

Papel del flúor en la osteoporosis

D.A. DE LUIS ROMÁN, R. ALLER DE LA FUENTE, J. DE LUIS, J.L. PÉREZ Y M. GONZÁLEZ

Instituto de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina. Valladolid. Unidad de apoyo a la investigación. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España.

ROLE OF FLUOR IN OSTEOPOROSIS

Fluor is a salt present in our body in a small amount (mg). Fluor and parathormone are the only currently available options for increasing bone formation. The aim of this article was to review the studies analyzing the utility of fluor in the treatment of osteoporosis. A search was performed of the MEDLINE database using the key terms fluor and osteoporosis. Because of the variety of designs of these studies and the type and dose of salt used, firm conclusions cannot be reached. To date, only one meta-analysis has been performed, which included 11 studies with 1429 patients and a 4-year follow-up of treatment with fluor, with comparison of fluor as monotherapy with placebo. An increase of spinal bone mass in the group receiving fluor treatment was detected at 2 years (8.1%) and at 4 years (16.1%). The relative risk of new vertebral fractures was not significant at 2 years (0.87 [0.51-9.09]) or at 4 years (0.9 [0.71-1.14]). The relative risk for new nonvertebral fractures was not significant at 2 years (1.2 [95% CI: 0.68-2.1]) but was increased at 4 years (1.85 [95% CI: 1.36-2.5]). Gastrointestinal side effects were similar at 2 years (2.18 [95% CI: 0.86-1.21]) but were increased at 4 years (2.18 [95% CI: 1.69-4.57]). Although fluor could be useful in the treatment of osteoporosis, there is a multitude of articles with different designs that do not provide answers to questions such as the differences between fluor and biphosphonates, and the dose and type of fluor salt that should be used.

Key words: Fluor. Osteoporosis. Review.

El fluoruro es un ion presente en el cuerpo en cantidades muy pequeñas, en el orden del miligramo. El flúor y la paratirina (PTH) son los únicos tratamientos de los que disponemos en la actualidad con capacidad para estimular la formación ósea. Nos proponemos revisar los trabajos existentes en que se analiza la utilidad del flúor en el tratamiento de la osteoporosis, utilizando como términos claves *flúor* y *osteoporosis* en la base de datos Medline. La heterogeneidad de diseño en los estudios, el tipo y la dosis de la sal de flúor utilizada no permiten extraer conclusiones claras. Hasta la fecha sólo existe un metaanálisis, donde se analizan 11 estudios con 1.429 pacientes, con un seguimiento de 4 años, donde se comparó el flúor como monoterapia frente a placebo. Como conclusiones se obtuvieron que el incremento de la masa ósea espinal fue superior en el grupo tratado con flúor tanto a los 2 (8,1%) como a los 4 años (16,1%). El riesgo relativo para nuevas fracturas vertebrales no fue inferior ni a los 2 años (0,87 [intervalo de confianza {IC} del 95%, 0,51-9,09]) ni a los 4 años (0,9 IC del 95%, 0,71-1,14]). El riesgo relativo de nuevas fracturas no vertebrales no fue inferior a los 2 años (1,2 [IC del 95%, 0,68-2,1]) pero sí fue superior a los 4 años (1,85 [IC del 95%, 1,36-2,5]). Los efectos secundarios gastrointestinales no fueron superiores a los 2 años (riesgo relativo = 2,18 [IC del 95%, 0,86-1,21]) pero sí a los 4 años (riesgo relativo = 2,18 [IC del 95%, 1,69-4,57]). Por tanto, aunque parece que el flúor puede ser útil en el tratamiento de la osteoporosis, hay multitud de trabajos con diferentes diseños en que todavía no se ha conseguido contestar a preguntas como las posibles diferencias con los bisfosfonatos, la dosis y tipo de sal de flúor que se debe utilizar.

Palabras clave: Flúor. Osteoporosis. Revisión.

INTRODUCCIÓN

El fluoruro es un ion presente en el cuerpo en cantidades muy pequeñas, alrededor del miligramo. Se absorbe en el intestino delgado y su biodisponibilidad se conoce poco. El 80% se elimina por el riñón. En el cuerpo se acumula en tejidos calcificados, como los huesos y los dientes, les confiere mayor resistencia y disminuye su resorción.

Debido a las diferencias en el contenido en fluoruro de productos similares y a las variaciones existentes en sus patrones de consumo resulta difícil el cálculo de la ingesta. El contenido de fluoruro en los alimentos varía enormemente, ya que su cantidad es relativa a la riqueza de los suelos y el agua. Se encuentra en cantidades mínimas en todos los alimentos. Es probable que el principal contribuyente a la ingesta total de fluoruro sea el agua pota-

Correspondencia: D.A. de Luis Román.
Director Instituto de Endocrinología y Nutrición.
Perales, 16. 47130 Valladolid. España.
Correo electrónico: Dadluis@yahoo.es

Manuscrito recibido el 12-06-2003; aceptado para su publicación el 16-10-2003.

TABLA 1. Recomendaciones internacionales sobre la cantidad de flúor diario que se debe ingerir

Edad	Miligramos de flúor/día
0-6 meses	0,01
6-12 meses	0,5
1-3 años	0,7
4-8 años	1
Varón de 9-13 años	2
Varón de 14-18 años	3
Varón a partir de los 19 años	4
Mujer de 9-13 años	2
Mujer a partir de los 14 años	3
Embarazo y lactancia	3

ble. Las principales fuentes alimentarias son las hojas de té, que contienen hasta 400 mg/kg (una bebida contiene un rango de 0,1 a 4,2 mg/l). Los pescados y mariscos contienen valores altos de fluoruro, sobre todo cuando en su preparación se han incluido los huesos o conchillas. El pescado enlatado puede contener hasta 40 mg/kg y los mariscos secos llegan a tener hasta 290 mg/kg. El bacalao, el salmón y las sardinas en lata y los alimentos procesados que se preparan o reconstituyen con agua fluorada, el hígado de ternera, los alimentos cocinados en teflón, el huevo, el pollo y los dentífricos son otras fuentes de fluoruros. La leche humana contiene una cantidad inferior a 0,01 mg/l. Las recomendaciones internacionales indican la cantidad de flúor diario que se debe ingerir (tabla 1).

Los primeros estudios del efecto del flúor en el metabolismo óseo datan de los años sesenta¹. Desde entonces, siempre se ha empleado, en mayor o menor medida, en el tratamiento de la osteoporosis, a pesar de recibir escaso apoyo de la industria farmacéutica, lo que es aún más meritorio.

El flúor y la paratirina (PTH) son los únicos tratamientos de los que disponemos en la actualidad, con capacidad para estimular la formación ósea². Al administrar fluoruro aumenta el número de osteoblastos mediante la estimulación de la proliferación de los precursores osteoblásticos, y aumenta su actividad³. Además, posee capacidad antirreabsortiva^{2,4}. Es la combinación del efecto osteogénico y de la inhibición de la resorción ósea lo que conduce a un aumento de la densidad mineral ósea (DMO).

Con este trabajo nos proponemos revisar los trabajos existentes que analizan la utilidad del flúor en el tratamiento de la osteoporosis, utilizando como términos clave *flúor* y *osteoporosis* en la base de datos Medline.

REVISIÓN CRONOLÓGICA DE ESTUDIOS CON FLÚOR EN LA OSTEOPOROSIS

Mamelle et al⁵, en un ensayo clínico (EC) aleatorizado no ciego, incluyeron a 257 mujeres posmenopáusicas con una edad media de 69 años: en una rama se administraron 25 mg de fluoruro sódico (FNa) 2 veces

al día, 1 g de calcio y vitamina D₂ (800 U) frente al mismo tratamiento sin FNa. El seguimiento se realizó durante 24 meses, y en el grupo sin flúor se detectó un riesgo relativo de fractura (fracturas globales) de 1,39. La tasa de efectos secundarios fue similar en ambos grupos, un 40% de efectos secundarios gastrointestinales y más de un 30% de episodios de dolor osteoarticular. En un EC aleatorizado no ciego realizado posteriormente, Pak et al⁶ estudiaron a 2 grupos de pacientes. El primero (24 mujeres posmenopáusicas) recibió tratamiento cíclico durante 5 meses, cada ciclo se iniciaba con 2 g/día de 1,25 hidroxivitamina D durante 2 semanas, seguido de 3 meses con fluoruro sódico (liberación retardada, 25 mg 2 veces al día), junto a 25 hidroxivitamina D (50 g 2 veces a la semana) y 1,5 g de calcio/día, continuando durante 6 semanas con 1,25 hidroxivitamina-D (1,25-OH-D) y suplemento de calcio sin flúor; la duración media de tratamiento en este grupo fue de 2,7 años. El segundo grupo (21 mujeres posmenopáusicas) recibió el mismo tratamiento, excepto la suplementación con 1,25-OH-D, con un tiempo medio de seguimiento de 3,1 años. En el primer grupo no se detectó un aumento de la masa ósea; sin embargo, en el grupo 2 sí lo hubo. En el segundo grupo hubo una menor tasa de fracturas vertebrales/año 0,03/paciente y año frente a 0,28/paciente/año en el primer grupo. No obstante, existió una disminución significativa en ambos grupos de las fracturas: en el grupo I disminuyó la tasa de fracturas de 0,68 a 0,07/paciente/año y en el grupo II, de 1,36 a 0,01/paciente/año. No se analizaron las diferencias existentes en las fracturas de cadera. La menor respuesta en el grupo con vitamina 1,25-OH-D es difícil de interpretar, aunque se puede especular con una inhibición de la síntesis de colágeno y de la proliferación de células osteoclasto-like, así como su diferenciación hacia osteoclastos por parte de la vitamina D. La tasa de complicaciones fue similar en ambos grupos (16%), y se analizaron de manera global los efectos gastrointestinales y las reacciones reumáticas. Como problemas intrínsecos del trabajo, tenemos la imposibilidad de saber el ejercicio que realizaban los pacientes, así como la dieta que seguían, aparte del hecho de que no existiera un control de la toma de medicación en un trabajo donde los ciclos de tratamiento pueden ser elementos de confusión para el paciente.

Demas et al⁷ realizaron un estudio de intervención en pacientes con fractura por osteoporosis, en 81 mujeres con osteoporosis vertebral, con una edad media de 64 años, utilizando 2 tipos de preparados de flúor (200 mg/día de monofluorofosfato [MFP], que suponía 26,4 mg al día de ion flúor, frente a 50 mg/día de FNa, que suponía 22,6 mg al día de ion flúor). Ambos grupos fueron suplementados con vitamina D₂. Durante el estudio, en el grupo con MFP aumentó de manera más marcada la masa ósea en columna lumbar (el 21 frente al 6,7%) en el primer año y (el 21 frente al 6%) a los 18 meses. No obstante, existió una mayor frecuencia

de microfracturas por estrés en el grupo de MFP (el 34 frente al 15%). La mayor eficacia del tratamiento y el mayor número de efectos secundarios con MFP se debió a una mayor biodisponibilidad de esta sal con mayores concentraciones en sangre que en los pacientes tratados con FNa. Este estudio presenta graves fallos metodológicos, como la falta de aleatorización de los pacientes a las 2 ramas, así como la utilización de un margen amplio de dosis de suplementación con vitamina D.

Nagant et al⁸ trataron a una cohorte de 101 pacientes (75 mujeres y 26 varones), con una edad media de 63 años, con 25 mg de FNa, 2 veces al día, 500 mg de calcio al día y 25.000-50.000 U de vitamina D₃ al mes. Existió un aumento progresivo de la masa ósea a lo largo de los 4 años de tratamiento con independencia de la masa ósea basal. El incremento de masa ósea fue significativo en la columna lumbar, sin cambios significativos en el antebrazo. Las fracturas de estrés aparecieron a partir de los 2,2 años de seguimiento. La elevación de la fosfatasa alcalina sérica fue un signo de alarma en pacientes con demasiado flúor o poco calcio. En esta cohorte se detectó un 17% de pacientes no respondedores.

Riggs et al⁹ realizaron uno de los estudios con mejor diseño sobre la utilización del flúor para tratar la osteoporosis. Se aleatorizó, en un estudio doble ciego, a 202 mujeres posmenopáusicas, con una edad media de 68 años. Todas las pacientes recibieron un suplemento de calcio (1.500 mg/día), y la rama de intervención recibió 75 mg/día de FNa. En el grupo tratado con flúor aumentó de manera significativa, frente al grupo placebo, la DMO: en la columna lumbar un 35%, en la cabeza del fémur un 12% y en el trocánter un 10%, pero se observó una disminución significativa de un 4% en el radio. El número de fracturas vertebrales fue similar en los 2 grupos durante el seguimiento a 4 años; sin embargo, el número de fracturas no vertebrales fue superior en el grupo tratado.

Kleerekoper et al¹⁰ plantearon un ensayo clínico en 84 mujeres posmenopáusicas con una edad media de 67 años, con un diseño aleatorizado y doble ciego con placebo. El estudio presenta un diseño admirable con un plan higienicodietético para todas las pacientes, así como suplementación con 1.500 mg/día de calcio. La rama de intervención recibió 75 mg/día de FNa. No existieron diferencias en el aumento de la masa ósea ni en la tasa de fracturas, y el seguimiento global fue de 110 personas/año. Los efectos secundarios fueron superiores en el grupo de intervención, con una mayor tasa de síndrome de dolor en las extremidades inferiores (el 13 frente al 3%) y síntomas gastrointestinales (el 35 frente al 16%). Este trabajo presenta como problema el no haber alcanzado un tamaño muestral adecuado que se calculó en 55 pacientes por cada rama, para detectar diferencias estadísticamente significativas.

El grupo de Affinito et al⁴ estudió, en una cohorte de pacientes, la influencia de una nueva sal de flúor (l-

glutamina calcio MFP), en un grupo de 56 mujeres posmenopáusicas, con una edad media de 52 años, comparándolo con un grupo de 50 mujeres a las que no se administró flúor. Se administró una dosis diaria de 20 mg de flúor y de 600 mg de calcio/día en forma de 4 tabletas con 5 mg de flúor y 250 mg de calcio cada una. Como críticas fundamentales a este trabajo tenemos la falta de aleatorización de los 2 grupos, así como la falta de control de la dieta y el ejercicio, y la falta de análisis de fracturas. En el grupo tratado con flúor durante el seguimiento de 12 meses existió un aumento del 4,25% de la masa ósea, y hubo una disminución en la masa ósea del grupo no tratado.

De nuevo Riggs et al¹¹ realizaron un estudio con 50 mujeres de las 202 iniciales de su trabajo previo⁹; disminuyeron la dosis de flúor administrada a 50 mg/día, durante 2 años más a partir del cuarto año del estudio inicial con 75 mg/día de flúor. La masa ósea continuó aumentando un 8,7%/año. El análisis de fracturas se realizó mediante un modelo multivariante y detectó interacciones entre la masa ósea lumbar y los valores séricos de flúor, aunque la interpretación es difícil. Como resumen, la tasa de fracturas vertebrales disminuyó de manera significativa, sin detectarse cambios en la tasa de fracturas no vertebrales. En este trabajo nos encontramos con los siguientes problemas: falta de aleatorización frente a placebo, probable existencia de sesgos al seleccionar sólo a 50 pacientes de las 202 iniciales.

Thiebaud et al¹² han realizado uno de los escasos trabajos que comparan la eficacia del flúor frente a un inhibidor de la reabsorción (pamidronato). Aleatorizaron a 32 mujeres posmenopáusicas en 2 grupos: grupo I (n = 16, tratadas con 30 mg de pamidronato durante una hora i.v. cada 3 meses) y el grupo II (n = 16, 30 mg al día de FNa), la edad media fue de 67 años y el seguimiento de 2 años. Los 2 grupos de pacientes fueron suplementados con 1 g de calcio y 1.000 U de vitamina D diarias. La masa ósea lumbar aumentó en ambos grupos, mientras que la masa ósea del cuello del fémur sólo lo hizo en el grupo de pamidronato y la masa ósea en el antebrazo aumentó en el grupo del pamidronato y disminuyó en el grupo del flúor. El número de fracturas fue superior en el grupo II (7 frente a 2). El perfil de efectos secundarios fue diferente en ambos grupos: en el grupo de pamidronato existieron episodios de fiebre en 5 pacientes, tras la primera inyección, y en el grupo II los efectos secundarios consistieron en artralgias en 5 pacientes, intolerancia digestiva en 4 y síndromes de dolor en extremidades inferiores en 2.

Pak et al¹³ han realizado uno de los estudios con mejor diseño junto al desarrollado por Riggs et al⁹. Aleatorizaron frente a placebo a 110 mujeres osteoporóticas, con una edad media de 68 años, en forma doble ciego y con control de la actividad y la ingesta diaria de alimentos, suplementados ambos grupos de pacientes con 800 mg/día de calcio. Se utilizó FNa en liberación retardada a una dosis de 25 mg 2 veces al

día durante 12 meses con descanso de 2 meses, durante 4 años. El grupo tratado con flúor presentó un aumento significativo de la masa ósea lumbar (4%) y, de la masa ósea de la cabeza del fémur (2,68%). La tasa de fractura sin ajustar fue superior en el grupo de flúor (el 85 frente al 56%); sin embargo, ajustada por paciente y año fue menor (0,064 fractura/paciente/año frente a 0,205 fractura/paciente/año). El intervalo libre sin fracturas fue superior en el grupo con flúor (*hazard ratio* = 0,3; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,12-0,76). Los efectos secundarios menores fueron similares en ambos grupos; no hubo fracturas por estrés en ninguno de los grupos.

Sebert et al¹⁴ realizaron el primer estudio en pacientes osteoporóticos sin fractura previa y, además, incluyeron a varones en la muestra, comparando, en un ensayo aleatorizado, la eficacia de FCa (200 mg de MFP, 26,4 mg de flúor y 1000 mg de calcio diario) frente a 1.000 mg de calcio. Se estudió a 94 pacientes (varones y mujeres) con una edad media de 60,4 años. Durante los 2 años que duró el estudio en el grupo del flúor aumentó la masa ósea en un 7,1%, y no hubo diferencias en la incidencia de fracturas vertebrales, ni en los efectos secundarios (alteraciones gastrointestinales o dolor en extremidades inferiores). En este estudio no se controlaron los hábitos higienicodietéticos ni se realizó el ensayo en condiciones de doble ciego. Tampoco se realizó un cálculo del tamaño muestral para disminuir el error tipo II; por otra parte, sólo completaron el estudio 76 pacientes.

Gambacciani et al² realizaron el primer estudio en pacientes osteopénicas: se aleatorizó a 60 mujeres posmenopáusicas con una edad media de 52 años, en 2 grupos (grupo I, 20 mg de flúor en forma de MFP y 600 mg de calcio al día) frente a grupo II (600 mg/día de calcio al día). Durante los 2 años del estudio existió un aumento de la masa ósea vertebral de un 5,1%, sin efecto sobre el hueso cortical; no se observaron diferencias en los efectos secundarios en ambos grupos y tampoco diferencias en las fracturas. Como en la mayor parte de los estudios referenciados hasta ahora, no se efectuó un cálculo del tamaño muestral ni el control de los hábitos higienicodietéticos de los pacientes.

Hasta 1996, todos los estudios se realizaron en pacientes con osteoporosis posmenopáusica, salvo en el estudio anterior, donde se estudió a una muestra de pacientes osteopénicos. Fue el grupo de Rizzoli et al¹⁵ el primero en llevar a cabo un estudio en 48 pacientes con osteoporosis inducida por corticoides y una edad media de 49,4 años, aleatorizados en 2 grupos: grupo I (26 mg de flúor en forma de MFP y 1.000 mg de calcio) frente al grupo II (1.000 mg de calcio diario). Tras 18 meses de tratamiento existió un aumento significativo de la masa ósea lumbar (7,8%), sin diferencias significativas en el fémur o el antebrazo. Los síntomas gastrointestinales y el síndrome de dolor en las extremidades inferiores fue superior en el grupo tratado con flúor. Posteriormente, el grupo de Lems et al¹⁶ diseñó un nuevo estudio en 47 pacientes con osteopo-

rosis inducida por corticoides con una edad media 60 años. En este trabajo se controló la dieta del paciente, suplementando a los pacientes deficitarios en ingesta de calcio con 500 mg/día, así como vitamina D si los valores séricos eran bajos. En el grupo de tratamiento se administró 50 mg/día de FNa en liberación retardada frente a placebo. Todos los pacientes estaban siendo tratados con una pauta cíclica de etidronato (2 semanas, 200 mg, 2 veces al día) seguida de 11 semanas de descanso. Existió un aumento significativo de la masa ósea lumbar en el grupo con flúor (8,9%), y no hubo diferencias en el fémur.

Este mismo grupo¹⁷ realizó otro ensayo clínico en 44 pacientes con osteoporosis inducida por corticoides. Al grupo de intervención se administraron 50 mg de FNa en liberación retardada. A todos los pacientes se les ajustó la ingesta de calcio y vitamina D. Tras 2 años de tratamiento la masa ósea aumentó en el grupo tratado con flúor (2,2%), y no hubo diferencias significativas en el número de fracturas ni en los efectos secundarios.

Reginster et al¹⁸ llevaron a cabo un ensayo con 200 mujeres posmenopáusicas, con una edad media de 63 años. Aleatorizaron a la muestra en 2 grupos: grupo I, con MFP (20 mg de flúor al día con 1 g de calcio), frente a placebo, durante 4 años. Existió un aumento de la masa ósea en la zona espinal en el grupo de flúor (8%), sin cambios en el fémur. La tasa de fracturas nuevas fue menor en el grupo tratado con flúor (el 2,4 frente al 10%). El número de efectos secundarios fue similar. El estudio fue doble ciego, aleatorizado y con control de cumplimiento de tratamiento; no obstante, no existió control en los hábitos higienicodietéticos de los pacientes.

Meunier et al¹⁹ realizaron el ensayo clínico con mayor número de pacientes hasta la fecha. Aleatorizaron a un total de 354 mujeres osteoporóticas, con una edad media de 65 años. El grupo de intervención recibió 50 mg de FNa, o 150 o 200 mg de MFP frente a placebo, durante 4 años. Todos los pacientes recibieron 1 g de calcio y 800 U de vitamina D₂ al día. No hubo diferencias significativas de la DMO en el grupo control frente al grupo tratado con flúor, y tampoco se detectaron diferencias en los diferentes subgrupos de flúor. Sin embargo, los efectos secundarios (dolor en las extremidades inferiores) fueron superiores en los pacientes con flúor.

El segundo estudio realizado en varones fue el diseñado por Ringe et al²⁰. Un grupo de 64 varones con osteoporosis, con una edad media de 53 años, se aleatorizaron en 2 grupos: el grupo I recibió, de manera intermitente, 114 mg/día de MPF (15 mg de ion flúor, 3 meses con tratamiento y un mes sin él), frente al grupo II, que recibió placebo. Ambos grupos recibieron 1 g de calcio diario. En el grupo con flúor aumentó de manera significativa la densidad ósea en la columna lumbar, el fémur y el radio, con una clara disminución de las fracturas vertebrales (4 frente a 11) y no vertebrales (3 frente a 11). Este mismo grupo

realizó un trabajo de titulación de dosis²¹, con un grupo I que recibió MPF (11,2 mg de ion flúor al día) de manera intermitente (3 meses con tratamiento y un mes de descanso), un grupo II con tratamiento continuo con MPF (20 mg/día de ion flúor) y un grupo III sin flúor; todos los pacientes recibieron un suplemento de 1 g de calcio al día. En el grupo I existió un aumento de la masa ósea espinal, en el triángulo de Ward y el radio; en el grupo II sólo hubo un aumento en la zona espinal. La tasa de nuevas fracturas fue inferior en los 2 grupos que recibieron flúor frente al grupo placebo, y además en el grupo con pauta intermitente fueron inferiores que en el grupo con pauta continua (un 8,6 frente a un 17 frente a un 31,6%). El dolor en las extremidades inferiores fue superior en los grupos con flúor, pero un 50% menor en el grupo con la pauta intermitente.

Alexandersen et al²² diseñaron el primer estudio en mujeres osteoporóticas que recibían basalmente tratamiento previo con estrógenos (THS). Se aleatorizó a 100 mujeres con una edad media de 65 años. Al grupo I se le administró THS, al grupo II MFP (20 mg día de ion flúor), al grupo III THS y MFP, y al grupo IV placebo. Todas las pacientes recibieron 1 g de calcio diario. En el grupo III (THS más MFP) existió un aumento superior de la masa ósea espinal (el 11,8 frente al 4%) que en el grupo tratado sólo con THS. En el grupo que sólo recibió MFP se produjo un incremento del 2,4%, y en el grupo tratado con placebo no existieron cambios. Estos cambios fueron extrapolables en la cadera y el antebrazo. El estudio duró 18 meses y no se detectaron diferencias significativas en la tasa de fracturas.

Guañabens et al²³ diseñaron el segundo estudio en la bibliografía donde se compara el etidronato frente al flúor. Se reclutó a 118 mujeres posmenopáusicas, con osteoporosis, con una edad media de 64 años. Se aleatorizaron en 2 grupos: grupo I, con 25 mg de FNa, 2 veces al día, junto a 1 g de calcio, y grupo II, con 400 mg/día de etidronato durante 14 días, seguidos por 74 días de 1 g de calcio diario. El seguimiento se realizó durante 36 meses. El incremento de masa ósea espinal fue superior en el grupo con flúor (el 8,5 frente al 3,6%) pero no existieron diferencias significativas en la masa femoral. El número de fracturas vertebrales nuevas fue inferior en el grupo con flúor (6 frente a 19), y no hubo diferencias en las fracturas no vertebrales. Los efectos secundarios (gastrointestinales y dolor en las extremidades inferiores) fueron superiores en el grupo con flúor.

El estudio con una población más anciana lo realizaron Rubin et al²⁴, y en él se estudió a 85 mujeres posmenopáusicas, con una edad media de 73 años. Se aleatorizaron en dos grupos: el grupo I recibió 25 mg de FNa de liberación retardada, 2 veces al día, 600 U de vitamina D diaria y 1 g de calcio; al grupo II se administró la misma cantidad de calcio y vitamina D, junto a placebo. El estudio se desarrolló durante 42 meses. La pauta de flúor se administró durante 12 meses y se descansó 2 meses, durante 42 meses (3 ciclos

en total). El incremento de masa ósea espinal fue superior en el grupo con flúor (el 5,4 frente al 2,3%), no hubo diferencias en la masa ósea femoral o en la del antebrazo. La tasa de nuevas fracturas disminuyó en el grupo con flúor (10 fracturas frente a 35). No hubo diferencias significativas entre grupos en los efectos adversos.

Gutteridge et al²⁵ realizaron el segundo trabajo en el que se comparó la eficacia del flúor frente a THS. Se aleatorizó a 99 mujeres posmenopáusicas, con una edad media de 70 años. El grupo tratado con flúor aumentó la masa ósea lumbar en un 16,2%. Las fracturas fueron inferiores en el grupo con flúor (el 12,7 frente al 25,5%). Ringe y Setmiker²⁶ realizaron otro trabajo con este mismo diseño. Se trató a 60 mujeres posmenopáusicas con THS, 150 mg de MFP y 1 g de calcio diario, y se compararon con los resultados de otro grupo de pacientes de similares características sin recibir THS. Como resultados se obtuvo que el tratamiento adicional con MFP durante 3 años ahorra 1 fractura por cada 2 pacientes tratadas.

Uno de los últimos estudios realizados con flúor para evaluar su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis se ha llevado a cabo en pacientes con osteoporosis secundaria a enfermedad inflamatoria intestinal²⁷. Se aleatorizó a 94 pacientes con una edad media de 35 años; al grupo I se le administraron 150 mg de MFP, 1 g de calcio y 800 U de vitamina D, y al grupo II, placebo y la misma dosis de calcio y vitamina D, durante un año. El incremento de la masa ósea lumbar fue superior en el grupo con flúor (el 4,8 frente al 3,2%). No se detectaron diferencias significativas en las fracturas ante el escaso tiempo de seguimiento.

QUÉ APORTAN LOS METAANÁLISIS EXISTENTES

Hasta la fecha sólo existe un metaanálisis, realizado por Hagenauer et al²⁸, en que se analizó un total de 11 estudios, con 1.429 pacientes, con un seguimiento de 4 años, donde se comparó el flúor como monoterapia frente a placebo. Como conclusiones se obtuvieron que el incremento de la masa ósea espinal fue superior a los 2 años en el grupo tratado con flúor (8,1%), al igual que a los 4 años (16,1%). El riesgo relativo para nuevas fracturas vertebrales no fue inferior a los 2 años (0,87 [IC del 95%, 0,51-9,09]) ni a los 4 años (0,9 [IC del 95%, 0,71-1,14]). El riesgo relativo de nuevas fracturas no vertebrales no fue inferior a los 2 años (1,2 [IC del 95%, 0,68-2,1]) pero sí fue superior a los 4 años (1,85 [IC del 95%, 1,36-2,5]). Los efectos secundarios gastrointestinales no fueron superiores a los 2 años (riesgo relativo = 2,18 [IC del 95%, 0,86-1,21]) pero sí a los 4 años, (riesgo relativo = 2,18 [IC del 95%, 1,69-4,57]). Este trabajo ha sufrido grandes críticas metodológicas al haber evaluado diferentes sales de flúor, con diferentes picos de flúor sérico así como el área bajo la curva de

TABLA 2. Trabajos aleatorizados en el tratamiento de la osteoporosis con flúor

Autor	Tipo de sal flúor y dosis de F elemento	Riesgo relativo (p) de fractura vertebral	Riesgo relativo (p) de fractura de cadera
Riggs et al ¹¹	FNa (33,9 mg)	0,82 (> 0,2)	2,3 (> 0,2)
Kleerekoper et al ¹⁰	FNa (33,9 mg)	1,11 (> 0,2)	—
Meunier et al ¹⁹	MFP (22,6 mg)	0,97 (> 0,2)	0 (> 0,2)
Mamelle et al ⁵	FNa-EC (22,6 mg)	0,78 (< 0,05)	1,14 (> 0,2)
Reginster et al ¹⁸	MFP (20 mg)	0,24 (< 0,05)	1 (> 0,2)
Pak et al ⁶	FNa-LR (22,6 mg)	0,31 (0,0005)	0 (> 0,2)
Ringe et al ²¹	MFP (15 mg)	0,25 (0,002)	—

FNa: fluoruro sódico; FNa-EC: fluoruro sódico con cubierta entérica; FNa-LR: fluoruro sódico de liberación retardada; MFP: monofluorofosfato.

este elemento. Por tanto cualquier conclusión carece de validez, ya que existe un sesgo de clasificación en los estudios evaluados con diferentes dosis empleadas y tiempos utilizados.

CONCLUSIONES

Hasta el momento, la Agencia Europea del Medicamento no se ha pronunciado con respecto a la utilización del flúor en el tratamiento de la osteoporosis. La Food and Drug Administration norteamericana defiende la falta de eficacia en la prevención de fracturas y la existencia de eficacia en el aumento de la masa ósea, y en el momento actual no se ha iniciado el trámite de evaluación oficial para su aceptación terapéutica por esta agencia³⁰. El fármaco parece atractivo ante una enfermedad que afecta a más de un 50% de las mujeres menopáusicas, situación en la que está claro que cualquier fármaco útil será bien recibido. Es importante la investigación sobre este agente ya que sólo existe un fármaco aprobado por la Food and Drug Administration con una acción osteoformadora, la PTH intacta. Sin embargo, el flúor, aun siendo un tratamiento osteoformador, presenta un coste inferior y una vía de administración más cómoda (vía oral) frente a la vía parenteral de la PTH.

Ante los datos expuestos anteriormente, intentaremos responder a 2 preguntas de interés: comparación del efecto del flúor con el de otros agentes utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, y la dosis y el tipo de sal de flúor que se debe utilizar. Con respecto a la primera pregunta, en estos momentos disponemos en el mercado de fármacos antirresortivos que han demostrado claramente su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis. El aumento de masa ósea de los agentes antirresortivos se sitúa, en el caso del alendronato, en un 5-10% en la zona lumbar o femoral, con una disminución en la tasa de fracturas alrededor de un 40-50%, con una experiencia acumulada de 8 años de seguimiento³⁰. En el caso del risedronato la evidencia es similar al alendronato con un seguimiento inferior a 4 años. El flúor presenta estudios a 4 años con un aumento de la masa ósea que oscila entre el 8 y el 16%, con una disminución de las fracturas variables en fun-

ción de la dosis, el tipo de sal y la pauta utilizada. Sólo existen hasta la fecha 2 estudios que comparen un bisfosfonato frente al flúor^{12,23}. En el trabajo donde se comparan el flúor y el pamidronato¹³ hubo un mayor aumento de masa ósea, y la tasa de nuevas fracturas disminuyó en el grupo tratado con pamidronato. En el estudio que comparaba etidronato con flúor²³ existió un aumento de la masa ósea superior en el tratamiento con flúor, con una disminución superior en el número de nuevas fracturas. No existe, en este momento, ningún estudio que compare la eficacia del flúor frente al alendronato o el risedronato, aunque se trata de un área de investigación de alto interés, al igual que la investigación de la eficacia de la asociación de nuevos bisfosfonatos y flúor.

Otros agentes antirresortivos son los estrógenos (THS), que han demostrado un aumento de la masa ósea del 5-10% y una disminución en la tasa de fracturas del 50%³⁰. Sólo en un trabajo²⁵ se ha demostrado la superioridad del flúor frente al THS en el aumento de la masa ósea y la aparición de nuevas fracturas. En otros trabajos^{22,26} se ha demostrado que este efecto beneficioso es superior si se combinan las 2 terapias (flúor más THS), por lo que esta asociación es útil.

Con respecto a la segunda pregunta, el flúor utilizado en los diferentes estudios se ha administrado en forma de MFP a dosis de 100 mg/día (13,2 mg de F), 76 mg de MFP (10 mg de flúor) y también como FNa a dosis 25-50 mg/día (F 11,3-13,6 mg), y la sal de liberación retardada a una dosis de 25 mg/día (tabla 2). La mayor área bajo la curva se obtiene con MFP a dosis de 100 mg así como el mayor pico sérico (260-398 mg/ml). Analizando estos datos es necesario tener en cuenta que el umbral sérico terapéutico del flúor es de 95 ng/ml, no muy lejos del umbral tóxico (190 mg/ml). Por tanto, parece recomendable utilizar, por motivos de seguridad, el FNa de liberación retardada a dosis de 25 mg/día. Esto se ha confirmado en estudios que han evaluado el depósito en el hueso tras 4 años de tratamiento. El umbral tóxico en el hueso es del 0,6-0,7% de ceniza ósea; sobrepasan este umbral el MFP y el FNa de liberación normal, y se mantiene en torno a él el FNa de liberación retardada. En la actualidad, los estudios que mejor arquitectura ósea han presentado, junto con valores subóptimos de flúor, son

los trabajos que han utilizado FNa de liberación retardada a dosis de 22,6 mg de ion flúor al año⁶⁻²⁴, sobre todo al utilizar pautas intermitentes (12 meses de tratamiento y 2 meses de descanso).

En conclusión, la evidencia existente respecto a la eficacia del flúor en el tratamiento de la osteoporosis es escasa, en parte debido a fallos metodológicos en el diseño, a la utilización de diferentes sales y dosis, y a la existencia de un escaso número de estudios. No obstante, parece un área de investigación interesante a la vista de la posología y el precio del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

- Rich C, Ensink J. Effect of sodium fluoride on calcium metabolism of humans beings. *Nature* 1961;191:184-5.
- Gambacciani M, Spinetti A, Taponecchio F, Piaggini L, Cappagli B, Ciapponi M, et al. Treatment of postmenopausal vertebral osteopenia with monofluorophosphate: a long-term calcium-controlled study. *Osteoporos Int* 1995;5:467-71.
- Baylink DJ, Duane PB, Farley SM, Farley JR. Monofluorophosphate physiology: the effects of fluoride on bone. *Caries Res* 1983;17(Suppl 1):56-76.
- Affinito P, Di Carlo C, Primizia M, Petrillo G, Napolitano V, Tremolaterra F et al. A new fluoride preparation for the prevention of postmenopausal osteoporosis: calcium plus monofluorophosphate. *Gynecol Endocrinol* 1993;7:201-5.
- Mamelle M, Dusan R, Martin JL. Risk benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. *Lancet* 1988;13:361-5.
- Pak CYC, Sakhaee K, Zerwekh JE, Parcel C. Safe and effective treatment of osteoporosis with intermittent slow release fluoride: augmentation of vertebral bone mass and inhibition of fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:150-9.
- Demas PD, Dupuis J, Duboeuf F, Chapuy MC. Treatment of vertebral osteoporosis with disodium monofluorophosphate: comparison with sodium fluoride. *J Bone Miner Res* 1990;5:S143-7.
- Nagant C, Devogelaer JP, Depresseux G, Malghem J, Maldague B. Treatment of the vertebral crush fracture syndrome with enteric coated sodium fluoride tablets and calcium supplements. *J Bone Miner Res* 1990;5:S5-26.
- Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EYS, Wahner HW, Muhs JM. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:802-9.
- Kleerekoper M, Peterson EL, Nelson DA, Philips E, Schork MA, Tilley BC. A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991;1:155-61.
- Riggs BL, O'Fallon WM, Lane A. Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analysis. *J Bone Miner Res* 1994;9:265-75.
- Thiebaud D, Burckhardt P, Melchior J, Eckert P. Two years effectiveness of intravenous pamidronate vs oral fluoride for osteoporosis occurring in the postmenopause. *Osteoporosis Int* 1994;4:76-83.
- Pak CYC, Sakhaee K, Piziak V, Peterson RD. Slow release sodium fluoride in the management of postmenopausal osteoporosis. *Ann Int Med* 1994;120:625-32.
- Sebert JL, Richard P, Mennecier I. Monofluorophosphate increases lumbar bone density in osteopenic patients: a double blind masked randomized study. *Osteoporos Int* 1995;5:108-14.
- Rizzoli R, Chevalley T, Slosman DO. Sodium monofluorophosphate increases vertebral bone mineral density in patients with corticosteroid induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1995;5:39-46.
- Lems WF, Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ, Van Veen GJM. Is addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:357-63.
- Lems WF, Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ, Croone A. Effect of sodium fluoride in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:575-82.
- Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, Rovati LC, Minne HW, Giacobelli G. The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. *Ann Int Med* 1998;129:1-8.
- Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium vitamin D in postmenopausal osteoporosis: The FAVO Study. *Osteoporos Int* 1998;8:4-12.
- Ringe JD, Dorst A, Kipshoven C, Rovati LC. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. *Osteoporos Int* 1998;8:47-52.
- Ringe JD, Kipshoven C, Coster A. Therapy of established postmenopausal osteoporosis with monofluorophosphate plus calcium: dose related effects on bone density and fracture rate. *Osteoporos Int* 1999;9:171-8.
- Alexandersen P, Riis BJ, Christiansen C. MFP combined with hormone replacement therapy induces a synergistic effect on bone mass by dissociating bone formation and resorption in postmenopausal women: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3013-20.
- Guañabens N, Farrerons J, Perez Edo L, Carbonell J, Roca M, Torra M, et al. Cyclical etidronate vs sodium fluoride in established postmenopausal osteoporosis: a randomized 3 year trial. *Bone* 2000;27:123-8.
- Rubin CD, Pak CYC, Adams Huet B. Sustained release sodium fluoride in the treatment of elderly with established osteoporosis. *Arch Intern Med* 2001;161:2325-33.
- Gutteridge DH, Stewart GO, Prince RL, Retallack RW, Dhaliwal SS, Stuckey BGA. A randomized trial of sodium fluoride ± estrogen in postmenopausal osteoporotic vertebral fractures: increased vertebral fractures and peripheral bone loss with sodium fluoride; concurrent estrogen prevents peripheral loss, but not vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2002;13:158-70.
- Ringe JD, Setniker I. MFP combined with hormone replacement therapy in postmenopausal osteoporosis. An open label pilot efficacy and safety study. *Rheumatol Int* 2002;22:27-32.
- Abitbol V, Mary JY, Roux C. Osteoporosis in inflammatory bowel disease: effect of calcium and vitamin D with or without fluoride. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:919-27.
- Haguenauer D, Welch V, Tugwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a metaanalysis. *Osteoporos Int* 2000;11:727-38.
- American Association of Clinical Endocrinologists. Osteoporosis Task Force. *Endocr Pract* 2001;7:293-312.
- Pak CYC. A new perspective on fluoride therapy. *Osteoporosis Int* 2001;2:699-70.