

EL TRATAMIENTO ANABÓLICO EN LA OSTEOPOROSIS

Durante la última década hemos asistido a grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis (OP). Los ensayos clínicos randomizados han sido numerosos y ellos han provisto al clínico de nuevas evidencias para su diagnóstico y tratamiento. Sin embargo la inhibición de la resorción por el uso de los estrógenos, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), calcitonina o difosfonatos conduce a una disminución del riesgo de fractura por un factor que es por lo menos parcialmente independiente del cambio en la densidad ósea y el resultado más probable de una reducción en el intervalo de remodelamiento.

Sin embargo en los últimos años también se han desarrollado los agentes anabólicos, entre estos tenemos: la hormona del crecimiento (GH) el factor I de crecimiento relacionado con la insulina (IGF-I) y la hormona paratiroidea (PTH). La GH y el IGF-I considerados como tratamiento anabólico no alcanzarían su total potencial para el tratamiento de la OP, sin embargo sí lo haría la PTH que se introdujo como agente anabólico en los años 70 y fue retomada en los 90 para su desarrollo clínico. En realidad los ensayos clínicos de la proteína de 34 aminoácidos han mostrado un incremento en la masa ósea y esto ya produce un cambio en el enfoque del tratamiento de la OP¹. En contraste con los agentes que elentecen el *turnover* óseo, los agentes anabólicos actúan en el esqueleto estimulando la formación ósea, porque su objetivo es la activación de las células de la médula estromal y los osteoblastos, liberación de moléculas que estimula la osteoclastogénesis y activa la maduración de osteoclastos, parece cierto que el ciclo de remodelamiento óseo es activado entero. En efecto la PTH y la GH cambian el remodelamiento óseo. El fluoruro sódico fue el primer agente anabólico que activaba a los osteoblastos sin incremento de la resorción ósea, pero con altas dosis, el fluoruro sódico es incorporado en la matriz inorgánica y esto puede por sí mismo debilitar el hueso.

LA HORMONA DE CRECIMIENTO Y EL FACTOR I DE CRECIMIENTO RELACIONADO CON LA INSULINA

La GH y la IGF-I: la IGF-I es un factor crítico en el acoplamiento del *turnover* óseo, porque es almacenado en la matriz esquelética y es liberado durante la resorción ósea. Varios estudios han sugerido que los niveles de IGF-I en suero y esqueleto están relacionados con la masa ósea. Sin embargo, dos estudios preliminares con amplias cohortes sugieren que los bajos niveles de IGF-I están posiblemente asociados con un mayor riesgo de fractura de cadera. El IGF-I es encontrado ubicuamente en casi todos los tejidos, sin embargo, en algunos estudios, los niveles de IGF-I en suero y tejidos han sido relacionados con un mayor riesgo de malignidad. Hay varios estudios que examinan los efectos de la GH o el IGF-I en la masa ósea en pacientes con deficiencia de GH y en personas mayores con OP.

Las personas mayores tienen más baja secreción de GH y reducidos niveles de IGF-I e IGF unido a proteína 3 (IGFBP-3) comparado con jóvenes adultos². Basándose en estos datos se ha asumido que la sensibilidad esquelética para la GH en los ancianos sería idéntica que la vista en pacientes con deficiencia de GH. Los ensayos más extensos publicados de GH en ancianos afectan a 21 varones mayores de 65 años. La densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar se incrementó un 1,6% después de 6 meses de tratamiento y no se observaron cambios en los controles. No hubo cambios en la DMO de radio ni de cadera. Además los cambios en la DMO de columna a los 6 meses no se mantuvieron al año. En el estudio de Marcus³ en los pacientes tratados con dosis diarias de rhGH, durante 7 días se incrementó en suero la IGF-I, la osteocalcina, la PTH y el calcitriol, también hubo una significativa elevación de la hidroxiprolina en orina y de la excreción urinaria de calcio. Más recientemente Rosen⁴ publicó que hay una disminución dosisdependiente en la masa ósea después de un año de tratamiento con rhGH en los hombres ancianos. En parte, la ausencia de efecto de la GH en la densidad ósea no es sorprendente, porque la resorción está acoplada con la formación y la GH activa la secuencia entera de remodelado. Un año es poco tiempo para concluir definitivamente si la rhGH no incrementa la masa ósea. Además hubo una relativa alta incidencia de efectos secundarios en ensayos con GH. Hay pocos estudios longitudinales de GH en pacientes con OP y si no hay ensayos que hayan examinado las fracturas como objetivo final, es por tanto difícil juzgar la potencial eficacia de la GH en el tratamiento de la OP. La GH estimula activamente el remodelado óseo, con eso deja abierta la posibilidad de que la GH pueda ser usada con agentes antirresortivos. Esta tesis fue utilizada en algún ensayo con calcitonina como antirresortivo dando como resultado un incremento de la DMO de columna del 2% que no fue muy diferente del obtenido al usar la calcitonina sola y menor que con un antirresortivo solo y además fueron varios los efectos secundarios que limitaron la rhGH como tratamiento primario de la OP.

FACTOR I DE CRECIMIENTO SEMEJANTE A INSULINA EN LA OSTEOPOROSIS

A finales de los 80 se realizaron ensayos clínicos con rhIGF-I, sin embargo hay pocos estudios. La IGF-I actúa incrementando el índice de remodelamiento, fomentando la resorción y la formación ósea. Bajas dosis de rhIGF-I pueden estimular diferencialmente la formación ósea. En un ensayo con 16 mujeres sanas con altas dosis de rhIGF-I aumentaron los marcadores de formación y resorción ósea. Las bajas dosis aumentaban la osteocalcina y el péptido carboxiterminal del procolágeno I y no hubo efecto en la excreción de pirdinolina. En un estudio realizado en mujeres mayores de 60 años con IGF-I no se observan variaciones significativas en la masa ósea ni en la composición corporal tras un año de tratamiento⁵. Con todo son necesarios más estudios.

LA HORMONA PARATIROIDEA (PTH)

La PTH es el principal regulador de la homeostasis del calcio, sus efectos en el esqueleto son muy complejos. En los últimos 20 años se ha conocido que la administración intermitente de PTH bovina en animales de experimentación podría incrementar la masa ósea. El mecanismo paradójico del efecto de la PTH en el hueso no ha sido descrito claramente. En los primeros estudios ya se vio el potencial de la PTH como agente anabólico. En ratas y primates se ha visto que el tratamiento intermitente con PTH conduce a un incremento del grosor trabecular pero no del número. En estudios en animales con PTH intermitente, se ha demostrado un significativo incremento en el hueso trabecular en varios lugares, sin cambios en el hueso cortical o un ligero descenso con el tiempo.

Entre 1976 y 1997 fueron publicados 22 estudios de los efectos de la hPTH en el hueso cuando se administraba subcutáneamente e intermitentemente⁶, el principal hallazgo común de todos los estudios fue el marcado incremento de la DMO en columna, del orden del 7%-10%, mientras que en cadera y muñeca se paró la pérdida o disminuyó un poco con el tratamiento. Durante los pasados cinco años han sido publicados unos 24 estudios que examinaban el efecto intermitente en la masa ósea y el riesgo de fracturas, aunque la mayoría de los estudios fueron de corta duración y observacionales más que randomizados, estos estudios incluyeron PTH 1-34 y PTH 1-84 inyectable. Algunos fueron realizados en combinación con terapias antirresortivas y otros usando PTH sola. En contraste, en los últimos tres años ha habido una plétora de ensayos clínicos con PTH. Uno de ellos randomizado placebo-control (RPCTs) con PTH 1-34 en más de 1.500 mujeres, otro con PTH 1-84 y otro en varones.

Hasta el año 2000 no fueron publicados ensayos de eficacia en fracturas, con sólo hPTH, en parte porque eran pocos los pacientes en los estudios. Uno de los estudios realizado en 30 mujeres tras privación estrogénica con PTH frente a placebo mostró un incremento en la DMO de columna y una ligera pérdida en radio después de 6 meses. Un reciente RPCT ha servido para demostrar el potencial clínico de la PTH en la OP. Un ensayo con 23 varones con OP idiopática asociada con fracturas de columna y baja DMO, doble ciego PTH y/o calcio y vitamina-D durante 18 meses mostró un incremento del 13,5% en la masa ósea de columna sin cambios en el grupo placebo. El cuello de fémur se incrementó un 3% y no hubo cambios en el radio distal, sí hubo incremento de los marcadores de resorción⁷. Otro trabajo multicéntrico en fase II con PTH 1-84 a dosis altas en mujeres postmenopáusicas después de un año encontraron un incremento del 8% en la DMO, sin cambios en fémur y sólo una ligera disminución en el cuerpo total. Dosis bajas de PTH mostraron pocos cambios en la DMO de columna, lo cual indica un efecto dosisdependiente en la densidad ósea trabecular. No se asoció con efectos adversos mayores, aunque cerca del 20% de los que recibieron dosis altas de PTH tuvieron hipercalcemia transitoria. Recientemente Neer⁸ publicó un trabajo sobre el efecto de la PTH 1-34 en las fracturas y en la masa ósea en 1.637 mujeres postmenopáusicas con OP que recibieron 20 o 40 g de PTH 1-34 o placebo, todas recibieron 1.000 mg de calcio y 400 a

1.200 UI de vitamina-D, disminuyó el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, se incrementó la DMO vertebral, femoral y cuerpo total, siendo bien tolerada. La dosis de 40 g incrementó la DMO más que la de 20 g, tuvo similar efecto en el riesgo de fracturas y fueron más probables los efectos secundarios. Estos ensayos confirman que la PTH es segura y eficaz con respecto a la densidad ósea trabecular y aunque la pérdida de hueso cortical con PTH fue un problema en los primeros ensayos, los datos de estos estudios sugieren que con un tratamiento adecuado la PTH no tiene efecto o es escaso en el hueso cortical.

La PTH también se ha usado en algunos estudios combinada con agentes antirresortivos como la calcitonina, los estrógenos y el alendronato. Entre ellos destaca el de Lindsay⁹ a 3 años en 60 mujeres con PTH 1-34 y/o estrógenos, al final del estudio la DMO de columna se incrementó un 13% y un 2,7% y 8% en cuello de fémur y cuerpo total con el grupo de PTH. El número de fracturas vertebrales fue más reducido en aquellas pacientes que tomaron PTH más estrógenos comparado con las que tomaban estrógenos solos. En el trabajo de Roe¹⁰ con PTH 1-34 o placebo se mantenía el tratamiento previo con premarin, se incrementó un 30% la DMO en columna y un 11% en fémur en los pacientes que recibieron PTH y estrógenos. Otro trabajo¹¹ con PTH y alendronato, aumentó la DMO un 14,3% en columna y un 3,4% en cuello femoral, los pacientes tratados con placebo y alendronato mostraron un incremento del 7% en columna en relación con el efecto del alendronato.

La PTH y GH/IGF-I tiene la común propiedad de estimular la formación ósea y con ese potencial ofrecer una alternativa al tratamiento de la OP en el varón y en la mujer. Los datos de los estudios sugieren que la PTH es con mucho el agente más prometedor, basado en varios factores como: el peso de la evidencia de los estudios en animales y humanos, su fácil y cómodo uso, la relativa seguridad de la PTH frente al IGF-I o hGH y la acción específica ósea de PTH frente a los efectos sistémicos del IGF o GH.

Sin embargo, todavía quedan algunas preguntas por responder sobre la PTH, entre ellas: ¿cuánto tiempo tendrían que recibir los pacientes la PTH?, ¿es mejor la combinación de PTH con un antirresortivo o la PTH sola? y ¿cuál sería la secuencia de combinación?, ¿es evidente la reducción de fracturas con la PTH?, ¿cuál es el mecanismo de acción sobre el hueso de la PTH?, ¿hay otras formas alternativas de PTH o de péptidos relacionados? Todas estas preguntas y otras más esperamos que tengan pronta respuesta y podamos contar con agentes anabólicos para el tratamiento de la OP que aumenten nuestras posibilidades terapéuticas y realizar tratamientos más específicos para cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosen CJ, Rackoff PJ. Emerging anabolic treatments for osteoporosis. *Rheumatic Disease Clinics North America* 2001; 27 (1): 215-233.
2. Rudman DV, Feller AG, Cohen L, Shetty KR, Rudman IW, Draper MW. Effect of hGH on body composition in elderly men. *Horm Res* 1991; 36: 73-81.
3. Marcus R, Butterfield G, Holloway JM, Gilliland L, Baylink DJ, Hintz RL, Sherman BN. Effects of short term administration of rhGH to elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 519-525.

4. Rosen CJ, Friez J, McLean D, et al. The RIGHT Study: A randomized placebo controlled trial of recombinant human growth hormone in frail elderly: Dose response effects on bone mass and bone turnover. *J Bone Miner Res* 1999; 14(Supl): 208.
5. Friedlander AL, Butterfield GE, Moynihan S, Grillo J, Pollack M, Holloway L, et al. One year of insulin-like growth factor I treatment does not affect bone density, body composition, or psychological measures in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1.496-1.503
6. Hodsman A, Steer BM, Watson FH. Parathyroid hormone. En: Rosen CJ, Girwacki J, Bilezikian JP, eds. *The Aging skeleton*. San Diego: Academic Press 1999; 563-578.
7. Lane NE, Sánchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone Mass Continues to Increase at the Hip After Parathyroid Hormone Treatment Is Discontinued in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Results of a Randomized Controlled Clinical Trial. *J Bone Mine Res* 2000; 15 (5): 944-951.
8. Neer RM, Arnaud CD, Zancheta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, 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 (19): 1.434-1.441.
9. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550-555.
10. Roe EB, Sánchez SD, del Puerto AG, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with human PTH 1-34 and estrogen. En: *Proceeding of the Endocrine Society*. San Diego: 1999; 59.
11. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsman AB, Kendler DL, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6): 2.129-2.134.

A. TORRIJOS ESLAVA

*Unidad Metabólica Ósea. Servicio Reumatología.
Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

NOTICIAS

OSTEOPOROSIS SECUNDARIAS

VII REUNIÓN MONOGRÁFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y METABOLISMO MINERAL (SEIOMM) Y IV CURSO NACIONAL DE LA FUNDACIÓN HISPANA DE OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS (FHOEMO)

Con el patrocinio de la International Osteoporosis Foundation (IOF)

Toledo, 3 y 4 de octubre 2002

Información: Pharmacongress
Avda de Burgos, 12
28036 Madrid