

Indicaciones y tratamiento de la osteoporosis: el futuro que nos espera

C. Mautalen y M.S. Parisi

Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

Las primeras consideraciones sobre el futuro de los tratamientos para la prevención de las fracturas por fragilidad ósea (FFO) deben referirse a una mayor precisión en la decisión de qué pacientes deben tratarse, basada fundamentalmente en la experiencia recogida a lo largo de la última década. La así llamada definición de la osteoporosis (densidad mineral ósea [DMO] por debajo de $-2,5$ desviaciones estándar [DE] respecto del promedio normal joven) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha tenido el mérito de simplificar para el médico las categorías en que puede encontrarse un paciente con disminución densitométrica de la masa ósea, pero al mismo tiempo ha inducido a frecuentes errores en el diagnóstico y a una inadecuada interpretación de cuándo un paciente debe tratarse para la prevención de FFO.

Entre los errores que inducen un diagnóstico incorrecto, al basarse únicamente en un estudio de DMO y excluirse el uso racional de la historia clínica, radiología y laboratorio bioquímico, está colocar la etiqueta de osteoporosis a pacientes con otras afecciones como el hiperparatiroidismo primario, la hipercalciuria idiopática y los trastornos nutricionales que pueden llevar a la osteopenia y/o a la osteomalacia. Debe enfatizarse que tanto en la actualidad como en el futuro no puede formularse el diagnóstico de osteoporosis sin que el paciente esté adecuadamente estudiado, especialmente desde el punto de vista del laboratorio bioquímico, para descartar todas las etiologías específicas que pueden afectar al esqueleto.

En lo referente a qué pacientes deben tratarse, los extensos estudios multicéntricos diseñados y llevados adelante por la industria farmacéutica han tenido el mérito no solamente de señalar las ventajas y desventajas del medicamento en estudio, sino también de incluir grupos poblacionales numerosos que al recibir solamente un placebo han aportado información sobre la historia natural de la enfermedad. Debe señalarse que en la mayoría de los casos no era simplemente un placebo, sino que los pacientes recibían calcio y vitamina D.

Estos estudios en pacientes que no recibían el fármaco en estudio mostraron de forma concluyente que con masas óseas similarmente disminuidas, los pacientes con una historia clínica previa de FFO tenían una posibilidad de 5 a 7 veces mayor de fracturarse que quienes no presentaban en su historia clínica previa una FFO¹. Por lo tanto, la historia clínica cuidadosa sobre fracturas previas y la radiografía lateral de la columna dorsal y lumbar para detectar posibles fracturas vertebrales asintomáticas en el pasado son elementos esenciales en el estudio e indicación de tratamiento de la osteoporosis.

Haber padecido una FFO surge como indicación indiscutible del tratamiento, independientemente de la edad que tenga el paciente en ese momento. Sin embargo, esta premisa se cumple infrecuentemente, aun en grandes centros universitarios de Estados Unidos o de Europa, y se incluye a pacientes que han presentado una fractura de cadera y que abandonan el hospital sin siquiera tener el diagnóstico y un mínimo tratamiento preventivo de futuras FFO a pesar del alto riesgo de presentarlas².

En cuanto a los pacientes que tienen una disminución de la masa ósea, pero que no han presentado FFO (y que por tanto tienen osteopenia, y desde este punto de vista debe corregirse el error de la así llamada definición de la OMS de denominar osteoporosis a lo que es solamente una osteopenia severa), la indicación terapéutica debe estar guiada por el llamado riesgo de fractura futura³, un tema arduo de definir, actualmente en avanzado estudio y esperamos que las indicaciones futuras sean relativamente simples de seguir para el médico generalista u ortopedista. También debe tenerse en cuenta que la indicación de tratamiento en estos pacientes va a estar ligada a una serie de factores, que incluyen el deseo del paciente, los factores económicos que pueden permitir o no efectuar el tratamiento y la disponibilidad y, por ende, el coste de los tratamientos eficaces para mejorar la masa ósea y prevenir fracturas en el futuro.

¿Cuáles son los tratamientos de probada eficacia para la osteoporosis y que estimamos van a seguir vigentes en los próximos años? El tema ha sido objeto de un metaanálisis reciente². Indudablemente, la última década ha confirmado en numerosos estudios la eficacia de los bisfosfonatos para disminuir la velocidad de resorción ósea, provocar moderados aumentos en la masa ósea, principalmente

Correspondencia: Dr. C. Mautalen.
Avda. Córdoba 2351, 1^{er} piso. Buenos Aires. Argentina.
Correo electrónico: drmautalen@ciudad.com.ar

Manuscrito recibido el 6-11-2003 y aceptado el 6-11-2003.

en el hueso trabecular, y disminuir, en términos generales, a la mitad el riesgo de sufrir FFO durante los períodos estudiados.

¿Qué bisfosfonatos han soportado la prueba del tiempo? Sin lugar a dudas, numerosos estudios efectuados con alendronato⁴, risedronato⁵ y en parte con pamidronato⁶ han demostrado tener las virtudes mencionadas anteriormente. En fase avanzada de investigación se encuentran el ibandronato⁷ y el zoledronato⁸.

Los mayores inconvenientes en la utilización de los bisfosfonatos orales residen en su absorción intestinal muy baja y en la necesidad de administrarlos totalmente en ayunas. Además, la indicación terapéutica de permanecer erguidos después de la administración del alendronato por vía oral y en ayunas durante alrededor de 30 min agregó una molestia adicional importante a este esquema terapéutico. En la actualidad, la eficacia comprobada de la administración de risedronato y alendronato en una toma semanal ha contribuido a la más extendida utilización de estos fármacos. Un avance importante para el futuro podría obtenerse mediante la administración de los bisfosfonatos por vía intravenosa a intervalos más prolongados (meses a un año) o mediante esquemas de administración oral, también a intervalos más prolongados que los actuales (hasta un mes). Los estrógenos han demostrado en forma concluyente su eficacia para proteger la masa ósea después de la menopausia y para prevenir las FFO. El principal inconveniente en administrarlos es la observación de un aumento en el riesgo de sufrir un cáncer de mama⁹. Estudios recientes han mostrado que las concentraciones endógenas bajas de estradiol que se observan en la menopausia tienen influencia sobre el mantenimiento de la masa ósea. Esto implica que posiblemente pueden utilizarse dosis sensiblemente más bajas que las que se utilizan actualmente, con efecto positivo sobre la masa ósea¹⁰ y, al mismo tiempo, con una posible disminución significativa de los riesgos de inducir neoplasia mamaria. Indudablemente, ésta es un área de gran interés futuro y es posible que brinde un nuevo enfoque en la utilización de estas hormonas de los pacientes con osteoporosis.

En cuanto a los SERM (modificadores selectivos de los receptores estrogénicos), se ha observado que con su administración (especialmente el raloxifeno) se mantiene o aumenta levemente la masa ósea y se observa una disminución de las fracturas vertebrales¹. Una ventaja adicional muy significativa es la reducción en un 70% del riesgo de sufrir cáncer de mama en las pacientes osteopénicas u osteoporóticas que reciben raloxifeno¹¹. Estos agentes pueden ser particularmente beneficiosos en las mujeres 2 o 3 años después de la menopausia y con 65-70 años de edad con osteopenia sin FFO, un grupo numeroso de pacientes en tratamiento. En el futuro se tendrán resultados con otros compuestos SERM, cuyos efectos será muy interesante evaluar.

La introducción de la calcitonina ha tenido el mérito indudable de despertar este campo de investigación. Su enorme utilización, sobre todo en los países de la Europa mediterránea a partir de los años ochenta, con indicaciones no siempre científicamente comprobadas, ha estimulado la investigación de las enfermedades óseas y de fármacos eficaces para su tratamiento. Sin embargo, consideramos que, en el momento actual, la calcitonina tiene indicaciones terapéuticas muy limitadas, posiblemente en los días siguientes a la producción de un aplastamiento vertebral, con el objeto de comenzar rápidamente un período de recalcificación y una disminución posible en la sintomatología dolorosa.

Estimulación de la formación ósea. Los estudios recientes sobre la administración de paratirina (PTH) en inyecciones subcutáneas diarias o en días alternos, han mostrado un sorprendente aumento de la DMO de los cuerpos vertebrales, un aumento en los índices de remodelamiento óseo y un marcado efecto preventivo sobre las fracturas vertebrales. En un corto término (aproximadamente, 18 meses), los efectos sobre la DMO y la prevención de fracturas son superiores a los obtenidos con los inhibidores de la resorción ósea¹². Por consiguiente, se trata de un significativo agregado a los medicamentos disponibles para el paciente con osteoporosis vertebral severa. En el futuro, se estudiarán otras formas de administración que permitan evitar la inyección diaria de la hormona con el objeto de facilitar la aceptación del tratamiento. Asimismo, deben delimitarse con mayor precisión sus indicaciones.

Ranelato de estroncio. La administración oral de este agente ha mostrado un aumento de la DMO (corregida para la presencia de estroncio), una aparente disminución en el riesgo de padecer nuevas fracturas vertebrales y un aumento de los marcadores de formación ósea con disminución de los marcadores de resorción^{13,14}. La utilización del ranelato de estroncio parece ser una nueva posibilidad terapéutica para el tratamiento futuro de las FFO. Estudios de fase III, actualmente en curso, aportarán información sobre su eficacia en la prevención de las FFO.

Vitamina D. Elevados porcentajes de personas mayores de 65 años tienen valores inadecuados de vitamina D en casi todo el mundo. La corrección de esta deficiencia disminuye la secreción de PTH y la velocidad de recambio óseo, y aumenta la masa ósea y la función muscular. ¿Cuáles son los valores de vitamina D adecuados para modificar el metabolismo óseo y mineral para la prevención de las fracturas? La mayoría de los estudios indican que las poblaciones añosas tienen, por lo general, valores de vitamina D inferiores a los 20 ng/ml, lo que implica un aumento en los valores de PTH y en la velocidad de remodelamiento óseo. Los valores óptimos, especialmente para los pacientes con osteopenia u osteoporosis, se encontrarían por encima

de los 35 ng/ml¹⁵. Las dosis usadas hasta el presente, de alrededor de 800 UI/día, no parecen ser eficaces para llegar a dichos valores; por el contrario, se necesitarían dosis no menores a 3.000 o 5.000 UI/día durante 3-6 meses para llegar a valores eficaces y luego administrar una dosis de mantenimiento de alrededor de 1.000 UI/día. Estudios recientes indican que la administración de esas dosis de vitamina D carecen de riesgo, por lo menos en la mayoría de los pacientes así tratados^{16,17}. Por tanto, un tema que se inicia en la investigación futura es definir las indicaciones y especialmente las dosis de vitamina D que deben recibir los pacientes con osteoporosis para estar en mejores condiciones de prevención de las FFO.

No hay nuevos elementos en la administración oral de calcio, ya sea mediante la ingesta de alimentos ricos en él o la administración de suplementos orales, excepto enfatizar que el paciente con osteoporosis debe evitar un balance de calcio negativo, para lo cual debe seguir la recomendación de una ingesta de calcio no menor a los 1.000 mg/día.

Los tratamientos combinados con 2 o más agentes terapéuticos han sido poco explorados, excepto la indicación extendida respecto a administrar los inhibidores de la resorción ósea con dosis adecuadas de calcio y vitamina D. La administración conjunta de bisfosfonatos y estrógenos parece conferir un leve efecto adicional sobre el aumento de la masa ósea¹⁸, sin que, por el momento, pueda decirse si se puede traducir en un mayor efecto preventivo de las FFO. Posiblemente, el área de mayor interés en el futuro sea la administración secuencial de agentes que estimulen la formación ósea como la PTH, seguidos por los agentes que inhiben la resorción y que conseguirían mantener el aumento de masa ósea obtenida. Estos estudios pueden ser de mucho interés en los años venideros¹⁹.

En síntesis, es difícil predecir el futuro del tratamiento clínico del paciente con osteoporosis en un campo que está siendo objeto de una muy extensa investigación básica y clínica. Por el momento parece ser que las principales líneas para el futuro serán la mejor definición del paciente a tratar, con el objeto de mejorar sustancialmente la relación coste-beneficio e incluir en los tratamientos a los pacientes que, a pesar de presentar FFO, no efectúan los estudios ni los tratamientos correspondientes para mejorar su futuro clínico. El uso juicioso de los bisfosfonatos en administraciones orales infrecuentes o en administraciones intravenosas a intervalos prolongados junto con una adecuada administración de calcio y vitamina D parecen ser las bases adecuadas para el tratamiento en los años venideros. La administración de estimuladores de la formación ósea como la PTH son una importante adición al arsenal terapéutico, especialmente en la osteoporosis vertebral severa con aplastamientos vertebrales.

Bibliografía

1. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
2. Craney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. IX: Summary of meta-analysis of therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570-8.
3. Kanis J, Black D, Cooper C, et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13:527-36.
4. Black D, Thompson D, Bauer D, Ensrud K, Musliner T, Hochberg M, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.
5. McClung M, Geusens P, Miller P, Zippel H, Bensen W, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
6. Lees B, Garland S, Walton C, Ross D, Whitehead H, Stevenson J. Role of oral pamidronate in preventing bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1996;6:480-5.
7. Delmas P, Recker R, Stakkestad J, Chesnut III, Hoiseth A, Wichselberger A, et al. Oral ibandronate significantly reduces fracture risk in postmenopausal osteoporosis when administered daily with a unique drug-free interval: results from a pivotal phase III study. *Osteoporos Int* 2002;13:S15.
8. Reid I, Brown J, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
9. Lemay A. The relevance of the women's health initiative results on combined hormone replacement therapy in clinical practice. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:711-5.
10. Cummings S, Yankov V, Ensrud K, Ettinger B, Wallace R, Johnson K, et al. Ultralow estradiol increases BMD and decreases bone turnover in older women, particularly those with undetectable estradiol: the ULTRA trial. *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl 2):S53.
11. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-97.
12. Neer R, Arnaud C, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, 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.
13. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endoc Metab* 2002;87:2060-6.
14. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin L, Colette J, Roux C. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002;13:925-31.
15. Heaney R, Dowell M, Hale C, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-6.
16. Vieth R, Chan P, MacFarlane G. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 2001;73:288-94.
17. Mastaglia S, Oliveri B, Parisi M, Cristofari A, Mautalen C. 10.000 IU of oral vitamin D per day are required to rapidly (3 months) reach adequate 25OHD in osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl 2):S55.
18. Lindsay R, Cosman F, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3076-81.
19. Rittmaster R, Bolognese M, Ettinger MP, Hauley DA, Hodman AB, Kendler DL, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2129-34.