

RISEDRONATO EN OSTEOPOROSIS

Los bisfosfonatos son potentes compuestos químicos que actúan inhibiendo la reabsorción ósea. Los de primera generación, cuyo representante emblemático es el etidronato, ya vienen empleándose para el tratamiento de la osteoporosis desde hace más de una década. Posteriormente se han desarrollado los compuestos del grupo que incorpora un grupo nitrógeno, lo que les ha otorgado la denominación de amino-bisfosfonatos. Los que en estos momentos están disponibles para su utilización clínica son el alendronato y el risedronato.

Todos los bisfosfonatos actúan inhibiendo la acción de los osteoclastos y promoviendo su apoptosis. Inhiben además la diferenciación y el reclutamiento de los precursores derivados de la célula estromal común a osteoclastos y macrófagos. También inducen una disrupción del anillo de sellado del osteoclasto por acción directa sobre las integrinas, con lo que esta célula pierde sus capacidades reabsorptivas¹.

Los bisfosfonatos aminados se distinguen de los de primera generación en algunos elementos importantes: en primer lugar actúan obstaculizando la vía metabólica del mevalonato, interfiriendo en la formación de proteínas preniladas que son esenciales para la integridad funcional y la supervivencia del osteoclasto²; en segundo lugar tienen una potencia farmacológica muy superior, con lo que su rango terapéutico se sitúa en dosis muy alejadas de las que pueden interferir el proceso de mineralización ósea fisiológica¹; en tercer lugar actúan directamente inhibiendo la activación del sistema enzimático de las caspasas³, lo que induce un incremento de la apoptosis por formación de los núcleos picnóticos, efecto que es antagonizado por el farnesol y el geranil-geraniol⁴, por último no son tóxicos para el osteoblasto⁵ y ejercen efectos positivos sobre el mismo y sobre el osteocito que les otorga potenciales efectos aditivos antiosteoporóticos^{6,7}.

El risedronato se ha incorporado recientemente a nuestro arsenal terapéutico para el tratamiento de la osteoporosis. Perteneciente al grupo de los aminobisfosfonatos, ha demostrado su eficacia en varios ensayos clínicos de envergadura. Sobre las fracturas vertebrales hay datos de las dos ramas del estudio VERT, que ha incluido 3.684 mujeres con osteoporosis y fractura vertebral prevalente en dos subestudios, uno llevado a cabo en Estados Unidos y el otro en Europa y Australia. En tres años se observó una reducción del riesgo de fractura vertebral de un 41% en el estudio norteamericano⁸ y de un 49% en el multinacional⁹. Estas magnitudes corresponden a unas reducciones del riesgo absoluto de fractura de un 5% y un 10,9% respectivamente. Dos elementos del estudio que han sido destacados son el hecho de que la reducción de riesgo ya alcanzó rango de significación estadística a los doce meses de tratamiento y que en el protocolo de estudio no se excluyeron pacientes con enfermedad gastrointestinal activa o que recibieran tratamientos con antiinflamatorios o antiulcerosos.

Más recientemente han aparecido publicados los datos sobre la eficacia del risedronato en la fractura del fémur, recogidos en el estudio Hip¹⁰. En él se han incluido los casos de más de 9.300 pacientes divididos en dos subgrupos que esquemáticamente eran: el formado por sujetos con factores de riesgo de fractura y edad superior a 80 años y el de pacientes con edad comprendida entre 70 y 79 años y osteoporosis comprobada por densitometría. En este último grupo el fármaco demostró una reducción de un 40% del riesgo de fractura de fémur a los tres años, acompañado de una reducción de fracturas vertebrales de un 30% en el total. Este estudio, el pri-

mero diseñado *ad hoc* para demostrar eficacia anti-fracturaria en fémur, ha demostrado además de forma muy interesante, cómo los fármacos antiosteoporóticos ofrecen eficacia protectora frente a la fractura de fémur a las personas de riesgo a través de su eficacia sobre la osteoporosis, ya que es en este grupo de pacientes en el que indujo beneficio.

Los datos existentes sobre seguridad y tolerancia del risedronato son favorables. Disponemos pues de una alternativa potente para tratar a nuestras pacientes con osteoporosis, ofreciendo a las mismas una reducción del riesgo de fractura vertebral y, unos años más adelante, del de fractura de fémur en las que tienen osteoporosis constatada. Datos comunicados a congresos avalan, además, su eficacia en osteoporosis corticoidea. Se va ampliando, pues, nuestra posibilidad de indicar el mejor tratamiento individualizado para cada una de nuestras enfermas víctimas de este proceso que induce fracturas, dolor, deterioro de la calidad de vida y disminución de la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flisch H. Bisphosphonates in bone disease (4.ª ed.). New York: Parthenon Publ Group, 2000.
2. VanBeek E, Lowik C, Van der Pluijm G, Papapoulos S. The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants *in vitro*: A clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Bone Min Res* 1999; 14: 722-729.
3. Reszka AA, Halasy-Nagy JM, Masarachia PJ, Rodan GA. Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspases cleavage of mst1 kinase during apoptosis. A link between inhibition of the mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase. *J Biol Chem* 1999; 274: 34.967-34.973.
4. Reszka A, Halasy-Nagy JM, Masarachia PJ, Fisher JE, Nagy R, Rodan GA. Geranylgeranyl transferase I inhibitors block osteoclast formation and bone resorption and induce osteoclast apoptosis and caspase cleavage of Mst1 kinase. *J Bone Min Res* (S1) 1999; SA212.
5. García Moreno C, Serrano S, Nacher M, Díez A, Mariño ML, Carbonell J, et al. Effect of alendronate on cultured human normal osteoblasts. *Bone* 1998; 22: 233-239.
6. Garrett IR, Escobedo A, Mundy GR. N-Containing bisphosphonates risedronate and ibandronate stimulate bone formation in organ culture. *J Bone Min Res* (S1) 1999; SU373.
7. Manolagas SC. Corticosteroides and fractures: a close encounter of the third cell kind. *J Bone Min Res* 2000; 15: 1.001-1.005.
8. Harris ST, Watts N, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. 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; 282: 1.344-1.352.
9. Reginster JY, Minne H, Sorensen O, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83-91.
10. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-340.

A. DÍEZ PÉREZ

Hospital del Mar-Instituto Municipal de Investigaciones Médicas.
Universidad Autónoma. Barcelona.