

Tratamiento de la osteoporosis. Del empirismo a la evidencia

D. Roig Escofet

Servicio de Reumatología. Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge. Barcelona. España.

Las primeras referencias escritas sobre osteoporosis aparecen en los albores del siglo xx. Fue un médico alemán, Friedrich D. von Recklinghausen (1833-1910), catedrático de anatomía patológica, quien, además de describir la enfermedad que lleva su nombre, realizó la primera clasificación de las alteraciones óseas, en la que diferenciaba las enfermedades malácicas, las poróticas y las esclerosantes. Esta clasificación, basada en criterios anatomopatológicos, se mantuvo y aún es aceptable en la actualidad. No obstante, en la práctica clínica, el diagnóstico de «porosis» fue muy problemático hasta que, en los años sesenta, aparecieron los primeros densitómetros. Con anterioridad, la única manera de hacer el diagnóstico con garantía era la biopsia ósea que, por razones obvias, rara vez se llevaba a cabo. El método más utilizado era la radiografía, por lo que el diagnóstico se basaba en criterios muy subjetivos y expuestos a error, excepto en los casos extremos de disminución de transparencia ósea o cuando había «evidencia de aplastamientos vertebrales». Otro error que se mantuvo hasta la década de los setenta, fue considerar que la osteoporosis, aun sin fractura, podía provocar dolor; se decía que era debido a microfracturas trabeculares. Esta imprecisión en la consideración clínica se acompañaba de tratamientos carentes de toda base científica.

Estrógenos y osteoporosis

En 1923 ya se aisló y purificó un estrógeno, en 1938 se sintetizaron el etinilestradiol y el estilbestrol¹ y, en 1941, Albright el al² relacionaron la menopausia con la osteoporosis. En los años sesenta, al introducirse nuevas técnicas para la valoración de la densidad mineral ósea (densitometría fotónica simple y radiogrametría), se demostró, en la mujer

posmenopáusica, el efecto beneficioso del reemplazo hormonal sobre el esqueleto en estudios transversales y, después, en longitudinales. El empleo de estrógenos se extendió tras demostrarse su efecto sobre el esqueleto y el alivio que producen en los síntomas del climaterio. A mediados de la década de los setenta, se alzaron voces de alarma al demostrarse que aumentaban el riesgo de carcinoma de endometrio^{3,4}, pero pronto se comprobó que la asociación de un progestágeno al estrógeno protegía contra esta complicación⁵. La administración alternante de ambas hormonas se consolidó con la denominación de tratamiento hormonal sustitutivo.

Los primeros estudios se realizaron en mujeres en el período inmediatamente posterior a la menopausia. Por tanto, eran los efectos profilácticos, y no los terapéuticos, los más extensamente estudiados, pero alrededor de 1980, se demostró un aumento de masa ósea en mujeres ovariectomizadas y en posmenopáusicas con osteoporosis y, poco después, se comprobó su efecto en la reducción del riesgo de fracturas⁶. Posteriormente, se confirmó la sospecha de que la administración de estrógenos durante años aumentaba el riesgo de cáncer de mama⁷.

Hasta muy recientemente, se consideraba que los estrógenos tenían un efecto beneficioso adicional: tendían a mejorar el perfil lipídico en la mujer posmenopáusica y, de ello, se deducía que disminuían el riesgo de accidentes cardiovasculares, pero recientes publicaciones han desbaratado esta creencia y demostrado lo contrario: la toma de estrógenos aumenta la incidencia de esta complicación^{8,9}. En otro capítulo de esta publicación se hace una valoración actualizada del tratamiento estrogénico, que se inició con cierta precaución, después se afianzó como primera opción terapéutica y, actualmente, se duda de su conveniencia.

Calcio y vitamina D en la osteoporosis

En los años cincuenta, el calcio se utilizaba para el tratamiento de la tuberculosis, con el objetivo de fomentar la calcificación de las lesiones pulmonares primarias. En un formulario español de 1950¹⁰

Correspondencia: Dr. D. Roig Escofet
Servicio de Reumatología. Ciutat Sanitària
i Universitaria de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat.
Barcelona. España

se citaban 20 preparados de calcio, pero no aparecía la indicación para la osteoporosis. En 1960, después de observar que los individuos con osteoporosis tomaban menos calcio en la dieta que los normales, Nordin¹¹ sugirió que un largo período de deficiencia de calcio podría inclinar el balance de formación y destrucción ósea hacia la pérdida de hueso. Recomendó la toma de 1 g diario de calcio durante un tiempo ilimitado. Desde entonces se empezó a administrar calcio ante la sospecha de osteoporosis, al principio de forma empírica, y después con evidencia científica. En la actualidad hay bases suficientes para creer que el calcio contribuye a optimizar el pico de masa ósea, a mantenerla en el adulto y a minimizar su pérdida en la vejez. La ingestión de unas cantidades mínimas de calcio, actualmente bien establecidas, se considera necesaria para optimizar la salud del hueso, ya sea mediante alimentos que lo contienen o, en su defecto, con suplementos¹².

La vitamina D y sus metabolitos son reguladores de la homeostasis mineral del hueso. Su indicación terapéutica más clara es la prevención y tratamiento del raquitismo y de la osteomalacia. La osteoporosis no es una enfermedad producida por déficit de vitamina D; no obstante, al conocer mejor sus funciones, así como su interacción con otras unidades endocrinas, se recomienda su administración cuando se sospecha que hay déficit de esta vitamina. Además, su asociación con el calcio disminuye el riesgo de fractura en la mujer anciana¹³.

Los avatares de la calcitonina

En los años ochenta, a los estrógenos les salió un competidor. Unos 20 años antes se había descubierto la calcitonina, una hormona secretada por las células C parafoliculares del tiroides. Al observar que tenía la capacidad de disminuir la concentración de calcio sérico, se dedujo que inhibía la acción de los osteoclastos, con lo cual se retenía calcio en el hueso¹⁴. De ahí se pasó a considerarla como un posible tratamiento de la osteoporosis¹⁵. Después de varias deliberaciones, la Food and Drug Administration (FDA), en 1984, aprobó la calcitonina como tratamiento de esta enfermedad¹⁶.

La necesidad de inyecciones reiteradas y los efectos adversos, inocuos pero frecuentes, constituían un freno a la utilización de este fármaco de forma prolongada. Estos inconvenientes fueron prácticamente eliminados con la formulación de un nebulizador a finales de la década de los ochenta¹⁷. Nuevamente la FDA intervino en 1995, y determinó que la calcitonina por vía nasal estaba indicada en el tratamiento de la osteoporosis. En el año 2000 apareció la publicación del estudio PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures)¹⁸, que justificaba esta indicación para disminuir el riesgo

de fracturas vertebrales, aunque la metodología de este estudio y sus resultados han sido cuestionados¹⁹.

La calcitonina, apoyada por una promoción intensa, tuvo un gran éxito, sobre todo en España e Italia, pero también en Estados Unidos, y aún se utiliza ampliamente en la actualidad. Su administración se vio también potenciada por la referencia de que no sólo era un fármaco antirresortivo sino también analgésico²⁰.

De la osteoporosis a las fracturas

El interés por la osteoporosis aumentó progresivamente en el último cuarto del siglo pasado. Se puso de manifiesto que el problema no era la osteoporosis sino su consecuencia, las fracturas, y que éstas constituían un problema médico cada vez más frecuente, con amplias repercusiones socioeconómicas. Se imponía una mayor y mejor consideración de esta cuestión y se prodigaron los estudios sobre aspectos etiológicos, patogénicos y epidemiológicos. Estos últimos se vieron favorecidos por la disposición de técnicas cada vez más fidedignas para medir la masa ósea. Ello permitió también una valoración más objetiva de la eficacia de los tratamientos.

Los reumatólogos –por definición, especialistas de las enfermedades de los huesos y articulaciones– no podíamos pasar por alto el desafío que representaba la emergencia de una cuestión médica y social de gran envergadura. En España, el interés y la dedicación de los reumatólogos por la osteoporosis han ido aumentando progresivamente y, en la actualidad, es uno de los aspectos de la reumatología que merece más atención.

Un antes y un después

Los bisfosfonatos constituyen un grupo de fármacos que se han ensayado profusamente en la osteoporosis y en otras enfermedades óseas. De todos ellos, los que han logrado la aceptación para el tratamiento de la osteoporosis en España han sido el etidronato, el alendronato y el risedronato.

El etidronato, utilizado de forma intermitente para evitar la osteomalacia se consideraba un buen recurso, a pesar de las críticas que recibieron los ensayos clínicos en que se apoyaba su administración^{21,22}. Después ha quedado como una opción secundaria ante la mayor eficacia antifractura demostrada por otros difosfonatos.

El alendronato y el risedronato son los bisfosfonatos de mayor eficacia para reducir el riesgo de fractura, tanto vertebral como periférica, y constituyen, en la actualidad, las opciones preferentes para el tratamiento farmacológico de la osteoporosis²³⁻²⁶. No voy a extenderme sobre ellos porque son considerados ampliamente en otro artículo de esta mis-

ma publicación. Tan sólo debo dejar constancia de la importancia de los primeros ensayos realizados con el alendronato que marcaron una pauta metodológica de calidad, que después han tenido que seguir los ensayos clínicos que se han efectuado con otros fármacos.

Una variante de los estrógenos

Aparte de los bisfosfonatos, disponemos de otro producto que se ha acreditado como eficaz en la prevención de las fracturas vertebrales: el raloxifeno²⁷. Es el componente del grupo de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos o SERM del que se conocen más datos y el único aprobado para el tratamiento de la osteoporosis. Se fija de manera selectiva en los receptores de estrógenos y actúa como agonista en el hueso y en el metabolismo de los lípidos, y como antagonista en los tejidos mamarios y endoteliales. Por ello, tiene acciones en otros órganos y sistemas que, en principio se consideran positivas. Tampoco se insistirá sobre este preparado porque también es motivo de otro artículo en esta misma revista.

¿Y los osteoformadores?

En la actualidad, sólo disponemos de fármacos antirresortivos para el tratamiento de la osteoporosis. Siempre se ha pensado que la eficacia sería mayor y más fisiológica si dispusiéramos de fármacos formadores de hueso. Se han ensayado varios productos con esta finalidad.

El flúor se introdujo en el tratamiento de la osteoporosis en 1961, a partir del hecho de que la intoxicación por este elemento provoca osteosclerosis. Los estudios clínicos efectuados desde entonces han sido numerosos, en sus diversas variedades (flúor de liberación rápida, de liberación lenta, monofluorofosfato sódico, de cubierta entérica), pero la mayor parte son discutibles por falta de series de control, escaso tiempo de duración del ensayo, series poco numerosas o falta de referencia a la incidencia de fracturas^{28,29}. Es evidente que el flúor aumenta la masa ósea, pero cada vez ha quedado más patente que ello no se correlaciona con un aumento de la resistencia del hueso.

La hormona paratiroidea, que también fue ensayada hace bastantes años, será, finalmente, otra opción disponible. La teriparatida, fragmento recombinante 1-34 de la hormona paratiroidea humana, es el primer fármaco aprobado por la FDA con acción estimulante de la formación ósea. Se ha comprobado que aumenta la densidad mineral ósea y disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebral en la mujer posmenopáusica con fracturas previas³⁰. En esta publicación, también hay un artículo sobre esta hormona.

Resumen de la situación actual

Se puede afirmar que, aparte de procurar una aportación suficiente de calcio y vitamina D, cuando se asume que está indicado un tratamiento farmacológico en la osteoporosis, el alendronato o el risedronato son los fármacos de primera elección si se considera que hay un aumento del riesgo de fractura de la columna y la cadera; el raloxifeno es otra opción preferente cuando el riesgo se limita a fracturas de columna vertebral. En caso de intolerancia o rechazo a estos fármacos, nos queda el recurso de la calcitonina o el etidronato y, con ciertos condicionantes, los estrógenos.

Hay muchos aspectos importantes del tratamiento farmacológico de la osteoporosis que no están definidos. Se está de acuerdo en que cuando la densidad mineral ósea está muy disminuida –en el grado de osteoporosis según la clasificación de la OMS– el tratamiento es necesario, pero la duda surge en los casos clasificados como osteopenia, que cubren una amplia extensión en la gradación de la masa ósea. En las guías y en los consensos se suele recomendar que se realice el tratamiento cuando hay otros factores de riesgo de fractura, aparte de la densidad mineral ósea, y que hay que individualizar la decisión. Conocemos los factores de riesgo, pero en cada individuo tienen un valor distinto; no es lo mismo, por ejemplo, una dieta exenta de calcio que otra que lo contiene pero no alcanza el mínimo recomendado. ¿Dónde está el corte para tomar una decisión? Otras preguntas que requieren respuesta son cuánto tiempo hay que tratar y qué sucede al abandonar un tratamiento. Dado que disponemos de más de un fármaco con eficacia anti-fractura, convendría también que se realizaran ensayos a largo plazo, comparándolos entre sí, con el objetivo de valorar diferencias en la incidencia de fracturas.

Opciones desechadas o en estudio

Ya se ha citado el flúor como una opción desechada.

Aunque hay alguna referencia de que la administración de la hormona de crecimiento, en varones de más de 60 años, aumenta la masa ósea en la columna y estabiliza la del cuello del fémur, no ha demostrado que sea útil en la osteoporosis común. El estroncio es un elemento que se propuso para el tratamiento de la osteoporosis hace muchos años. Hay varios estudios experimentales pero escasas referencias en humanos y falta una valoración definitiva.

Algunos estudios clínicos han demostrado que la ipriflavona, derivado de la isoflavona, previene la pérdida ósea en la mujer posmenopáusica, pero parece que no tiene ningún efecto sobre la densidad mineral ósea en mujeres osteoporóticas. Ac-

tualmente no hay ninguna evidencia de que este preparado reduzca el riesgo de fractura.

Dado que la inhibición de las prostaglandinas puede prevenir la pérdida ósea *in vitro* y en modelos animales, es posible que el uso de antiinflamatorios no esteroideos sea beneficioso para el hueso. Así, en las mujeres posmenopáusicas que participaron en un estudio sobre las fracturas osteoporóticas, y que los tomaban regularmente, hubo una ligera preservación de la masa ósea pero no lo suficiente para disminuir el riesgo de fracturas.

Las estatinas estimulan la formación ósea *in vivo* y aumentan el volumen trabecular en ratas pero, en estudios epidemiológicos, su uso no se ha asociado significativamente con un menor riesgo de fracturas de cadera³¹.

Las tiacidas reducen la excreción urinaria de calcio y, al menos a corto plazo, mejoran el balance cálcico. Por ello, se ha considerado que pueden ser útiles para prevenir la pérdida ósea. En varias publicaciones se indica que el uso prolongado de tiacidas disminuye el riesgo de fracturas de cadera. Los resultados de un metaanálisis³¹ sugieren que las personas que utilizan tiacidas tienen una reducción del riesgo de fractura de un 20%. A pesar de todo ello, no se han incorporado al tratamiento habitual de la osteoporosis, pero se les da preferencia sobre otros diuréticos cuando son requeridos para otras enfermedades.

La tibolona es un esteroide con propiedades estrogénicas, progestogénicas y androgénicas. Se utiliza para el tratamiento de los trastornos del climaterio. Aumenta la densidad mineral ósea en la columna y en el cuello femoral y disminuye los marcadores de resorción. No hay ningún estudio cuya finalidad sea demostrar la disminución del riesgo de fractura. Se han identificado muchos factores de crecimiento (IGF-1, PGE2, TGF-beta, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, ciertas proteínas morfogénicas óseas, factor osteoinductor) que influyen en la actividad de las células óseas. Estos factores se almacenan en la matriz ósea y la mayor parte tiene una acción osteoformadora como se evidencia por su efecto sobre los osteoblastos *in vitro*, pero la información sobre sus efectos en la formación ósea *in vivo* es aún muy escasa.

La vitamina K, además de activar los factores de coagulación, induce la carboxilación de la osteocalcina y otras proteínas de la matriz ósea. La hipovitaminosis K y la hipocarboxilación de la osteocalcina se han asociado con una densidad mineral ósea disminuida y con un aumento de las fracturas en mujeres ancianas. El tratamiento de la osteoporosis con vitamina K₂ aumenta la densidad mineral ósea, y en un tratamiento de 2 años se ha apreciado una reducción de la incidencia de fracturas³².

En otro artículo de esta Revista se hacen consideraciones sobre los «nuevos horizontes en la terapia farmacológica» y nos remitimos a él para conocer

las perspectivas de futuro. Se han ensayado otros bisfosfonatos –algunos indicados en otras enfermedades– pero, por diversos motivos, no aceptados en el tratamiento de la osteoporosis; quizá en el futuro se demuestre la utilidad de algunos de ellos u otros de naturaleza similar. Lo mismo podemos decir de otros moduladores selectivos de los receptores de estrógenos. En la actualidad se están ensayando otros productos que tienen como diana terapéutica otros receptores implicados en el metabolismo óseo, como el sistema RANK-RANKL, la integrina alfa VB3, la ATPasa osteoclastica, la Svc tirosinasa o la catepsina K.

Los expertos en genética afirman que tanto el diagnóstico como el tratamiento de la osteoporosis se revolucionarán con la integración de 2 disciplinas, la genómica y la informática, que permitirán identificar el riesgo de presentar diversas enfermedades crónicas, entre ellas la osteoporosis, y ello permitirá formular las medidas preventivas correspondientes, diseñar fármacos a medida y conocer la susceptibilidad individual a reacciones adversas a los fármacos. Éstas son las perspectivas; la realidad sólo nos la proporcionará el futuro.

Bibliografía

1. Woolf AD, Dixon A St. J. Osteoporosis. Una guía clínica. Cap. 8. Madrid: Jarpay Ed., 1988.
2. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. JAMA 1941;116:2465.
3. Smith DC, Prentice R, Thompson D, Herman W. Association of exogenous estrogens and endometrial carcinoma. N Engl J Med 1975;293:1164-7.
4. Ziel HK, Finkle W. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. N Engl J Med 1975; 293:1167-70.
5. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. BMJ 1989;298:147-51.
6. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement. Optimal calcium intake. JAMA 1994;272: 1942-8.
7. Wingo PA, Layde PM, Lee NC, Rubin G, Ory HW. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. JAMA 1987;257:209-15.
8. Hulley S, Grady O, Bush T, Furberg C, Herrington O, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280:605-13.
9. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288: 321-33.
10. Velázquez L. Formulario. 8.ª ed. Editorial Científico Médica, 1950.
11. Nordin BEC. Osteomalacia, osteoporosis and calcium deficiency. Clin Orthop 1960;17:235-58.
12. NIH Consensus Conference. Optimal calcium intake. JAMA 1994;272:1942-8.
13. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Amaud O, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992;327:1637-42.

14. Chambers TJ, Chambers JC, Symonds J, Darby JA. The effect of human calcitonin on the cytoplasmic spreading of rat osteoclasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1080-5.
15. Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ, Matthews M, Nelp WB, Si-som K, et al. Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1984; 33:295-303.
16. Colman E, Hedin R, Swann J, Orloff D. A brief history of calcitonin. *Lancet* 2002;359:885-6.
17. Reginster JY, Denis D, Albert A, Deroisy R, Lecart MP, Fontaine MA, et al. 1-year controlled randomized trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet* 1987;2:1481-3.
18. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
19. Cummings SR, Chapurlat RD. What PROOF proves about calcitonin and clinical trials. *Am J Med* 2000;109:330-1.
20. Lyritis GP, Tsakalakos N, Magiasis B, Karachulios T, Yiatzidos A, Tsekoura M. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double-blind placebo-controlled clinical study. *Calcif Tissue Int* 1991;49:369-72.
21. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen CH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-71.
22. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wamich RD, Miller PO, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment on postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323:73-9.
23. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
24. Cummings SR, Black DM, Thompson D, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al, for the FIT Research Group. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
25. Harris ST, Watts NB, 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). *JAMA* 1999;282:1344-51.
26. McClung MR, Geusens P, Miller PO, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al, for the Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *New Engl J Med* 2001;344:333-40.
27. Ettinger B, Blac OM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al, for the MORE Study Group. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
28. Mamellet N, Meunier PJ, Ousan R, Guillaume M, Martín JL, Gaucher A, et al. Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. *Lancet* 1988;2:361-5.
29. Pack CYC, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RO, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. *Ann Int Med* 1995; 123:401-8.
30. Neer RM, Arnaud CO, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
31. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone Miner Res* 1995;10:106.
32. Shiraki M, Shiraki YK, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:515-21.