del estudio, pero no al fármaco, puesto que los porcentajes de abandono y los motivos para la discontinuación fueron similares en el grupo tratado y el placebo.
- También fue motivo de crítica que este estudio demuestra que risedronato es eficaz para reducir el riesgo de fractura de cadera especialmente en un subgrupo de mujeres entre 70 y 80 años con T menor de -3 en cuello femoral y antecedente de fracturas vertebrales previas. Estas pacientes son las de mayor riesgo, y si bien es cierto que la eficacia de cualquier tratamiento antirresortivo es más fácil de demostrar en una población de este tipo de pacientes, es precisamente en ellas en las que es más probable la incidencia de una fractura de cadera, por lo que la protección debe ser máxima.
- Finalmente, se criticó que risedronato no demostró eficacia en las pacientes del grupo de edad superior a 80 años. A este respecto, es importante recordar que estas pacientes fueron seleccionadas principalmente basándose en factores de riesgo no esqueléticos (sólo un 16% de ellas fueron reclutadas en función de su baja DMO, y en gran parte de ellas no existía siquiera estudio densitométrico previo). En estas pacientes, el factor principal en la génesis de la fractura fue el riesgo de caída, sobre el que, evidentemente, carece de efecto el fármaco antirresortivo.

Conclusiones

Risedronato demuestra prevenir la fractura de cadera en mujeres con osteoporosis indicada por una baja DMO en el cuello femoral, pero no en aquellas mujeres en las cuales a pesar de presentar factores de riesgo clínicos para la fractura de cadera, no padeczan necesariamente osteoporosis, en las que no se demuestra más efectivo que la administración aislada de

vitamina D y suplementos de calcio. Las mujeres con enfermedad ósea más avanzada (DMO baja en el cuello femoral asociada a fractura vertebral previa) se pueden beneficiar al máximo del tratamiento con risedronato.

REFERENCIAS

1. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseyni MS, Axelrod DW, Miller PD. 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 Oct 13;282(14):1344-52
2. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. 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(1):83-91
3. Goldstein MR. Bisphosphonate therapy and vascular calcification. JAMA 2000 Mar 15;283(11):1424-5
4. Ferrer J. Osteoporosis y Medicina Basada en la Evidencia. VII Congreso de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia Y Reunión de la Sección de Menopausia de la SEGO. Libro de resúmenes. 169-172 Cádiz. 2002
5. Galué G. Osteoporosis ¿tratarla o no? Disponible en <http://www.aventispharma.com.ve/tratarla.htm>
6. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. The effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001 Feb 1;344(5):333-40
7. Schott AM, Dargent-Molina P, Meunier PJ. The effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001 May 31;344(22):1721
8. Royce PC. The effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001 May 31;344(22):1720; discussion 1721
9. Goodman RL. The effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001 May 31;344(22):1720-1.