

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

El risedronato oral parece prevenir las fracturas en niños con osteogénesis imperfecta leve

Rivas Juesas C¹, Rivas Fernández MÁ²

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia (España).

²Hospital General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

Correspondencia: Cristina Rivas Juesas, crisrijue@hotmail.com

Palabras clave en inglés: safety; osteogenesis imperfecta; effectiveness; biphosphonates.

Palabras clave en español: seguridad; osteogénesis imperfecta; eficacia; bifosfonatos.

Fecha de recepción: 6 de febrero de 2014 • Fecha de aceptación: 12 de febrero de 2014

Fecha de publicación del artículo: 23 de abril de 2014

Evid Pediatr.2014;10:26.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rivas Juesas C, Rivas Fernández MA. El risedronato oral parece prevenir las fracturas en niños con osteogénesis imperfecta leve. Evid Pediatr. 2013;10:26.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2014;10:26>

©2005-14 • ISSN: 1885-7388

El risedronato oral parece prevenir las fracturas en niños con osteogénesis imperfecta leve

Rivas Jueas C¹, Rivas Fernández MÁ²

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia (España).

²Hospital General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

Correspondencia: Cristina Rivas Jueas, crisrjue@hotmail.com

Referencia bibliográfica: Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Antón J, Arundel P, Burren CP, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1424-32..

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en niños con osteogénesis imperfecta, el risedronato oral incrementa la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fracturas, con buena tolerancia.

Conclusiones de los revisores: parece que el risedronato oral reduce el número de fracturas óseas no vertebrales en la osteogénesis leve, sin los inconvenientes sobre la calidad de vida y los costes de otros bifosfonatos intravenosos. No se dispone de datos sobre eficacia y seguridad a largo plazo.

Palabras clave: seguridad; osteogénesis imperfecta; eficacia; bifosfonatos.

Oral risedronate seems to reduce the number of fractures in children with mild osteogenesis imperfecta

Abstract

Authors' conclusions: oral risedronate increases the bone mineral density and reduces the risk of fractures in children with osteogenesis imperfecta, with good tolerance.

Reviewers' conclusions: oral risedronate could reduce the number of non-vertebral fractures in mild osteogenesis imperfecta, without the high impact in the quality of life and costs of the intravenous treatment. Long term studies are necessary to evaluate the efficacy and safety.

Keywords: safety; osteogenesis imperfecta; effectiveness; biphosphonates.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar la eficacia y seguridad del risedronato oral en niños con osteogénesis imperfecta (OI).

Diseño: ensayo clínico aleatorizado doble ciego.

Emplazamiento: hospitalario, multicéntrico (20 hospitales de América, Europa, África y Australia).

Población de estudio: niños con OI de entre 4 y 15 años. Criterios de inclusión: historia de fractura no

traumática o tras traumatismo leve y una densidad mineral ósea (DMO) ajustada para su edad y sexo con una puntuación Z de -1 o menos; o bien puntuación Z menor o igual de -2 independientemente de la historia de fracturas. Criterios de exclusión: peso <10 kg, historia de cáncer los cinco años previos, raquitismo el año previo o déficit de 25-hidroxivitamina D, recibir tratamientos que pudieran afectar la interpretación de los resultados o una enfermedad grave que fuera susceptible de ser tratada con bifosfonatos por vía intravenosa.

Intervención: los pacientes fueron asignados a recibir risedronato o placebo (en una proporción 2:1)

mediante una secuencia de aleatorización por bloques de 10 a 12, a través un sistema telefónico. Los pacientes, el personal del centro y los investigadores fueron cegados al tratamiento recibido. Esta primera fase duró un año; tras ella, se pasó a una fase abierta donde todos los pacientes recibieron risedronato oral durante dos años. Todos tomaron vitamina D y calcio, y fueron seguidos del mismo modo con un esquema de visitas presenciales, medida de talla, absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) de la columna lumbar y total de forma seriada, radiografías de tórax y columna lumbar anuales, radiografías de la muñeca y la mano izquierdas, muestras de sangre y orina para biomarcadores del recambio óseo, así como metabolitos del colágeno. Las pruebas de imagen se realizaron en el mismo aparato en cada centro y se interpretaron por la misma persona. Los marcadores séricos y urinarios se midieron con la misma técnica de laboratorio.

Medición del resultado: la variable principal fue el porcentaje de cambio de la DMO de la columna lumbar en el primer año de tratamiento, y las variables secundarias, el porcentaje de cambio en la DMO total, la incidencia y proporción de colapsos vertebrales y fracturas, y el porcentaje de cambio en los biomarcadores óseos.

Resultados principales: ciento cuarenta y siete pacientes fueron aleatorizados, 97 para risedronato (GI) y 50 para placebo (GP), con un *z score* de DMO lumbar similar en ambos grupos. Las pérdidas durante el seguimiento fueron del 15%. El incremento en la DMO lumbar en el GI fue mayor, del 16,3% frente al 7,6% del GP, con una diferencia de medias (DM) de 8,7% (intervalo de confianza del 95% [IC 95] 5,7 a 11,7%). Se produjo un menor número de fracturas no vertebrales en el GI (31% frente a 49% en el GP) pero no hubo reducción de los colapsos vertebrales, incluso fueron mayores en el GI (31,9% en risedronato frente a 16,7% en el GP). Los biomarcadores de recambio óseo también se encontraron disminuidos de forma significativa en el GI. Se produjo un caso de enfermedad de Crohn en el GI que pudo estar relacionado con el tratamiento.

Conclusión: el risedronato oral es una alternativa al tratamiento intravenoso de bifosfonatos en los niños con OI debido a su eficacia en cuanto a la reducción de fracturas y seguridad.

Conflicto de intereses: cuatro de los autores declaran haber recibido financiación por laboratorios varios, y tres de ellos por el laboratorio que financia la investigación.

Fuente de financiación: Procter & Gamble Pharmaceuticals (ahora Wlter Chilcott) y Sanofi.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la OI, “los huesos de cristal”, es una conectivopatía hereditaria que se caracteriza por fragilidad ósea y predisposición a las fracturas. La densidad ósea generalmente está disminuida y tiene diversos fenotipos (del I al XI) que confieren su pronóstico (tipo I leve y moderado o grave el resto). El tratamiento busca reducir el dolor, así como las fracturas y deformidades óseas. Aunque se ensaya con terapias como la génica, la hormona de crecimiento y el trasplante de médula ósea, actualmente se utilizan bifosfonatos, si bien no están aprobados por ficha técnica. Hay cuatro estudios sobre bifosfonatos orales en niños con OI¹: todos mejoran la DMO, pero una revisión sistemática de 2008² concluye que los resultados sobre prevención de fracturas son dispares. A pesar de que la vía oral parece tan eficaz como la intravenosa para mejorar la DMO, la mayoría de los expertos recomienda el pamidronato intravenoso. Solo existe un estudio previo, realizado por los mismos autores³, con risedronato oral en niños.

Validez o rigor científico: la mayoría de los pacientes incluidos son de raza caucásica (>80%) y con OI leve (>75%). No se aportan resultados según los diferentes centros participantes, desconocemos si fueron similares y tampoco describen los criterios diagnósticos de OI. La aleatorización se generó y ocultó adecuadamente; además, la tabla de características basales confirma que dio lugar a grupos similares y los resultados se analizaron por intención de tratar, lo que preservó la aleatorización. Tanto pacientes como investigadores se mantuvieron cegados durante la fase de comparación. Se refleja un 15% de pérdidas (atribuibles al desgaste) que no invalidan las conclusiones, aunque durante la fase cerrada el 7,4% ocurrió en el GI frente al 0% en el GP. No se describen cointervenciones que pudiesen haber sesgado los resultados. Hubiese resultado interesante planear un análisis de subgrupos para la OI de tipo I.

Importancia clínica: aunque es un estudio de alta calidad metodológica, contiene un aspecto clave en el diseño que dificulta enjuiciar su importancia clínica: la variable principal (DMO) es un dato intermedio, menos relevante sobre la calidad de vida que las variables secundarias (tasa de fracturas y aplastamientos vertebrales). A pesar de ello, la estimación del efecto concuerda: los autores estiman beneficiosa una DM en la DMO lumbar >5% y obtienen 8,7% (IC 95 5,7 a 11,7). El número de pacientes necesario a tratar para disminuir una fractura no vertebral es de seis (IC 95 3 a 77), lo que da idea de la poca precisión del estudio. Otros estudios sobre bifosfonatos orales en niños, tal vez, ofrecen resultados dispares en cuanto a reducción de fracturas porque incluyen OI de mayor gravedad. Además, el grupo risedronato sufrió casi el doble de

colapsos vertebrales (31,9% frente a 16,7%; $p < 0,06$). El efecto global (fases aleatorizada y controlada) concluye que hay ausencia de efectos adversos, aunque en el grupo risedronato hubo un caso de enfermedad de Crohn. La vía de administración oral supone una mejora tanto de la calidad de vida como de los costes.

Aplicabilidad en la práctica clínica: el risedronato por vía oral mejora la DMO y parece reducir la incidencia de fracturas no vertebrales. Aunque parece seguro, su mayor tendencia a los colapsos vertebrales en OI leves, respecto al tratamiento convencional intravenoso, se debería investigar en muestras más amplias. Queda pendiente determinar la eficacia y seguridad a largo plazo. Estos resultados solo son aplicables a niños de raza caucásica y con OI de grado leve.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steiner RD, Adsit J, Basel D, Pagon RA, Adam MP, Bird TD, *et al*. COL1A1/2-Related Osteogenesis Imperfecta. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2005 [updated 2013 Feb 14]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301472>
2. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4: CD005088.
3. Bishop N, Harrison R, Ahmed F, Shaw N, Eastell R, Campbell M, *et al*. A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2010;25:32-40.