

Efectividad del alendronato más calcio y vitamina D, comparado con calcio y vitamina D para la prevención de la fractura de cadera

Este artículo de Monge-Vargas y cols publicado en Acta méd. costarric. 58(4):155, describe un estudio observacional, analítico de todos los pacientes atendidos en la Caja de Seguro Social que recibieron alendronato 70 mg semanales calcio y vitamina D (Grupo A) o con calcio y vitamina D indicado como grupo control (Grupo C). Existen varios puntos discutibles en cuanto a la metodología y resultados del mismo:

1. Se desconoce las características clínicas de los pacientes, los criterios diagnósticos usados para definir osteoporosis y no se dispone de información sobre la densitometría ósea ni sobre el riesgo de fractura de los pacientes.
2. En ningún momento ni en los procedimientos ni en resultados, se menciona que sean pacientes portadores de osteoporosis. Es hasta el primer párrafo de la discusión cuando se menciona el término osteoporosis. Se desconoce cuantos de estos pacientes se les pudo iniciar el alendronato siendo osteopénicos, se les haya o no aplicado el FRAX.
3. ¿Cuántos pacientes tenían osteopenia? En muchas ocasiones estos tratamientos se administran en pacientes con osteopenia con riesgo de fractura determinado por el FRAX y hubiese sido importante distinguirla en esta población.
4. ¿Cuántos pacientes estaban en prevención primaria (o sea a los que no se les ha detectado fractura vertebral y no vertebral) o secundaria, siendo estos los que han sufrido alguna fractura? Este concepto es importante para determinar la agresividad del tratamiento y el tipo de agente terapéutico a usar.
5. ¿Cuántos pacientes del grupo que recibió alendronato lo estaban haciendo por otras indicaciones, por ejemplo profilaxis de osteoporosis inducido por glucocorticoides o inhibidores de aromataza?
6. Una importante debilidad de este reporte es falta de verificación del cumplimiento del tratamiento, (persistencia y adherencia). Se documentó si el alendronato se tomó con agua únicamente 30 minutos antes del desayuno? En relación con el calcio y, en particular con la vitamina D, cuya absorción es variable, y la deficiencia podría ser marcada en algunos pacientes, no disponer de mediciones de la concentraciones de esta hormona podría afectar el efecto del bisfosfonato. Lo anterior se suma al hecho de que dispensar un medicamento no significa que el paciente lo haya tomado como se le indicó y esto de acuerdo con la metodología no se verificó pues el reporte fue observacional y retrospectivo.
7. Un dato indirecto del desbalance entre grupos está establecido en el subanálisis de adultos mayores. Ahí se establece que la cantidad de pacientes con calcio y vitamina D de más de 65 años fue de 55% vs 65% del grupo de alendronato. Por lo tanto, el grupo de calcio y vitamina D era más joven lo que supone un riesgo de fracturas menor. Cuando se analiza solo el grupo de más de 65 años, sí hay una reducción en el riesgo de fracturas con alendronato.
8. Se hace un subanálisis por grupos etarios después de los 65 años, sin embargo, no se especifica el número de pacientes en

cada subgrupo como para poder sacar tasas de eventos. Así estos datos no son comparables.

9. En la discusión (pagina 159, columna I, párrafo 2, línea 1-4) se indica que: "la efectividad del alendronato para prevenir la fractura de cadera alcanzó 98 %, sin embargo, la incidencia de fractura de cadera y la mortalidad aguda no se diferenciaron estadísticamente de los eventos que ocurrieron en el grupo control". En este contexto, los autores utilizan la referencia 3 (Cochrane Database Issue 7, 2015) para indicar "Este es un resultado válido y aceptable en concordancia con los reducidos beneficios adicionales que son atribuidos al fármaco para prevenir la fractura de cadera, sobre todo cuando el análisis aplica al contexto de la prevención primaria". En esta revisión (Ref. 3) se analizan estudios en los cuales se empleó el alendronato original, en el presente reporte de AMC el alendronato 70 mg empleado no se especifica que sea el original y si no lo fuera, no existe información sobre estudios de bioequivalencia del producto dispensado en este estudio. Además, como se mencionó, desconocemos si la población incluida en el estudio actual es mayoritariamente prevención primaria o no.
10. En nuestra opinión este no es un estudio bien controlado pues se desconoce las características clínicas de la muestra analizada, la verificación del cumplimiento al tratamiento, entre otros factores claves de un estudio con el cual podría obtenerse conclusiones válidas.
11. En el comentario final página 159 último párrafo se señala que el alendronato con calcio y vitamina D resulta ser tan efectivo como calcio y vitamina D. Esto es contrario a múltiples estudios reportados en la literatura médica desde el siglo pasado y los autores no discuten las posibles explicaciones asociados con los resultados encontrados.

Está ampliamente demostrado en el ámbito de la investigación clínica, que la única forma de demostrar diferencias entre dos intervenciones terapéuticas es la realización de estudios clínicos en los cuales la asignación de las intervenciones se realiza en forma aleatorizada. Se requiere que las características clínicas basales de los grupos poblaciones en los cuales las intervenciones van a ser evaluadas, sean comparables. En este caso la única forma de evitar sesgos de selección, era el de evaluar las intervenciones terapéuticas en poblaciones con similar riesgo para fractura osteopórotica. Lo cual no se hizo.

Consideramos que la publicación de un estudio con un diseño incorrecto que lleva a conclusiones sesgadas, es sumamente peligroso, no solo desde el punto de vista farmaco-económico, sino sobre la posibilidad de que estas conclusiones induzcan al cuerpo médico a tomar decisiones terapéuticas erróneas, en perjuicio de los pacientes osteoporóticos.

Asociación Nacional Pro Estudio De La Diabetes, Endocrinología Y Metabolismo (Manuel Jiménez Navarrete, José-G Jiménez-Montero, Sonia Cerdas-Pérez, Laura Ulate-Oviedo, Grace Yung-Li, Francis Ruiz-Salazar, Alejandro Cob-Sánchez, Chin-Hao Chen-Ku, Luis-G Elizondo-Herrera, Michelle González-Rojas, Oscar Badilla-Barboza, Marisel Quirós-Campos)

Respuesta de las autoras

Estimados señores editores:

En relación con la investigación y los medicamentos, está mundialmente aceptado que los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) ostentan el mayor nivel de confiabilidad para establecer la eficacia de un medicamento para una indicación específica. Se entiende, entonces, que los ECAs y solo si están bien realizados, son precisamente las condiciones controladas de la experimentación clínica las que permiten la minimización de los posibles sesgos, así se les valida como el aporte de mayor calidad para eficacia de la intervención.

Sin embargo, en concordancia con los principios más básicos de la metodología de la investigación observacional, pretender tales condiciones controladas en la práctica clínica habitual y la prescripción de medicamentos es irracional. Para analizar la utilización de medicamentos se pueden realizar diferentes estudios; en este caso, el propósito u objetivo general fue evaluar la efectividad de la intervención disponible para prevenir un evento específico: la fractura de cadera; así, el medicamento alendronato (con calcio y vitamina D) prescrito por cientos o miles de médicos, con lineamiento establecido para usar ante el diagnóstico de osteoporosis y en el contexto de nuestra Seguridad Social, con todas sus virtudes y debilidades. Así, la efectividad en la práctica clínica habitual refleja la *capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera del medicamento*, evaluada mediante una investigación observacional bajo los estándares propios de los estudios de utilización de medicamentos,^{1,2} tal como ampliamente fue descrito en el apartado de procedimientos para hacer permisible su replicación.

En investigación, es ampliamente conocido que la definición clara de los objetivos así como el diseño y la metodología idóneos no permiten los estudios multipropósito; por tanto, otros asuntos que se proponen como de interés clínico: bioequivalencia, adherencia al tratamiento, prevención secundaria de fracturas, etc; sin duda alguna podrán ser motivo de evaluación específica mediante los estudios precisos y diseñados al efecto. Así se alimenta el movimiento del conocimiento y la generación de nuevas hipótesis para más investigación clínica.

Finalmente, no cabe duda de que los resultados invitan a la realización de nuevos estudios y a una discusión científica del más alto nivel; pues entendemos que en Medicina no hay certezas, así es como se contribuye al progreso del conocimiento científico.

*Dra. L. Monge-Vargas, Dra. D. Sáenz-Campos,
Dra. R. Usaga-Carrasquilla.*

1. Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. pg 541-73. Recuperado el 1 de febrero de 2017. En: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ftomo1/cap29.pdf>
2. OMS. Cómo investigar el uso de medicamentos en los servicios de salud - Indicadores seleccionados del uso de medicamentos - Serie sobre investigaciones, No. 07 (1993; 100 páginas). Recuperado el 1 de febrero de 2017. En: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2975s/2.2.html>